

การศึกษาอัตราการเกิดคาร์ดิโอวาสคูล่าอิว์เน้นท์ในผู้ป่วยโรคหัวใจห้องบนสั้นพลิ้ว
และใส่ขดลวดหลอดเลือดหัวใจที่ได้รับยาต้านเกล็ดเลือดสองชนิด
หรือยาต้านการแข็งตัวของเลือดสองชนิดและยาวาร์ฟารินระหว่าง
ปีพุทธศักราช 2547 - 2556 ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์



นายชินันท์ พิระบูล

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CHULALONGKORN UNIVERSITY

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 2557
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CARDIOVASCULAR EVENTS STUDY OF DUAL ANTIPLATELET OR TRIPLE
ANTITHROMBOTIC THERAPY IN ATRIAL FIBRILLATION PATIENTS
UNDERGOING CORONARY STENTING DURING 2004 - 2013
AT KING CHULALONGKORN MEMORIAL HOSPITAL

Mr. Chanin Peerabool



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 2014
Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การศึกษาอัตราการเกิดคาร์ดิโอวาสคูล่าอีเว้นท์ในผู้ป่วยโรคหัวใจห้องบนสั่นพลิ้วและใส่ขดลวดหลอดเลือดหัวใจที่ได้รับยาต้านเกล็ดเลือดสองชนิดหรือยาต้านการแข็งตัวของเลือดสองชนิดและยาแอสไพรินระหว่างปีพุทธศักราช 2547 - 2556 ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
โดย	นายชินนทร์ พิระบูล
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	อาจารย์ นายแพทย์วรฤทธิ เลิศสุวรรณเสรี

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

.....คณบดีคณะแพทยศาสตร์
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์โสภณ นภาธร)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

.....ประธานกรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. นายแพทย์ธนินทร์ อัศววิเชียรจินดา)

.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(อาจารย์ นายแพทย์วรฤทธิ เลิศสุวรรณเสรี)

.....กรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์นภชาญ เอื้อประเสริฐ)

.....กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(นายแพทย์จิราณัติ ชลธิ์สุภชัย)

ชินินทร์ พิระบูล : การศึกษาอัตราการเกิดคาร์ดิโอวาสคูล่าอีเว้นท์ในผู้ป่วยโรคหัวใจห้องบนสั่นพลิ้วและใส่ขดลวดหลอดเลือดหัวใจที่ได้รับยาต้านเกล็ดเลือดสองชนิดหรือยาต้านการแข็งตัวของเลือดสองชนิดและยาแอสไพรินระหว่างปีพุทธศักราช 2547 - 2556 ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ (CARDIOVASCULAR EVENTS STUDY OF DUAL ANTIPLATELET OR TRIPLE ANTITHROMBOTIC THERAPY IN ATRIAL FIBRILLATION PATIENTS UNDERGOING CORONARY STENTING DURING 2004 - 2013 AT KING CHULALONGKORN MEMORIAL HOSPITAL) อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก: อ. นพ. วรฤทธิ์ เลิศสุวรรณเสรี, 56 หน้า.

ที่มาและเหตุผล: มีผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจอุดตันที่ต้องรักษาด้วยการใส่ขดลวดหลอดเลือดหัวใจที่มีภาวะหัวใจห้องบนเต้นพลิ้วร่วมจำนวนไม่น้อย ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มนี้ต้องได้รับยาละลายลิ่มเลือดและยาต้านเกล็ดเลือดร่วมกัน แต่การให้ยาสองกลุ่มนี้ร่วมกันนั้นจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกมากขึ้น แต่ในปัจจุบันยังไม่มีแนวทางการใช้ยาสองกลุ่มนี้ร่วมกันที่ชัดเจน

จุดประสงค์: เพื่อศึกษาผลรวมอัตราการเกิด death, MI, stroke, stent thrombosis และ target vessel revascularization และอัตราการเกิดเลือดออกในเวลา 1 ปีของผู้ป่วยโรคหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว ภายหลังจากการใส่ขดลวดหลอดเลือดหัวใจ ที่ได้รับยา aspirin และ clopidogrel และ/หรือ warfarin

วิธีการวิจัย: ทบทวนเวชระเบียนทั้งจากแผนกผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยในของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ที่ได้รับวินิจฉัยตาม ICD10 I48 (atrial fibrillation) และ ICD9 3606 (BMS) หรือ 3607 (DES) ในช่วงเวลา 10 ปี ตั้งแต่เดือนมกราคม 2547 ถึงเดือนธันวาคม 2556 ผลการศึกษาหลัก คือ ผลรวมอัตราการเกิด death, MI, stroke, stent thrombosis และ target vessel revascularization ของผู้ป่วยที่ได้รับยา aspirin, clopidogrel และ/หรือ warfarin ในเวลา 1 ปีภายหลังจากได้รับยา ผลการศึกษารอง คือ อัตราการเกิดเลือดออกของผู้ป่วยที่ได้รับยา aspirin, clopidogrel และ/หรือ warfarin

ผลการศึกษา: ผู้ป่วยทั้งหมด 142 คน แบ่งเป็น กลุ่มที่ได้รับยา 3 ชนิด ได้แก่ aspirin clopidogrel และ warfarin 28 คน กลุ่มที่ได้รับยา 2 ชนิด ได้แก่ aspirin และ clopidogrel 107 คน อายุเฉลี่ย 70.97 ปี เพศชาย 70% ค่าเฉลี่ย CHA2DVAS2C = 2.95 มีการใส่ขดลวดชนิด DES 69.01% เมื่อเปรียบเทียบผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มพบว่า กลุ่มที่ได้รับยา 3 ชนิด มีโรคหลอดเลือดสมองอุดตันมากกว่า (35.71 vs 13.08%, P = 0.01) ผู้ป่วยเป็น valvular AF มากกว่า (17.86% vs 6.3%, P = 0.01) และผู้ป่วยเป็น permanent AF มากกว่า (39.29% vs 19.63%, P = 0.024) ผลการศึกษาหลักของผู้ป่วยที่ได้รับยา 3 ชนิดและ 2 ชนิด เท่ากับ 21.78% และเมื่อเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยา 3 ชนิดและผู้ป่วยที่ได้รับยา 2 ชนิด พบว่าผลการศึกษาหลักไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (9.09% vs 22.78%, P value = 0.228) ส่วนอัตราการเกิดเลือดออกของผู้ป่วยที่ได้รับยา 3 ชนิดเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยา 2 ชนิดไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน (4.55% vs 5.06%, P value = 1.00) นอกจากนี้ตั้งแต่ปีพุทธศักราช 2552 มีแนวโน้มการใช้ยา 3 ชนิดร่วมกันมากขึ้น

สรุป: ผลรวมอัตราการเกิด death, MI, stroke, stent thrombosis และ target vessel revascularization และอัตราการเกิดเลือดออกของผู้ป่วยที่ได้รับยา aspirin, clopidogrel และ warfarin ในเวลา 1 ปี ไม่แตกต่างกับผู้ป่วยที่ได้รับยา aspirin และ clopidogrel แต่อย่างไรก็ดี การศึกษานี้เป็นเพียงการศึกษาแบบย้อนหลัง หากในอนาคตมีการทำการศึกษาแบบไปข้างหน้า อาจจะให้ข้อมูลในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ต่อไป

5674022030 : MAJOR MEDICINE

KEYWORDS: ANTITHROMBOTIC THERAPY / ANTITHROMBOTIC THERAPY / ANTITHROMBOTIC THERAPY

CHANIN PEERABOOL: CARDIOVASCULAR EVENTS STUDY OF DUAL ANTIPLATELET OR TRIPLE ANTIPLATELET THERAPY IN ATRIAL FIBRILLATION PATIENTS UNDERGOING CORONARY STENTING DURING 2004 - 2013 AT KING CHULALONGKORN MEMORIAL HOSPITAL. ADVISOR: VORARIT LERTSUWUNSERI, M.D., 56 pp.

Background: High numeral of atrial fibrillation patients with coronary artery disease whom require coronary stenting should receive dual antiplatelet therapy and anticoagulant. The optimal antithrombotic strategy in atrial fibrillation patients after undergoing coronary stentings is unclear.

Objectives: To determine composite endpoints of cardiovascular event and bleeding incidence of triple antithrombotic therapy (TT) and dual antiplatelet therapy (DAPT) in atrial fibrillation patients undergoing coronary stentings in 1-year-follow-up.

Methods: By used of a retrospective analysis of all coronary stentings and atrial fibrillation patients reviewed between January 2004 - December 2013. Primary outcome was composite endpoints of death, MI, stroke, stent thrombosis and target vessel revascularization. Secondary outcome was bleeding incidence.

Results: 142 patients were reviewed, 28 received TT and 107 received DAPT. Mean age was 70.97. 70% were Male. Mean CHA₂DS₂-VAS₂C = 2.95. DES was placed 69.01%. The TT group had more previous stroke (35.71 vs 13.08%, P = 0.01), more valvular AF (17.86% vs 6.3%, P = 0.01) and more permanent AF (39.29% vs 19.63%). Composite endpoints in TT and DAPT groups was 21.78%. Neither primary outcome nor secondary outcome statistically differed between TT and DAPT groups. Composite endpoints in TT and DAPT (9.09% vs 22.78%, P value = 0.228). Bleeding incidence in TT and DAPT (4.55% vs 5.06%, P value = 1.00). TT trended to increase after 2009.

Conclusion: Triple therapy was not superior compared to DAPT in reducing cardiovascular events in atrial fibrillation patients with coronary stenting. Bleeding incidence resembled in both therapy groups. However, this is retrospective study. Further prospective randomized control trial would answer the optimal antithrombotic therapy in these patient subset.



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฅ
สารบัญรูปภาพ.....	ญ
สารบัญแผนภูมิ.....	ฎ
บทที่ 1 บทนำ	1
1.1 ความสำคัญ และที่มาของปัญหาการวิจัย	1
1.2 คำถามของการวิจัย	7
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย	8
1.4 สมมติฐาน	8
1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย.....	10
1.6 วิธีการดำเนินการวิจัยโดยย่อ.....	10
1.7 ปัญหาทางจริยธรรม(Ethical).....	10
1.8 ข้อจำกัดการวิจัย.....	11
1.9 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย	11
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	12
2.1 โรคหลอดเลือดหัวใจตีบ (coronary artery disease)	12
2.2 โรคหัวใจห้องบนเต้นสั่นพรีว (atrial fibrillation)	16
บทที่ 3 วิธีการดำเนินการวิจัย	25
3.1 รูปแบบการวิจัย	25

3.2 ระเบียบการวิจัย.....	25
3.2.4 การคำนวณขนาดตัวอย่าง.....	25
3.3 เทคนิคในการสุ่มตัวอย่าง	26
3.4 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย.....	26
3.5 วิธีการดำเนินการวิจัย.....	27
3.6 การรวบรวมข้อมูล.....	27
3.7 การวิเคราะห์ข้อมูล	27
บทที่ 4 การวิเคราะห์ข้อมูล	29
4.1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้งหมด.....	30
4.2 ข้อมูลพื้นฐานผู้ป่วยกลุ่มเปรียบเทียบ	34
4.3 ผลการศึกษา	39
4.4 ปัจจัยที่มีผลต่อผลการศึกษา	43
บทที่ 5 สรุปผลการวิจัยอภิปรายผล และข้อเสนอแนะ	46
5.1 สรุปผลการวิจัย.....	46
5.2 อภิปรายผลการศึกษา	46
5.3 ข้อเสนอแนะ	49
รายการอ้างอิง	50
ภาคผนวก.....	53
ภาคผนวก ก	54
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์	56

สารบัญตาราง

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้งหมด.....	31
ตารางที่ 2 แสดงข้อมูลพื้นฐานระหว่างผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดสามชนิดและสองชนิด.....	36
ตารางที่ 3 แสดงผลการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับยา aspirin และ clopidogrel และหรือ warfarin ที่ระยะเวลา 1 ปี.....	41
ตารางที่ 4 แสดงผลการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดสามชนิดและสองชนิดที่ระยะเวลา 1 ปี.....	41
ตารางที่ 5 แสดงปัจจัยพื้นฐานต่างๆ ต่อผลรวมอัตราการเกิด death, MI, stroke, stent thrombosis และ target vessel revascularization (composite endpoints) ของผู้ป่วยทั้งหมด.....	43

สารบัญรูปภาพ

รูปภาพที่ 1 แสดงแนวทางการใช้ยา triple antithrombotic Therapy จาก ESC guideline	5
รูปภาพที่ 2 แสดงแนวทางการใช้ยา triple antithrombotic Therapy จาก ACC guideline NSTEMI 2011	6
รูปภาพที่ 3 แสดงกรอบแนวคิดการวิจัย	10
รูปภาพที่ 4 แสดงการประเมินความเสี่ยง ด้วยการตรวจต่างๆ	13
รูปภาพที่ 5 แสดงข้อบ่งชี้ในการทำ revascularization	14
รูปภาพที่ 6 แสดงแนวทางการประเมินและรักษาผู้ป่วยที่มาด้วยอาการเจ็บหน้าอก	16
รูปภาพที่ 7 แสดงชนิดของ atrial fibrillation	17
รูปภาพที่ 8 แสดง CHA2DS2-Vasc และแนวทางการให้ยา anticoagulant	18
รูปภาพที่ 9 แสดง HAS-BLED bleeding risk score	19
รูปภาพที่ 10 แนวทางการเลือกการรักษาในผู้ป่วย atrial fibrillation ชนิดต่างๆ	20
รูปภาพที่ 11 แสดงแนวทางการใช้ยาจาก WOEST trial ³	21

สารบัญแผนภูมิ

แผนภูมิที่ 1 แสดงการรวบรวมผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษา.....	29
แผนภูมิที่ 2 แสดงจำนวนผู้ป่วยที่ได้ยาสูตรแรกภายหลังการใส่ขดลวดหลอดเลือดหัวใจ	33
แผนภูมิที่ 3 แสดงจำนวนผู้ป่วยที่ได้ยาสูตรที่สองภายหลังการใส่ขดลวดหลอดเลือดหัวใจ.....	33
แผนภูมิที่ 4 แสดงจำนวนผู้ป่วยจำแนกตามสูตรยาที่ผู้ป่วยได้รับตามปีพุทธศักราช	34
แผนภูมิที่ 5 แสดงจำนวนผู้ป่วยทั้งหมดและผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดสามชนิดและสองชนิด	39
แผนภูมิที่ 6 แสดงผลการศึกษาของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดสามชนิดและสองชนิด	42
แผนภูมิที่ 7 แสดงอัตราการเกิดเลือดออกผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดสามชนิดและสองชนิด	42

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความสำคัญ และที่มาของปัญหาการวิจัย

ในปัจจุบัน ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจอุดตัน (coronary artery disease, CAD) เป็นปัญหาที่พบได้บ่อย และมีอัตราการเสียชีวิตประมาณ 12-17% ต่อปี¹ โดยผู้ป่วยหลอดเลือดหัวใจอุดตัน (CAD) ส่วนใหญ่มักได้รับการรักษาด้วยการใส่ขดลวดหลอดเลือดหัวใจ (percutaneous cardiac intervention, PCI) เพื่อป้องกันภาวะการตีบซ้ำของหลอดเลือด (restenosis) ลดโอกาสเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตาย (myocardial infarction)² ภายหลังการใส่ขดลวดหลอดเลือดหัวใจ (PCI) ผู้ป่วยต้องได้รับยาต้านเกล็ดเลือด (antiplatelet) 2 ชนิด อย่างน้อย 1-12 เดือน ขึ้นกับชนิดของขดลวดหลอดเลือดหัวใจ โดยที่ในผู้ป่วย elective coronary angiography ที่ใส่ Bare metal stent (BMS) ต้องได้รับ dual antiplatelet therapy อย่างน้อย 1 เดือน ส่วน Drug-eluting stent (DES) ต้องได้รับ dual antiplatelet therapy อย่างน้อย 6-12 เดือน แต่ในผู้ป่วยกลุ่ม acute coronary syndrome นั้น แนะนำให้ได้ dual antiplatelet อย่างน้อย 12 เดือน โดยไม่ขึ้นกับชนิด coronary stent จุดประสงค์เพื่อป้องกันภาวะ stent thrombosis และลดอัตราการตาย และหลังจากนั้น รับประทาน antiplatelet เพียงชนิดเดียว โดยกลไกการเกิด stent thrombosis นั้นเกิดจาก platelet aggregation พยาธิวิทยาของก้อนเลือดนั้นประกอบด้วย white หรือ platelet rich ที่มาจากร local endothelial injury, platelet activation and aggregation จึงจำเป็นต้องใช้ยาต้านเกล็ดเลือด (antiplatelet) เป็นยาหลักในการป้องกันภาวะนี้ และหากผู้ป่วยหยุดยาต้านเกล็ดเลือด (antiplatelet) ก่อนกำหนด จะมีโอกาสเกิด stent thrombosis ประมาณ 2.5-5 เท่า ในเวลา 6 เดือน²⁻⁵

ผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจห้องบนเต้นพลิ้ว (atrial fibrillation) พบว่าอัตราการตายเพิ่มขึ้นเป็นสองเท่าของคนปกติและโอกาสที่จะเกิดเส้นเลือดในสมองอุดตัน (stroke) เพิ่มขึ้น 2-7 เท่า¹ นอกจากนี้ อัตราการเกิดหัวใจล้มเหลว (heart failure) ในผู้ป่วยภาวะหัวใจห้องบนเต้นพลิ้วยังเพิ่มขึ้น จึงเป็นที่มาของการรักษา atrial fibrillation ด้วยการให้ยาละลายลิ่มเลือด (anticoagulant) เป็นมาตรฐานในการรักษา โดยเป้าหมายให้ระดับอยู่ที่ INR 2-3 เพื่อลดความเสี่ยงต่อภาวะเส้นเลือดในสมองอุดตัน (stroke) จาก 5% เหลือประมาณ 0.5-1 % โดยกลไกการเกิดหลอดเลือดอุดตันนั้นเกิดจาก

coagulation cascade พยาธิวิทยาของก้อนเลือดนั้นประกอบด้วย red blood cell-rich หรือ red thrombus เกิดจาก low flow state ใน left atrial appendage จึงไม่สามารถใช้ ยาต้านเกล็ดเลือด (antiplatelet) มาป้องกันการเกิดได้ แต่ปัญหาที่ตามมาคือ เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกมากขึ้น³

โดยการพิจารณาเลือกผู้ป่วย ผู้ที่ควรได้รับ anticoagulation นั้น ปัจจุบันจากแนวทางเวชปฏิบัติทั้งจากอเมริกาและยุโรป เห็นว่า ผู้ป่วยที่เป็น non-valvular atrial fibrillation ให้พิจารณาคะแนนจาก CHA₂DS₂-Vasc ได้แก่

CHA ₂ DS ₂ -VAsc score	
Risk factor	Score
Congestive heart failure/LV dysfunction	1
Hypertension	1
Age ≥ 75	2
Age 65-75	1
Diabetes	1
Stroke/TIA/thrombo-embolism	2
Vascular disease	1
Sex category (female)	1

หากผลรวม เท่ากับ 0 คะแนน แนะนำให้ทาน aspirin หากผลรวม เท่ากับ 1 สามารถให้ anticoagulant หรือ aspirin แต่ถ้าคะแนนรวมเกิน 2 คะแนน แนะนำให้ทาน anticoagulant โดยถ้าคะแนนรวมได้ 2 อัตราการเกิด stroke เท่ากับ 2.2% ต่อปี

ในทางตรงกันข้าม ก็ต้องพิจารณาถึงความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกเช่นกัน โดยแนะนำให้ใช้ คะแนนจาก HAS-BLED ได้แก่

HAS-BLED bleeding risk score	
Hypertension (SBP > 160 mmHg)	1
Abnormal renal (Cr > 2.2 mg/dL) and liver function (chronic liver disease or significant hepatic derangement เช่น TB > 2UNL asso. with AST/ALT/ALP > 3UNL)	1-2
Stroke	1
Bleeding (Hx bleeding, predisposing to bleeding เช่น bleeding diathesis, anemia)	1
Labile INRs (unstable/high INR, poor time therapeutic range < 60%)	1
Elderly (age > 65 yrs)	1
Drugs (antiplatelet, NASIDs) or alcoholic abuse	1-2

หากคะแนนรวม ตั้งแต่ 3 ขึ้นไป ถือเป็นกลุ่มความเสี่ยงสูงที่จะเกิดเลือดออก ควรพิจารณาอย่างถี่ถ้วนก่อนให้ยา แต่ไม่ใช่ข้อห้ามในการให้ยา

ผู้โรคหลอดเลือดหัวใจอุดตันที่มีภาวะหัวใจห้องบนเต้นพลิ้ว (atrial fibrillation) ร่วมด้วย มีประมาณ 10-15% แต่ต้องได้รับการรักษาด้วยการทำการรักษาด้วยการใส่ขดลวดหลอดเลือดหัวใจ (PCI) และต้องได้รับยาต้านเกล็ดเลือด (antiplatelet) 2 ชนิด ร่วมกับยาละลายลิ่มเลือด (anticoagulant) ร่วมกัน ประมาณ 5%³⁻⁵ โดยการทานยา 3 ชนิดร่วมกัน (triple antithrombotic therapy) ถือเป็น การเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกอย่างมาก แต่หากหยุด anticoagulant ก็เพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะเส้นเลือดในสมองอุดตัน (ischemic stroke) แต่หากหยุดยาต้านเกล็ดเลือด (antiplatelet) ก็เพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะ stent thrombosis และอัตราการตายเพิ่มขึ้น³⁻⁵

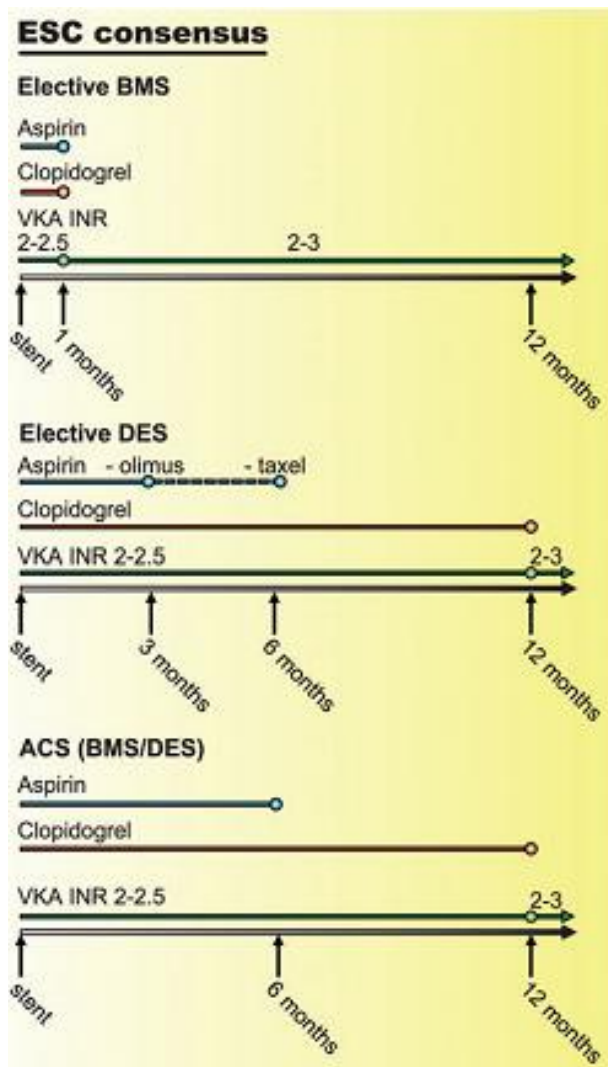
แนวทางเวชปฏิบัติ (guideline) แนะนำการรักษาผู้ป่วยของทั้งสองภาวะนี้ ยังเป็น dilemma The American College of Non ST-Elevation Myocardial Infarction 2011 แบ่งผู้ป่วยเป็นสองกลุ่ม คือกลุ่มที่ได้ BMS แนะนำให้ได้รับ dual antiplatelet อย่างน้อย 1 เดือน หรือถึง 1 ปี และกลุ่มที่สองคือ กลุ่มที่ได้ DES แนะนำให้ได้รับ dual antiplatelet อย่างน้อย 1 ปี เป็นระดับความน่าเชื่อถือ I, Level of evidence (LOE) B โดยถ้าผู้ป่วยมีข้อบ่งชี้ที่ต้องได้รับ anticoagulant

สามารถให้ร่วมกันได้ คำแนะนำในการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดสามชนิด (triple antithrombotic therapy) เป็นระดับความน่าเชื่อถือ IIB, Level of evidence (LOE) B⁶ The American College of Non ST-Elevation Myocardial Infarction 2012 ได้ให้คำแนะนำเพิ่มเติม โดยเป้าหมายให้ระดับอยู่ที่ INR 2-2.5 เป็นระดับความน่าเชื่อถือ IIB, Level of evidence (LOE) B⁶ AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation 2014 ให้คำแนะนำในการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดสามชนิด (triple antithrombotic therapy) เป็นระดับความน่าเชื่อถือ IIB, LOE C⁷

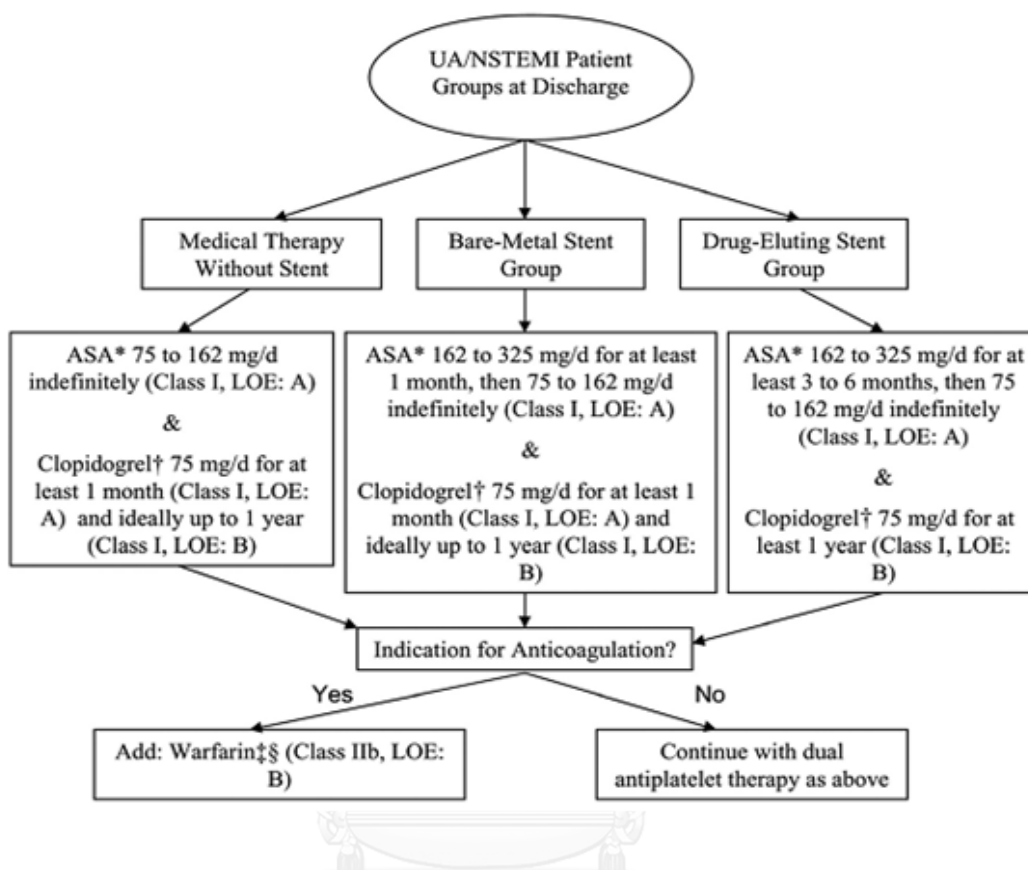
ส่วน guideline ของทางยุโรป ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation 2010⁸ ได้ให้คำแนะนำ แบ่งผู้ป่วยเป็นสองกลุ่ม คือ กลุ่ม elective case ถ้าได้รับการใส่ BMS แนะนำให้ triple antithrombotic therapy 1 เดือน หลังจากนั้นให้ clopidogrel ร่วมกับ warfarin ต่อจนครบ 12 เดือน ส่วนกลุ่มที่ได้รับการใส่ DES แนะนำให้ triple antithrombotic therapy 3-6 เดือน หลังจากนั้นให้ clopidogrel ร่วมกับ warfarin ต่อจนครบ 12 เดือน ในกลุ่มที่ 2 กลุ่ม acute coronary syndrome แนะนำให้ใช้แต่ BMS และให้ triple antithrombotic therapy 6 เดือน หลังจากนั้นให้ clopidogrel ร่วมกับ warfarin ต่อจนครบ 12 เดือน และภายหลัง 1 ปี แนะนำให้ทาน anticoagulant เพียงอย่างเดียวไปตลอด แต่ไม่ได้ให้ระดับความเชื่อถือไว้

ESC Guidelines for the management of NSTEMI 2011⁹, ESC Guidelines for the management of STEMI 2013¹⁰ แนะนำเพียงสามารถให้ triple antithrombotic therapy ได้ แต่เน้นให้ระยะเวลาสั้นที่สุด โดยทุก guideline แนะนำให้รับประทาน aspirin ขนาดน้อยกว่า 100 mg/day และให้รักษาระดับ INR ประมาณ 2-2.5 แทนที่จะเป็น 2-3 เพื่อลดโอกาสภาวะเลือดออก และภายหลัง 1 ปีแนะนำให้ทาน anticoagulant เพียงอย่างเดียวไปตลอด⁶⁻¹⁰

รูปภาพที่ 1 แสดงแนวทางการใช้ยา triple antithrombotic Therapy จาก ESC guideline



รูปภาพที่ 2 แสดงแนวทางการใช้ยา triple antithrombotic Therapy จาก ACC guideline NSTEMI 2011



อีกประเด็นหนึ่ง ในผู้ป่วยเอเชียที่ได้รับยา warfarin มีอัตราการเกิดเลือดออกในสมอง (intracerebral hemorrhage) ได้สูงกว่าคนผิวขาว ประมาณ 4 เท่า¹¹ จึงเป็นที่พึงระวังในการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดสามชนิด (triple antithrombotic therapy) ในคนเอเชียมากกว่าเชื้อชาติอื่น

จึงเป็นที่มาของการศึกษา ในผู้ป่วยที่ได้ใส่ขดลวดหลอดเลือดหัวใจ และมีโรคหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว (atrial fibrillation) ที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดสามชนิด (triple antithrombotic therapy) และได้ยาด้านเกล็ดเลือดสองชนิด (dual antiplatelet therapy) มีผลรวมอัตราการเกิด death, MI, stroke, stent thrombosis และ target vessel revascularization เท่าไร มีอัตราการเกิดเลือดออกเท่าไร

1.2 คำถามของการวิจัย

คำถามหลัก (primary research question)

ผลรวมอัตราการเกิด death, MI, stroke, stent thrombosis และ target vessel revascularization ในเวลา 1 ปีของผู้ป่วยโรคหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว ภายหลังจากใส่ขดลวดหลอดเลือดหัวใจ ที่ได้รับยา aspirin , clopidogrel และ/หรือ warfarin ไม่เท่ากับ 21% ใช่หรือไม่

คำถามรอง (secondary research question)

○ ผลรวมอัตราการเกิด death, MI, stroke, stent thrombosis และ target vessel revascularization ในเวลา 1 ปีของผู้ป่วยโรคหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว ภายหลังจากใส่ขดลวดหลอดเลือดหัวใจ ที่ได้รับยา aspirin, clopidogrel และ warfarin คือเท่าไร

○ ผลรวมอัตราการเกิด death, MI, stroke, stent thrombosis และ target vessel revascularization ในเวลา 1 ปีของผู้ป่วยโรคหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว ภายหลังจากใส่ขดลวดหลอดเลือดหัวใจ ที่ได้รับยา aspirin และ clopidogrel คือเท่าไร

○ ผลรวมอัตราการเกิด death, MI, stroke, stent thrombosis และ target vessel revascularization ในเวลา 1 ปีของผู้ป่วยโรคหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว ภายหลังจากใส่ขดลวดหลอดเลือดหัวใจ ที่ได้รับยา aspirin และ warfarin คือเท่าไร

○ ผลรวมอัตราการเกิด death, MI, stroke, stent thrombosis และ target vessel revascularization ในเวลา 1 ปีของผู้ป่วยโรคหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว ภายหลังจากใส่ขดลวดหลอดเลือดหัวใจ ที่ได้รับยา clopidogrel และ warfarin คือเท่าไร

○ อัตราการเกิดเลือดออก ในเวลา 1 ปี ของผู้ป่วยโรคหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว ภายหลังจากใส่ขดลวดหลอดเลือดหัวใจ ที่ได้รับยา aspirin, clopidogrel และ warfarin คือเท่าไร

○ อัตราการเกิดเลือดออก ในเวลา 1 ปี ของผู้ป่วยโรคหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว ภายหลังจากใส่ขดลวดหลอดเลือดหัวใจ ที่ได้รับยา aspirin และ clopidogrel คือเท่าไร

○ อัตราการเกิดเลือดออก ในเวลา 1 ปี ของผู้ป่วยโรคหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว ภายหลังจากใส่ขดลวดหลอดเลือดหัวใจ ที่ได้รับยา aspirin และ warfarin คือเท่าไร

○ อัตราการเกิดเลือดออก ในเวลา 1 ปี ของผู้ป่วยโรคหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว ภายหลังจากใส่ขดลวดหลอดเลือดหัวใจ ที่ได้รับยา clopidogrel และ warfarin คือเท่าไร

○ อัตราการเกิดเลือดออก ในเวลา 1 ปี ของผู้ป่วยโรคหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว ภายหลังจากใส่ขดลวดหลอดเลือดหัวใจ ที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดสามชนิด สูงกว่าผู้ป่วยที่รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดสองชนิดหรือไม่

- ปัจจัยอะไรบ้างที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออก ในเวลา 1 ปี ของผู้ป่วยโรคหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว ภายหลังจากใส่ขดลวดหลอดเลือดหัวใจ ที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดสามชนิด

1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

- ศึกษาผลรวมอัตราการเกิด death, MI, stroke, stent thrombosis และ target vessel revascularization และอัตราการเกิดเลือดออก ในเวลา 1 ปี ของผู้ป่วยโรคหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว ภายหลังจากใส่ขดลวดหลอดเลือดหัวใจ ที่ได้รับยา aspirin , clopidogrel และ/หรือ warfarin
- ศึกษาผลรวมอัตราการเกิด death, MI, stroke, stent thrombosis และ target vessel revascularization และอัตราการเกิดเลือดออก ในเวลา 1 ปี ของผู้ป่วยโรคหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว ภายหลังจากใส่ขดลวดหลอดเลือดหัวใจ ที่ได้รับยา aspirin และ clopidogrel
- ศึกษาผลรวมอัตราการเกิด death, MI, stroke, stent thrombosis และ target vessel revascularization และอัตราการเกิดเลือดออก ในเวลา 1 ปี ของผู้ป่วยโรคหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว ภายหลังจากใส่ขดลวดหลอดเลือดหัวใจ ที่ได้รับยา aspirin และ warfarin
- ศึกษาผลรวมอัตราการเกิด death, MI, stroke, stent thrombosis และ target vessel revascularization และอัตราการเกิดเลือดออก ในเวลา 1 ปี ของผู้ป่วยโรคหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว ภายหลังจากใส่ขดลวดหลอดเลือดหัวใจ ที่ได้รับยา clopidogrel และ warfarin
- เปรียบเทียบอัตราการเกิดเลือดออก ในเวลา 1 ปี ของผู้ป่วยโรคหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว ภายหลังจากใส่ขดลวดหลอดเลือดหัวใจ ระหว่างผู้ป่วยที่ได้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดสามชนิดกับผู้ป่วยที่ได้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดสองชนิด
- ปัจจัยอะไรบ้างที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออก ในเวลา 1 ปี ของผู้ป่วยโรคหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว ภายหลังจากใส่ขดลวดหลอดเลือดหัวใจ ที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดสามชนิด
- แนวทางการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยโรคหัวใจที่มีโรคหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว ภายหลังจากใส่ขดลวดหลอดเลือด ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

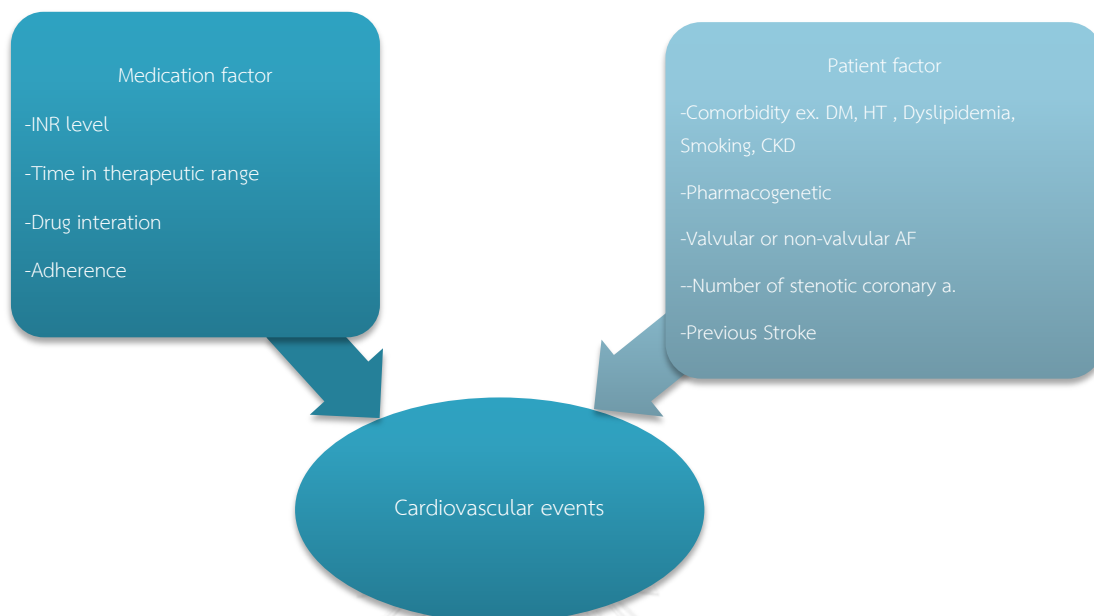
1.4 สมมติฐาน

- ผลรวมอัตราการเกิด death, MI, stroke, stent thrombosis และ target vessel revascularization ในเวลา 1 ปีของผู้ป่วยโรคหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว ภายหลังจากใส่ขดลวดหลอดเลือดหัวใจ ที่ได้รับยา aspirin , clopidogrel และ/หรือ warfarin ไม่เท่ากับ 21% ใช่หรือไม่

- ผลรวมอัตราการเกิด death, MI, stroke, stent thrombosis และ target vessel revascularization ในเวลา 1 ปีของผู้ป่วยโรคหัวใจห้องบนสันปลิว ภายหลังจากการใส่ขดลวดหลอดเลือดหัวใจ ที่ได้รับยา aspirin , clopidogrel และ warfarin ไม่เท่ากับ 17.6% ใช่หรือไม่
- ผลรวมอัตราการเกิด death, MI, stroke, stent thrombosis และ target vessel revascularization ในเวลา 1 ปีของผู้ป่วยโรคหัวใจห้องบนสันปลิว ภายหลังจากการใส่ขดลวดหลอดเลือดหัวใจ ที่ได้รับยา aspirin และ clopidogrel มากกว่า 26.3%
- ผลรวมอัตราการเกิด death, MI, stroke, stent thrombosis และ target vessel revascularization ในเวลา 1 ปีของผู้ป่วยโรคหัวใจห้องบนสันปลิว ภายหลังจากการใส่ขดลวดหลอดเลือดหัวใจ ที่ได้รับยา aspirin และ warfarin มากกว่า 19.4%
- ผลรวมอัตราการเกิด death, MI, stroke, stent thrombosis และ target vessel revascularization ในเวลา 1 ปีของผู้ป่วยโรคหัวใจห้องบนสันปลิว ภายหลังจากการใส่ขดลวดหลอดเลือดหัวใจ ที่ได้รับยา clopidogrel และ warfarin มากกว่า 11.1%
- อัตราการเกิดเลือดออก ในเวลา 1 ปี ของผู้ป่วยโรคหัวใจห้องบนสันปลิว ภายหลังจากการใส่ขดลวดหลอดเลือดหัวใจ ที่ได้รับยา aspirin และ clopidogrel และ warfarin มากกว่า 44.4%
- อัตราการเกิดเลือดออก ในเวลา 1 ปี ของผู้ป่วยโรคหัวใจห้องบนสันปลิว ภายหลังจากการใส่ขดลวดหลอดเลือดหัวใจ ที่ได้รับยา aspirin และ clopidogrel มากกว่า 9.1%
- อัตราการเกิดเลือดออก ในเวลา 1 ปี ของผู้ป่วยโรคหัวใจห้องบนสันปลิว ภายหลังจากการใส่ขดลวดหลอดเลือดหัวใจ ที่ได้รับยา aspirin และ warfarin มากกว่า 9.9%
- อัตราการเกิดเลือดออก ในเวลา 1 ปี ของผู้ป่วยโรคหัวใจห้องบนสันปลิว ภายหลังจากการใส่ขดลวดหลอดเลือดหัวใจ ที่ได้รับยา clopidogrel และ warfarin มากกว่า 19.4%
- อัตราการเกิดเลือดออก ของผู้ป่วยโรคหัวใจห้องบนสันปลิว ภายหลังจากการใส่ขดลวดหลอดเลือดหัวใจ ที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดสามชนิด สูงกว่าผู้ป่วยที่รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดสองชนิด 1.5 เท่า
- ปัจจัยที่น่าจะมีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออก ในผู้ป่วยโรคหัวใจห้องบนสันปลิว ภายหลังจากการใส่ขดลวดหลอดเลือดหัวใจ ที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดสามชนิด เช่น อายุ เพศ underlying disease INR level Time in therapeutic range เป็นต้น

1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย

รูปภาพที่ 3 แสดงกรอบแนวคิดการวิจัย



1.6 วิธีการดำเนินการวิจัยโดยย่อ

รูปแบบการวิจัยแบบเชิงพรรณนา (descriptive study) รวบรวมข้อมูลจากการทบทวนเวชระเบียนทั้งจากแผนกผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยในของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ในช่วงเวลา 10 ปี ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2545 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม 2556 โดยใช้ electronic database ในการค้นหาผู้ป่วย โดยวิธีการค้นหาคือใช้ ICD10 I48 (atrial fibrillation) และ ICD9 3606 (BMS) หรือ 3607 (DES) ใช้ผู้ป่วยทุกคนในการทำการศึกษ เก็บข้อมูลพื้นฐานผู้ป่วย ค่าผลเลือดทางห้องปฏิบัติการ และผลการรักษาหลักคือ ผลรวมอัตราการเกิด death, MI, stroke, stent thrombosis และ target vessel revascularization ของผู้ป่วยที่ได้รับยา aspirin, clopidogrel และ/หรือ warfarin ในเวลา 1 ปีภายหลังได้รับยา

1.7 ปัญหาทางจริยธรรม(Ethical

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาย้อนหลัง โดยทำการทบทวนเวชระเบียน เก็บข้อมูลผู้ป่วยเป็นความลับ ไม่มีการระบุตัวบุคคล ไม่มีการเปิดเผยข้อมูลของผู้ป่วย และรายงานผลเป็นภาพรวม

1.8 ข้อจำกัดการวิจัย

จำนวนผู้ป่วยมีจำนวนน้อย อาจทำให้ค่าความแตกต่างของสองกลุ่ม คลาดเคลื่อนได้ อาจมี selection bias ในการให้ยาผู้ป่วยแต่ละคน ทำให้ baseline characteristic ข้อมูล แต่ละกลุ่ม แตกต่างกัน อาจได้รับข้อมูลไม่ครบถ้วนจากการเก็บข้อมูลจากแฟ้มประวัติ และการศึกษานี้เป็น single center study อาจทำให้ข้อมูลผู้ป่วยมีความกระจายตัวน้อย

1.9 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย

เพื่อเป็นข้อมูลช่วยประกอบการเลือกแนวทางการให้ยาในผู้ป่วยที่ได้รับการใส่ขดลวดหลอดเลือดหัวใจที่มีโรคหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว และเป็นข้อมูลเบื้องต้น เพื่อไปทำการศึกษาแบบไปข้างหน้าต่อไป (cohort study)



บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

2.1 โรคหลอดเลือดหัวใจตีบ (coronary artery disease)

ปัจจุบันเราแบ่งเป็น 2 กลุ่มใหญ่ ตามกลไกการเกิดโรค (pathophysiology) ได้แก่ stable coronary disease และ acute coronary syndrome ซึ่งแนวทางการรักษามีความแตกต่างกันในเรื่องความเร่งด่วนในการ revascularization

2.1.1 Stable coronary artery disease

Angina pectoris คือ อาการแน่นหน้าอก โดยมักจะร้าวไปบริเวณขากรรไกรบริเวณไหล่หรือแขนซ้าย อาจมีอาการหายใจลำบาก วิงเวียนศีรษะ และเหงื่อแตกใจสั่น ร่วมด้วย อาการมักเป็น ชณะออกแรงและอาการจะทุเลาเมื่อพัก

กลไกการเกิดโรค เกิดจากภาวะหัวใจขาดเลือด (Myocardial Ischemia) ซึ่งมีกลไกหลัก 2 ประการ คือ

1. กล้ามเนื้อหัวใจต้องออกซิเจนเพิ่มขึ้น (increase myocardial oxygen demand) พบในช่วงที่มีการเพิ่มขึ้นของอัตราการเต้น (heart rate) และความดันเลือด (blood pressure) เช่น ขณะออกแรง

2. การลดลงของเลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจ (decrease myocardial oxygen supply) ซึ่งมักจะเป็นผลมาจากการตีบตันของหลอดเลือด จากการสะสมของตะกรันไขมันที่ผนังหลอดเลือด (atherosclerotic plaque) ในภาวะที่มีหลอดเลือดหัวใจตีบ (>50% luminal stenosis) ปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจจะยังเพียงพอในระหว่างพัก แต่เมื่อมีการออกแรงทำให้เลือดไปเลี้ยงไม่พอจึงทำให้เกิดอาการแน่นหน้าอก

การวินิจฉัย อาศัย ประวัติ ตรวจร่างกาย คลื่นไฟฟ้าหัวใจ การทำ stress test ได้แก่ exercise stress ECG ischemia imaging หรือ coronary CTA และ coronary angiogram

การประเมินความเสี่ยง (risk stratification) ในการประเมินผู้ป่วย stable coronary artery disease แบ่งความเสี่ยงเป็นกลุ่ม low, intermediate และ high risk ตามอัตราการเกิดรูปภาพที่ 4 แสดงการประเมินความเสี่ยง ด้วยการตรวจต่างๆ

Table 17 Definitions of risk for various test modalities^a

Exercise stress ECG ^b	High risk Intermediate risk Low risk	CV mortality >3%/year. CV mortality between 1 and 3%/year. CV mortality <1%/year.
Ischaemia imaging	High risk Intermediate risk Low risk	Area of ischaemia >10% (>10% for SPECT; limited quantitative data for CMR – probably ≥2/16 segments with new perfusion defects or ≥3 dobutamine-induced dysfunctional segments; ≥ 3 segments of LV by stress echo). Area of ischaemia between 1 to 10% or any ischaemia less than high risk by CMR or stress echo. No ischaemia.
Coronary CTA ^c	High risk Intermediate risk Low risk	Significant lesions of high risk category (three-vessel disease with proximal stenoses, LM, and proximal anterior descending CAD). Significant lesion(s) in large and proximal coronary artery(ies) but not high risk category. Normal coronary artery or plaques only.

การรักษา จุดประสงค์คือ ลดอาการเจ็บหน้าอก และลดโอกาสเกิด acute coronary syndrome เพื่อลดอัตราการตาย การรักษา chronic stable angina มี 2 ทางเลือกคือ

1. Medical therapy ได้แก่ การรักษาด้วยยากกลุ่ม anti-anginal drug ร่วมกับยาลดความเสี่ยงในการเกิด acute coronary syndrome และอัตราการตาย ได้แก่ antiplatelet และ statin
2. Revascularization ได้แก่ การทำ percutaneous coronary intervention หรือ coronary artery bypass graft

โดยไม่ว่ารักษาแนวทางใด ก็ต้องทำร่วมกับการปรับเปลี่ยนพฤติกรรม (life style modification) และควบคุมปัจจัยเสี่ยงร่วมด้วย ได้แก่ เบาหวาน ไขมันโลหิตสูง ความดันโลหิตสูง การสูบบุหรี่ การออกกำลังกาย เป็นต้น

ข้อบ่งชี้โดยทั่วไปสำหรับการทำ Cardiac Catheterization & Angiography ได้แก่

1. มีอาการเจ็บแน่นหน้าอก แม้ได้รับการรักษาด้วยยาอย่างเต็มที่แล้ว
2. risk stratification เป็นกลุ่ม high risk และ intermediate risk ในบางราย

รูปภาพที่ 5 แสดงข้อบ่งชี้ในการทำ revascularization

Table 32 Use of stable coronary artery disease patients on optical medical therapy (adapted from ESC/EACTS 2010 Guidelines)¹⁷²

Indication ^a	To improve prognosis:		To improve symptoms persistent on OMT:		Ref. ^f
	Class ^d	Level ^e	Class ^d	Level ^e	
A Heart Team approach to revascularization is recommended in patients with unprotected left main, 2–3 vessel disease, diabetes or comorbidities.	I	C	I	C	266, 426–428
Left main >50% diameter stenosis ^b .	I	A	I	A	172
Any proximal LAD >50% diameter stenosis ^b .	I	A	I	A	172
2–3 vessel disease with impaired LV function / CHF.	I	B	IIa	B	172
Single remaining vessel (>50% diameter stenosis ^b).	I	C	I	A	172
Proven large area of ischaemia (>10% LV ^c)	I	B	I	B	172
Any significant stenosis with limiting symptoms or symptoms non responsive/intolerant to OMT.	NA	NA	I	A	172
Dyspnoea/cardiac heart failure with >10% ischaemia/viability ^c supplied by stenosis >50%.	IIb	B ^{429, 430}	IIa	B	172
No limiting symptoms with OMT in vessel other than left main or proximal LAD or single remaining vessel or vessel subtending area of ischaemia <10% of myocardium or with FFR ≥0.80.	III	A	III	C	23, 25, 172, 400

หากผู้ป่วยได้รับการทำ PCI with stent ผู้ป่วยต้องได้รับ dual antiplatelet ขึ้นกับชนิดของ coronary stent หากเป็น bare metal stent ต้องได้รับ DAPT 1 เดือน ส่วน drug-eluting stent ต้องได้รับ DAPT 6-12 เดือน และหากผู้ป่วยต้องได้รับ anticoagulant ร่วมด้วย อาจจะลดเวลา DAPT 1-3 เดือน

2.1.2 Acute coronary syndrome

ผู้ป่วยที่มีอาการของกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด แบ่งออกเป็น 3 กลุ่มได้แก่ unstable angina (UA), non-ST elevation myocardial infarction (NSTEMI) หรือ acute ST-elevation myocardial infarction (STEMI) โดยกลไกการเกิดโรคในแต่ละกลุ่ม มีความคล้ายคลึงกัน คือ ในกลุ่ม unstable angina และ NSTEMI มักจะเกิดจากหลอดเลือดหัวใจ มีการตีบตันบางส่วนอย่างเฉียบพลัน จากลิ้มเลือดร่วมกับตะกรันไขมัน ทำให้เกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดบางส่วน ส่วน acute ST-elevation myocardial infarction (STEMI) มักจะเกิดจาก หลอดเลือดหัวใจตีบตันทั้งหมดอย่างเฉียบพลัน โดยวัตถุประสงค์ในการรักษา คือ ทำให้หลอดเลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจดีขึ้น (reperfusion therapy)

อาการของ unstable angina ได้แก่

1. angina at rest คือ อาการเจ็บหน้าอกที่เกิดขึ้นขณะพัก
2. new-onset severe angina คืออาการเจ็บหน้าอกแบบangina ครั้งแรกที่เกิดขึ้นใหม่ ภายในเวลาไม่เกิน 2 เดือน โดยมีระดับความรุนแรงของการเจ็บหน้าอกอย่างน้อย เทียบเท่ากับ Canadian Cardiovascular Society (CCS) class III
3. crescendo angina คืออาการเจ็บหน้าอกแบบangina ภายในเวลา 2 เดือน ที่มีอาการกำเริบมากขึ้นทั้งในแง่ความรุนแรง ความถี่และระยะเวลาของการแน่น หรืออาการเจ็บหน้าอกถูกกระตุ้นให้เกิดได้ง่ายกว่าเดิม โดยที่ระดับความรุนแรงของการเจ็บหน้าอกอย่างน้อย CCS class III

ส่วนกลุ่ม NSTEMI หรือ STEMI ผู้ป่วยมักมีอาการ angina นานกว่า 20 นาที การวินิจฉัยได้แก่

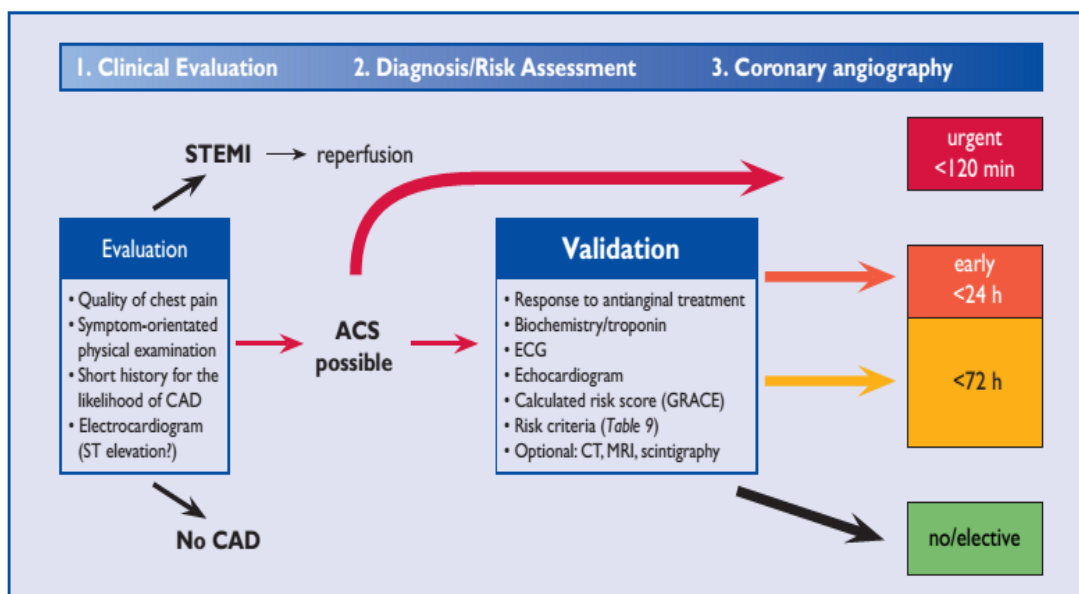
1. อาการเจ็บหน้าอก (angina)
2. การตรวจ cardiac biomarker เช่น creatinine kinase-MB(CK-MB) และ cardiac troponin
3. การตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ จะพบ ST-segment depression 1 mV ขึ้นไป หรือ T-wave inversion หรือ ST segment elevation ร่วมกับมี reciprocal change การประเมินความเสี่ยง (risk stratification)

การประเมินความเสี่ยง ช่วยพิจารณาแนวทางการรักษาผู้ป่วยในแต่ละราย และช่วยทำนายพยากรณ์โรค ปัจจุบัน มี risk score นิยมใช้ คือ TIMI risks score และ GRACE risk score ในกลุ่มที่เป็น high risk และ intermediate risk แนะนำให้ early invasive strategy ส่วนกลุ่ม low risk ควรพิจารณาทำ non-invasive test ก่อน

การรักษา กลุ่มผู้ป่วย acute coronary syndrome ประกอบด้วย การให้ยาต้านเกล็ดเลือด ยาละลายลิ่มเลือด anti-anginal drug เป็นต้น โดยในผู้ป่วย acute coronary syndrome แนะนำให้ได้รับ dual antiplatelet อย่างน้อย 1 ปีทุกราย โดยไม่ขึ้นกับการทำ PCI หรือ ชนิดของ stent ที่ใส่ ส่วนกลุ่ม acute ST-elevation MI ให้การรักษาโดยการ reperfusion therapy ในผู้ป่วยที่มีอาการภายใน 12 ชั่วโมง และแนะนำให้รับ dual antiplatelet อย่างน้อย 1 ปี เช่นกัน ในผู้ป่วยที่มีความจำเป็นต้องได้รับ anticoagulant ร่วมด้วย เช่น atrial fibrillation mechanical heart valve

หรือ LV thrombus ผู้ป่วยกลุ่มนี้ จะมีโอกาสเกิดภาวะเลือดออกมากขึ้น จึงควรรับประทานยาทั้งสองกลุ่มร่วมกันสั้นที่สุด

รูปภาพที่ 6 แสดงแนวทางการประเมินและรักษาผู้ป่วยที่มาด้วยอาการเจ็บหน้าอก



2.2 โรคหัวใจห้องบนเต้นสั่นพริ้ว (atrial fibrillation)

คือ ภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะ ชนิดที่พบบ่อยที่สุด พบได้ประมาณ 1-2 % ในประชากรทั่วไป และเป็นสาเหตุของโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน โดยเพิ่มความเสี่ยงประมาณ 5-7 เท่า เพิ่มอัตราการตายเป็น 2 เท่า เพิ่มความเสี่ยงในการนอนโรงพยาบาล และอาจมีผลต่อคุณภาพชีวิต และการทำงานของหัวใจห้องล่างซ้าย เมื่อเปรียบเทียบกับคนปกติ

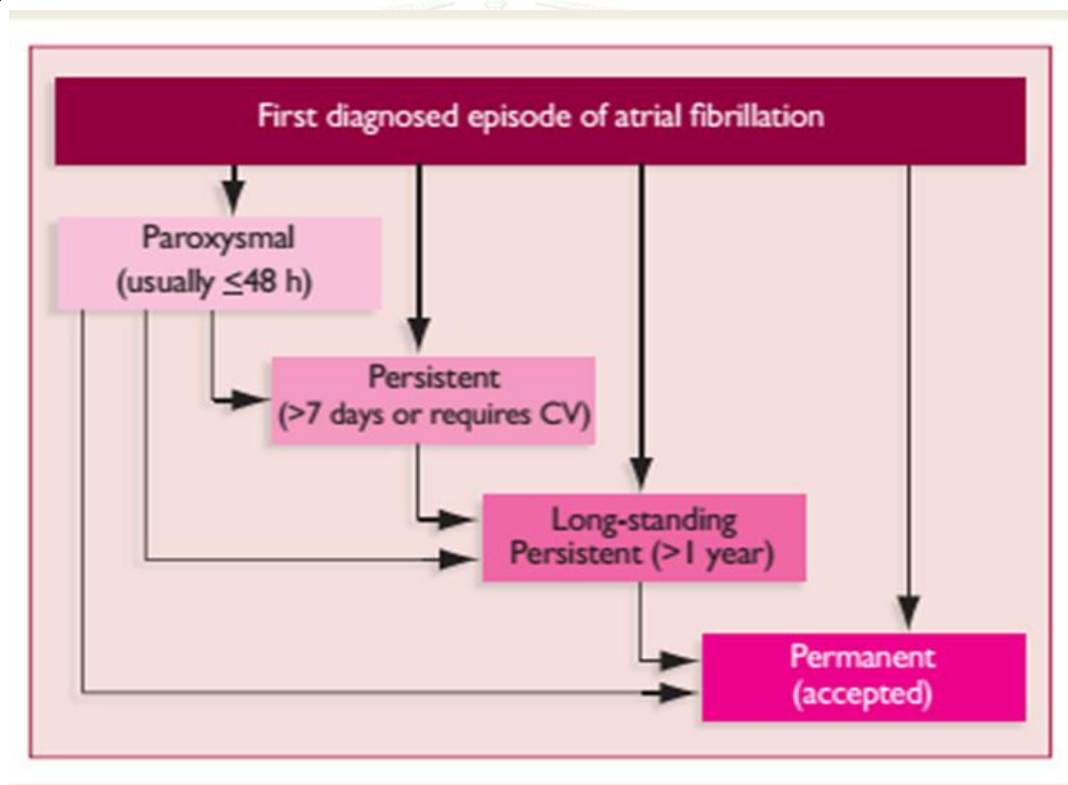
กลไกการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน เกิดจากภาวะ atrial stunning ทำให้เกิด blood stasis ใน Left atrial appendage เป็นที่มาของ clot formation

การวินิจฉัย โดย คลื่นไฟฟ้าหัวใจ มีลักษณะ irregular R-R interval ไม่เห็น P wave และอาจเห็น atrial activity rate มากกว่า 350 ครั้ง หรือเรียกว่า fibrillation wave

การแบ่งชนิดของ atrial fibrillation แบ่งได้หลายแบบ แบบแรกคือ แบ่งตาม structural valvular heart disease ได้แก่ valvular atrial fibrillation และ non-valvular fibrillation ส่วนการแบ่งอีกแบบคือ ตามเวลาในการวินิจฉัย เป็น 5 กลุ่ม

1. First diagnosed AF คือ ผู้ป่วยที่สามารถตรวจพบได้เป็นครั้งแรก
2. Paroxysmal AF คือ AF ที่สามารถหายได้เอง ภายใน 7 วัน แต่ส่วนใหญ่มักจะหายได้เองใน 48 ชั่วโมง
3. Persistent AF คือ AF ที่เป็นอยู่นานมากกว่า 7 วัน และสามารถหายได้ด้วยการรักษาด้วยยาหรือการทำ cardioversion
4. Long-standing persistent AF คือ AF ที่เป็นมากกว่า 1 ปี แต่ยังไม่แผนการรักษาด้วย rhythm control
5. Permanent AF คือ AF ที่แพทย์และผู้ป่วย มีแผนการรักษาร่วมกัน เลือกแบบ rate control

รูปภาพที่ 7 แสดงชนิดของ atrial fibrillation



แนวทางการรักษา คือ วัตถุประสงค์การรักษา ลดอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อน เช่น โรค

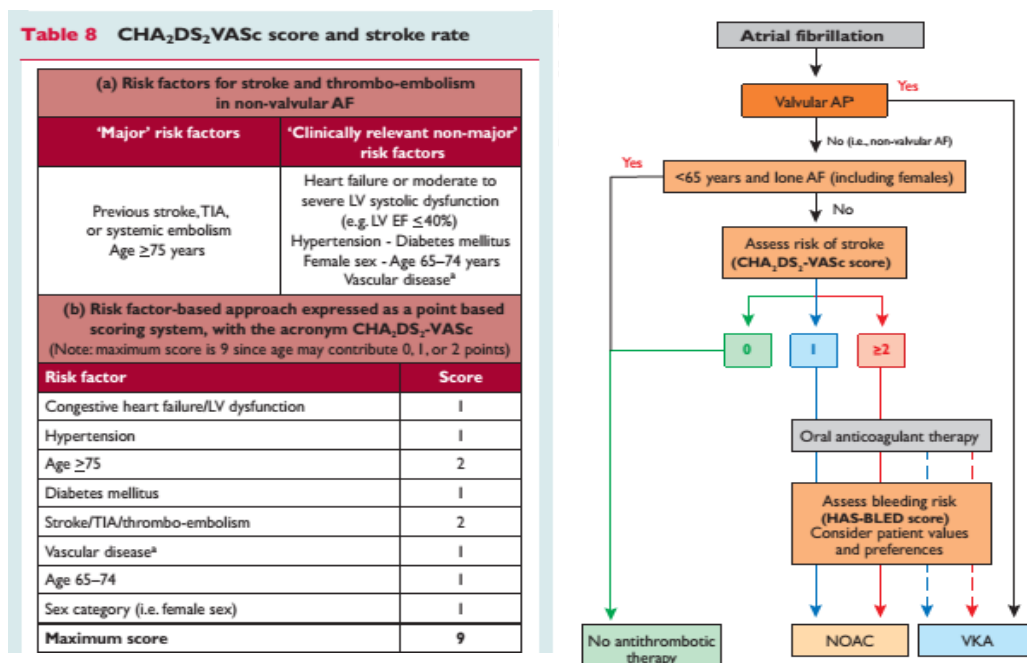
หลอดเลือดสมองอุดตัน ลดอัตราการตาย ลดอัตราการนอนโรงพยาบาล ลดอาการ โดยมีวิธีแนวทางการรักษาได้แก่

1. Antithrombotic management

การให้ยาละลายลิ่มเลือดนั้น สามารถลดอัตราการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันได้ประมาณ 60-70% โดยการให้ยานั้น ปัจจุบันมีเกณฑ์พิจารณา โดยการพิจารณาเลือกผู้ป่วย ผู้ที่ควรได้รับ anticoagulation นั้น ปัจจุบันจากแนวทางเวชปฏิบัติทั้งจากอเมริกาและยุโรป เห็นว่า ในผู้ป่วยที่เป็น non-valvular atrial fibrillation ให้พิจารณาจาก CHA₂DS₂-Vasc โดยหากผลรวมเท่ากับ 0 คะแนน แนะนำให้ทาน aspirin หากผลรวมเท่ากับ 1 สามารถให้ anticoagulant หรือ aspirin แต่ถ้าคะแนนรวมเกิน 2 คะแนน แนะนำให้ anticoagulant

โดยมีการศึกษาเปรียบเทียบ warfarin กับการใช้ยา aspirin หรือ aspirin ร่วมกับ clopidogrel ผลการศึกษา คือ ผู้ที่ได้รับ warfarin สามารถป้องกัน thromboembolism ได้มากกว่า aspirin หรือ aspirin ร่วมกับ clopidogrel และกลุ่มที่ได้รับ dual antiplatelet มีความเสี่ยงเกิด hemorrhage มากกว่า จึงแสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพของ warfarin ที่สูงที่สุด

รูปภาพที่ 8 แสดง CHA₂DS₂-Vasc และแนวทางการให้ยา anticoagulant



ในทางตรงกันข้าม ก็ต้องพิจารณาถึงความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกเช่นกัน โดยแนะนำ

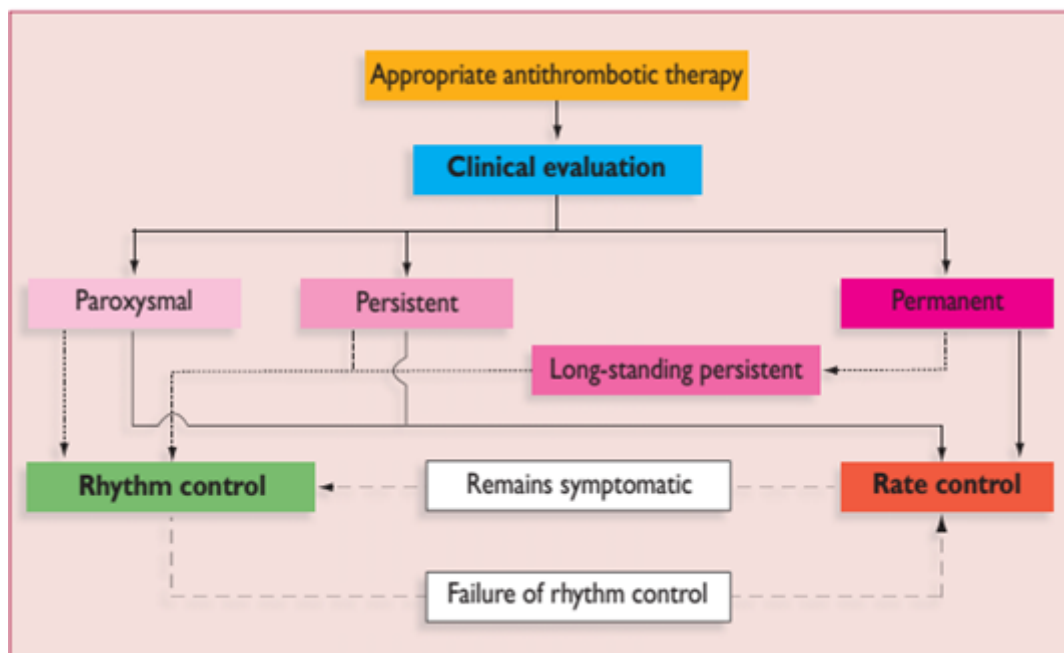
ให้ใช้ HAS-BLED ได้แก่หากคะแนนรวม ตั้งแต่ 3 ขึ้นไป ถือเป็นกลุ่มความเสี่ยงสูงที่เกิดเลือดออก ให้
 ควรพิจารณาอย่างถี่ถ้วนก่อนให้ยา แต่ไม่ใช่ข้อห้ามในการให้ยา

รูปภาพที่ 9 แสดง HAS-BLED bleeding risk score

Table 10 Clinical characteristics comprising the HAS-BLED bleeding risk score

Letter	Clinical characteristic ^a	Points awarded
H	Hypertension	1
A	Abnormal renal and liver function (1 point each)	1 or 2
S	Stroke	1
B	Bleeding	1
L	Labile INRs	1
E	Elderly (e.g. age >65 years)	1
D	Drugs or alcohol (1 point each)	1 or 2
		Maximum 9 points

รูปภาพที่ 10 แนวทางการเลือกการรักษาในผู้ป่วย atrial fibrillation ชนิดต่างๆ



2. Rate management and rhythm management

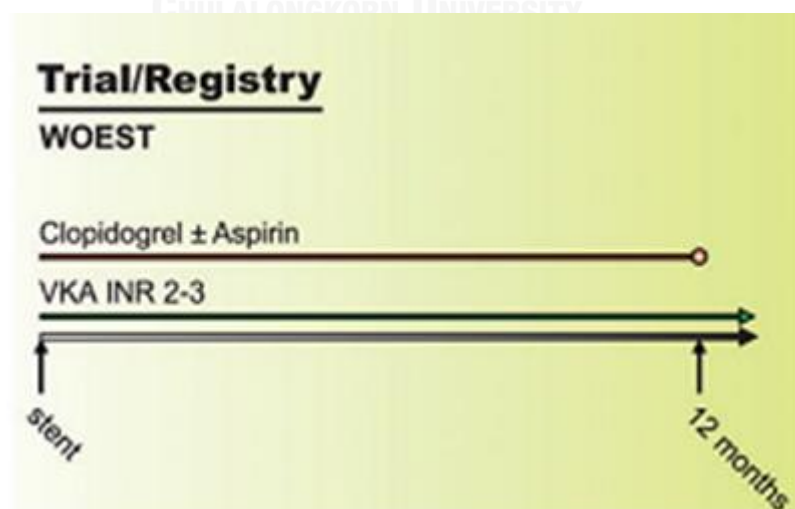
การคุมจังหวะ (rhythm control) หมายถึงการรักษาให้ผู้ป่วย AF กลับสู่จังหวะปกติ โดยการใช้ยา การช็อกด้วยไฟฟ้า การจี้ไฟฟ้า (RF ablation) หรือการผ่าตัด ส่วนการคุมอัตราเต้น (rate control) หมายถึงการคุมอัตราเต้นหัวใจห้องล่าง ให้ไม่เร็วเกินไปโดยอาศัยยาหรือวิธีอื่นใด การเลือกการรักษาว่าจะเป็นวิธีใดนั้นขึ้นอยู่กับปัจจัยหลายอย่าง ทั้งอายุ สภาพผู้ป่วย ประวัติการเจ็บป่วย อากาศ โรคอื่นที่ผู้ป่วยเป็นอยู่ และชนิดของ AF

ในผู้ป่วยที่มีโรคหัวใจห้องบนเต้นสั่นพริ้ว ร่วมกับโรคหลอดเลือดหัวใจอุดตัน จำเป็นต้องให้ยาทั้ง antiplatelet ร่วมกับ anticoagulant เพื่อป้องกัน stent thrombosis และ thromboembolism แต่ในทางกลับกันก็ ยิ่งเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกสูงขึ้น ถ้าได้รับยา 2 กลุ่มร่วมกัน โดยมีคำแนะนำให้ยาสองกลุ่มร่วมกันสั้นที่สุด แต่ในปัจจุบัน ยังไม่ข้อมูลเพียงพอ ว่าควรจะให้ระยะเวลาเท่าไร และจะเลือกยาชนิดใดบ้าง โดยการศึกษาก่อนหน้านี้ การศึกษาส่วนใหญ่ เป็น retrospective study หรือ observational study แต่มี randomized prospective trial เพียงการศึกษาเดียว คือ WOEST trial

Willem J M Dewild¹⁷ เป็น landmark study ทำการศึกษาในยุโรป ผู้ป่วย AF ที่ได้รับการทำ PCI with stent แบบ open label, multicenter, randomized trial ในผู้ป่วย 573 คน แบ่ง 2

กลุ่ม กลุ่มแรก ได้รับ aspirin, clopidogrel และ warfarin อีกกลุ่ม ได้รับ clopidogrel และ warfarin 1 ปี ติดตามไป 1 ปี primary endpoint คือ composite endpoint of bleeding, secondary outcome คือ composite endpoint of ischemic events ผลการศึกษา กลุ่มแรก มี bleeding event มากกว่าอีกกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (hazard ratio [HR] 0.36, 95% CI 0.26–0.50, $p < 0.0001$) กลุ่มแรกที่ 44.4% กลุ่มหลังที่ 19.1% composite endpoint secondary outcome (death, MI, TLR, stroke, stent thrombosis) แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (hazard ratio [HR] 0.60 CI (0.38–0.94) $p < 0.025$) ในกลุ่มที่ได้รับ aspirin, clopidogrel และ warfarin มี composite endpoint secondary outcome (death, MI, TLR, stroke, stent thrombosis) คือ 17.6% ส่วนที่ได้รับ clopidogrel และ warfarin มีเพียง 11.1% แต่เมื่อพิจารณา secondary outcome แต่ละอย่างได้แก่ death, Myocardial infarction, target vessel revascularization, stroke, stent thrombosis นั้นมีเพียง death ที่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (hazard ratio [HR] 0.39 CI (0.16–0.93) $p = 0.027$) อีกทั้งยัง absolute number ของสองกลุ่มมีเพียง 7 กับ 18 คน ตามลำดับ ส่วน secondary outcome อื่นๆ นั้น ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของทั้ง 2 กลุ่มที่ศึกษาจึงเป็นที่มาถึง การใช้ clopidogrel ร่วมกับ warfarin แทนการใช้ triple antithrombotic therapy

รูปภาพที่ 11 แสดงแนวทางการใช้ยาจาก WOEST trial³



Riuz-Nodar et al¹² ทำการศึกษา retrospective study ในผู้ป่วย AF ที่ได้รับการ PCI with stent ในผู้ป่วย 426 คน ได้รับการรักษา DAPT และ Triple antithrombotic therapy ติดตามไป 2 ปี ผลการศึกษา mortality ในกลุ่ม triple antithrombotic vs DAPT เท่ากับ 27.8 vs. 17.8% , HR 3.43 (1.61 –7.54), P= 0.002 ส่วน Major bleeding เท่ากับ 14.9 vs 9.0% จึงแนะนำให้เลือดใช้ anticoagulant เฉพาะรายเท่านั้น

Karjalainen et al¹³ ทำการศึกษา retrospective study ในผู้ป่วย AF ที่ได้รับการ PCI with stent ในผู้ป่วย 478 คน ได้รับการรักษา DAPT และ Triple antithrombotic therapy ติดตาม 1 ปี ผลการศึกษา stent thrombosis ในกลุ่ม triple antithrombotic vs DAPT เท่ากับ 1.9 vs. 5.9% , Stroke เท่ากับ 2.8 vs. 8.8% , Major bleeding เท่ากับ 6.6 vs 11.8% จึงแนะนำให้ anticoagulant เพื่อป้องกัน stent thrombosis

Lamberts et al¹⁴ ทำ meta-analysis แบบ retrospective study ในผู้ป่วย ที่ต้องได้รับ anticoagulant และ coronary stent จำนวน 11,480 คน primary outcome เปรียบเทียบ ระหว่าง Triple antithrombotic therapy กับ single antiplatelet และ anticoagulant ผลการศึกษา ในกลุ่มแรก เปรียบเทียบ กลุ่มหลัง คือ CV-death, MI, ischemic stroke เท่ากับ 20.1 vs. 19.4%, HR 1.15 (0.95;1.40) ส่วนโอกาสเกิด bleeding คือ 22.4 vs 14.1 % จึงแนะนำให้ใช้ single antiplatelet ร่วมกับ anticoagulant เป็นแนวทางลดโอกาส bleeding

Jayswal Saheb et al¹⁵ ทำ meta-analysis แบบ retrospective study ในผู้ป่วย ที่ต้องได้รับ anticoagulant และ coronary stent จำนวน 6296 ติดตามผู้ป่วย 2 ปี primary outcome คือ Major adverse cardiovascular events (MACE) ผลการศึกษาคือ triple antithrombotic therapy เท่ากับ 20% และในกลุ่ม DAPT เท่ากับ 22% แต่ก็เพิ่ม major and minor bleeding ประมาณ OR 1.45 ในกลุ่ม DAPT มี MACE เท่ากับ 17.1% ส่วน major and minor bleeding เท่ากับ 8.36%

Emil L. Fosbol et al¹⁶ ทำการศึกษาแบบ observational study ในผู้ป่วย NSTEMI with AF อายุมากกว่า 65 ปี และต้องทำ PCI with stent จำนวน 1648 คน ที่ได้รับการรักษา DAPT และ Triple antithrombotic therapy ติดตาม 1 ปี ผลการศึกษา major cardiac events ประมาณ 20 % ทั้ง 2 กลุ่ม แต่ bleeding ในกลุ่ม triple antithrombotic therapy ประมาณ 15 % แต่กลุ่ม DAPT ประมาณ 12%

ข้อมูลที่มีในปัจจุบัน ยังไม่ความขัดแย้งกันอยู่พอสมควร (controversy) จึงมีคำแนะนำในการเลือกแนวทางในการใช้ยาคือ⁴

	Low bleeding risk (HAS-BLED score 0–2)	Moderate-high bleeding risk (HAS-BLED score ≥3)
Moderate-high TE risk (CHADS2 score ≥2)	<ul style="list-style-type: none"> • use radial approach • prefer uninterrupted OAC (INR > 2) • prefer BMS (DES allowed) • at discharge prescribe TT for 1–6 months • target INR to 2.0-2.5 • prescribe gastric protection throughout DAPT/TT 	<ul style="list-style-type: none"> • use radial approach • prefer uninterrupted OAC (INR > 2) • consider balloon-only PCI or CABG • prefer BMS (DES to be avoided) • at discharge prescribe TT for 2–4 weeks • target INR to 2.0-2.5 • prescribe gastric protection throughout DAPT/TT
Low TE risk (CHADS2 score 0–1)	<ul style="list-style-type: none"> • use either radial/femoral approach • withdraw OAC • use either BMS/DES • at discharge prescribe DAPT for 1–6 weeks • prescribe gastric protection throughout Low 	<ul style="list-style-type: none"> • prefer radial approach • withdraw OAC • prefer BMS (DES allowed, preferably last generation) • at discharge prescribe DAPT for 2–4 weeks • prescribe gastric protection throughout DAPT

AF =atrial fibrillation; PCI-S = percutaneous coronary intervention with stent implantation; OAC = oral anticoagulation; INR =international normalized ratio; BMS =bare metal stent; DES = drug-eluting stent; TT = triple therapy; CABG = coronary artery bypass graft; DAPT = dual antiplatelet therapy *for CHADS and HAS-BLED scores

ขณะนี้มีการศึกษาที่กำลังทำการศึกษายู่ 3 การศึกษาใหญ่ ได้แก่ Triple Therapy in Patients on Oral Anticoagulation After Drug Eluting Stent Implantation [ISAR-TRIPLE], Anticoagulation in Stent Intervention [MUSICA-2], และ A Study Exploring Two Strategies of Rivaroxaban and One of Oral Vitamin K Antagonist in Patients With Atrial Fibrillation Who Undergo Percutaneous Coronary Intervention [PIONEER AF-PCI]) เพื่อที่จะตอบคำถามถึงแนวทางการให้ยา antiplatelet และ anticoagulant ในผู้ป่วยกลุ่มนี้



บทที่ 3

วิธีการดำเนินการวิจัย

3.1 รูปแบบการวิจัย

Descriptive study

3.2 ระเบียบการวิจัย

3.2.1 ประชากรเป้าหมาย (target population)

ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคหัวใจห้องบนเต้นพลิ้ว และโรคหลอดเลือดหัวใจที่ได้รับการใส่ขดลวดหลอดเลือดหัวใจ

3.2.2 ประชากรที่ใช้ในการศึกษา (study population)

ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคหัวใจห้องบนเต้นพลิ้ว และโรคหลอดเลือดหัวใจที่ได้รับการใส่ขดลวดหลอดเลือดหัวใจ ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2547 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม 2556 รวมระยะเวลาการศึกษา 10 ปี

3.2.3 หลักเกณฑ์ในการคัดเลือกตัวอย่างเพื่อเข้าการศึกษา

เกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามาศึกษา (Inclusion criteria)

1. อายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป
2. ผู้ป่วยมีหลักฐานของกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (stable or unstable angina ,non ST-elevation myocardial infarction, ST-elevation MI) ที่ได้รับการใส่ขดลวดหลอดเลือดหัวใจ (coronary artery stent) ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
3. ผู้ป่วยเป็นโรคหัวใจห้องบนเต้นพลิ้ว (atrial fibrillation) โดยต้องมีคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (EKG) อย่างน้อย 1 แผ่นยืนยัน โดยวินิจฉัยโดยผู้ทำวิจัย

3.2.4 การคำนวณขนาดตัวอย่าง

สูตรสำหรับการคำนวณประชากรกลุ่มเดียว ชนิดข้อมูลชนิดนับ

$$n = \frac{Z_{\alpha/2}^2 pq}{e^2}$$

กำหนดค่า p คืออัตราการเกิดผลรวมอัตราการเกิด death, MI, stroke, stent thrombosis และ target vessel revascularization ในเวลา 1 ปี จากการศึกษาของ Rubbori¹⁹ เท่ากับ 21%

กำหนดค่า Z คือค่ามาตรฐานใต้โค้งปกติที่ระดับความเชื่อมั่น 95% เท่ากับ 1.96

กำหนดค่า e คือค่าความคลาดเคลื่อน กำหนดให้เท่ากับ 0.068

N ที่คำนวณได้เท่ากับ $1.96*1.96*0.21*0.79/0.068*0.068 = 135$ คน

3.3 เทคนิคในการสุ่มตัวอย่าง

สุ่มตัวอย่างโดย consecutive technique

3.4 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย

- Myocardial infarction was defined as detection of rise and fall of cardiac biomarkers, including troponin, with at least one value above the 99th percentile of the upper reference limit, together with evidence of myocardial ischemia with at least one of the following: clinical symptoms, electrocardiographic changes (new ST-T changes or new left-bundle-branch block), development of pathological Q waves, or new loss of viable myocardium or new regional wall-motion abnormality on imaging.¹⁷

- Stroke definition was an episode of acute neurological dysfunction presumed to be caused by ischemia or hemorrhage, persisting ≥ 24 hours or until death.¹⁸

- Stent thrombosis¹⁷ was classified as
 - Definite or confirmed event (symptoms suggestive of an acute coronary syndrome and angiographic or pathologic confirmation of stent thrombosis)
 - Probable event (unexplained death within 30 days or target vessel myocardial infarction without angiographic confirmation of stent thrombosis)
 - Possible event (any unexplained death after 30 days)
 - Target Vessel Revascularization (TVR) was defined as any repeat percutaneous intervention or surgical bypass of any segment of the target vessel.¹⁷

- Bleeding definiton¹⁷

- Major
 - Any intracranial bleeding (excluding microhemorrhages 10 mm evident only on gradient-echo MRI)
 - Clinically overt signs of hemorrhage associated with a drop in hemoglobin of 5 g/dL
 - Fatal bleeding (bleeding that directly results in death within 7 d)
- Minor
 - Clinically overt (including imaging), resulting in hemoglobin drop of 3 to 5 g/dL
- Minimal
 - Any overt bleeding event that does not meet the criteria above

3.5 วิธีการดำเนินการวิจัย

1. ผู้วิจัยรวบรวมข้อมูลจากการทบทวนเวชระเบียนทั้งจากแผนกผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยในของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โดยใช้ electronic database ในการค้นหาผู้ป่วย โดยวิธีการค้นหาคือใช้ ICD10 I48 (atrial fibrillation) และ ICD9 3606 (BMS) หรือ 3607 (DES)
2. คัดผู้ป่วยที่มีการทำหัตถการซ้ำออก เลือกเฉพาะการทำหัตถการครั้งแรก
3. เก็บข้อมูลโดยบันทึกในแบบฟอร์ม case record form
4. โทรศัพท์สอบถามผลการวิจัยหลัก ในผู้ป่วยที่ไม่มาติดตามการรักษา
5. วิเคราะห์ข้อมูล

3.6 การรวบรวมข้อมูล

รวบรวมข้อมูลจากประวัติ มีประวัติการรักษาในช่วงระยะเวลาที่กำหนด ผู้รวบรวมและวิเคราะห์ข้อมูล คือ ผู้วิจัย

3.7 การวิเคราะห์ข้อมูล

ใช้สถิติเชิงพรรณนา ได้แก่ รายงานเป็นร้อยละ(percent) ค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (mean, SD)

ในการเปรียบเทียบลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วย (patient clinical characteristics) กรณี

ตัวแปรชนิดต่อเนื่อง (continuous variable) การเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มจะใช้ค่าสถิติ unpaired t-test สำหรับตัวแปรที่มีการกระจายตัวแบบปกติ (normality distributed variable) และค่าสถิติ Mann Whitney U test สำหรับตัวแปรที่มีการกระจายตัวไม่แบบปกติ (non-normally distributed variable) กรณีตัวแปรชนิดไม่ต่อเนื่อง (categorical variable) จะใช้ค่าสถิติ Chi-square หรือ Fisher's exact test

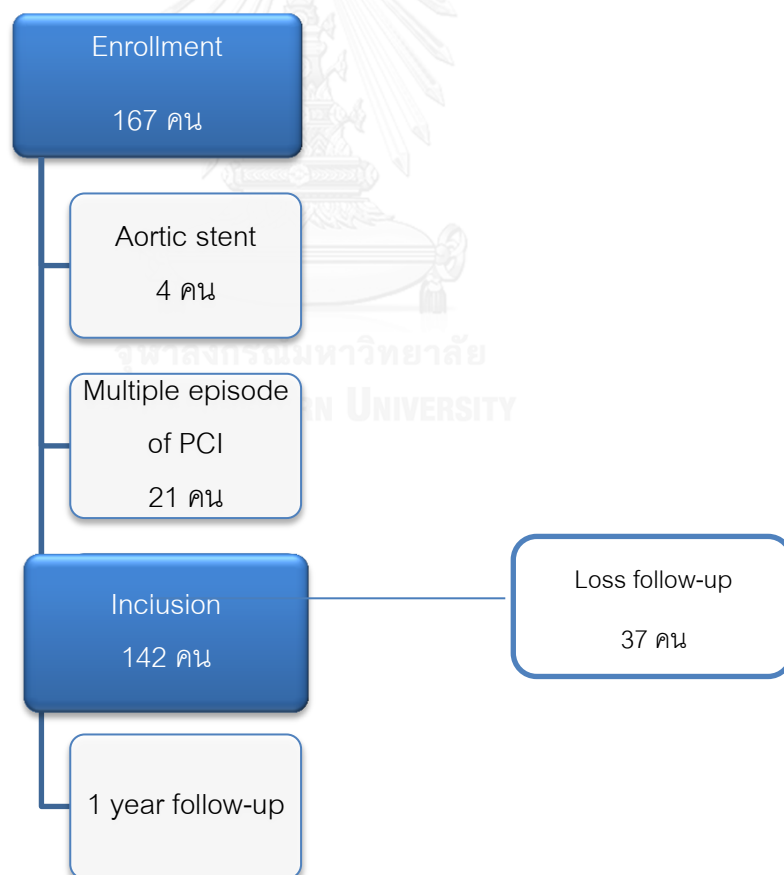
ผลการศึกษาหลักและรองใช้ค่าสถิติ Chi-square หรือ Fisher's exact test ใช้ logistic regression analysis ในการดูตัวแปรอื่นที่มีผลกระทบต่อ outcomes โดยใช้โปรแกรม STATA



บทที่ 4 การวิเคราะห์ข้อมูล

จากการค้นหาข้อมูลด้วย electronic database ด้วย ICD10 I48 (atrial fibrillation) และ ICD9 3606 (BMS) หรือ 3607 (DES) ICD 10 มีผู้ป่วยเข้าเกณฑ์ทั้งหมด 167 คน มีผู้ป่วยใส่ขดลวดที่หลอดเลือดแดงใหญ่(aorta) จำนวน 4 ราย มีผู้ป่วยที่ใส่ขดลวดหลอดเลือดหัวใจมากกว่า 1 ครั้ง จำนวน 21 ราย แต่ผู้วิจัยนำเข้าร่วมการศึกษาเฉพาะการใส่ขดลวดหลอดเลือดหัวใจครั้งแรกเท่านั้น จึงเหลือผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การศึกษาวิจัยทั้งหมด 142 คน เมื่อติดตามผู้ป่วยที่ระยะเวลา 1 ปี มีผู้ป่วยที่ไม่มาติดตามการรักษา 37 คน

แผนภูมิที่ 1 แสดงการรวบรวมผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษา



4.1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้งหมด

โดยข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้งหมด ได้แก่ ผู้ป่วยมีค่าเฉลี่ยอายุ 70.97 ปี เป็นเพศชาย 70.42% มีโรคประจำตัว ได้แก่ ความดันโลหิตสูง 76.06%, เบาหวาน 40.14%, ไขมันโลหิตสูง 43.66%, เคยเป็นหัวใจล้มเหลว (previous heart failure) 22.54%, เคยเป็นโรคหลอดเลือดสมอง (previous stroke) 19.72%, เคยทำการสวนหัวใจและถ่างขยายหลอดเลือด (previous PCI) 11.27%, เคยผ่าตัดต่อเส้นเลือดหัวใจ (previous PCI) 10.56% และโรคหลอดเลือดส่วนปลายตีบตัน (peripheral artery disease) 2.82 % ส่วนการวินิจฉัยโรคส่วนมากเป็นกลุ่ม chronic stable angina 37.32%, NSTEMI 27.46%, Unstable angina 20.42% และ STEMI 14.79% ประเภทของ atrial fibrillation ส่วนมากเป็น non valvular atrial fibrillation 94.33% ระยะเวลาของ atrial fibrillation คือ paroxysmal AF และ persistent AF ใกล้เคียงกัน คือ 37.32% และ 38.03% ตามลำดับ มีผู้ป่วยที่มีค่า CHA2DS2-VASC ตั้งแต่ 2 ขึ้นไป เท่ากับ 81.67% ผู้ป่วยส่วนมากอยู่ในช่วง CHA2DS2-VASC เท่ากับ 2-4 ค่าเฉลี่ย CHA2DS2-VASC เท่ากับ 2.95 ค่า CHAD2 ตั้งแต่ 2 ขึ้นไปเท่ากับ 66% ค่าเฉลี่ย CHAD2 เท่ากับ 2.11 ค่า HAS-BLED น้อยกว่า 3 ถึง 65.95% ในส่วนของชนิดขดลวดหลอดเลือดหัวใจส่วนมากใช้เป็น drug-eluting stent 69.01% จำนวนหลอดเลือดหัวใจที่มีการตีบตัน ได้แก่ 1 เส้น 26.76%, 2 เส้น 31.69% และ 3 เส้น 41.55% ค่าเฉลี่ยความดันตัวบนเฉลี่ย (systolic blood pressure) เท่ากับ 133.4 mmHg ค่าเฉลี่ยอัตราการเต้นหัวใจ (heart rate) เท่ากับ 83 ครั้งต่อนาที ค่าเฉลี่ยความเข้มข้นเลือด (hematocrit) เท่ากับ 37.8 ค่าเฉลี่ยซีรัมครีเอตินิน (serum creatinine) เท่ากับ 1.6 mg/dl

ในประเด็นของการเลือกสูตรยาสูตรแรก ภายหลังจากใส่ขดลวดหลอดเลือดหัวใจ ได้แก่ aspirin and clopidogrel เท่ากับ 107 คน (75.32%), triple therapy เท่ากับ 28 คน (19.71%) , clopidogrel and warfarin เท่ากับ 4 คน (2.87%) , warfarin เท่ากับ 2 คน (1.41%) และ clopidogrel เท่ากับ 1 คน (0.7%) ดังแสดงในแผนภูมิ 2

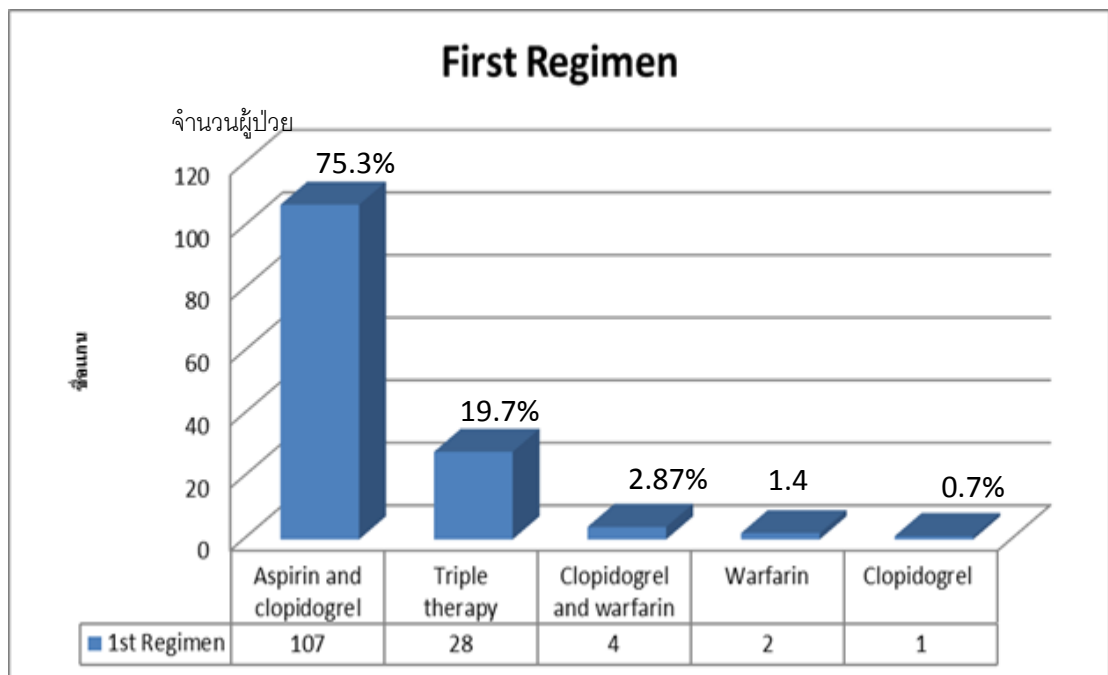
ภายหลังให้ยากลุ่มแรกไปแล้วระยะเวลาประมาณ 9.19 เดือน ก็จะเปลี่ยนเป็นสูตรยาที่สอง ได้แก่ aspirin เท่ากับ 55 คน (61.8%), aspirin and warfarin เท่ากับ 12 คน (13.48%), warfarin เท่ากับ 8 คน (8.99%), aspirin and clopidogrel เท่ากับ 7 คน (7.87%), clopidogrel and warfarin เท่ากับ 6 คน (6.74%) และ triple therapy เท่ากับ 1 คน (1.12%) ดังแสดงในแผนภูมิ 4

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้งหมด

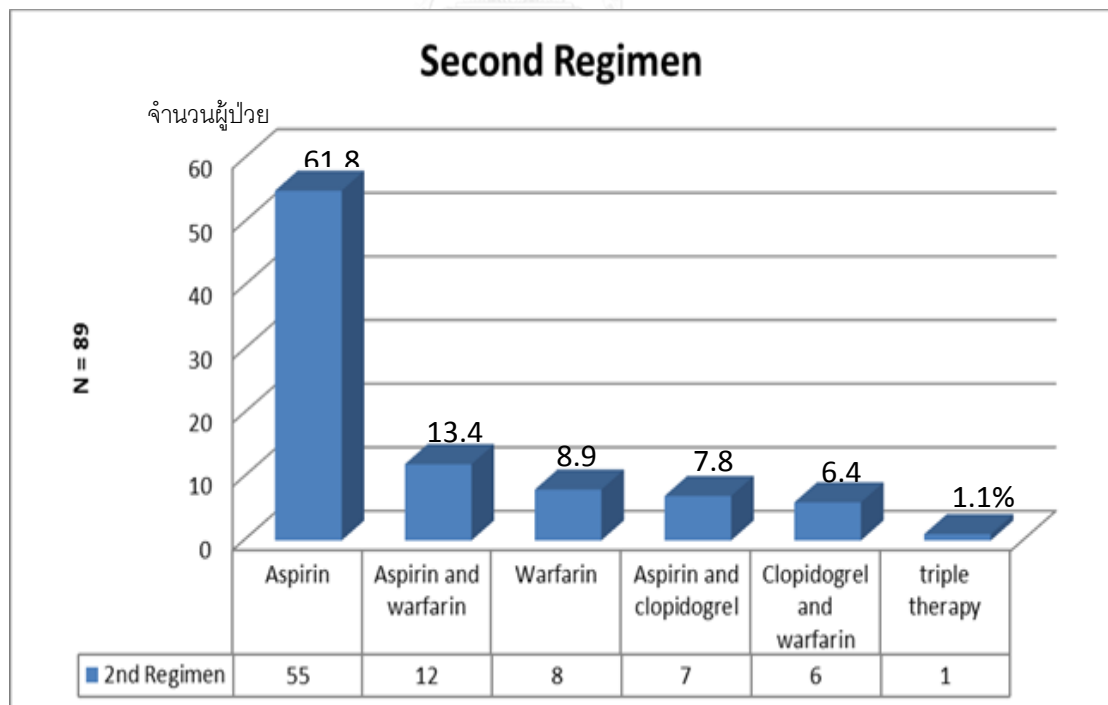
อายุ(ปี) mean±SD	70.97± 10.16
เพศ	
ชาย(คน)	100 (70.42%)
หญิง(คน)	42 (29.58%)
โรคประจำตัว(underlying disease)	
เบาหวาน (diabetes)	57 (40.14%)
ไขมันโลหิตสูง (dyslipidemia)	62(43.66%)
ความดันโลหิตสูง (hypertension)	108 (76.06%)
โรคหลอดเลือดส่วนปลายตีบตัน(peripheral arterial disease)	4 (2.82%)
เคยเป็นโรคหลอดเลือดสมอง(previous stroke)	28 (19.72%)
เคยเป็นหัวใจล้มเหลว(previous heart failure)	32 (22.54%)
เคยทำการสวนหัวใจและถ่างขยายหลอดเลือด (previous PCI)	16 (11.27%)
เคยผ่าตัดต่อเส้นเลือดหัวใจ (previous CABG)	15 (10.56%)
การวินิจฉัย (Clinical diagnosis)	
Chronic stable angina	53 (37.32%)
Unstable angina	29 (20.42%)
NSTEMI	39 (27.46%)
STEMI	21 (14.79%)
Type of atrial fibrillation	
non-valvular	134 (94.33%)
Valvular	8 (5.63%)
Duration of atrial fibrillation	
Paroxysmal	53 (37.32%)
Persistent	54 (38.03%)
Permanent	35 (24.65%)
CHA2DS2-VASC	
0	8 (5.67%)
1	16 (11.35%)
2	30 (21.28%)
3	25 (17.73%)
4	31 (21.99%)
5	23 (16.31%)
6	4 (2.84%)
7	4 (2.84%)
Mean	2.95

CHAD2	
0	13 (9.15%)
1	36 (25.35%)
2	42 (29.58%)
3	30 (21.13%)
4	15 (10.56%)
5	6 (4.23%)
Mean	2.11
HAS-BLED	
0	1 (0.71%)
1	28 (19.86%)
2	64 (45.39%)
3	43 (30.50%)
4	4 (2.84%)
5	1 (0.71%)
Type of stent	
Bare metal stent	44 (30.99%)
Drug eluting stent	98 (69.01%)
Number of coronary vessel stenosis	
1	38 (26.76%)
2	45 (31.69%)
3	59 (41.55%)
ความดันโลหิตตัวบน (Systolic blood pressure(mmHg))mean±SD	133.4± 24.20
อัตราการเต้นหัวใจ (Heart rate (beat per minute))mean±SD	83.58± 20.66
ค่าความเข้มข้นเลือด (Hematocrit(percent)) mean±SD	37.8± 6.12
ค่าซีรัมครีเอตินีน (Serum creatinine(mg/dl)) mean±SD	1.6±1.6
First regimen	N = 142
Aspirin and clopidogrel	107 (75.32%)
Triple therapy	28 (19.71%)
Clopidogrel and warfarin	4 (2.87%)
Warfarin	2 (1.41%)
Clopidogrel	1 (0.7%)
Second regimen	N= 89
Aspirin	55 (61.8%)
Aspirin and warfarin	12 (13.48%)
Warfarin	8 (8.99%)
Aspirin and clopidogrel	7 (7.87%)
Clopidogrel and warfarin	6 (6.74%)
Triple therapy	1 (1.12%)

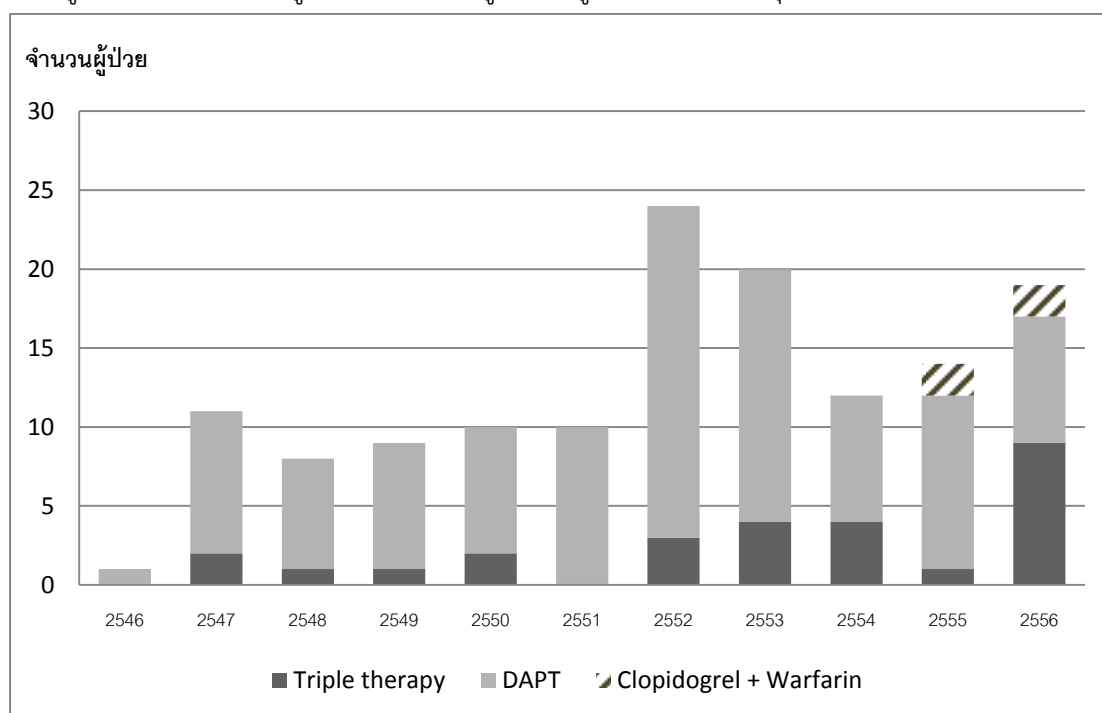
แผนภูมิที่ 2 แสดงจำนวนผู้ป่วยที่ได้ยาสูตรแรกภายหลังการใส่ขดลวดหลอดเลือดหัวใจ



แผนภูมิที่ 3 แสดงจำนวนผู้ป่วยที่ได้ยาสูตรที่สองภายหลังการใส่ขดลวดหลอดเลือดหัวใจ



แผนภูมิที่ 4 แสดงจำนวนผู้ป่วยจำแนกตามสูตรยาที่ผู้ป่วยได้รับตามปีพุทธศักราช



4.2 ข้อมูลพื้นฐานผู้ป่วยกลุ่มเปรียบเทียบ

เมื่อแบ่งกลุ่มผู้ป่วย จากสูตรยาที่ได้รับครั้งแรกเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดสามชนิด (triple therapy) ได้แก่ aspirin, clopidogrel และ warfarin มีผู้ป่วยทั้งหมด 28 คนและกลุ่มที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดสองชนิด ได้แก่ aspirin และ clopidogrel (dual antiplatelet therapy, DAPT) มีผู้ป่วยทั้งหมด 107 คน โดยเมื่อทำการเปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย 2 กลุ่ม พบว่า อายุเฉลี่ยใกล้เคียงกัน กลุ่มแรกเท่ากับ 69.92% กลุ่มหลังเท่ากับ 71.22% ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.248$) เป็นผู้ป่วยเพศชายใกล้เคียงกันกลุ่มแรกเท่ากับ 78.57% กลุ่มหลังเท่ากับ 74.5% ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.356$) โรคประจำตัว มีเพียงเคยเป็นโรคหลอดเลือดสมอง (previous stroke) มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ ในกลุ่ม triple therapy พบ 35.71% ในกลุ่ม DAPT พบ 13.08% ($P = 0.01$) โรคประจำตัวอื่นๆ นั้นไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ เบาหวาน (57.14% และ 36.45%, $P = 0.054$) ไขมันโลหิตสูง (42.86% และ 42.99%, $P = 0.99$) ความดันโลหิตสูง (75% และ 79.3% , $P = 0.98$) โรคหลอดเลือดส่วนปลาย (3.57% และ 2.8% , $P = 0.831$) เคยเป็นหัวใจ

ล้มเหลว (25% และ 23.36% , $P = 0.806$) เคยทำการสวนหัวใจและถ่างขยายหลอดเลือด (3.57% และ 14.02% , $P = 0.191$) เคยผ่าตัดต่อเส้นเลือดหัวใจ (21.43% และ 7.48% , $P = 0.074$)

การวินิจฉัยโรคกลุ่ม ในกลุ่ม triple therapy มีแนวโน้มเป็น chronic stable angina มากกว่า (50% และ 32.71%) แต่ไม่มีความแตกต่างกันมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.449$), unstable angina (14.29% และ 21.4%), NSTEMI (25% และ 29.91%) และ STEMI (10.71% และ 15.9%) ชนิดของ atrial fibrillation กลุ่ม triple therapy มีผู้ป่วย valvular atrial fibrillation มากกว่ากลุ่ม DAPT อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (17.86% และ 6.3%, $P = 0.01$) ส่วนระยะเวลาของ atrial fibrillation พบมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.024$) โดยจะพบ paroxysmal AF ในกลุ่ม DAPT มากกว่า (17.86% และ 42.06%, $P = 0.018$) persistent AF (42.86% และ 38.32%, $P = 0.661$) แต่จะพบ permanent AF ในกลุ่ม triple therapy มากกว่า (39.29% และ 19.63%, $P = 0.029$) ค่า CHA2DS2-VASC ทั้ง 2 กลุ่มใกล้เคียงกัน โดยค่าเฉลี่ยคือ 3.21 และ 3.03 ($P = 0.49$) โดยผู้ป่วยส่วนมาก มี CHA2DS2-VASC มากกว่าเท่ากับ 2 มีมากกว่า 80% ทั้งสองกลุ่มค่า HASBLED ของทั้งสองกลุ่มใกล้เคียงกัน โดยค่าเฉลี่ยคือ 2.03 และ 2.05 ($P = 0.524$) ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยผู้ป่วยที่มีค่า HASBLED ตั้งแต่ 3 ขึ้นไปมีประมาณ 33% ทั้งสองกลุ่ม

ชนิดของขดลวดหลอดเลือดหัวใจ ส่วนมากใช้ drug-eluting stent มากกว่าทั้งสองกลุ่ม ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (75% และ 69.16% , $P = 0.646$) จำนวนหลอดเลือดหัวใจที่ตีบ ส่วนมากเป็นกลุ่ม 3 vessel ประมาณ 42.86% และ 40.19% ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.664$) ผลการตรวจความดันโลหิตตัวบน (systolic blood pressure) ใกล้เคียงกันทั้งสองกลุ่ม 130.55 mmHg และ 133.7 mmHg ($P = 0.553$) ผลการตรวจอัตราการเต้นหัวใจกลุ่ม DAPT มีแนวโน้มสูงกว่า ได้แก่ 77.57 mmHg และ 85.83 mmHg แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.553$) ค่าเฉลี่ยความเข้มข้นเลือด (hematocrit) ใกล้เคียงกันทั้งสองกลุ่ม 38.33% และ 37.73% ($P = 0.553$) ค่าซีรัมครีเอตินิน (serum creatinine) กลุ่ม DAPT มีแนวโน้มสูงกว่าแต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (1.71 mg/dl และ 1.12 mg/dl , $P = 0.553$) ในผู้ป่วยกลุ่ม triple therapy มีค่าเฉลี่ยระดับ INR เท่ากับ 1.72 และเป็น Time in therapeutic range เท่ากับ 43.38%

ระยะเวลาเฉลี่ยของยาสูตรแรกที่ได้รับ ทั้งสองกลุ่มใกล้เคียงกัน คือ 8.16 เดือนในกลุ่ม triple therapy และ 10.22 เดือนในกลุ่ม DAPT ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.499$)

ยาสูตรที่สองที่ได้รับของทั้งสองกลุ่ม กลุ่ม triple therapy ได้รับ aspirin and warfarin มากที่สุดเท่ากับ 50% รองลงมาคือ clopidogrel and warfarin เท่ากับ 31.25% และ warfarin เท่ากับ 18.75% ในกลุ่ม DAPT ได้รับ aspirin มากที่สุดเท่ากับ 78.26% รองลงมาคือ aspirin and clopidogrel เท่ากับ 14.14% aspirin and warfarin เท่ากับ 5.8% warfarin เท่ากับ 4.35% และ clopidogrel and warfarin เท่ากับ 1.45%

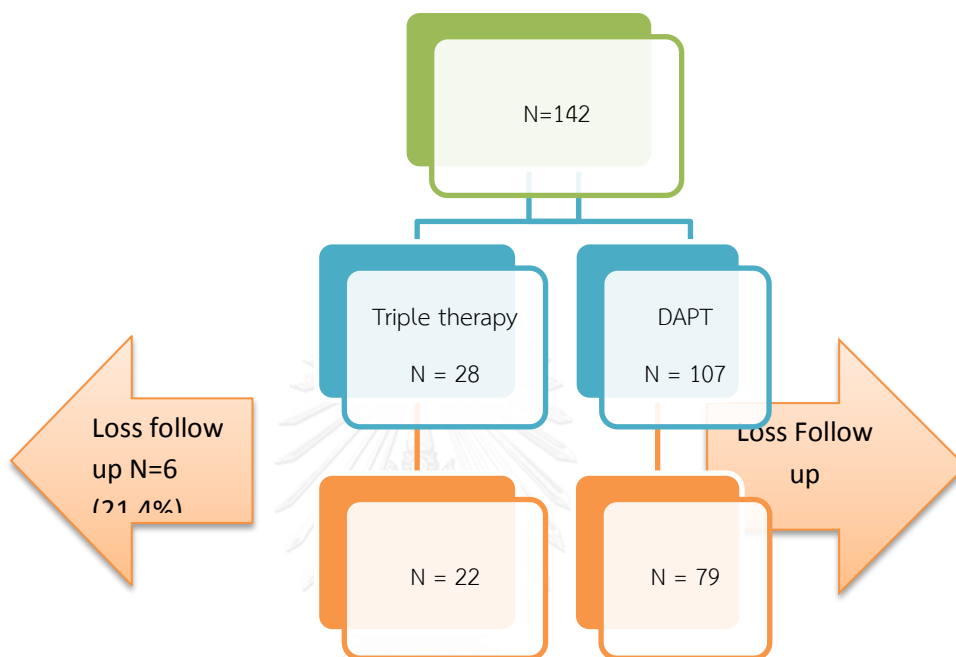
ตารางที่ 2 แสดงข้อมูลพื้นฐานระหว่างผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดสามชนิดและสองชนิด

	Triple therapy (N = 28)	Aspirin and clopidogrel (N = 107)	P- value
อายุ(ปี) mean±SD	69.92± 9.71	71.22±10.43	0.248
เพศ			0.356
ชาย(คน)	22 (78.57%)	72 (74.5%)	
หญิง(คน)	6 (21.43%)	35 (32.5%)	
โรคประจำตัว			
เบาหวาน (Diabetes)	16 (57.14%)	39 (36.45%)	0.054
ไขมันโลหิตสูง (dyslipidemia)	12 (42.86%)	46 (42.99%)	0.99
ความดันโลหิตสูง (hypertension)	21 (75%)	80 (79.3%)	0.98
โรคหลอดเลือดส่วนปลาย (peripheral arterial disease)	1 (3.57%)	3 (2.8%)	0.831
เคยเป็นโรคหลอดเลือดสมอง(previous stroke)	10 (35.71%)	14 (13.08%)	0.01
เคยเป็นหัวใจล้มเหลว(previous heart failure)	7 (25%)	25 (23.36%)	0.806
เคยทำการสวนหัวใจและถ่างขยายหลอดเลือด (previous PCI)	1 (3.57%)	15 (14.02%)	0.191
เคยผ่าตัดต่อเส้นเลือดหัวใจ (previous CABG)	6 (21.43%)	8 (7.48%)	0.074
การวินิจฉัย (Clinical diagnosis)			0.457
Chronic stable angina	14 (50%)	35 (32.71%)	
Unstable angina	4 (14.29%)	23 (21.4%)	
NSTEMI	7 (25%)	30.9 (29.91%)	
STEMI	3 (10.71%)	17 (15.9%)	

	Triple therapy (N = 28)	Aspirin and clopidogrel (N = 107)	P- value
Type of atrial fibrillation			0.01
Non-valvular	23 (82.14%)	104 (97.2%)	
Valvular	5 (17.86%)	3 (6.3%)	
Duration of atrial fibrillation			0.024
Paroxysmal	5 (17.86%)	45 (42.06%)	0.018
Persistent	12 (42.86%)	41 (38.32%)	0.661
Permanent	11 (39.29%)	21 (19.63%)	0.029
CHA2DS2-VASC			0.49
0	1 (3.7%)	7 (6.54%)	
1	4 (14.81%)	11 (10.28%)	
2	3 (11.11%)	27 (25.23%)	
3	6 (22.22%)	18 (16.82%)	
4	7 (25.93%)	21 (19.63%)	
5	4 (14.81%)	18 (16.82%)	
6	0	3 (2.8%)	
7	2 (7.41%)	2 (1.87%)	
Mean	3.21	3.03	
CHAD2			0.154
0	3 (13.64%)	8 (10.13%)	
1	4 (18.18%)	16 (20.25%)	
2	5 (22.73%)	30 (37.97%)	
3	5 (22.73%)	17 (21.52%)	
4	2 (9.09%)	7 (8.86%)	
5	3 (13.64%)	1 (1.27%)	
Mean	2.09	1.50	
HASBLED			0.524
0	1 (3.7%)	0	
1	4 (14.81%)	23 (21.5%)	
2	13 (48.15%)	47 (43.93%)	
3	9 (33.33%)	33 (30.84%)	
4	0	3 (2.8%)	
5	0	1 (0.93%)	
Mean	2.03	2.05	
Type of stent			0.646
Bare metal stent	7 (25%)	33 (30.84%)	
Drug eluting stent	21 (75%)	74 (69.16%)	

	Triple therapy (N = 28)	Aspirin and clopidogrel (N = 107)	P- value
Number of coronary vessel stenosis			0.664
1	6 (21.43%)	32 (29.91%)	
2	10 (35.71%)	32 (29.91%)	
3	12 (42.86%)	43 (40.19%)	
ความดันโลหิตตัวบน (Systolic blood pressure(mmHg)) mean±SD	130.55± 25.42	133.7± 24.34	0.553
อัตราการเต้นหัวใจ (Heart rate(beat per minute)) mean±SD	77.57± 15.53	85.83± 21.81	0.06
ค่าความเข้มข้นเลือด (Hematocrit(percent)) mean±SD	38.33± 5.58	37.73± 6.40	0.66
ค่าซีรัมครีเอตินิน (Serum creatinine(mg/dl)) mean±SD	1.12± 0.41	1.71± 1.79	0.303
INR mean±SD	1.72± 0.98	-	
Time in therapeutic range(percent)	43.38	-	
Duration of first regimen(month) mean±SD	8.16± 3.61	10.22± 13.00	0.499
Second regimen			
Aspirin	0	54 (78.26%)	
Aspirin and clopidogrel	0	7 (10.14%)	
Aspirin and warfarin	8 (50%)	4 (5.8%)	
Warfarin	3 (18.75%)	3 (4.35%)	
Clopidogrel and warfarin	5 (31.25%)	1 (1.45%)	

แผนภูมิที่ 5 แสดงจำนวนผู้ป่วยทั้งหมดและผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดสามชนิด และสองชนิด



4.3 ผลการศึกษา

ในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดสามชนิด (triple therapy) มีผู้ป่วย loss follow up ไป 6 คน (21.4%) ในผู้ป่วยที่ได้รับยา aspirin และ clopidogrel (DAPT) มีผู้ป่วย loss follow up ไป 28 คน (26%) ดังแสดงในแผนภูมิ 5 ผลการศึกษาหลัก (primary outcome) คือผลรวมอัตราการเกิด death, MI, stroke, stent thrombosis และ target vessel revascularization (composite endpoints) ของผู้ป่วยที่ได้รับยา aspirin , clopidogrel และ/หรือ warfarin คือ 21.78% ผลการศึกษารอง (secondary outcome) ได้แก่ ผลรวมอัตราการเกิด death, MI, stroke, stent thrombosis และ target vessel revascularization (composite endpoints) ของผู้ป่วยที่ได้รับยา aspirin , clopidogrel และ warfarin คือ 9.09% ผลรวมอัตราการเกิด death, MI, stroke, stent thrombosis และ target vessel revascularization ของผู้ป่วยที่ได้รับยา aspirin และ clopidogrel เท่ากับ 22.78% เมื่อเปรียบเทียบผลรวมอัตราการเกิด death, MI, stroke, stent

thrombosis และ target vessel revascularization ของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.228$) เมื่อเปรียบเทียบผลการรักษาในแต่ละชนิด ผู้ป่วยกลุ่ม DAPT มีแนวโน้มสูงกว่า แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ อัตราการตาย (4.55% และ 11.39% , $P = 0.686$) อัตราการเกิด myocardial infarction (4.55% และ 7.59% , $P = 1.00$) อัตราการเกิด stroke (0% และ 6.33% , $P = 0.583$) โดยที่ผู้ป่วยทั้งหมดเป็น ischemic stroke อัตรา target vessel revascularization (4.55% และ 7.59% , $P = 1.00$) และไม่มีผู้ป่วยเกิด stent thrombosis ในทั้งสองกลุ่มผู้ป่วย ดังแสดงในตาราง 4

ในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดสองชนิดได้แก่ clopidogrel และ warfarin ไม่พบการเกิด death, MI, stroke, stent thrombosis และ target vessel revascularization

อัตราการเกิดเลือดออกของผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดสามชนิดเท่ากับ 4.55% และเป็นความรุนแรงระดับ mild ทั้งหมดส่วนอัตราการเกิดเลือดออกของผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดสองชนิดได้แก่ aspirin และ clopidogrel เท่ากับ 5.06% แบ่งเป็นความรุนแรงระดับ mild 75% และ moderate 25% โดยอัตราการเกิดเลือดออกของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 1.00$) ดังแสดงในตาราง 4

ในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดสองชนิดได้แก่ clopidogrel และ warfarin ไม่พบการเกิดเลือดออก

เมื่อทำการวิเคราะห์ผลรวมอัตราการเกิด death, MI, stroke, stent thrombosis และ target vessel revascularization (composite endpoints) ผู้ป่วยกลุ่มได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดสองชนิดเทียบกับสามชนิด โดยการปรับปัจจัยที่ส่งผลต่อผลการรักษา (adjusted odds ratio) ได้แก่ เคยเป็นโรคหลอดเลือดสมอง (previous stroke) , type of atrial fibrillation และ duration of atrial fibrillation แล้ว พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาสองชนิดมีโอกาสเกิดมากกว่า แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (adjusted odd ratio = 2.32 , 95% confidential interval [0.473 – 11.389])

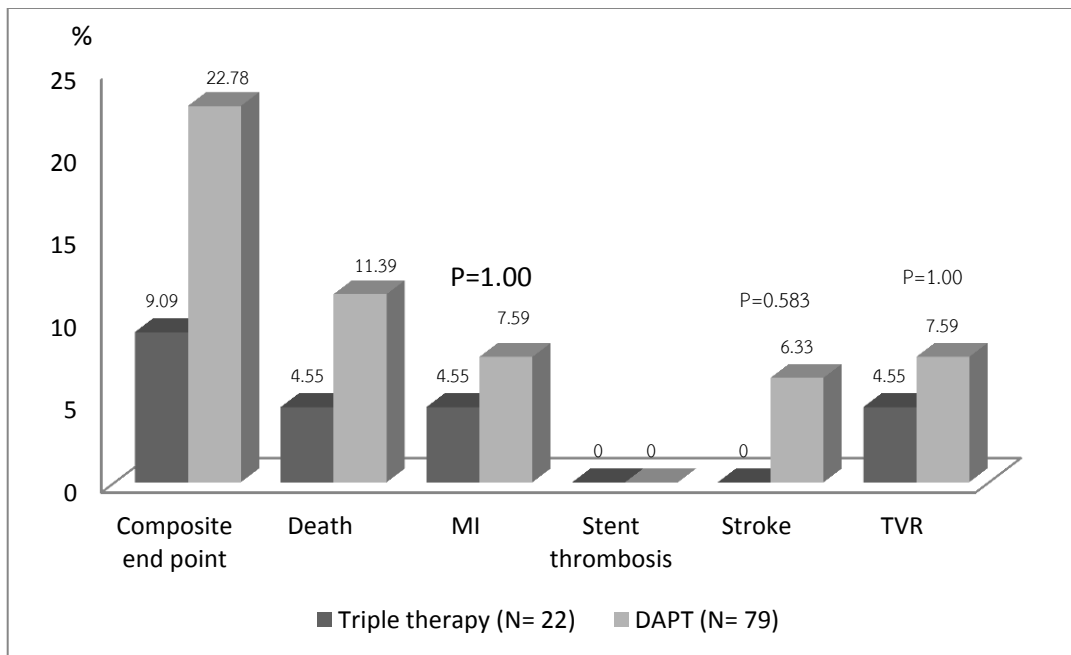
ตารางที่ 3 แสดงผลการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับยา aspirin และ clopidogrel และหรือ warfarin ที่ระยะเวลา 1 ปี

	Aspirin and clopidogrel and/or warfarin (N = 101)
Composite endpoints	22 (21.78%)
▪ Death	10 (9.9%)
▪ Myocardial infarction	7 (6.93%)
▪ Stent thrombosis	0
▪ Stroke	5 (4.95%)
▪ Target vessel revascularization	7 (6.93%)
Bleeding	5 (4.95%)
Severity of bleeding by TIMI	
▪ Mild	4 (3.96%)
▪ Moderate	1 (1%)
▪ Severe	0

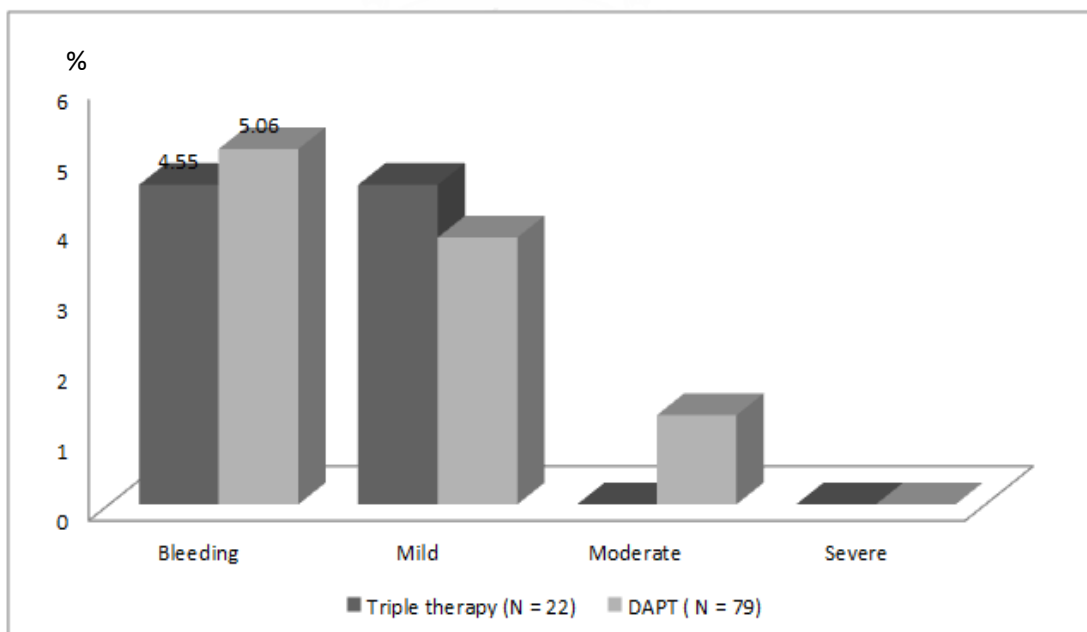
ตารางที่ 4 แสดงผลการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดสามชนิดและสองชนิดที่ระยะเวลา 1 ปี

	Triple therapy (N = 22)	Aspirin and clopidogrel (N = 79)	P- value
Composite endpoints	2 (9.09%)	18 (22.78%)	0.228
▪ Death	1 (4.55%)	9 (11.39%)	0.686
▪ Myocardial infarction	1 (4.55%)	6 (7.59%)	1.00
▪ Stent thrombosis	0	0	-
▪ Stroke	0	5 (6.33%)	0.583
▪ Target vessel revascularization	1 (4.55%)	6 (7.59%)	1.00
Bleeding	1 (4.55%)	4 (5.06%)	1.00
Severity of bleeding by TIMI			
▪ Mild	1 (100%)	3 (75%)	
▪ Moderate	0	1 (25%)	
▪ Severe	0	0	

แผนภูมิที่ 6 แสดงผลการศึกษาของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดสามชนิดและสองชนิด



แผนภูมิที่ 7 แสดงอัตราการเกิดเลือดออกของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดสามชนิดและสองชนิด



4.4 ปัจจัยที่มีผลต่อผลการศึกษา

เมื่อนำปัจจัยพื้นฐานของผู้ป่วยต่างๆ มาวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ (univariate analysis) กับผลรวมอัตราการเกิด death, MI, stroke, stent thrombosis และ target vessel revascularization (composite endpoints) ของผู้ป่วยทั้งหมด แสดงให้เห็นว่า ไม่มีปัจจัยใด ที่เป็นปัจจัยที่เพิ่มโอกาสเกิด ผลรวมอัตราการเกิด death, MI, stroke, stent thrombosis และ target vessel revascularization ดังแสดงในตาราง 5

ตารางที่ 5 แสดงปัจจัยพื้นฐานต่างๆ ต่อผลรวมอัตราการเกิด death, MI, stroke, stent thrombosis และ target vessel revascularization (composite endpoints) ของผู้ป่วยทั้งหมด

	Composite endpoints		P value
	Yes (N = 20)	No (N = 81)	
อายุ (ปี) mean±SD	73.9 + 11.2	70.8 + 9.9	0.2234
เพศ			0.796
ชาย (คน)	13 (65%)	55 (67.9%)	
หญิง (คน)	7 (35%)	26 (32.1%)	
โรคประจำตัว (underlying disease)			
เบาหวาน (diabetes)	15 (75%)	38 (46.91%)	0.084
ไขมันโลหิตสูง (dyslipidemia)	8 (40%)	33 (40.74%)	1.00
ความดันโลหิตสูง (hypertension)	16 (80%)	56 (69.14%)	0.662
โรคหลอดเลือดส่วนปลายตีบตัน (peripheral arterial disease)	0	2 (1.6%)	1.00
เคยเป็นโรคหลอดเลือดสมอง (previous stroke)	5 (25%)	16 (19.75%)	0.759
เคยเป็นหัวใจล้มเหลว (previous heart failure)	4 (20%)	18 (22.22%)	1.00
เคยทำการสวนหัวใจและถ่างขยายหลอดเลือด (previous PCI)	3 (15%)	9 (11.11%)	0.701
เคยผ่าตัดต่อเส้นเลือดหัวใจ (previous CABG)	2 (10%)	10 (12.35%)	1.00
การวินิจฉัย (Clinical diagnosis)			0.061
Chronic stable angina	2 (10%)	30 (37.04%)	
Unstable angina	5 (25%)	18 (22.22%)	
NSTEMI	7 (35%)	22 (27.16%)	
STEMI	6 (30%)	11 (13.58%)	

	Composite endpoints		P value
	Yes (N = 20)	No (N = 81)	
Type of atrial fibrillation non-valvular Valvular	19 (95%) 1 (5%)	76 (93.83%) 5 (6.17%)	1.00
Duration of atrial fibrillation Paroxysmal Persistent Permanent	12 (60%) 5 (25%) 3 (15%)	28 (34.6%) 34 (41.2%) 19 (23.2%)	0.150
CHA2DS2-VASC 0 1 2 3 4 5 6 7	2 (10%) 1 (5%) 4 (20%) 2 (10%) 5 (25%) 4 (20%) 1 (5%) 0	5 (6.17%) 11 (13.58%) 14 (17.28%) 14 (17.28%) 19 (23.46%) 13 (16.05%) 1 (1.23%) 4 (4.94%)	0.739
CHAD2 0 1 2 3 4 5	2 (10%) 3 (15%) 9 (45%) 3 (15%) 2 (10%) 1 (5%)	9 (11.11%) 17 (20.99%) 26 (32.1%) 19 (23.46%) 7 (8.64%) 3 (3.7%)	0.863
HAS-BLED 0 1 2 3 4 5	0 4 (20%) 8 (40%) 7 (35%) 0 0	1 (1.23%) 19 (23.46%) 34 (41.98%) 24 (29.63%) 2 (2.47%) 1 (1.23%)	0.956
Type of stent Bare metal stent Drug eluting stent	8 (40%) 12 (60%)	23 (28.4%) 58 (71.6%)	0.417
Number of coronary vessel stenosis 1 2 3	3 (15%) 3 (15%) 14 (70%)	26 (32.1%) 29 (35.8%) 26 (32.1%)	

	Composite endpoints		P value
	Yes (N = 20)	Yes (N = 20)	
ความดันโลหิตตัวบน (Systolic blood pressure(mmHg)) mean±SD	128.8 + 23.15	131.4 + 24.98	0.6683
อัตราการเต้นหัวใจ (Heart rate(beat per minute)) mean±SD	88.95 + 21.21	82.28 + 21.42	0.2148
ค่าความเข้มข้นเลือด (Hematocrit(percent)) mean±SD	37.27 + 0.97	37.59 + 0.74	0.8467
ค่าซีรัมครีเอตินีน (Serum creatinine(mg/dl)) mean±SD	1.61 + 1.58	1.58 + 1.74	0.7339



บทที่ 5

สรุปผลการวิจัยอภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

5.1 สรุปผลการวิจัย

ในผู้ป่วยโรคหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว ภายหลังจากใส่ขดลวดหลอดเลือดหัวใจ ผลรวมอัตราการเกิด death, MI, stroke, stent thrombosis และ target vessel revascularization (composite endpoints) ของผู้ป่วยที่ได้รับยา aspirin, clopidogrel และ/หรือ warfarin คือ 21.78% ผลรวมอัตราการเกิด death, MI, stroke, stent thrombosis และ target vessel revascularization (composite endpoints) ของผู้ป่วยที่ได้รับยา aspirin , clopidogrel และ warfarin คือ 9.09% และในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา aspirin และ clopidogrel เท่ากับ 22.78% แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

อัตราการเกิดเลือดออกในเวลา 1 ปีของผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดสามชนิด ได้แก่ aspirin, clopidogrel และ warfarin เท่ากับ 4.55% และในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดสองชนิดได้แก่ยา aspirin และ clopidogrel เท่ากับ 5.06% แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ การใช้ยา aspirin, clopidogrel และ warfarin ร่วมกันมีความปลอดภัยโดยไม่เพิ่มภาวะเลือดออกในผู้ป่วยโรคหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว ภายหลังจากใส่ขดลวดหลอดเลือดหัวใจ บางราย

5.2 อภิปรายผลการศึกษา

การเลือกสูตรยาในผู้ป่วยโรคหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว ภายหลังจากใส่ขดลวดหลอดเลือดหัวใจของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์นั้น ส่วนมากเลือกให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดสองชนิดได้แก่ aspirin และ clopidogrel มากกว่า ยาต้านการแข็งตัวของเลือดสามชนิด มากถึง 3.82 เท่า เมื่อเปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดสามชนิด มีประวัติเคยเป็นโรคหลอดเลือดสมองมาก่อน (previous stroke) มากกว่า 2.69 เท่า และมีผู้ป่วย valvular atrial fibrillation มากกว่า 6.19 เท่า และมีพบแนวโน้มของ permanent atrial fibrillation มากกว่า 2 เท่า ปัจจัยเหล่านี้จึงน่าจะเป็นสาเหตุให้แพทย์ที่รักษาเลือกให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดสามชนิดมากกว่า อีกปัจจัยหนึ่งที่มีผล คือ ช่วงเวลาในการรักษา จากแผนภูมิที่ 4

แสดงให้เห็นว่า การให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดสามชนิด เริ่มมีมากขึ้นตั้งแต่ปี 2552 เป็นต้นมา สอดคล้องไปกับ ข้อมูลหลักฐานเชิงประจักษ์ต่างๆ ที่มากขึ้นในระยะ 5-6 ปีที่ผ่านมา ใน guideline ต่างๆ ได้เขียนแนวทางการใช้ให้ ยาต้านการแข็งตัวของเลือดสามชนิด ที่ชัดเจนมากขึ้น อีกทั้งยังเริ่มมีการนำ CHAD2 หรือ CHA2DS2-VASC มาประเมินความเสี่ยงในการเกิด thromboembolism ตั้งแต่ปี 2551 และ 2553 ตามลำดับ ทำให้แพทย์ผู้รักษาสามารถเลือกใช้ยาสามชนิดมากกว่า (selection bias)

ผลรวมอัตราการเกิด death, MI, stroke, stent thrombosis และ target vessel revascularization (composite endpoints) ในเวลา 1 ปีของผู้ป่วยโรคหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว ภายหลังการใส่ขดลวดหลอดเลือดหัวใจ ที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดสามชนิด เท่ากับ 9.09 ซึ่งต่ำกว่าการศึกษาของ Willem J M Dewild¹⁷ (11.1%) อาจเกิดได้จาก ผู้ป่วยในการศึกษานี้มีอัตราการเกิด dropout ที่สูงถึง 21.4% และการเลือกสูตรยาที่จะให้แก่ผู้ป่วย ทำโดยแพทย์ ไม่ได้มีการสุ่ม (randomization) ทำให้มี selection bias ดังที่กล่าวข้างต้น ทำให้ผลการศึกษาอาจต่ำกว่าความเป็นจริง

ผลรวมอัตราการเกิด death, MI, stroke, stent thrombosis และ target vessel revascularization (composite endpoints) ในเวลา 1 ปีของผู้ป่วยโรคหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว ภายหลังการใส่ขดลวดหลอดเลือดหัวใจ ที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดสองชนิด ได้แก่ aspirin และ clopidogrel เท่ากับ 22.78% ซึ่งสูงกว่าการศึกษาของ Jayswal Saheb¹⁵ (17.1%) อาจเป็นจาก ผู้ป่วยในการศึกษานี้มีค่า CHA2DS2-VASC สูงกว่า โดยมีค่า CHA2DS2-VASC ตั้งแต่ 2 เป็นต้นไป ถึง 83.18% และตั้งแต่ 4 เป็นต้นไป ถึง 41.12% ทำให้มีความเสี่ยงในการเกิด ischemic event ต่างๆ สูงมากขึ้น

เมื่อเปรียบเทียบผลรวมอัตราการเกิด death, MI, stroke, stent thrombosis และ target vessel revascularization (composite endpoints) ในเวลา 1 ปีของผู้ป่วยโรคหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว ภายหลังการใส่ขดลวดหลอดเลือดหัวใจระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดสามชนิดและสองชนิด ได้แก่ aspirin และ clopidogrel พบว่ากลุ่ม DAPT มีแนวโน้มสูงกว่า กลุ่ม triple therapy แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ สาเหตุเป็นจาก จำนวนผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มมีจำนวนน้อย ทำให้ยังไม่เห็นความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลอัตราการเกิดเลือดออก ในเวลา 1 ปี ของผู้ป่วยโรคหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว ภายหลังจากใส่ขดลวดหลอดเลือดหัวใจที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดสามชนิด เท่ากับ 4.55% ซึ่งต่ำกว่ากว่าการศึกษาของ Willem J M Dewild¹⁷ (44.4%) มาก อาจเกิดได้จาก ผู้ป่วยในการศึกษานี้มี HASBLED ค่อนข้างต่ำ โดยส่วนใหญ่อยู่ต่ำกว่า 3 เท่ากับ 66.66% และค่าเฉลี่ย INR อยู่ที่ 1.72 และค่า Time in therapeutic range เพียง 43.38% อีกทั้งยังในการศึกษานี้ มีอัตราการเกิด dropout ถึง 21.4% และการเลือกสูตรยาที่จะให้แก่ผู้ป่วย ทำโดยแพทย์ ไม่ได้มีการสุ่ม (randomization) ทำให้มี selection bias การติดตามผลทำโดยการทบทวนแฟ้มประวัติผู้ป่วย ทำให้อาจไม่ได้จำนวนการเกิดเลือดออกที่แท้จริง ทำให้อัตราการเกิดค่อนข้างต่ำ

อัตราการเกิดเลือดออก ในเวลา 1 ปี ของผู้ป่วยโรคหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว ภายหลังจากใส่ขดลวดหลอดเลือดหัวใจ ที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดสองชนิด ได้แก่ aspirin และ clopidogrel เท่ากับ 5.06% ซึ่งต่ำกว่ากว่าการศึกษาของ Jayswal Saheb¹⁵ (8.36%) อาจเกิดได้จากผู้ป่วยในการศึกษานี้มี HASBLED ค่อนข้างต่ำ โดยส่วนใหญ่อยู่ต่ำกว่า 3 เท่ากับ 65.4% อีกทั้งยังในการศึกษานี้ มีอัตราการเกิด dropout ถึง 26% และการเลือกสูตรยาที่จะให้แก่ผู้ป่วย ทำโดยแพทย์ ไม่ได้มีการสุ่ม (randomization) ทำให้มี selection bias การติดตามผลทำโดยการทบทวนแฟ้มประวัติผู้ป่วย ทำให้อาจไม่ได้จำนวนการเกิดเลือดออกที่แท้จริง ทำให้อัตราการเกิดค่อนข้างต่ำ

เมื่อเปรียบเทียบอัตราการเกิดเลือดออก ในเวลา 1 ปี ของผู้ป่วยโรคหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว ภายหลังจากใส่ขดลวดหลอดเลือดหัวใจ ที่ได้รับต้านการแข็งตัวของเลือดระหว่างสามชนิดและสามชนิด ไม่พบมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และไม่มีผู้ป่วยที่เป็น severe bleeding ในทั้งสองกลุ่ม

ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดสองชนิด ได้แก่ clopidogrel และ warfarin ไม่พบอัตราการเกิด death, MI, stroke, stent thrombosis และ target vessel revascularization (composite endpoints) และการเกิดเลือดออก สาเหตุน่าเป็นจาก มีจำนวนผู้ป่วยกลุ่มนี้น้อยเพียง 4 คนเท่านั้น จึงไม่สามารถบอกอัตราการเกิดที่แท้จริงได้

การวิเคราะห์เพื่อหาปัจจัยเสี่ยงที่เพิ่มโอกาสเกิด ผลรวมอัตราการเกิด death, MI, stroke, stent thrombosis และ target vessel revascularization ในผู้ป่วยทั้งหมด ยังไม่พบปัจจัยเสี่ยงใดที่เป็นสาเหตุที่ชัดเจน

ในส่วนผลการศึกษาเมื่อเปรียบเทียบกับสมมุติฐานที่ตั้งไว้ ปรากฏว่า ผลรวมอัตราการเกิด

death, MI, stroke, stent thrombosis และ target vessel revascularization ในเวลา 1 ปีของผู้ป่วยโรคหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว ภายหลังจากการใส่ขดลวดหลอดเลือดหัวใจ ที่ได้รับยา aspirin , clopidogrel และ/หรือ warfarin เท่ากับ 21.78% ใกล้เคียงกับที่คาดไว้ (21%) , ขณะที่ในผู้ป่วยที่รับที่ได้รับยา aspirin, clopidogrel และ warfarin เท่ากับ 9.09% ต่ำกว่าที่คาดไว้ (17.6%) ในผู้ป่วยที่รับ ที่ได้รับยา aspirin และ clopidogrel เท่ากับ 22.78% ต่ำกว่าที่คาดไว้ (26.3%)

อัตราการเกิดเลือดออก ในเวลา 1 ปี ของผู้ป่วยโรคหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว ภายหลังจากการใส่ขดลวดหลอดเลือดหัวใจ ที่ได้รับยา aspirin, clopidogrel และ warfarin เท่ากับ 4.55% ต่ำกว่าที่คาดไว้ (44.4%) , ขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับยา aspirin และ clopidogrel เท่ากับ 5.06% ต่ำกว่าที่คาดไว้ (9.1%)

5.3 ข้อเสนอแนะ

การศึกษานี้เป็นเพียงการศึกษาแบบย้อนหลัง ผู้ป่วยขาดการติดตามอาการอย่างต่อเนื่องค่อนข้างมาก ทำให้เก็บข้อมูลได้ไม่ครบถ้วน ทำให้อาจประเมินผลการศึกษานี้ต่ำกว่าความเป็นจริง และเมื่อทำการเปรียบเทียบข้อมูลของกลุ่มผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม จำนวนผู้ป่วยแต่ละกลุ่ม มีจำนวนต่างกันค่อนข้างมาก ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม มีบางปัจจัยที่มีความแตกต่างกัน ทำให้เกิด selection bias และการศึกษานี้ทำในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์เพียงแห่งเดียวจึงอาจมีผลต่อผลการศึกษา

การศึกษานี้ อาจเป็นเพียงพื้นฐานข้อมูลของการเลือกยาในผู้ป่วยเป็นโรคหัวใจห้องบนเต้นพลิ้ว และโรคหลอดเลือดหัวใจที่ได้รับการใส่ขดลวดหลอดเลือดหัวใจของแพทย์ที่ทำการรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เพื่อเป็นแนวทางในการปรับปรุงการรักษาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ให้เป็นไปตามข้อมูลผลการวิจัยในปัจจุบันในอนาคต หากมีการศึกษาแบบไปข้างหน้า และเปรียบเทียบกันทั้งสองกลุ่มแบบสุ่มเพื่อให้ข้อมูลในการเลือกให้ยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้

รายการอ้างอิง

1. Srimahachota S, Boonyaratavej S, Kanjanavanit R, Sritara P, Krittayaphong R, Kunjara-Na-ayudhya R, et al. Thai Registry in Acute Coronary Syndrome (TRACS)--an extension of Thai Acute Coronary Syndrome registry (TACS) group: lower in-hospital but still high mortality at one-year. Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet. 2012 Apr;95(4):508-18.
2. Ice DS, Shapiro TA, Gnall EM, Kowey PR. Unanswered questions in patients with concurrent atrial fibrillation and acute coronary syndrome. The American journal of cardiology. 2014 Mar 1;113(5):888-96.
3. Moser M, Olivier CB, Bode C. Triple antithrombotic therapy in cardiac patients: more questions than answers. European heart journal. 2014 Jan;35(4):216-23.
4. Menozzi M, Rubboli A, Manari A, De Palma R, Grilli R. Triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing coronary artery stenting: hovering among bleeding risk, thromboembolic events, and stent thrombosis. Thrombosis journal. 2012;10(1):22.
5. Reed GW, Cannon CP. Triple oral antithrombotic therapy in atrial fibrillation and coronary artery stenting. Clinical cardiology. 2013 Oct;36(10):585-94
6. Wright RS, Anderson JL, Adams CD, Bridges CR, Casey DE, Jr., Ettinger SM, et al. 2011 ACCF/AHA focused update incorporated into the ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients with Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in collaboration with the American Academy of Family Physicians, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons. Journal of the American College of Cardiology. 2011 May 10;57(19):e215-367.

7. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cleveland JC, Jr., Cigarroa JE, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014 Mar 28.
8. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2010 Oct; 31(19):2369-429.
9. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2011 Dec;32(23):2999-3054.
10. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blomstrom-Lundqvist C, Borger MA, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European heart journal*. 2012 Oct;33(20):2569-619.
11. Shen AY, Yao JF, Brar SS, Jorgensen MB, Chen W. Racial/ethnic differences in the risk of intracranial hemorrhage among patients with atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(4):309-15.
12. Ruiz-Nodar JM, Marin F, Hurtado JA, Valencia J, Pinar E, Pineda J, et al. Anticoagulant and antiplatelet therapy use in 426 patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention and stent implantation implications for bleeding risk and prognosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008 Feb 26; 51(8):818-25.

13. Karjalainen PP, Porela P, Ylitalo A, Vikman S, Nyman K, Vaittinen MA, et al. Safety and efficacy of combined antiplatelet-warfarin therapy after coronary stenting. *European heart journal*. 2007 Mar; 28(6):726-32.
14. Lamberts M, Olesen JB, Ruwald MH, Hansen CM, Karasoy D, Kristensen SL, et al. Bleeding after initiation of multiple antithrombotic drugs, including triple therapy, in atrial fibrillation patients following myocardial infarction and coronary intervention: a nationwide cohort study. *Circulation*. 2012 Sep 4; 126(10):1185-93.
15. Saheb KJ, Deng BQ, Hu QS, Xie SL, Geng DF, Nie RQ. Triple antithrombotic therapy versus double antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention with stent implantation in patients requiring chronic oral anticoagulation: a meta-analysis. *Chinese medical journal*. 2013 Jul;126(13):2536-42
16. Fosbol EL, Wang TY, Li S, Piccini J, Lopes RD, Mills RM, et al. Warfarin use among older atrial fibrillation patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction managed with coronary stenting and dual antiplatelet therapy. *American heart journal*. 2013 Nov;166(5):864-70.
17. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJ, Herrman JP, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2013 Mar 30;381(9872):1107-15.
18. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2013 Jul;44(7):2064-89.
19. Rubboli A, Magnavacchi P, Guastaroba P, Saia F, Vignali L, Giacometti P, et al. Antithrombotic management and 1-year outcome of patients on oral anticoagulation undergoing coronary stent. *The American journal of cardiology*. 2012 May 15; 109(10):1411-7.



ภาคผนวก

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ภาคผนวก ก

Clinical record form

1. No.....
2. Age.....
3. SexMaleFemale
4. Underlying disease
 - a.....DM b.....DLD c.....PAD
 - d.....Cirrhosis.....Hx Stroke f.....Hx HF
 - g.....S/P PCI h.....S/P CABG
5. Clinical diagnosis
 -CSA UA.....NSTEMI STEMI
6. AF
 -paroxysmal persistent permanent
 -non-valvular valvular
7. CHA2DS2-VASC.....
8. HAS-BLED.....
9. Type of stent BMS DES
10. Number of stenosis coronary artery SVDDVD.....TVD
11. Regimen

	Medication	Duration
1 st regimen		
2 nd regimen		
Last regimen		

- a. Triple therapy b. ASA+warfarin c. Clopidogrel+warfarin
- d. ASA+clopidogrel e. ASA f. Clopidogrel g. Warfarin

12. SBP.....
13. HR.....
14. Hct.....%



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

