

ประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิดสมองขาดเลือดซ้ำของการให้ยาไรวารอกซาแบนภายหลังการเกิด
ภาวะสมองขาดเลือด เปรียบเทียบระหว่างการเริ่มให้ยาภายใน 48 ชั่วโมงแรกกับการให้ยาที่ 7 วัน ใน
ผู้ป่วยสมองขาดเลือดที่มีสาเหตุมาจากหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะชนิดเอเทรียลฟิบริเลชันที่ติดตาม
ผลการรักษาโดยใช้ผลตรวจทางคลื่นสะท้อนในสนามแม่เหล็กสมอง



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2563
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Effectiveness of rivaroxaban initiated within 48 hours versus 7 days after ischemic stroke due to atrial fibrillation on stroke prevention detected by magnetic resonance imaging

Miss Phatcharapa Thudsanaworrapunya



A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Medicine
Department of Medicine
FACULTY OF MEDICINE
Chulalongkorn University
Academic Year 2020
Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์

ประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิดสมองขาดเลือดซ้ำของการให้ยาไรวารอกซาแบนภายหลังการเกิดภาวะสมองขาดเลือด เปรียบเทียบระหว่างการเริ่มให้ยาภายใน 48 ชั่วโมงแรกกับการให้ยาที่ 7 วัน ในผู้ป่วยสมองขาดเลือดที่มีสาเหตุมาจากหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะชนิดเอเทรียลฟิบริเลชันที่ติดตามผลการรักษาโดยใช้ผลตรวจทางคลื่นสะท้อนในสนามแม่เหล็กสมอง

โดย

น.ส.พัชรภา ทศนวรปัญญา

สาขาวิชา

อายุรศาสตร์

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

ศาสตราจารย์ แพทย์หญิงนิจศรี ชาบุญรงค์

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม

รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิงอรอุมา ชูติเนตร

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์สุทธิพงศ์ วัชรสินธุ)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ
(ศาสตราจารย์ ดร.นายแพทย์ประวิตร อัศวานนท์)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(ศาสตราจารย์ แพทย์หญิงนิจศรี ชาบุญรงค์)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม
(รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิงอรอุมา ชูติเนตร)

..... กรรมการ
(อาจารย์ ดร.แพทย์หญิงสุภารัตน์ สกิตธรรมนิตย์)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(อาจารย์ นายแพทย์สุชาติ หาญไชยพิบูลย์กุล)

พัชรภา ทศนวรปัญญา : ประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิดสมองขาดเลือดซ้ำของการให้ยาไรวาร์อกซาแบน ภายหลังการเกิดภาวะสมองขาดเลือด เปรียบเทียบระหว่างการเริ่มให้ยาภายใน 48 ชั่วโมงแรกกับการให้ยาที่ 7 วัน ในผู้ป่วยสมองขาดเลือดที่มีสาเหตุมาจากหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะชนิดเอเทรียลฟิบริลเลชันที่ติดตามผลการรักษาโดยใช้ผลตรวจทางคลื่นสั่นสะท้อนในสนามแม่เหล็กสมอง. (Effectiveness of rivaroxaban initiated within 48 hours versus 7 days after ischemic stroke due to atrial fibrillation on stroke prevention detected by magnetic resonance imaging) อ.ที่ปรึกษาหลัก : ศ. พญ.นิจศรี ชาญณรงค์, อ.ที่ปรึกษาร่วม : รศ. พญ.อรอุมา ชูติเนตร

ที่มา ปัจจุบันแนวทางการรักษาเริ่มยาต้านการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยสมองขาดเลือดที่มีสาเหตุมาจากภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะชนิดเอเทรียลฟิบริลเลชันยังไม่มี ความชัดเจนของระยะเวลาในการเริ่มยา ยาต้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่มใหม่มีประสิทธิภาพในการป้องกันสมองขาดเลือดในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะชนิดเอเทรียลฟิบริลเลชันได้เทียบเท่าหรือดีกว่ายา วาร์ฟารินและมีอัตราการเกิดเลือดออกในสมองน้อยกว่า

วัตถุประสงค์ เพื่อศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการป้องกันการเกิดสมองขาดเลือดซ้ำของการให้ยาไรวาร์อกซาแบน ภายหลังการเกิดภาวะสมองขาดเลือดเปรียบเทียบระหว่างการเริ่มให้ยาตั้งแต่ 48 ชั่วโมงแรกกับการให้ยาที่ 7 วัน ในผู้ป่วยสมองขาดเลือดขนาดเล็กถึงปานกลางที่มีสาเหตุมาจากหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะชนิดเอเทรียลฟิบริลเลชัน

วิธีการวิจัย การวิจัยเป็นการวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่มและปกปิดฝ่ายเดียวที่ศึกษาผู้ป่วยสมองขาดเลือดที่มีสาเหตุมาจากหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะชนิดเอเทรียลฟิบริลเลชันที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โดยทำการสุ่มผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม คือกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาไรวาร์อกซาแบนภายใน 48 ชั่วโมงแรกหลังเกิดอาการสมองขาดเลือดและกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาไรวาร์อกซาแบนที่ 7 วันหลังเกิดอาการสมองขาดเลือด มาเปรียบเทียบอัตราการเกิดโรคสมองขาดเลือดซ้ำและอัตราการเกิดเลือดออกในสมองที่ตรวจพบจากการตรวจด้วยคลื่นสั่นสะท้อนในสนามแม่เหล็กที่ 4 สัปดาห์

ผลการวิจัย มีผู้ป่วยเข้าร่วมในการวิจัยจำนวน 26 ราย พบว่าการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดไรวาร์อกซาแบนทั้งใน กลุ่มที่ให้ยาแบบเร็วภายใน 48 ชั่วโมงแรกหลังเกิดอาการสมองขาดเลือดและกลุ่มที่ให้ยาแบบช้าที่ให้ยาไรวาร์อกซาแบนที่ 7 วันหลังเกิดอาการสมองขาดเลือด มีอัตราการเกิดสมองขาดเลือดซ้ำและอัตราการเกิดเลือดออกในสมองไม่แตกต่างกัน โดยผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดออกในสมองทุกรายเป็นแบบไม่มีอาการและเป็นภาวะเลือดออกที่ไม่รุนแรง ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มมีภาวะเลือดออกนอกสมองและระดับความพิการจากโรคหลอดเลือดสมองไม่แตกต่างกัน และผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่พบภาวะเลือดออกนอกสมองที่รุนแรง ลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดแดง กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด หรือการเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดในระหว่างการศึกษานี้

สรุป ในผู้ป่วยสมองขาดเลือดขนาดเล็กถึงปานกลางที่มีสาเหตุมาจากหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะชนิดเอเทรียลฟิบริลเลชัน การให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดไรวาร์อกซาแบนภายใน 48 ชั่วโมงแรกหลังเกิดอาการสมองขาดเลือดและการให้ยาไรวาร์อกซาแบนที่ 7 วันหลังเกิดอาการสมองขาดเลือดมีประสิทธิภาพและความปลอดภัยไม่แตกต่างกัน

สาขาวิชา อายุรศาสตร์
ปีการศึกษา 2563

ลายมือชื่อนิสิต
ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก
ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาร่วม

6270082730 : MAJOR MEDICINE

KEYWORD: ATRIAL FIBRILLATION/ACUTE ISCHEMIC STROKE/HEMORRHAGIC TRANSFORMATION/NON-VITAMIN K
ANTAGONIST ORAL ANTICOAGULANT/ RIVAROXABAN/MAGNETIC RESONANCE IMAGING

Phatcharapa Thudsanaworrapunya : Effectiveness of rivaroxaban initiated within 48 hours versus 7 days after ischemic stroke due to atrial fibrillation on stroke prevention detected by magnetic resonance imaging.

Advisor: Prof. NIJASRI CHARNNARONG, M.D. Co-advisor: Assoc. Prof. Aurauma Chutinet, M.D.

Background: The optimal time to start oral anticoagulant (OAC) in patients with ischemic stroke due to atrial fibrillation (AF) is unknown. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) are superior to warfarin in reduction of the intracranial bleeding risk.

Objective: The aim of this study is to assess the efficacy and safety of rivaroxaban initiated within 48 hours versus at 7 days after a stroke onset on prevention of ischemic stroke among patients with atrial fibrillation by compare the prevalence of recurrent ischemic stroke and hemorrhagic transformation between patients receiving rivaroxaban within 48 hours versus at 7 days after a stroke onset among patients with ischemic stroke related atrial fibrillation.

Methods: We performed a randomized, open-label, blinded end point evaluation trial. Consecutive patients with AF with acute ischemic stroke within 48 hours after onset who had no contraindications to receiving secondary prophylaxis with rivaroxaban were randomized (1:1) into rivaroxaban initiated within 48 hours after stroke onset (early rivaroxaban group) or rivaroxaban initiated at 7 days (late rivaroxaban group). Computed tomography (CT) scan or magnetic resonance imaging (MRI) of the brain was performed before randomization to exclude intracranial hemorrhage. A follow-up MRI scan of the brain was subsequently performed 4 weeks after the initial event. The primary outcome was new ischemic lesion seen on results of MRI of the brain at 4 weeks. The secondary outcomes were intracranial hemorrhage seen on results of MRI of the brain at 4 weeks.

Results: A total of 26 patients (15 women and 11 men; mean age 72.1 years) were studied. Thirteen patients were randomized into early rivaroxaban group and 13 patients were randomized to late rivaroxaban group. The early rivaroxaban group and late rivaroxaban group showed no significant differences in the rate of new ischemic lesion (7.7 % vs 15.4%, $P=0.54$) or the rate of intracranial hemorrhage (61.5% vs 30.8%, $P=0.12$). All of the intracranial hemorrhages were asymptomatic hemorrhagic transformations.

Conclusion: In acute ischemic stroke related AF with small or medium-sized infarction, early rivaroxaban (initiated within 48 hours after stroke onset) and late rivaroxaban (initiated at 7 days) had comparable efficacy and safety. All of the intracranial hemorrhages were asymptomatic hemorrhagic transformations.

Field of Study: Medicine

Student's Signature

Academic Year: 2020

Advisor's Signature

Co-advisor's Signature

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยฉบับนี้สามารถสำเร็จลุล่วงได้เนื่องจากความเมตตากรุณาและความช่วยเหลือเป็นอย่างดีจากศาสตราจารย์ แพทย์หญิงนิจศรี ชาญณรงค์ และรองศาสตราจารย์ แพทย์หญิงอรอุมา ชูตินेत्र ซึ่งเป็นอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลักและอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วมที่ได้เสียสละเวลาในการให้คำปรึกษาอย่างดีเสมอมา ซึ่งผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณเป็นอย่างสูงไว้ ณ โอกาสนี้

ขอขอบพระคุณทีมแพทย์และพยาบาลประจำศูนย์ความเป็นเลิศทางการแพทย์ด้านโรคหลอดเลือดสมองแบบครบวงจร โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ที่ช่วยให้การดูแลรักษาผู้ป่วยในโรงพยาบาลได้เป็นอย่างดี และขอขอบพระคุณผู้ป่วยและผู้ดูแลทุกท่านที่เสียสละเวลาอันมีค่าในการเข้าร่วมโครงการครั้งนี้

ผู้วิจัยรู้สึกซาบซึ้งในความกรุณาของทุกท่านที่กล่าวมา ตลอดจนผู้ที่ไม่ได้กล่าวนามในที่นี้ซึ่งมีส่วนทำให้งานวิจัยสำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

สุดท้ายนี้ กราบขอบพระคุณบิดา มารดา และขอบคุณน้องชาย ที่ให้ความช่วยเหลือและเป็นกำลังใจตลอดมา

พัชรภา ทศนวรปัญญา

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

สารบัญ

	หน้า
.....	ค
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ค
.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	ง
กิตติกรรมประกาศ.....	จ
สารบัญ.....	ฉ
สารบัญตาราง.....	ฉ
รูปภาพที่.....	ญ
บทที่ 1.....	11
บทนำ.....	11
1.1 ที่มาและความสำคัญของงานวิจัย.....	11
1.2 คำถามของการวิจัย (Research questions).....	14
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย (objective).....	15
1.4 สมมุติฐาน (Hypothesis).....	15
1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย (Conceptual framework).....	16
1.6 ข้อตกลงเบื้องต้น (Assumption).....	17
1.7 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย (Operational definition).....	17
1.8 ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม (Ethical considerations).....	18
1.9 ข้อจำกัดทางการวิจัย (limitation).....	19
1.10 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย (Expected benefit and application)..	19

1.11 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นและมาตรการแก้ไข (Obstacles and strategies to solve the problems)	19
บทที่ 2	21
ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง	21
บทที่ 3	32
ระเบียบวิธีการวิจัย	32
3.1 รูปแบบการวิจัย	32
3.2 ประชากรเป้าหมายและตัวอย่าง.....	32
3.3 เกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่างเข้าร่วมโครงการวิจัย.....	32
3.4 วิธีการเข้าถึงอาสาสมัคร (Approach to participant).....	33
3.5 กระบวนการขอความยินยอม (Informed consent process).....	33
3.6 การคำนวณขนาดตัวอย่าง (Sample size calculation)	33
3.7 การสุ่มผู้ป่วย (Randomization)	34
3.8 การสังเกตและการวัด (Observation and measurement)	34
3.9 ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย.....	36
3.10 การเก็บรวบรวมข้อมูล (Data collection).....	37
3.11 การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis).....	39
บทที่ 4	40
ผลการวิจัย	40
4.1 ประชากรที่นำมาศึกษา	40
4.2 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย	40
4.3 ข้อมูลผลการรักษา	43
บทที่ 5	51
อภิปรายผล สรุปผลการวิจัย และ ข้อเสนอแนะ	51

5.1 อภิปรายผลการศึกษา	51
5.2 สรุปผลการวิจัย	56
5.3 ข้อดีของการศึกษา	56
5.4 ข้อด้อยของการศึกษา.....	56
บรรณานุกรม.....	58
ประวัติผู้เขียน.....	94



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลพื้นฐานผู้ป่วยที่เข้ารับการศึกษา.....	41
ตารางที่ 2 แสดงข้อมูลผลการรักษา.....	42
ตารางที่ 3 แสดงปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดเลือดออกในสมอง (intracranial hemorrhage) ของผู้ป่วย จากการวิเคราะห์ univariate และ multivariate model	49



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

รูปภาพที่

หน้า

- รูปภาพที่ 1 กราฟแสดงการเปรียบเทียบอัตราการเกิด new ischemic lesion และ intracranial hemorrhage (ICH) จากตรวจติดตามโดย MRI ที่ 4 สัปดาห์ ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา Rivaroxaban ภายใน 48 ชั่วโมง และที่ 7 วัน หลังเกิดอาการสมองขาดเลือด..... 43
- รูปภาพที่ 2 แสดงผลตรวจจากภาพคลื่นสะท้อนในสนามแม่เหล็ก (MRI) ที่แรกรับและที่ 4 สัปดาห์ ของผู้ป่วยอายุ 76 ปี ที่เกิดรอยโรคที่เป็นสมองขาดเลือดใหม่ (new ischemic lesion) และรอยโรคเลือดออกในสมอง (intracranial hemorrhage) ในกลุ่มที่ได้ยาโรวารอกซาแบนภายใน 48 ชั่วโมง หลังเกิดอาการสมองขาดเลือด (early rivaroxaban group) 46
- รูปภาพที่ 3 แสดงผลตรวจจากภาพคลื่นสะท้อนในสนามแม่เหล็ก (MRI) ที่แรกรับและที่ 4 สัปดาห์ ของผู้ป่วย อายุ 67 ปี ที่เกิดรอยโรคที่เป็นสมองขาดเลือดใหม่ (new ischemic lesion) และรอยโรคเลือดออกในสมอง (intracranial hemorrhage) ในกลุ่มที่ได้ยาโรวารอกซาแบนที่ 7 วันหลังเกิดอาการสมองขาดเลือด (late rivaroxaban group)..... 47

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ที่มาและความสำคัญของงานวิจัย

โรคหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะชนิดเอเทรียลฟิบริเลชัน (atrial fibrillation) เป็นโรคที่พบบ่อยในกลุ่มของภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะ (supraventricular tachyarrhythmia) เกิดจากมีปัจจัยหรือพยาธิสภาพที่ทำให้หัวใจห้องบนมีการส่งสัญญาณที่ผิดปกติหลายจุดและมีการไหลวนกลับของสัญญาณ มีสัญญาณส่งออกจากหัวใจห้องบนจำนวนมาก ในขณะที่การถ่ายทอดสัญญาณมายังห้องล่างซ้ายนั้นไม่สามารถส่งออกมาได้ทั้งหมด ทำให้หัวใจห้องบนเต้นเร็วกว่าหัวใจห้องล่าง ส่งผลให้จังหวะการเต้นของหัวใจไม่สม่ำเสมอ และบีบเลือดออกจากหัวใจได้ในปริมาณน้อย เกิดการตกค้างของเลือดที่หัวใจห้องล่าง จึงมีความเสี่ยงที่จะเกิดลิ่มเลือดขึ้นในห้องหัวใจ และมีโอกาสที่ลิ่มเลือดนั้นจะหลุดออกจากหัวใจแล้วไปอุดตันหลอดเลือดที่อวัยวะอื่นได้ ภาวะที่ลิ่มเลือดจากหัวใจหลุดไปอุดตันหลอดเลือดในสมอง ทำให้เกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน และเกิดภาวะสมองขาดเลือดตามมา(1) ความชุกของโรคขึ้นอยู่กับช่วงอายุของผู้ป่วย โดยผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 60 ปี พบได้ประมาณร้อยละ 1 ผู้ป่วยอายุมากกว่า 65 ปี พบได้ร้อยละ 6 และในผู้ป่วยอายุ 80-89 ปี พบได้เกือบร้อยละ 10 และอุบัติการณ์ของโรคนี้พบได้เพิ่มขึ้นอีกในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของลิ้นหัวใจ โรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด โรคต่อมธัยรอยด์เป็นพิษ โรคความดันโลหิตสูง โรคเบาหวาน การดื่มแอลกอฮอล์ปริมาณมาก และผู้ป่วยที่มีโรคหลอดเลือดสมองเกิดขึ้นแล้ว(2)

โรคหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะชนิดเอเทรียลฟิบริเลชัน (atrial fibrillation) เป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญของโรคสมองขาดเลือด โดยโรคสมองขาดเลือดที่มีสาเหตุมาจากลิ่มเลือดหัวใจจากหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดเอเทรียลฟิบริเลชันพบได้ประมาณร้อยละ 13-26 ของผู้ป่วยสมองขาดเลือดทั้งหมด(3, 4) ผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะชนิดเอเทรียลฟิบริเลชัน (atrial fibrillation) จะมีความเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดสมองมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะดังกล่าวถึง 5 เท่า(5) ปัจจัยเสี่ยงนี้จะเพิ่มขึ้นตามอายุของผู้ป่วย(6) พบว่าปัจจัยเสี่ยงในผู้ป่วยอายุ 50-59 ปี เท่ากับร้อยละ 1.5 ในผู้ป่วยอายุ 60-69 ปี เท่ากับร้อยละ 2.8 ในผู้ป่วยอายุ 70-79 ปี เท่ากับร้อยละ 9.9 และในผู้ป่วยอายุ 80-89 ปี เท่ากับร้อยละ 23.5

โรคสมองขาดเลือดที่มีสาเหตุมาจากภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะชนิดเอเทรียลฟิบริเลชัน (atrial fibrillation) ผู้ป่วยหลังเกิดอาการสมองขาดเลือดมีความเสี่ยงที่จะเกิดสมองขาดเลือดซ้ำได้สูงโดยเฉพาะภายใน 14 วันแรก โดยพบอัตราการเกิดสมองขาดเลือดซ้ำประมาณร้อยละ

ละ 0.5-1.3 ต่อวัน(7) และยังพบภาวะแทรกซ้อนเลือดออกในสมองจากสมองขาดเลือด (hemorrhagic transformation) ได้สูงภายหลังการเกิดสมองขาดเลือด(8) เนื่องจากในผู้ป่วยสมองขาดเลือดจะมีการสูญเสียความแข็งแรงของโครงสร้างผนังหลอดเลือดที่ไปเลี้ยงสมองซึ่งเป็นผลมาจากมีการทำลายเยื่อหุ้ม basal lamina และสารประกอบภายนอกเซลล์ (extracellular matrix)(9, 10) ทำให้เกิดการแยกออกของตัวกรองกั้นระหว่างเลือดและสมอง (blood brain barrier)(11) ทำให้เกิดภาวะเลือดออกในสมองจากสมองขาดเลือด (hemorrhagic transformation) ตามมา โดยมีการแบ่งประเภทตามลักษณะของเลือดออกที่พบจากภาพรังสีวิทยาตั้งแต่จุดเลือดออกขนาดเล็ก (petechial hemorrhage) จนถึงเลือดออกเป็นก้อนเลือดขนาดใหญ่ (parenchymal hematoma)(12) โดยพบอัตราการเกิดภาวะเลือดออกในสมองจากสมองขาดเลือด (hemorrhagic transformation) ประมาณร้อยละ 9 หลังสมองขาดเลือดระยะแรก และพบได้มากขึ้นในผู้ป่วยที่มีสมองขาดเลือดเป็นบริเวณกว้างโดยเฉพาะจากโรคหลอดเลือดสมองที่มีสาเหตุมาจากลิ่มเลือดในหัวใจ หรือผู้ที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือด(13)

ข้อมูลจากการศึกษาแบบสังเกตการณ์แสดงให้เห็นว่าปัจจัยอันได้แก่ อายุ รอยโรคสมองขาดเลือดที่มีขนาดใหญ่ ขนาดของหัวใจห้องบนโต และการพบลิ่มเลือดอยู่ในหัวใจห้องบน (atrial thrombus) เป็นปัจจัยเสี่ยงในการเกิดภาวะสมองขาดเลือดซ้ำ(14-16) ส่วนปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดภาวะเลือดออกในสมองจากโรคสมองขาดเลือด (hemorrhagic transformation) ชนิดเลือดออกเป็นก้อนเลือดขนาดใหญ่ (parenchymal hematoma) ได้แก่ รอยโรคสมองขาดเลือดที่มีขนาดใหญ่(13) การประเมินความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะชนิดเอเทรียลฟิบริลเลชัน (atrial fibrillation) โดยใช้คะแนนประเมิน CHA₂DS₂-VASc score(17) และการประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกที่สำคัญจากการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะชนิดเอเทรียลฟิบริลเลชัน (atrial fibrillation) โดยใช้คะแนนประเมิน HAS-BLED score(18) เป็นเกณฑ์ประเมินที่ใช้ในทางปฏิบัติที่แพร่หลายเพื่อเปรียบเทียบความเสี่ยงในการเกิดสมองขาดเลือดซ้ำ (recurrent ischemic stroke) และการเกิดเลือดออกที่สำคัญ (major bleeding) ในการพิจารณาการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด (oral anticoagulants) อย่างไรก็ตามเกณฑ์ประเมินดังกล่าวไม่ได้ถูกออกแบบมาให้ใช้ในผู้ป่วยสมองขาดเลือดที่มีสาเหตุมาจากภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะชนิดเอเทรียลฟิบริลเลชัน (atrial fibrillation) ในระยะเฉียบพลัน ร่วมกับเกณฑ์ประเมินดังกล่าวได้ใช้ปัจจัยที่เป็นปัจจัยเสี่ยงร่วมในการเกิดโรคสมองขาดเลือดที่เกิดจากภาวะหลอดเลือดแข็ง เช่น ความดันโลหิตสูง ประวัติเคยเป็นโรคหลอดเลือดสมองตีบตันมาก่อน เป็นต้น มาพิจารณาใน

เกณฑ์ประเมินด้วย พบว่าทั้งภาวะการเกิดสมองขาดเลือดซ้ำ (recurrent ischemic stroke) และภาวะเลือดออกในสมองจากโรคสมองขาดเลือด (hemorrhagic transformation) ที่มีความรุนแรง จะทำให้ผู้ป่วยมีอาการเลวลง มีภาวะทุพพลภาพมากขึ้นและมีโอกาสเสียชีวิตมากขึ้นได้ การรักษาจำเป็นต้องได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดเพื่อป้องกันการเกิดสมองขาดเลือดซ้ำ (recurrent ischemic stroke) ร่วมกับพิจารณาความเสี่ยงของการเกิดเลือดออกในสมองจากโรคสมองขาดเลือด (hemorrhagic transformation)

การวิเคราะห์หออภิธาน (meta-analysis) จากการศึกษาการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized control trial) ที่ศึกษาถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่มเฮพาริน (unfractionated heparin or low-molecular-weight heparin or heparinoids) ที่ให้ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่มีสาเหตุมาจากลิ่มเลือดในหัวใจ (acute ischemic cardioembolic stroke) ภายใน 48 ชั่วโมง พบว่าไม่ได้ลดอัตราการเกิดสมองขาดเลือดซ้ำ (recurrent ischemic stroke) แต่เพิ่มอัตราการเกิดเลือดออกในสมอง (intracranial hemorrhage)(5)

ยาวาร์ฟาริน (warfarin) เป็นเป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่ออกฤทธิ์ต้านวิตามินเค (vitamin K antagonist) ที่เป็นชนิดรับประทานตัวแรกที่ใช้กันอย่างแพร่หลายในการป้องกันการเกิดสมองขาดเลือดในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะชนิดเอเทรียลฟิบริเลชัน (atrial fibrillation) เนื่องจากสามารถลดความเสี่ยงในการเกิดสมองขาดเลือดได้ 2 ใน 3 เท่า และลดอัตราการตายได้ 1 ใน 4 เท่าเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยาแอสไพริน (aspirin) หรือไม่ได้รับยาเพื่อป้องกันสมองขาดเลือด(1) พบว่าการให้ยาวาร์ฟาริน (warfarin) ช่วยป้องกันการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือด (thromboembolic events) ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะชนิดเอเทรียลฟิบริเลชันที่ไม่ได้มีสาเหตุมาจากลิ้นหัวใจ (nonvalvular atrial fibrillation) โดยมีการลดความเสี่ยงสัมพัทธ์เท่ากับร้อยละ 68 และลดอัตราการเกิดโรคหลอดเลือดสมองต่อปีจากร้อยละ 4.5 ในกรณีที่ไม่ได้รับยาเป็นร้อยละ 1.4 ในผู้ป่วยที่ได้รับยาวาร์ฟาริน (warfarin) ซึ่งการให้ยาวาร์ฟาริน (warfarin) ต้องใช้ระยะเวลาเพื่อรอให้ยาออกฤทธิ์เต็มที่ ต้องปรับยาให้ได้ค่าอัตราส่วนของเวลาที่เลือดแข็งตัวของผู้ป่วยต่อเวลาที่เลือดแข็งตัวปกติ (International Normalized Ratio: INR) ให้ได้ระดับ 2.0-3.0 เพื่อให้ได้ผลการรักษาที่ดี จึงต้องอาศัยความร่วมมือจากผู้ป่วยในการรับประทานยา และยาสามารถเกิดอันตรกิริยากับยาหรืออาหารได้หลายชนิด ส่งผลให้ระดับ INR เปลี่ยนแปลงได้ง่าย จำเป็นต้องมีการติดตามระดับ INR อย่างใกล้ชิดเพื่อปรับขนาดยาให้มีความเหมาะสม(19, 20)

ยาต้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่มใหม่ (non-vitamin K antagonist oral anticoagulants; NOACs) ได้แก่ apixaban(21), dabigatran(22), rivaroxaban(23), edoxaban(24) ปัจจุบันมีข้อมูลการศึกษาที่ยืนยันว่ายา NOACs มีประสิทธิภาพในการป้องกันสมองขาดเลือดในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะชนิดเอเทรียลฟิบริลเลชันที่ไม่ได้มีสาเหตุมาจากลิ้นหัวใจ (nonvalvular atrial fibrillation) ได้เทียบเท่าหรือดีกว่ายาอวาร์ฟาริน (warfarin) และอัตราการเกิดเลือดออกในสมองน้อยกว่า(25) นอกจากนี้ยาออกฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือดได้เร็วกว่า ไม่จำเป็นต้องเจาะระดับ INR ในการติดตามการรักษา และการเกิดอันตรกริยากับยาหรืออาหารได้น้อยกว่า

อย่างไรก็ตามปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาที่เป็นการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized control trial) ที่ศึกษาถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดทั้งยากลุ่มที่ออกฤทธิ์ต้านวิตามินเค (vitamin K antagonist) และยาต้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่มใหม่ (non-vitamin K antagonist oral anticoagulants; NOACs) ที่เริ่มให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดแบบเร็วในผู้ป่วยที่เพิ่งเกิดภาวะสมองขาดเลือดภายใน 2 สัปดาห์ เนื่องมาจากการพยายามหลีกเลี่ยงภาวะแทรกซ้อนเลือดออกในสมองที่อาจสัมพันธ์กับการเริ่มให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดแบบเร็ว ซึ่งป็นเพียงข้อสันนิษฐานที่ยังไม่มีหลักฐานทางการศึกษามาสนับสนุน

1.2 คำถามของการวิจัย (Research questions)

1) คำถามหลัก (Primary research question)

ในผู้ป่วยสมองขาดเลือดขนาดเล็กถึงปานกลางที่มีสาเหตุมาจากหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะชนิดเอเทรียลฟิบริลเลชัน (atrial fibrillation) กลุ่มที่ได้รับยาไรวาร์อกซาแบน (rivaroxaban) ภายใน 48 ชั่วโมงแรก มีอัตราการเกิดโรคสมองขาดเลือดซ้ำที่ตรวจพบจากการตรวจด้วยคลื่นสั่นสะทอนในสนามแม่เหล็กน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาไรวาร์อกซาแบน (rivaroxaban) ที่ 7 วันหรือไม่

2) คำถามรอง (Secondary research question)

ในผู้ป่วยสมองขาดเลือดขนาดเล็กถึงปานกลางที่มีสาเหตุมาจากหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะชนิดเอเทรียลฟิบริลเลชัน (atrial fibrillation) กลุ่มที่ได้รับยาไรวาร์อกซาแบน (rivaroxaban) ตั้งแต่ 48 ชั่วโมงแรก มีอัตราการเกิดเลือดออกในสมองที่ตรวจพบจากการตรวจด้วยคลื่นสั่นสะทอนในสนามแม่เหล็กมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาไรวาร์อกซาแบน (rivaroxaban) ที่ 7 วันหรือไม่

1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย (objective)

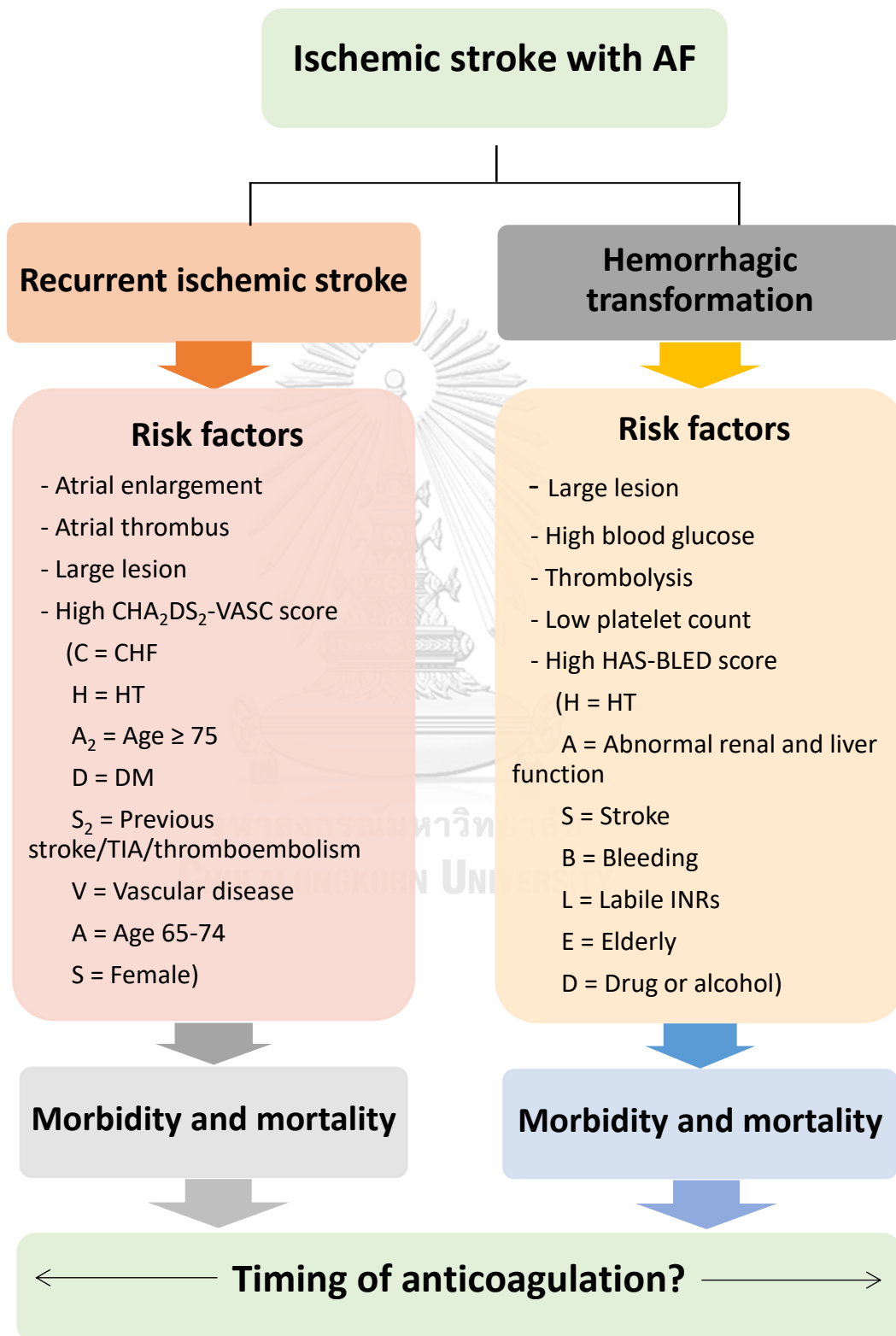
- 1) เพื่อศึกษาประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิดสมองขาดเลือดซ้ำของการให้ยาไรวารอกซาแบน (rivaroxaban) ภายหลังจากเกิดภาวะสมองขาดเลือดเปรียบเทียบระหว่างการเริ่มให้ยาตั้งแต่ 48 ชั่วโมงแรกกับการให้ยาที่ 7 วัน ในผู้ป่วยสมองขาดเลือดขนาดเล็กถึงปานกลางที่มีสาเหตุมาจากหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะชนิดเอเทรียลฟิบริลเลชัน (atrial fibrillation)
- 2) เพื่อศึกษาความปลอดภัยในการเกิดเลือดออกในสมองของการให้ยาไรวารอกซาแบน (rivaroxaban) ภายหลังจากเกิดภาวะสมองขาดเลือดเปรียบเทียบระหว่างการเริ่มให้ยาตั้งแต่ 48 ชั่วโมงแรกกับการให้ยาที่ 7 วัน ในผู้ป่วยสมองขาดเลือดขนาดเล็กถึงปานกลางที่มีสาเหตุมาจากหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะชนิดเอเทรียลฟิบริลเลชัน (atrial fibrillation)

1.4 สมมุติฐาน (Hypothesis)

H0: ในผู้ป่วยสมองขาดเลือดขนาดเล็กถึงปานกลางที่มีสาเหตุมาจากหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะชนิดเอเทรียลฟิบริลเลชัน (atrial fibrillation) กลุ่มที่ได้รับยาไรวารอกซาแบน (rivaroxaban) ภายใน 48 ชั่วโมงแรก มีอัตราการเกิดโรคสมองขาดเลือดซ้ำที่ตรวจพบจากการตรวจด้วยคลื่นสะท้อนในสนามแม่เหล็กไม่ต่างกับกลุ่มที่ได้รับยาไรวารอกซาแบน (rivaroxaban) ที่ 7 วัน

H1: ในผู้ป่วยสมองขาดเลือดขนาดเล็กถึงปานกลางที่มีสาเหตุมาจากหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะชนิดเอเทรียลฟิบริลเลชัน (atrial fibrillation) กลุ่มที่ได้รับยาไรวารอกซาแบน (rivaroxaban) ภายใน 48 ชั่วโมงแรก มีอัตราการเกิดโรคสมองขาดเลือดซ้ำที่ตรวจพบจากการตรวจด้วยคลื่นสะท้อนในสนามแม่เหล็กน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาไรวารอกซาแบน (rivaroxaban) ที่ 7 วัน

1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย (Conceptual framework)



1.6 ข้อตกลงเบื้องต้น (Assumption)

- 1) ขนาดรอยโรคสมองขาดเลือด ประเมินโดยการคำนวณปริมาตรของรอยโรคสมองขาดเลือดซึ่งเป็นบริเวณเนื้อสมองที่มีลักษณะเป็นสีดำน้อย (hypodensity) ในภาพตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง (Computed Tomography or CT Scan of the brain) หรือรอยสมองขาดเลือดที่มีลักษณะเป็นสีขาวขึ้น (hyperintense) ใน diffusion weighted imaging (DWI) และเป็นสีดำน้อย (hypointense) ใน apparent diffusion coefficient (ADC) ในภาพคลื่นสะท้อนในสนามแม่เหล็ก (MRI brain)
- 2) สูตรคำนวณปริมาตรของรอยโรคสมองขาดเลือด = $0.5 \times \text{กว้าง} \times \text{ยาว} \times \text{สูง}$ (หน่วยเป็นเซนติเมตร)
 - ความกว้างและความยาวของรอยโรคสมองขาดเลือดวัดได้จาก scale ใน CT หรือ MRI brain โดยวัดจากภาพที่รอยโรคมีเส้นผ่านศูนย์กลางกว้างที่สุด
 - ส่วนสูงของรอยโรคสมองขาดเลือดได้จาก จำนวนภาพใน film ที่ปรากฏรอยโรคสมองขาดเลือด \times ขนาดความหนาของภาพ โดยมีหน่วยเป็นเซนติเมตร
- 3) ขนาดรอยโรคสมองขาดเลือดที่คำนวณได้จากสูตรปริมาตร แบ่งเป็น
 - รอยโรคขนาดเล็ก (small) คือ รอยโรคที่มีปริมาตร < 4.0 ลูกบาศก์เซนติเมตร
 - รอยโรคขนาดปานกลาง (medium) คือ รอยโรคที่มีปริมาตร $4.0 - < 22.5$ ลูกบาศก์เซนติเมตร
 - รอยโรคขนาดใหญ่ (large) คือ รอยโรคที่มีปริมาตร ≥ 22.5 ลูกบาศก์เซนติเมตร
- 4) ระยะเวลาที่เกิดอาการ (time of stroke onset) ในกรณีที่ไม่มีใครทราบเวลาที่แท้จริงที่เกิดอาการ ให้ถือเอาระยะเวลาที่กึ่งกลางระหว่างเวลาล่าสุดที่พบว่าผู้ป่วยยังไม่มีอาการและเวลาแรกที่พบว่าผู้ป่วยมีอาการ (mid-point between time of last well seen and first seen abnormal)

1.7 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย (Operational definition)

- 1) โรคสมองขาดเลือด (Acute ischemic stroke) คือ ภาวะที่มีอาการทางระบบประสาทเฉพาะที่ที่เกิดขึ้นเร็ว เข้าได้กับกลุ่มอาการของโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน โดยอาจพบความผิดปกติจากการตรวจด้วยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง (CT brain) หรือคลื่นสะท้อนในสนามแม่เหล็ก (MRI brain) ที่แสดงถึงสมองขาดเลือดที่เข้าได้กับภาวะสมองขาดเลือดตามตำแหน่งของสมองที่หลอดเลือดใหญ่หรือสาขาย่อยของหลอดเลือดนั้นๆ ไปเลี้ยงและความผิดปกติดังกล่าวอธิบายอาการทางระบบประสาทที่เกิดขึ้น

- 2) รอยโรคที่เป็นสมองขาดเลือดใหม่ (New ischemic lesion) คือ รอยโรคที่เป็นสมองขาดเลือดใหม่ที่ตรวจติดตามโดยคลื่นสะท้อนในสนามแม่เหล็ก (magnetic resonance imaging หรือ MRI) ที่แสดงถึงสมองขาดเลือดที่เกิดขึ้นใหม่ คือ DWI (diffusion weighted imaging) หรือ Flair (fluid attenuated inversion recovery) เห็นบริเวณที่สมองขาดเลือดที่เกิดขึ้นใหม่เป็นสีขาวขึ้น โดยอาจมีหรือไม่มีอาการทางระบบประสาทที่เลวลง
- 3) รอยโรคจากภาวะเลือดออกในสมองที่เกิดขึ้นใหม่ (New intracranial hemorrhage) คือ รอยโรคที่เกิดจากภาวะเลือดออกในสมองหลังสมองขาดเลือด (hemorrhagic transformation), เลือดออกในเนื้อสมอง (intracerebral hemorrhage), เลือดออกใต้เยื่อหุ้มสมองชั้นกลาง (subarachnoid hemorrhage), เลือดออกใต้เยื่อหุ้มสมองชั้นนอก (subdural hematoma) หรือ เลือดออกนอกเยื่อหุ้มสมองชั้นนอก (epidural hematoma) ที่ตรวจพบโดยเทคนิค gradient-recalled echo หรือ SWI (susceptibility weighted imaging) จากคลื่นสะท้อนในสนามแม่เหล็ก (magnetic resonance imaging หรือ MRI)

1.8 ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม (Ethical considerations)

- 1) หลักความเคารพในบุคคล (Respect for person) คือ ผู้ป่วยสมองขาดเลือดขนาดเล็กถึงปานกลางที่มีสาเหตุมาจากหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะชนิดเอเทรียลฟิบริลเลชัน (atrial fibrillation) ที่อยู่ในเกณฑ์คัดเลือกเข้ามารับการศึกษา (inclusive criteria) และไม่มีข้อห้ามในการศึกษา (exclusive criteria) จำนวน 30 ราย และยินดีเข้าร่วมโครงการวิจัย กระบวนการขอความยินยอมผู้ป่วยที่เข้าร่วมวิจัยจะถูกดำเนินการภายในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โดยจะมีการให้ข้อมูลคำอธิบาย วัตถุประสงค์ วิธีการดำเนินการวิจัยและการตรวจที่ผู้ป่วยจะได้รับ ประโยชน์และความเสี่ยงต่างๆ ตอบข้อสงสัยให้ผู้ป่วยที่ได้เข้าร่วมการวิจัยเข้าใจ และให้เวลาตัดสินใจโดยอิสระ ก่อนลงนามให้ความยินยอมเข้าร่วมในการวิจัย ในกรณีที่ผู้ป่วยอยู่ในสถานะที่ไม่สามารถให้ความยินยอมได้ด้วยตนเอง ผู้วิจัยจะขอความยินยอมจากผู้แทนโดยชอบธรรม โดยผู้เข้าร่วมวิจัยหรือผู้แทนโดยชอบธรรมจะได้รับการอธิบายรายละเอียดของโครงการวิจัยโดยละเอียดและไม่มีการปกปิดและไม่มีอคติ ใช้ภาษาที่ผู้ป่วยและ/หรือญาติเข้าใจได้ง่ายและครอบคลุมเนื้อหา ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยมีสิทธิที่จะถอนความยินยอมได้ทุกเมื่อ จนผู้เข้าร่วมโครงการและ/หรือญาติเข้าใจ และตัดสินใจเข้าร่วมโครงการอย่างอิสระ แล้วลงนามในเอกสารยินยอมร่วมการวิจัย ผู้วิจัยลงนาม และบันทึกลงในเอกสารสำหรับโครงการวิจัย
- 2) หลักการให้ประโยชน์ ไม่ก่อให้เกิดอันตราย (Beneficence/Non-maleficence) คือ ผู้ที่เข้าร่วมโครงการวิจัยและญาติจะได้รับคำอธิบายรายละเอียดของโครงการ การให้การดูแลรักษา

และการพยาบาลที่เป็นไปตามมาตรฐานวิชาชีพเพื่อให้เกิดประโยชน์สูงสุดแก่ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยและลดโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนให้ได้มากที่สุด นอกจากนี้แพทย์ พยาบาล และบุคลากรสุขภาพที่อยู่ในทีมจะประเมินความเสี่ยงและประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับการวิจัยตามความเป็นจริง ซึ่งผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย และ/หรือญาติต้องยอมรับประโยชน์และความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้น มีการรักษาความลับของผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย โดยในแบบบันทึกข้อมูลจะไม่มีการระบุถึงตัวผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยและคณะผู้วิจัย นำเสนอโครงการวิจัยเพื่อได้รับความเห็นชอบจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคนก่อนดำเนินการวิจัย

- 3) หลักความยุติธรรม (Justice) คณะผู้วิจัยกำหนดวิธีการคัดเลือกผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยที่รอบคอบและชัดเจน มีการประชุมร่วมกันระหว่างคณะผู้วิจัยเพื่อสร้างความเข้าใจที่ถูกต้องตรงกัน ทั้งขั้นตอนการปฏิบัติตลอดจนผลลัพธ์ในการคัดเลือกผู้เข้าร่วมการวิจัย ซึ่งจะไม่มีการปฏิบัติที่แตกต่างกัน

1.9 ข้อจำกัดทางการวิจัย (limitation)

- 1) การศึกษานี้เป็นการศึกษาที่ทำในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์เพียงโรงพยาบาลเดียว (single center)
- 2) มีค่าใช้จ่ายสูงและขนาดตัวอย่างน้อย

1.10 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย (Expected benefit and application)

- 1) ทราบถึงประสิทธิภาพของการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดแบบเร็วภายใน 48 ชั่วโมงแรก ในการป้องกันสมองขาดเลือดซ้ำในผู้ป่วยสมองขาดเลือดขนาดเล็กถึงปานกลางที่มีสาเหตุมาจากหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะชนิดเอเทรียลฟิบริลเลชัน (atrial fibrillation)
- 2) ทราบอุบัติการณ์การเกิดเลือดออกในสมองภายหลังการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดแบบเร็วภายใน 48 ชั่วโมงแรก ในผู้ป่วยสมองขาดเลือดขนาดเล็กถึงปานกลางที่มีสาเหตุมาจากหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะชนิดเอเทรียลฟิบริลเลชัน (atrial fibrillation)

1.11 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นและมาตรการแก้ไข (Obstacles and strategies to solve the problems)

- 1) ผู้ป่วยอาจได้รับการทำการตรวจทางคลื่นสะท้อนในสนามแม่เหล็กสมอง (MRI brain) ที่ระยะเวลาไม่เท่ากันหลังเกิดอาการสมองขาดเลือด ได้กำหนดการคัดผู้ป่วยเข้าการศึกษาและได้รับการทำ MRI brain ภายใน 48 ชั่วโมง หลังเกิดอาการสมองขาดเลือด และติดตาม

ผลการรักษาจาก MRI brain ที่ระยะเวลาประมาณ 4 สัปดาห์ +/- 3 วันหลังเกิดอาการสมองขาดเลือด

- 2) ความถูกต้องแม่นยำของการตรวจทางคลื่นสะท้อนในสนามแม่เหล็กสมอง (MRI brain) ในการวินิจฉัยโรคและติดตามการรักษา กำหนดให้ติดตามผลการรักษาจาก MRI brain ที่ระยะเวลา 4 สัปดาห์ +/- 3 วันหลังเกิดอาการสมองขาดเลือด
- 3) เนื่องจาก MRI brain การใช้เทคนิค diffusion weighted image (DWI) จะสามารถตรวจพบความผิดปกติได้นานภายใน 3 สัปดาห์ หลังจากมีสมองขาดเลือด การติดตามผลการรักษาจาก MRI brain ที่ระยะเวลา 4 สัปดาห์ จะสามารถช่วยแยกระหว่างภาวะสมองขาดเลือดที่เกิดขึ้นใหม่ (New ischemic lesion) กับภาวะสมองขาดเลือดที่เกิดขึ้นก่อนหน้า 3 สัปดาห์ได้



บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

2.1 แนวทางการรักษาในการเริ่มยาต้านการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่มีสาเหตุมาจากภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะชนิดเอเทรียลฟิบริเลชัน (atrial fibrillation)

ปัจจุบันแนวทางการรักษาในการเริ่มยาต้านการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่มีสาเหตุมาจากภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะชนิดเอเทรียลฟิบริเลชัน (atrial fibrillation) ยังไม่มีความชัดเจนของระยะเวลาที่เหมาะสมในการเริ่มยา แนวทางการรักษาตามสมาคมโรคหัวใจแห่งยุโรป (European Heart Rhythm Association of the European Society of Cardiology; EHRA-ESC) ปี 2016 แนะนำให้เริ่มยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานในผู้ป่วยสมองขาดเลือดที่มีสาเหตุมาจากภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะชนิดเอเทรียลฟิบริเลชัน (atrial fibrillation) หลังเกิดสมองขาดเลือดที่ 1-3-6-12 วัน ในสมองขาดเลือดชั่วคราว (transient ischemic attack; TIA) – สมองขาดเลือดที่มีอาการรุนแรงน้อย (mild stroke; NIHSS < 8) – สมองขาดเลือดที่มีอาการรุนแรงปานกลาง (moderate stroke; NIHSS 8-16) – สมองขาดเลือดที่มีอาการรุนแรงมาก (severe stroke; NIHSS > 16) ตามลำดับ โดยตรวจภาพถ่ายรังสีสมอง (CT or MRI brain) แล้วไม่พบเลือดออกในสมองจากสมองขาดเลือด (hemorrhagic transformation) ในสมองขาดเลือดที่มีอาการรุนแรงปานกลางถึงรุนแรงมากก่อนเริ่มยา อย่างไรก็ตามตามจุดตัดเวลาที่เริ่มยาและความรุนแรงของสมองขาดเลือดในแนวทางการรักษาดังกล่าวอ้างอิงตามความคิดเห็นของผู้เชี่ยวชาญ (1) แนวทางการรักษาตามสมาคมโรคหัวใจและโรคหลอดเลือดสมองแห่งอเมริกา (The American Heart Association/American Stroke Association; AHA/ASA) ปี 2019 แนะนำให้เริ่มยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานในผู้ป่วยสมองขาดเลือดที่มีสาเหตุมาจากภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะชนิดเอเทรียลฟิบริเลชัน (atrial fibrillation) ที่ 4-14 วัน(26) เป็นคำแนะนำที่อ้างอิงมาจากการศึกษาอัตราการเกิดสมองขาดเลือดซ้ำและการเกิดเลือดออกในสมองในผู้ป่วยสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่มีสาเหตุมาจากภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะชนิดเอเทรียลฟิบริเลชัน (atrial fibrillation) ประสิทธิภาพของยาต้านการแข็งตัวของเลือดและระยะเวลาในการเริ่มยา (Early Recurrence and Cerebral Bleeding in Patients With Acute Ischemic Stroke and Atrial Fibrillation; The RAF study) ปี 2015 ซึ่งเป็นการศึกษาแบบเชิงวิเคราะห์จากเหตุไปหาผลแบบไปข้างหน้า (Prospective Cohort Study) ในผู้ป่วยสมองขาดเลือดมีสาเหตุมาจากภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะชนิดเอเทรียลฟิบริเลชัน (atrial fibrillation) ทั้งหมด 1,029 คน พบว่าระยะเวลาในการเริ่มยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่ช่วยป้องกันการเกิดสมองขาดเลือดซ้ำที่ดีที่สุดคือ 4-14 วัน(15)

อย่างไรก็ตามการศึกษาดังกล่าวมีผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่มใหม่ (Direct oral anticoagulant) เพียง 93 คน คิดเป็นร้อยละ 12 ของผู้ป่วยทั้งหมด และรวมเอาผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่เป็นอนุพันธ์เฮปารินแบบฉีด (Low molecular weight heparin) เข้ามาในการศึกษาด้วย แนวทางการรักษาของประเทศอังกฤษ สหราชอาณาจักร (Royal College of Physicians (UK) national clinical guideline for stroke) ปี 2016 แนะนำให้ชะลอการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดอย่างน้อย 14 วัน หลังเกิดอาการสมองขาดเลือดในผู้ป่วยสมองขาดเลือดที่ไม่สามารถประกอบกิจวัตรประจำวันได้ (disabling ischemic stroke) แต่สามารถให้ยาเร็วกว่านั้นได้ในผู้ป่วยสมองขาดเลือดที่สามารถประกอบกิจวัตรประจำวันได้ (non-disabling ischemic stroke) แนวทางการรักษาของประเทศเยอรมัน (German guidelines) ไม่ได้มีการศึกษาถึงประสิทธิภาพของยาต้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่มใหม่ (Direct non-vitamin K antagonist oral anticoagulants; DOACs) ที่เริ่มใช้ภายใน 14 วันแรก หลังเกิดอาการสมองขาดเลือด และยังไม่มีคำแนะนำอื่นเพิ่มเติม แนวทางการรักษาของประเทศออสเตรเลีย (Australian guidelines for stroke management) ปี 2017 แนะนำให้เริ่มยาต้านการแข็งตัวของเลือด 1 วันหลังเกิดอาการในผู้ป่วยสมองขาดเลือดชั่วคราว (transient ischemic attack) เริ่มยาหลัง 5-7 วัน นับจากเกิดอาการในผู้ป่วยสมองขาดเลือดที่มีอาการรุนแรงปานกลาง (moderate stroke) และเริ่มยาหลัง 10-14 วัน นับจากเกิดอาการในผู้ป่วยสมองขาดเลือดที่มีอาการรุนแรงมาก (severe stroke) แนวทางการรักษาของประเทศแถบตะวันออกกลางและอเมริกาเหนือ (Middle Eastern and north African consensus statement) ปี 2017 แนะนำให้เริ่มยาต้านการแข็งตัวของเลือดหลัง 12 วัน นับจากเกิดอาการสมองขาดเลือด ในผู้ป่วยสมองขาดเลือดที่มีความรุนแรงปานกลางถึงมาก (moderate-to-severe ischemic stroke) และให้เริ่มยาหลัง 2-3 สัปดาห์ นับจากเกิดอาการสมองขาดเลือดในผู้ป่วยที่มีรอยโรคสมองขาดเลือดขนาดใหญ่ (large infarct) (27)

จะเห็นว่าแนวทางการรักษาเริ่มยาต้านการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยสมองขาดเลือดมีสาเหตุมาจากภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะชนิดเอเทรียลฟิบริลเลชัน (atrial fibrillation) ยังไม่มีความชัดเจนของระยะเวลาในการเริ่มยา แนวทางการรักษาส่วนใหญ่ยังไม่มีผลการศึกษาที่มาสสนับสนุนเพียงพอเว้นแนวทางการรักษาตามสมาคมโรคหัวใจและโรคหลอดเลือดสมองแห่งอเมริกา (The American Heart Association/American Stroke Association; AHA/ASA) ที่อ้างอิงมาจากการศึกษา RAF study แต่ก็ยังเป็นเพียงการศึกษาแบบสังเกตการณ์และรวมเอาผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่เป็นอนุพันธ์เฮปารินแบบฉีด (Low molecular weight heparin) เข้ามาในการศึกษาดังกล่าว

2.2 การศึกษาที่เป็นการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized control trial) ถึง ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่มใหม่ (Direct non-vitamin K antagonist oral anticoagulants) แบบเริ่มยาเร็วในผู้ป่วยสมองขาดเลือด

Hong และคณะ(28) ได้ศึกษาการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized control trial) ถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่ศึกษาในประเทศเกาหลีใต้ โดยเป็นการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างยาไรวารอกซาแบนซึ่งเป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่มใหม่ (rivaroxaban; non-vitamin K antagonist oral anticoagulants) กับยาวาร์ฟาริน ซึ่งเป็นยากลุ่มที่ออกฤทธิ์ต้านวิตามินเค (warfarin; vitamin K antagonist) ที่เริ่มให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดแบบเร็วภายใน 5 วันหลังเกิดอาการในผู้ป่วยสมองขาดเลือดที่มีสาเหตุมาจากภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะชนิดเอเทรียลฟิบริลเลชัน (atrial fibrillation) ที่มีอาการทางระบบประสาทเล็กน้อย (median NIHSS 2 [IQR 0-4]) และมีรอยโรคขนาดเล็กถึงปานกลาง โดยรอยโรคจาก MRI brain มีรอยโรคสมองขาดเลือดที่น้อยกว่า 1/3 middle cerebral artery territory, น้อยกว่า 1/2 anterior cerebral artery territory, น้อยกว่า 1/2 posterior cerebral artery territory และน้อยกว่า 1/2 cerebellar hemisphere จำนวน 195 คน ผลการศึกษาพบว่าระหว่างยาไรวารอกซาแบน (rivaroxaban) และยาวาร์ฟาริน (warfarin) มีอัตราการเกิดรอยโรคสมองขาดเลือดใหม่และการเกิดเลือดออกในสมองที่ติดตามโดย MRI brain ที่ระยะเวลา 4 สัปดาห์ ไม่แตกต่างกัน (new ischemic lesion and new intracranial hemorrhage: 49.5% in the rivaroxaban group vs 54.5% in the warfarin group relative risk 0.9 95% CI, 0.69-1.20, P = 0.49) โดยแยกเป็นอัตราการเกิดรอยโรคสมองขาดเลือดใหม่มีเพียงกลุ่มละ 1 คนที่มีอาการของสมองขาดเลือดใหม่ (new ischemic lesion: 29.5% vs 35.6%, relative risk 0.83, 95% CI, 0.54-1.26, P = 0.38, each group had 1 clinical ischemic stroke) และอัตราการเกิดเลือดออกในสมองทั้งหมดเป็นแบบไม่มีอาการ (new intracranial hemorrhage: 31.6% vs 28.7%, relative risk 1.10, 95% CI, 0.70-1.71, P = 0.68, all new intracranial hemorrhages were asymptomatic) แสดงให้เห็นว่าการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดแบบเร็วภายใน 5 วันแรก หลังเกิดอาการสมองขาดเลือด มีอัตราการเกิดสมองขาดเลือดใหม่ที่มีอาการและอัตราการเกิดเลือดออกในสมองที่มีอาการต่ำ

Ng, K.H. และคณะ(29) ได้ศึกษาการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized control trial) ถึงความปลอดภัยของของยาป้องกันสมองขาดเลือดที่ศึกษาในประเทศแคนาดา โดยเป็นการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการให้ยาแอสไพริน (aspirin) กับยาดาบิกาทราน (dabigatran) ภายใน 72 ชั่วโมงในผู้ป่วยสมองขาดเลือดชั่วคราวหรือสมองขาดเลือดที่มีอาการทางระบบประสาท

เล็กน้อยถึงปานกลางและมีรอยโรคขนาดเล็กถึงปานกลาง (NIHSS < 9, DWI lesions < 25 ml) ที่ไม่ได้มีสาเหตุมาจากภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะชนิดเอเทรียลฟิบริลเลชัน (atrial fibrillation) เป็นระยะเวลา 30 วัน จำนวน 301 คน โดยวัดผลเป็นอัตราการเกิดเลือดออกในสมองที่มีอาการ (symptomatic parenchymal hemorrhage) ที่ติดตามโดย MRI brain ที่ 5 สัปดาห์ ผลการศึกษา ทั้งกลุ่มที่ได้ยาแอสไพริน (aspirin) และกลุ่มที่ได้ยาดาบิกาแทรน (dabigatran) ไม่พบการเกิดเลือดออกในสมองแบบที่มีอาการ (symptomatic parenchymal hemorrhage) แต่พบการเกิดเลือดออกในสมองแบบที่ไม่มีอาการคิดเป็นร้อยละ 7.8 ในกลุ่มที่ได้ยาดาบิกาแทรนและคิดเป็นร้อยละ 3.5 ของกลุ่มที่ได้ยาแอสไพริน (asymptomatic hemorrhage: 7.8% of dabigatran group vs 3.5% of aspirin group) อย่างไรก็ตามการศึกษาดังกล่าวไม่ได้ศึกษาอัตราการเกิดสมองขาดเลือดซ้ำ และการเกิดเลือดออกในสมองในผู้ป่วยสมองขาดเลือดที่มีสาเหตุมาจากภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะชนิดเอเทรียลฟิบริลเลชัน (atrial fibrillation) โดยตรง

จากการศึกษาที่เป็นการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized control trial) ขนาดเล็กทั้ง 2 กลุ่มแสดงให้เห็นว่าการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดไม่ว่าจะเป็นยาไรวารอกซาเบน (rivaroxaban) หรือยาดาบิกาแทรน (dabigatran) แบบเร็ว มีความปลอดภัยในผู้ป่วยสมองขาดเลือดที่มีอาการทางระบบประสาทเล็กน้อยถึงปานกลาง (NIHSS score < 9)

2.3 การศึกษาแบบสังเกตการณ์แบบตามไปข้างหน้า (Prospective observational studies) ได้มีการศึกษาที่แสดงถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่มใหม่ (Direct non-vitamin K antagonist oral anticoagulants) แบบเริ่มยาเร็วในผู้ป่วยสมองขาดเลือดที่มีสาเหตุมาจากภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะชนิดเอเทรียลฟิบริลเลชัน (atrial fibrillation) ที่ติดตามผลนานกว่า 3 เดือน

Seiffge และคณะ(30) ได้ทำการศึกษาจากเหตุไปหาผลแบบตามไปข้างหน้า (prospective cohort study) ถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่ศึกษาในประเทศสวีเดน โดยศึกษาต้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่มใหม่ (Direct non-vitamin K antagonist oral anticoagulants) และยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่ออกฤทธิ์ต้านวิตามินเค (vitamin K antagonist) ในผู้ป่วยสมองขาดเลือดที่มีภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะชนิดเอเทรียลฟิบริลเลชันที่ไม่ได้มีสาเหตุจากลิ้นหัวใจ (nonvalvular atrial fibrillation) ที่มีอายุเฉลี่ย 79 ปี โดยมีอาการทางระบบประสาทเล็กน้อยถึงปานกลาง (mean NIHSS score 4) จำนวน 204 คน เป็นผู้ป่วยที่ได้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่มใหม่ (DOACs) 155 คน เปรียบเทียบระหว่างการเริ่มยาภายใน 7 วัน แรกหลังเกิดอาการสมองขาดเลือด (ระยะเวลาเฉลี่ย 5 วัน) และเริ่มยาที่มากกว่า 7 วัน

หลังเกิดอาการสมองขาดเลือด และติดตามอาการไปอย่างน้อย 3 เดือน ผลการศึกษาพบว่าอัตราการเกิดสมองขาดเลือดซ้ำระหว่างสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน (DOAC \leq 7 days 7.7%/y vs DOAC $>$ 7 days 9.3%/y, P log-rank = 0.53) และพบผู้ป่วยเพียง 1 ราย ที่มีเลือดออกในสมองที่มีอาการซึ่งเป็นผู้ป่วยที่ได้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่ออกฤทธิ์ต้านวิตามินเค (vitamin K antagonist) คิดเป็นร้อยละ 1.3 ต่อปี (1.3% per year) จากผลการศึกษาพบว่าการเริ่มยาต้านการแข็งตัวของเลือดแบบเร็วมีอัตราการเกิดเลือดออกในสมองต่ำ และพบอัตราการเกิดสมองขาดเลือดซ้ำสูงกว่าอัตราการเกิดเลือดออกในสมองประมาณ 6 เท่า นอกจากนี้ผลการศึกษาดังกล่าวพบว่าอัตราการเกิดสมองขาดเลือดซ้ำเพิ่มมากขึ้นในผู้ป่วยที่ได้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดแบบช้าภายหลัง 7 วันหลังเกิดอาการสมองขาดเลือด เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดแบบเร็วภายใน 7 วันแรกหลังเกิดอาการสมองขาดเลือด (Recurrent ischemic stroke: 5.1%/y if started after 7 days vs 9.3%/y if started after 7 days, P = 0.53)

Arihiro และคณะ(31) ได้ทำการศึกษาจากเหตุไปหาผลแบบตามไปข้างหน้า (prospective cohort multicenter study) ถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่ศึกษาในประเทศญี่ปุ่น โดยเป็นการศึกษาต้านการแข็งตัวของเลือดที่ออกฤทธิ์ต้านวิตามินเค (vitamin K antagonist) เปรียบเทียบกับยาต้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่มใหม่ (Direct non-vitamin K antagonist oral anticoagulants) ในผู้ป่วยสมองขาดเลือดที่มีภาวะมาจากหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะชนิดเอเทรียลฟิบริลเลชันที่ไม่ได้มีสาเหตุมาจากลิ้นหัวใจ (nonvalvular atrial fibrillation) ที่มีอายุเฉลี่ย 78 ปี โดยมีอาการทางระบบประสาทเล็กน้อยถึงปานกลาง (mean NIHSS score 3) เป็นรอยโรคขนาดเล็กร้อยละ 24 รอยโรคขนาดปานกลางร้อยละ 48 และรอยโรคขนาดใหญ่ร้อยละ 28 จำนวน 1,192 คน เป็นผู้ป่วยที่ได้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่มใหม่ (DOACs) 466 คน ที่ได้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดเฉลี่ยภายใน 5 วัน หลังเกิดอาการสมองขาดเลือด และติดตามอาการไป 3 เดือน ผลการศึกษาพบว่าผลระหว่างสองกลุ่มไม่แตกต่างกันทั้งอัตราการเกิดสมองขาดเลือดซ้ำ (Recurrent ischemic stroke: VKA 8.5%/y vs DOAC 10.1%/y, P $>$ 0.05) และอัตราการเกิดเลือดออกในสมอง (Intracranial hemorrhage: VKA 1.2%/y vs DOAC 0.8%/y, P $>$ 0.05) จากผลการศึกษาพบว่าการเริ่มยาต้านการแข็งตัวของเลือดแบบเร็วมีอัตราการเกิดสมองขาดเลือดซ้ำต่ำ แต่อัตราการเกิดเลือดออกในสมองพบค่อนข้างต่ำในผู้ป่วยที่ได้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่มใหม่ (DOACs)

Paciaroni และคณะ(32) ได้ทำการศึกษาจากเหตุไปหาผลแบบตามไปข้างหน้า (prospective cohort multicenter study) ถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่เป็นการศึกษาผู้ป่วยในหลายประเทศ ได้แก่ ยุโรป สหรัฐอเมริกา และเอเชีย โดยเป็นการศึกษา

การให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่มใหม่ (Direct non-vitamin K antagonist oral anticoagulants) ในผู้ป่วยสมองขาดเลือดที่มีสาเหตุมาจากหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะชนิดเอเทรียลฟิบริเลชัน (atrial fibrillation) ที่มีอายุเฉลี่ย 76 ปี โดยมีอาการทางระบบประสาทเล็กน้อยถึงปานกลาง (mean NIHSS score 8) เป็นรอยโรคขนาดเล็กร้อยละ 41 รอยโรคขนาดปานกลางร้อยละ 33 และรอยโรคขนาดใหญ่ร้อยละ 22 จำนวน 1,127 คน เป็นผู้ป่วยที่ได้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่มใหม่ (DOACs) ทั้งหมด ที่ได้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดเฉลี่ยภายใน 7 วัน หลังเกิดอาการสมองขาดเลือด และติดตามอาการไป 3 เดือน ผลการศึกษาพบว่าอัตราการเกิดสมองขาดเลือดซ้ำคิดเป็นร้อยละ 7.8 ต่อปี (Recurrent ischemic stroke 7.8%/y) และอัตราการเกิดเลือดออกในสมองคิดเป็นร้อยละ 6.4 ต่อปี (Intracranial hemorrhage 6.4%/y) จากผลการศึกษาพบว่าอัตราการเกิดเลือดออกในสมองค่อนข้างสูงกว่าเมื่อเทียบกับการศึกษาอื่นที่กล่าวมา อย่างไรก็ตามความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดเลือดออกในสมองกับการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดอาจยังไม่ชัดเจนในการศึกษานี้ เนื่องจากผู้ป่วยที่มีเลือดออกในสมองเป็นภาวะเลือดออกในสมองที่พบหลังจาก 30 วัน หลังเกิดอาการสมองขาดเลือดไปแล้ว นอกจากนี้ผลการศึกษาดังกล่าวพบว่าอัตราการเกิดสมองขาดเลือดซ้ำเพิ่มมากขึ้นในผู้ป่วยที่ได้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดแบบช้าภายใน 14 วัน หลังเกิดอาการสมองขาดเลือด เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดแบบเร็วภายใน 3-14 วัน หลังเกิดอาการสมองขาดเลือด (Recurrent ischemic stroke: 2.1%/y if started between 3-14 days vs 9.1%/y if started after 14 days, $P < 0.001$)

Wilson และคณะ(33) ได้ทำการศึกษาจากเหตุไปหาผลแบบตามไปข้างหน้า (prospective cohort multicenter study) ถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่ศึกษาในประเทศอังกฤษและประเทศเนเธอร์แลนด์ โดยเป็นการศึกษาการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่มใหม่ (Direct non-vitamin K antagonist oral anticoagulants) และยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่ออกฤทธิ์ต้านวิตามินเค (vitamin K antagonist) ในผู้ป่วยสมองขาดเลือดที่มีภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะชนิดเอเทรียลฟิบริเลชัน (atrial fibrillation) ที่มีอายุเฉลี่ย 76 ปี โดยมีอาการทางระบบประสาทเล็กน้อยถึงปานกลาง (mean NIHSS score 4) เป็นรอยโรคขนาดใหญ่ร้อยละ 18 จำนวน 1,355 คน เป็นผู้ป่วยที่ได้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่มใหม่ (DOACs) 475 คน เปรียบเทียบระหว่างการเริ่มยาภายใน 4 วัน แรกหลังเกิดอาการสมองขาดเลือด และเริ่มยาที่มากกว่า 4 วัน หลังเกิดอาการสมองขาดเลือด และติดตามอาการไป 90 วัน ผลการศึกษาพบว่าผลระหว่างสองกลุ่มไม่แตกต่างกันทั้งอัตราการเกิดสมองขาดเลือดซ้ำ (Recurrent ischemic stroke: combined VKA and DOAC 5.7%/y) และอัตราการเกิดเลือดออกในสมอง (Intracranial hemorrhage:

combined VKA and DOAC 0.6%/y) จากผลการศึกษาพบว่า การเริ่มยาต้านการแข็งตัวของเลือดแบบเร็วมีอัตราการเกิดเลือดออกในสมองต่ำ

2.4 การศึกษาแบบสังเกตการณ์แบบตามไปข้างหน้า (Prospective observational studies) และแบบย้อนหลัง (Retrospective observational studies) ได้มีการศึกษาที่แสดงถึงความปลอดภัยและปลอดภัยของการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่มใหม่ (Direct non-vitamin K antagonist oral anticoagulants) แบบเริ่มยาเร็วในผู้ป่วยสมองขาดเลือดที่มีสาเหตุมาจากภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะชนิดเอเทรียลฟิบริลเลชัน (atrial fibrillation) ที่ติดตามผลภายในระยะเวลา 3 เดือน

Cappellari และคณะ(34) ได้ทำการศึกษาจากเหตุไปหาผลแบบตามไปข้างหน้า (prospective cohort study) ถึงความปลอดภัยของการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่ศึกษาในประเทศอิตาลี โดยเป็นการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่มใหม่ (Direct non-vitamin K antagonist oral anticoagulants) ในผู้ป่วยสมองขาดเลือดที่มีภาวะมาจากหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะชนิดเอเทรียลฟิบริลเลชันที่ไม่ได้มีสาเหตุมาจากลิ้นหัวใจ (nonvalvular atrial fibrillation) จำนวน 147 คน โดยเป็นสมองขาดเลือดที่ไม่มีเลือดออก 132 คน และเป็นสมองขาดเลือดที่มีเลือดออกแต่ไม่มีอาการ 15 คน มาเปรียบเทียบกับระหว่างกลุ่มที่ให้ยาเร็วคือภายใน 1-3 วัน หลังเกิดอาการสมองขาดเลือด (early DOAC) จำนวน 97 คน ซึ่งมีอายุเฉลี่ย 78 ปี มีอาการทางระบบประสาทเล็กน้อยถึงมาก (NIHSS score < 8 จำนวน 57 คน คิดเป็นร้อยละ 59, NIHSS score 8-16 จำนวน 28 คน คิดเป็นร้อยละ 29 และ NIHSS score >16 จำนวน 12 คน คิดเป็นร้อยละ 12) เป็นรอยโรคขนาดเล็กร้อยละ 62 รอยโรคขนาดปานกลางร้อยละ 18 และรอยโรคขนาดใหญ่ร้อยละ 21 เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้ยาช้ากว่าคือ 4-7 วัน หลังเกิดอาการสมองขาดเลือด จำนวน 50 คน ซึ่งมีอายุเฉลี่ย 79 ปี มีอาการทางระบบประสาทเล็กน้อยถึงมาก (NIHSS score < 8 จำนวน 28 คน คิดเป็นร้อยละ 56, NIHSS score 8-16 จำนวน 13 คน คิดเป็นร้อยละ 26 และ NIHSS score >16 จำนวน 9 คน คิดเป็นร้อยละ 18) เป็นรอยโรคขนาดเล็กร้อยละ 40 รอยโรคขนาดปานกลางร้อยละ 30 และรอยโรคขนาดใหญ่ร้อยละ 30 และติดตามผลตรวจ CT brain ที่ 7 วัน ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่เกิดเลือดออกในสมองทั้งหมดเป็นแบบไม่มีอาการ 8 ราย คิดเป็นร้อยละ 5.4 โดยที่ 6 รายเป็นผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดภายใน 1-3 วัน และสัมพันธ์กับรอยโรคขนาดใหญ่ โดยเป็นเลือดออกในสมองแบบไม่มีอาการที่มีรอยโรคขนาดใหญ่ 5 ราย และเป็นเลือดออกในสมองแบบไม่มีอาการที่มีรอยโรคขนาดเล็ก 1 ราย และพบว่าการเกิดเลือดออกในสมองไม่มีความสัมพันธ์กับการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดแบบให้เร็วหรืออาการทางระบบประสาท (NIHSS) แต่สัมพันธ์กับสมอง

ขาดเลือดที่มีรอยโรคขนาดใหญ่ (OR 6.01, 95% CI 1.35-26.71, P = 0.018) จากการศึกษาจึงสรุปว่าการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่มใหม่ (Direct non-vitamin K antagonist oral anticoagulants) แบบให้ยาเร็วภายใน 1-3 วัน หลังเกิดอาการสมองขาดเลือด ในผู้ป่วยสมองขาดเลือดที่มีภาวะมาจากหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะชนิดเอเทรียลฟิบริเลชันที่ไม่ได้มีสาเหตุมาจากลิ้นหัวใจ (nonvalvular atrial fibrillation) มีความปลอดภัยในสมองขาดเลือดที่มีรอยโรคขนาดเล็กถึงปานกลาง

Macha และคณะ(35) ได้ทำการศึกษาจากเหตุไปหาผลแบบย้อนหลัง (retrospective observational study) ถึงความปลอดภัยของการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่มใหม่ (Direct non-vitamin K antagonist oral anticoagulants) ในผู้ป่วยสมองขาดเลือดที่มีที่มีสาเหตุมาจากลิ้นเลือดในหัวใจ (cardioembolic stroke) ที่มีอายุเฉลี่ย 78 ปี โดยมีอาการทางระบบประสาทเล็กน้อยถึงมาก (mean NIHSS score 5) เป็นรอยโรคขนาดเล็กร้อยละ 17 รอยโรคขนาดปานกลางร้อยละ 70 และรอยโรคขนาดใหญ่ร้อยละ 13 จำนวน 243 คน เป็นผู้ป่วยที่ได้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่มใหม่ (DOACs) ทั้งหมด ที่ได้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดเฉลี่ย 1.7 วัน หลังเกิดอาการสมองขาดเลือดในรอยโรคขนาดเล็กและ 6.7 วัน หลังเกิดอาการสมองขาดเลือดในรอยโรคขนาดใหญ่ ผลการศึกษาย้อนหลังพบผู้ป่วยที่เกิดเลือดออกในสมองที่มีอาการ 1 รายคิดเป็นร้อยละ 0.4 และผู้ป่วยที่เกิดเลือดออกในสมองที่ไม่มีอาการ 2 รายคิดเป็นร้อยละ 0.8

Deguchi และคณะ(36) ได้ทำการศึกษาจากเหตุไปหาผลแบบย้อนหลัง (retrospective observational study) ถึงความปลอดภัยของการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่มใหม่ (Direct non-vitamin K antagonist oral anticoagulants) และยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่ออกฤทธิ์ต้านวิตามินเค (vitamin K antagonist) ในผู้ป่วยสมองขาดเลือดที่มีภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะชนิดเอเทรียลฟิบริเลชันที่ไม่ได้มีสาเหตุมาจากลิ้นหัวใจ (nonvalvular atrial fibrillation) ที่มีอายุเฉลี่ย 77 ปี โดยมีอาการทางระบบประสาทเล็กน้อยถึงมาก (mean NIHSS score 7) จำนวน 300 คน เป็นผู้ป่วยที่ได้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่มใหม่ (DOACs) 186 คน ที่ได้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดเฉลี่ย 3 วัน หลังเกิดอาการสมองขาดเลือดในผู้ป่วยที่ได้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่มใหม่ (DOACs) และ 7 วัน หลังเกิดอาการสมองขาดเลือดในผู้ป่วยที่ได้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่ออกฤทธิ์ต้านวิตามินเค (vitamin K antagonist) ผลการศึกษาย้อนหลังพบผู้ป่วยที่เกิดเลือดออกในสมอง 2 ราย และผู้ป่วยที่เกิดเลือดออกทางเดินอาหาร 1 ราย และผู้ป่วยทั้งหมดที่มีภาวะเลือดออกเป็นผู้ป่วยที่ได้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่มที่ออกฤทธิ์ต้านวิตามินเค (vitamin K antagonist)

Gioia และคณะ(37) ได้ทำการศึกษาจากเหตุไปหาผลแบบตามไปข้างหน้า (prospective cohort study) ถึงความปลอดภัยของการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่ศึกษาในประเทศแคนาดา โดยเป็นการศึกษาการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่มใหม่ไรวารอกซาแบน (Rivaroxaban) ในผู้ป่วยสมองขาดเลือดที่มีสาเหตุมาจากหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะชนิดเอเทรียลฟิบริลเลชัน (atrial fibrillation) ที่มีอายุเฉลี่ย 60 ปี โดยมีอาการทางระบบประสาทน้อย (mean NIHSS score 2) ที่มีรอยโรคขนาดปานกลางใน MRI brain (median DWI lesion volume 7.9 ml) จำนวน 60 คน ที่ได้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดไรวารอกซาแบน (rivaroxaban) ที่ระยะเวลาเฉลี่ย 3 วันหลังเกิดอาการสมองขาดเลือด และติดตามผลตรวจ MRI brain ที่ 7 วัน ผลการศึกษาพบผู้ป่วยที่มีสมองขาดเลือดซ้ำ 1 ราย และพบผู้ป่วยที่มีเลือดออกในสมองเป็นแบบไม่มีอาการ (asymptomatic petechial hemorrhage) ทั้งหมด 8 ราย

Yasaka และคณะ(38) ได้ทำการศึกษาจากเหตุไปหาผลแบบตามไปข้างหน้า (prospective cohort study) ถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่มใหม่ที่ศึกษาในประเทศญี่ปุ่น โดยเป็นการศึกษาการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่มใหม่ไรวารอกซาแบน (Rivaroxaban) ในผู้ป่วยสมองขาดเลือดที่มีภาวะมาจากหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะชนิดเอเทรียลฟิบริลเลชันที่ไม่ได้มีสาเหตุมาจากลิ้นหัวใจ (nonvalvular atrial fibrillation) ที่มีอายุเฉลี่ย 77 ปี ที่มีอาการทางระบบประสาทเล็กน้อยถึงมาก จำนวน 1,308 คน โดยเป็นผู้ป่วยที่รู้ขนาดรอยโรค 1,207 คน เป็นรอยโรคขนาดเล็ก (รอยโรคปริมาตร < 4.0 ลูกบาศก์เซนติเมตร) มีค่า NIHSS 1-7 (median NIHSS 3) จำนวน 411 คน คิดเป็นร้อยละ 34 รอยโรคขนาดปานกลาง (รอยโรคปริมาตร 4.0- < 22.5 ลูกบาศก์เซนติเมตร) มีค่า NIHSS 4-16 (median NIHSS 9) จำนวน 393 คน คิดเป็นร้อยละ 33 และรอยโรคขนาดใหญ่ (รอยโรคปริมาตร \geq 22.5 ลูกบาศก์เซนติเมตร) มีค่า NIHSS 9-22 (median NIHSS 16) จำนวน 404 คน คิดเป็นร้อยละ 33 ผู้ป่วยทั้งหมดจะได้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดไรวารอกซาแบน (rivaroxaban) ภายใน 30 วันหลังเกิดอาการสมองขาดเลือด โดยการศึกษาจะเปรียบเทียบระหว่างการให้ยาระหว่าง < 15 วัน และ \geq 15 วัน และการศึกษาได้แบ่งกลุ่มศึกษาตามระยะเวลาได้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดออกเป็น 4 กลุ่ม ได้แก่ ได้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด < 3 วัน, 3-7 วัน, 8-14 วัน, 15-30 วัน หลังเกิดอาการสมองขาดเลือดในผู้ป่วยสมองขาดเลือดและติดตามผลตรวจ MRI brain ที่ 90 วัน จากผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยสมองขาดเลือดที่มีรอยโรคขนาดเล็กมีค่ากลางของระยะเวลาในการเริ่มยาเท่ากับ 2.9 วัน (median 2.9 IQR 1.4-5.5) ขนาดปานกลางเท่ากับ 2.9 วัน (median 2.9 IQR 1.8-6.6) และขนาดใหญ่เท่ากับ 5.8 วัน (median 5.8 IQR 2.6-10.2) และจากการติดตามผลตรวจ MRI brain ที่ 90 วัน ผลการศึกษาพบว่าอัตราการเกิดโรคสมองขาด

เลือดซ้ำ (recurrent ischemic stroke) คิดเป็นร้อยละ 1.5, 2.5, 2.0 และ 6.8 ($P = 0.0216$) ในผู้ป่วยที่ได้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด < 3 วัน, 3-7 วัน, 8-14 วัน และ 15-30 วัน ตามลำดับ และอัตราการเกิดเลือดออกรุนแรง (major bleeding) คิดเป็นร้อยละ 0.7, 1.1, 1.0 และ 0.0 ($P = 0.6874$) ในผู้ป่วยที่ได้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด < 3 วัน, 3-7 วัน, 8-14 วัน และ 15-30 วัน ตามลำดับ และอัตราการเกิดเลือดออกในสมอง (intracranial hemorrhage) คิดเป็นร้อยละ 0.2, 0.9, 0.0 และ 0.0 ($P = 0.1670$) ในผู้ป่วยที่ได้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด < 3 วัน, 3-7 วัน, 8-14 วัน และ 15-30 วัน ตามลำดับ ผลการศึกษาจึงสรุปว่าผู้ป่วยที่เริ่มยาไรวารอกซาแบนภายใน 14 วัน มีอัตราการเกิดโรคสมองขาดเลือดซ้ำที่ต่ำกว่าเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่เริ่มยาไรวารอกซาแบนตั้งแต่ 15 วันขึ้นไปอย่างมีนัยสำคัญ (recurrent ischemic stroke: 0.9% if started \leq 14 days vs 0.0% if started \geq 15 days, $P = 0.3704$) โดยที่อัตราการเกิดเลือดออกรุนแรงไม่แตกต่างกัน (major bleeding: 2.0% if started \leq 14 days vs 6.8% if started \geq 15 days, $P = 0.0034$) นอกจากนี้จากผลการศึกษายังพบว่าในผู้ป่วยที่เริ่มยาไรวารอกซาแบนภายใน 3 วันหลังเกิดอาการสมองขาดเลือดซึ่งมีจำนวน 584 คน มีอัตราการเกิดโรคสมองขาดเลือดซ้ำที่ต่ำและอัตราการเกิดเลือดออกในสมองก็ต่ำเช่นกัน (Recurrent ischemic stroke 1.5% and Intracranial hemorrhage 0.2%) การศึกษาดังกล่าวจึงสนับสนุนว่าการให้ยา rivaroxaban ภายใน 3 วันหลังเกิดอาการสมองขาดเลือดในผู้ป่วยสมองขาดเลือดที่มีภาวะมาจากหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะชนิดเอเทรียลฟิบริเลชันที่ไม่ได้มีสาเหตุมาจากลิ้นหัวใจ (nonvalvular atrial fibrillation) ที่มีรอยโรคขนาดเล็กถึงปานกลางมีประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการรักษา

จากผลการศึกษาแบบสังเกตการณ์ถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่มใหม่ (Direct non-vitamin K antagonist oral anticoagulants) แบบเริ่มยาเร็วในผู้ป่วยสมองขาดเลือดที่มีสาเหตุมาจากภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะชนิดเอเทรียลฟิบริเลชัน (atrial fibrillation) ที่ติดตามผลภายในระยะเวลา 3 เดือน พบว่าจากการศึกษาทั้งหมดได้มีการเริ่มให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่มใหม่ (DOACs) แบบเร็วที่ระยะเวลาเฉลี่ยภายใน 3 วัน ในผู้ป่วยสมองขาดเลือดที่มีสาเหตุมาจากภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะชนิดเอเทรียลฟิบริเลชัน (atrial fibrillation) ที่มีอาการทางระบบประสาทน้อยถึงปานกลาง (NIHSS score < 9) หรือผู้ป่วยที่มีรอยโรคขนาดเล็กถึงปานกลางมีอัตราการเกิดสมองขาดเลือดซ้ำ (recurrent ischemic stroke) และอัตราการเกิดเลือดออกในสมองแบบที่มีอาการ (symptomatic intracranial hemorrhage) ที่ต่ำ จากผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่าการเริ่มยาต้านการแข็งตัวของเลือดภายใน 3 วัน หลังเกิดอาการสมองขาดเลือดในผู้ป่วยสมองขาดเลือดที่มีสาเหตุมาจากภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะชนิดเอเทรียลฟิบริเลชัน

ยลฟิบริเลชัน (atrial fibrillation) ที่มีรอยโรคขนาดเล็กถึงปานกลางมีประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการรักษา

ปัจจุบันแนวทางปฏิบัติในเรื่องของระยะเวลาในการเริ่มให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยหลังเกิดอาการสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่มีสาเหตุมาจากภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะชนิดเอเทรียลฟิบริเลชัน (atrial fibrillation) ยังไม่มีข้อสรุปทางการศึกษาที่ชัดเจน การศึกษานี้มีจุดประสงค์เพื่อศึกษาประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิดสมองขาดเลือดซ้ำและความปลอดภัยของการให้ยาไรวาร์อกซาแบน (rivaroxaban) ซึ่งเป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่มใหม่ (Direct non-vitamin K antagonist oral anticoagulants) ภายหลังจากเกิดสมองขาดเลือดเปรียบเทียบระหว่างการให้ยาตั้งแต่ 48 ชั่วโมงแรก กับการให้ยาที่ 7 วันในผู้ป่วยสมองขาดเลือดขนาดเล็กถึงปานกลางที่มีสาเหตุมาจากหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะชนิดเอเทรียลฟิบริเลชัน (atrial fibrillation) ที่เป็นการศึกษาการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized control trial)



บทที่ 3

ระเบียบวิธีการวิจัย

3.1 รูปแบบการวิจัย

การวิจัยเป็นการวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่ม (Randomized Trial) แบบปกปิดผู้ประเมินผล (blinded end point evaluation trial) คือ รังสีแพทย์ที่อ่านผลตรวจที่พบในเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง (CT brain) และภาพคลื่นสะท้อนในสนามแม่เหล็กของสมอง (MRI brain) ที่ทำการศึกษาจะไมทราบว่ามีผู้เข้าร่วมการศึกษายู่ในกลุ่มที่ได้รับยาไรวาร์อกซาแบน (rivaroxaban) ภายใน 48 ชั่วโมงแรกหรือกลุ่มที่ได้รับยาไรวาร์อกซาแบน (rivaroxaban) ที่ 7 วัน

3.2 ประชากรเป้าหมายและตัวอย่าง

ประชากรที่ใช้ศึกษา (Study population) คือ ผู้ป่วยสมองขาดเลือดขนาดเล็กถึงปานกลางที่มีสาเหตุมาจากหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะชนิดเอเทรียลฟิบริลเลชัน (atrial fibrillation)

ประชากรเป้าหมาย (Target population) คือ ผู้ป่วยสมองขาดเลือดขนาดเล็กถึงปานกลางที่มีสาเหตุมาจากหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะชนิดเอเทรียลฟิบริลเลชัน (atrial fibrillation) ที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลฉุกเฉิน

3.3 เกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่างเข้าร่วมโครงการวิจัย

1) เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าการศึกษา (Inclusion criteria)

1. อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี
2. ได้รับการวินิจฉัยเป็นสมองขาดเลือดที่มีสาเหตุมาจากหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะชนิดเอเทรียลฟิบริลเลชัน (atrial fibrillation) ภายใน 48 ชั่วโมงหลังเกิดอาการ
3. ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคสมองขาดเลือดที่มีขนาดเล็กถึงปานกลาง (ขนาดปริมาตร < 22.5 ลูกบาศก์เซนติเมตร) ที่คำนวณขนาดปริมาตรของรอยโรคสมองขาดเลือดจากภาพตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง (CT brain) หรือภาพคลื่นสะท้อนในสนามแม่เหล็ก (MRI brain) ครั้งล่าสุดก่อนเข้าโครงการวิจัย
4. มีคะแนนความรุนแรงของโรคหลอดเลือดสมอง National Institute of Health Stroke Scale: NIHSS score < 15 คะแนน

2) เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

1. ได้รับการเปลี่ยนลิ้นหัวใจโลหะ (mechanical heart valve)
2. โรคลิ้นหัวใจไมตรัลตีบที่รุนแรงปานกลางถึงมาก (moderate to severe mitral stenosis)

3. โรคสมองขาดเลือดชั่วคราว (transient ischemic attack)
4. มีภาวะเลือดออกในสมองจากการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง (CT brain) หรือภาพคลื่นสะท้อนในสนามแม่เหล็กของสมอง (MRI brain)
5. โรคไตวายที่มีอัตราการกรองของไตน้อยกว่า 30 มิลลิลิตรต่อนาที ($\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$)
6. โรคตับวายระดับปานกลางถึงรุนแรง (Child-Pugh class B or C) (ภาคผนวก)
7. มีภาวะเกล็ดเลือดต่ำ platelet count $< 100,000 /\mu\text{L}$ (low platelet count)
8. มีภาวะค่าการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ INR > 1.5 หรือ aPTT/PT สูงเกินเกณฑ์ปกติ (coagulopathy)
9. หญิงตั้งครรภ์ (Pregnant women)
10. มีประวัติเคยได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดไวรารอกซาแบน
11. ได้รับยาที่มีอันตรกิริยากับยาไวรารอกซาแบน (interacting medication) (ภาคผนวก)
12. มีข้อห้ามในการตรวจด้วยคลื่นสะท้อนในสนามแม่เหล็กของสมอง (MRI brain)

3.4 วิธีการเข้าถึงอาสาสมัคร (Approach to participant)

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมในโครงการวิจัย จะเป็นผู้ป่วยสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่มีสาเหตุมาจากหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะชนิดเอเทรียลฟิบริลเลชัน (atrial fibrillation) ภายใน 48 ชั่วโมงหลังเกิดอาการที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

3.5 กระบวนการขอความยินยอม (Informed consent process)

เมื่อมีผู้ป่วยที่มีอาการสงสัยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลัน ได้แก่ หน้าเบี้ยว แขนขาอ่อนแรง พูดผิดปกติ มองเห็นภาพซ้อน เวียนศีรษะ เดินเซ เป็นต้น มีสาเหตุมาจากหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะชนิดเอเทรียลฟิบริลเลชัน (atrial fibrillation) ภายใน 48 ชั่วโมงหลังเกิดอาการที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ แพทย์เวรหรือพยาบาลประจำ ห้องฉุกเฉินหรือหอผู้ป่วย จะเป็นผู้ให้ข้อมูลแจกเอกสารชี้แจงข้อมูลคำอธิบายเกี่ยวกับการวิจัย และแบบแสดงความยินยอม เข้าร่วมงานวิจัยให้แก่ผู้ป่วยหรือญาติ

3.6 การคำนวณขนาดตัวอย่าง (Sample size calculation)

การศึกษานี้เป็นการศึกษานำร่อง (Pilot study) กำหนดให้ขนาดตัวอย่างเท่ากับ 30 คน โดยแบ่งเป็น

- 1) กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาไรวาร์อกซาแบน (rivaroxaban) ภายใน 48 ชั่วโมงแรกหลังเกิดอาการสมองขาดเลือดจำนวน 15 คน
- 2) กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาไรวาร์อกซาแบน (rivaroxaban) ที่ 7 วัน หลังเกิดอาการสมองขาดเลือดจำนวน 15 คน

3.7 การสุ่มผู้ป่วย (Randomization)

ผู้วิจัยทำการจัดกลุ่มผู้ป่วยออกเป็นสองกลุ่มด้วยวิธีการสุ่มในอัตรา 1:1 โดยทำการแบ่งกลุ่มผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ 1 คือกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาไรวาร์อกซาแบน (rivaroxaban) ภายใน 48 ชั่วโมงแรกหลังเกิดอาการสมองขาดเลือด และกลุ่มที่ 2 คือกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาไรวาร์อกซาแบน (rivaroxaban) ที่ 7 วัน หลังเกิดอาการสมองขาดเลือด

3.8 การสังเกตและการวัด (Observation and measurement)

- 1) ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย (baseline characteristic) เก็บโดยใช้แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย (case record form)
- 2) การวินิจฉัยโรคสมองขาดเลือด (acute ischemic stroke) วินิจฉัยจากอาการร่วมกับการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง (CT brain) หรือภาพคลื่นสะท้อนในสนามแม่เหล็กของสมอง (MRI brain) โดยโรคสมองขาดเลือด คือ ภาวะที่มีอาการทางระบบประสาทเฉพาะที่เกิดขึ้นเร็ว เข้าได้กับกลุ่มอาการของโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน โดยอาจพบความผิดปกติจากการตรวจด้วยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง (CT brain) หรือภาพคลื่นสะท้อนในสนามแม่เหล็กของสมอง (MRI brain) ที่แสดงถึงสมองขาดเลือดที่เข้าได้กับภาวะสมองขาดเลือดตามตำแหน่งของสมองที่หลอดเลือดใหญ่หรือสาขาย่อยของหลอดเลือดนั้นๆ ไปเลี้ยงและความผิดปกติดังกล่าวอธิบายอาการทางระบบประสาทที่เกิดขึ้น
- 3) การวัดขนาดรอยโรคสมองขาดเลือดทำการวัดออกมาเป็นปริมาตรลูกบาศก์เซนติเมตรที่ได้จากการตรวจพบในเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง (CT brain) หรือภาพคลื่นสะท้อนในสนามแม่เหล็ก (MRI brain) โดย
 - ขนาดรอยโรคสมองขาดเลือด ประเมินโดยการคำนวณปริมาตรของรอยโรคสมองขาดเลือดซึ่งเป็นบริเวณเนื้อสมองที่มีลักษณะเป็นสีดำขึ้น (hypodensity) ในภาพตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง (CT brain) หรือรอยสมองขาดเลือดที่มีลักษณะเป็นสีขาวขึ้น (hyperintense) ใน diffusion weighted imaging (DWI) และเป็นสีดำ (hypointense)

ใน apparent diffusion coefficient (ADC) ในภาพคลื่นสะท้อนในสนามแม่เหล็ก (MRI brain)

- สูตรคำนวณปริมาตรของรอยโรคสมองขาดเลือด = $0.5 \times \text{กว้าง} \times \text{ยาว} \times \text{สูง}$ (หน่วยเป็นลูกบาศก์เซนติเมตร)
 - ความกว้างและความยาวของรอยโรคสมองขาดเลือดวัดได้จาก scale ใน film CT brain โดยวัดจากภาพที่รอยโรคมีเส้นผ่านศูนย์กลางกว้างที่สุด
 - ส่วนสูงของรอยโรคสมองขาดเลือดได้จากการคำนวณจำนวนภาพที่ปรากฏรอยโรคสมองขาดเลือด \times ความหนาของแต่ละภาพ โดยมีหน่วยเป็นเซนติเมตร
 - ขนาดรอยโรคสมองขาดเลือดที่คำนวณได้จากสูตรปริมาตร แบ่งเป็น
 - รอยโรคขนาดเล็ก (small) คือ รอยโรคที่มีปริมาตร < 4.0 ลูกบาศก์เซนติเมตร
 - รอยโรคขนาดปานกลาง (medium) คือ รอยโรคที่มีปริมาตร $4.0 - < 22.5$ ลูกบาศก์เซนติเมตร
 - รอยโรคขนาดใหญ่ (large) คือ รอยโรคที่มีปริมาตร ≥ 22.5 ลูกบาศก์เซนติเมตร
- 4) การวินิจฉัยรอยโรคที่เป็นสมองขาดเลือดใหม่ (new ischemic lesion) และภาวะเลือดออกในสมอง (intracranial hemorrhage) ได้จากการตรวจโดยภาพคลื่นสะท้อนในสนามแม่เหล็กของสมอง (MRI brain) โดย
- รอยโรคที่เป็นสมองขาดเลือดใหม่ (New ischemic lesion) คือ รอยโรคที่เป็นสมองขาดเลือดใหม่ที่ตรวจติดตามโดยคลื่นสะท้อนในสนามแม่เหล็ก (magnetic resonance imaging หรือ MRI) ที่แสดงถึงสมองขาดเลือดที่เกิดขึ้นใหม่ คือ DWI (diffusion weighted imaging) หรือ Flair (fluid attenuated inversion recovery) เห็นบริเวณที่สมองขาดเลือดที่เกิดขึ้นใหม่เป็นสีขาวขึ้น โดยอาจมีหรือไม่มีอาการทางระบบประสาทที่เลวลง
 - รอยโรคที่เป็นเลือดออกในสมอง (intracranial hemorrhage) คือ รอยโรคที่เกิดจากภาวะเลือดออกในสมองหลังสมองขาดเลือด (hemorrhagic transformation), เลือดออกในเนื้อสมอง (intracerebral hemorrhage), เลือดออกใต้เยื่อหุ้มสมองชั้นกลาง (subarachnoid hemorrhage), เลือดออกใต้เยื่อหุ้มสมองชั้นนอก (subdural hematoma) หรือ เลือดออกนอกเยื่อหุ้มสมองชั้นนอก (epidural hematoma) ที่ตรวจพบโดยคลื่นสะท้อนในสนามแม่เหล็ก (magnetic resonance imaging หรือ MRI)

- 5) การวิจัยนี้เป็นการวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่ม (Randomized Trial) แบบปกปิดฝ่ายเดียว (Single-blinded) โดยการอ่านผลตรวจที่พบในเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง (CT brain) และภาพคลื่นสะท้อนในสนามแม่เหล็กของสมอง (MRI brain) จะได้รับการอ่านผลโดยรังสีแพทย์ซึ่งจะไม่ทราบว่าผู้ที่เข้าร่วมการศึกษาอยู่ในกลุ่มที่ได้รับยาไรวาร์อกซาแบน (rivaroxaban) ภายใน 48 ชั่วโมงแรกหรือกลุ่มที่ได้รับยาไรวาร์อกซาแบน (rivaroxaban) ที่ 7 วัน

3.9 ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย

- 1) เลือกประชากรที่นำมาศึกษา คือ ผู้ป่วยสมองขาดเลือดที่มีสาเหตุมาจากหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะชนิดเอเทรียลฟิบริลเลชัน (atrial fibrillation) ที่มีรอยโรคสมองขาดเลือดขนาดเล็กถึงปานกลางจาก CT brain หรือ MRI brain ครั้งล่าสุดก่อนเข้าโครงการวิจัย โดยวัดเป็นปริมาตรมีขนาดน้อยกว่า 22.5 ลูกบาศก์เซนติเมตร และมีคะแนนความรุนแรงของโรคหลอดเลือดสมอง NIHSS score < 15 คะแนน และเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลฉุกเฉินภายใน 48 ชั่วโมงหลังเกิดอาการสมองขาดเลือด
- 2) ทำการจัดกลุ่มผู้ป่วยออกเป็นสองกลุ่มด้วยวิธีการสุ่มในอัตรา 1:1 โดยทำการแบ่งกลุ่มผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ 1 คือกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาไรวาร์อกซาแบน (rivaroxaban) ภายใน 48 ชั่วโมงแรกหลังเกิดอาการสมองขาดเลือด และกลุ่มที่ 2 คือ กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาไรวาร์อกซาแบน (rivaroxaban) ที่ 7 วัน หลังเกิดอาการสมองขาดเลือด
- 3) คัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมโครงการวิจัยตามเกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าการศึกษา (Inclusion criteria) และเกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)
- 4) ชี้แจงข้อมูลรายละเอียดโครงการวิจัยและขอความยินยอมจากผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการวิจัยหรือผู้แทนโดยชอบธรรมของผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการวิจัย
- 5) ผู้ป่วยที่ได้รับการสุ่มให้อยู่ในกลุ่มที่ 1 จะได้รับยาไรวาร์อกซาแบน (rivaroxaban) ภายใน 48 ชั่วโมงหลังเกิดอาการสมองขาดเลือด ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับการสุ่มให้อยู่ใน กลุ่มที่ 2 จะได้รับยาไรวาร์อกซาแบน (rivaroxaban) ที่ 7 วัน หลังเกิดอาการสมองขาดเลือด
- 6) ขนาดของยาไรวาร์อกซาแบน (rivaroxaban) ในการป้องกันการเกิดสมองขาดเลือดและลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดในผู้ป่วยหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะชนิดเอเทรียลฟิบริลเลชัน (atrial fibrillation) คือ ขนาด 20 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง สำหรับผู้ป่วยที่มีค่าการทำงานของไตปกติ (CrCl \geq 50 ml/min) และขนาด 15 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง สำหรับผู้ป่วยที่มีค่าการทำงานของไตบกพร่องปานกลาง (CrCl 30 - < 50 ml/min)

- 7) เก็บข้อมูลผู้ป่วยที่เข้าโครงการวิจัย ได้แก่ ข้อมูลพื้นฐาน ผลตรวจร่างกาย ผลตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ ผลตรวจหัวใจด้วยเครื่องสะท้อนเสียงความถี่สูง ผลการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง (CT brain) หรือภาพคลื่นสะท้อนในสนามแม่เหล็กของสมอง (MRI brain) และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ โดยผลตรวจ CT brain หรือ MRI brain จะถูกอ่านผลโดยรังสีแพทย์ซึ่งรังสีแพทย์ที่อ่านผลจะไม่ทราบว่าผู้ที่เข้าร่วมการศึกษาได้รับการรักษาอยู่ในกลุ่มใด และทำการบันทึกข้อมูลผู้ป่วยในแบบบันทึกข้อมูล (case record form)
- 8) ติดตามผลการรักษาโดยใช้ผลตรวจทางคลื่นสะท้อนในสนามแม่เหล็กสมอง (MRI brain) ที่ 4 สัปดาห์ +/- 3 วันหลังเกิดอาการสมองขาดเลือด โดยจะได้รับการอ่านผลโดยรังสีแพทย์ซึ่งจะไม่ทราบว่าผู้ที่เข้าร่วมการศึกษาได้รับการรักษาอยู่ในกลุ่มใดเช่นกัน และทำการบันทึกข้อมูลผู้ป่วยในแบบบันทึกข้อมูลของผู้ป่วย (case record form)
- 9) ทำการรวบรวมข้อมูลทั้งหมดและวิเคราะห์ข้อมูลเพื่อสรุปผลการศึกษา

3.10 การเก็บรวบรวมข้อมูล (Data collection)

- 1) ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ได้แก่
 - อายุ เพศ น้ำหนัก ดัชนีมวลกาย
 - โรคร่วมหรือปัจจัยเสี่ยงของโรคสมองขาดเลือด ได้แก่ โรคความดันโลหิตสูง โรคเบาหวาน โรคไขมันในเลือดสูง โรคไตวาย โรคตับวาย โรคสมองขาดเลือด ประวัติเลือดออกในสมอง โรคหัวใจ โรคหลอดเลือดแดงส่วนปลายตีบตัน โรคไทรอยด์ โรคเลือด โรคสมองเสื่อม ภาวะหยุดหายใจขณะนอนหลับ โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง โรคอื่นๆ สูบบุหรี่ ดื่มแอลกอฮอล์
 - ชนิดของโรคหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะชนิดเอเทรียลฟิบริลเลชัน (type of atrial fibrillation: paroxysmal, permanent, persistent or new diagnosis)
 - ยาที่ใช้ในปัจจุบัน ยาต้านเกล็ดเลือด ยาต้านการแข็งตัวของเลือด
 - ความเสี่ยงต่อการเกิดโรคสมองขาดเลือด (CHA₂DS₂-VASc score) (ภาคผนวก)
 - ความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออก (HAS-BLED score) (ภาคผนวก)
- 2) ผลตรวจร่างกาย
 - สัญญาณชีพ (vital signs) ได้แก่ ความดันโลหิต อัตราการเต้นของหัวใจ อัตราการหายใจ
 - การตรวจพบเสียงฟู่ที่เส้นเลือดใหญ่ที่คอ (carotid bruit)
 - การตรวจพบเสียงฟู่ของหัวใจ (cardiac murmur)

- คะแนนความรุนแรงของโรคหลอดเลือดสมอง (National Institute of Health Stroke Scale: NIHSS score) ตอนแรกเริ่มและติดตามอาการที่ 4 สัปดาห์ +/- 3 วันหลังเกิดอาการสมองขาดเลือด
 - ระดับความพิการจากโรคหลอดเลือดสมอง (modified Rankin Scale: mRS) ตอนแรกเริ่มและติดตามอาการที่ 4 สัปดาห์ +/- 3 วันหลังเกิดอาการสมองขาดเลือด
 - ความสามารถในการประกอบกิจวัตรประจำวัน (Barthel Index score: BI score) ตอนแรกเริ่มและติดตามอาการที่ 4 สัปดาห์ +/- 3 วันหลังเกิดอาการสมองขาดเลือด
- 3) ผลตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (EKG) และผลตรวจหัวใจด้วยเครื่องสะท้อนเสียงความถี่สูง (Echocardiogram)
- 4) ผลการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง (CT brain) หรือภาพคลื่นสะท้อนในสนามแม่เหล็กของสมอง (MRI brain) ตอนแรกเริ่ม
- การตรวจพบรอยโรคสมองขาดเลือดใน CT brain หรือ MRI brain
 - ขนาดรอยโรคสมองขาดเลือด ได้แก่ ขนาดเล็ก (small sized) ขนาดปานกลาง (medium sized)
 - ตำแหน่งรอยโรคตามตำแหน่งหลอดเลือดที่ไปเลี้ยงสมอง (vascular territory)
 - ผลตรวจสมองอื่นๆก่อนได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดโรวารอกซาแบน (rivaroxaban)
- 5) ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ
- ค่าความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด (CBC)
 - ค่าเวลาที่เลือดแข็งตัวและค่าอัตราส่วนเวลาที่เลือดแข็งตัวของผู้ป่วยต่อเวลาที่เลือดแข็งตัวปกติ (PT, PTT, INR)
 - ค่าปริมาณไนโตรเจนในเลือด (BUN), ค่าครีเอตินีน (Creatinine)
 - ค่าการทำงานของตับ (LFT)
 - ค่าระดับน้ำตาลในเลือด (FBS/HbA1C)
 - ค่าระดับไขมันในเลือด (Lipid profile: Cholesterol, Triglyceride, HDL, LDL)
 - ผลตรวจภาพคลื่นสะท้อนในสนามแม่เหล็กของสมอง (MRI brain) ที่ติดตามที่ 4 สัปดาห์ +/- 3 วันหลังเกิดอาการสมองขาดเลือด
 - การตรวจพบรอยโรคที่เป็นสมองขาดเลือดใหม่ (New ischemic lesion) ได้แก่
 - ขนาดรอยโรคสมองขาดเลือดใหม่ ได้แก่ ขนาดเล็ก (small sized) ขนาดปานกลาง (medium sized) หรือขนาดใหญ่ (large sized)

- ตำแหน่งรอยโรคสมองขาดเลือดใหม่ตามตำแหน่งหลอดเลือดที่ไปเลี้ยงสมอง (vascular territory)
- การตรวจพบรอยโรคที่เป็นเลือดออกในสมองที่เกิดขึ้นใหม่ (New intracranial hemorrhage) ได้แก่
 - ชนิดของรอยโรคที่เป็นเลือดออกในสมองที่เกิดขึ้นใหม่ (Type of intracranial hemorrhage)
 - ชนิดระดับความรุนแรงของรอยโรคที่เป็นเลือดออกในเนื้อสมอง (Type of hemorrhagic transformation)
 - การเกิดอาการของรอยโรคที่เป็นเลือดออกในสมองที่เกิดขึ้นใหม่ (Symptomatic ICH)
- ผลตรวจรอยโรคสมองอื่นๆ

3.11 การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis)

- 1) ข้อมูลเชิงปริมาณ (continuous data) ที่มีการแจกแจงปกตินำเสนอด้วยค่าเฉลี่ย Mean (SD) และข้อมูลเชิงปริมาณที่มีการแจกแจงไม่ปกตินำเสนอด้วยค่ามัธยฐาน Median (IQR)
- 2) ข้อมูลเชิงคุณภาพ (categorical data) นำเสนอด้วยจำนวนและร้อยละ
- 3) การทดสอบความแตกต่างของค่าเฉลี่ยระหว่างประชากรสองกลุ่มใช้สถิติในการทดสอบคือ unpaired t-test หากข้อมูลมีการแจกแจงปกติ
- 4) การทดสอบความแตกต่างของค่าเฉลี่ยระหว่างประชากรสองกลุ่มใช้สถิติในการทดสอบคือ Wilcoxon rank sum test หากข้อมูลมีการแจกแจงไม่ปกติ
- 5) การทดสอบความแตกต่างของสัดส่วนระหว่างประชากรสองกลุ่มใช้สถิติในการทดสอบคือ Fisher Exact test สำหรับข้อมูลเชิงคุณภาพ
- 6) การหาปัจจัยที่มีผลต่อผลการศึกษาใช้การวิเคราะห์แบบ Poisson regression โดยใช้ univariate models และ multivariate models ที่มีการควบคุมปัจจัยอื่น (adjusting for covariates) โดยมีระดับนัยสำคัญ p value < 0.15 ใน univariate models
- 7) กำหนดระดับนัยสำคัญของการทดสอบสมมติฐานเท่ากับ 0.05 (P value < 0.05)
- 8) ใช้โปรแกรม SPSS version 15.1 (Stata Corp, College Station, Texas) ในการประมวลผลข้อมูล

บทที่ 4

ผลการวิจัย

4.1 ประชากรที่นำมาศึกษา

การศึกษาในช่วงระหว่างเดือนกรกฎาคม 2563 ถึงเดือนกุมภาพันธ์ 2564 มีผู้ป่วยสมองขาดเลือดที่มีสาเหตุมาจากหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะชนิดเอเทรียลฟิบริลเลชัน (atrial fibrillation) ที่มีขนาดรอยโรคเล็กถึงปานกลางที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์จำนวน 47 ราย เป็นผู้ป่วยที่อยู่ในเกณฑ์การเข้าร่วมการศึกษาและยินยอมเข้าร่วมการรักษาจำนวนทั้งหมด 26 ราย โดยผู้ป่วยได้รับการสุ่มเพื่อแบ่งกลุ่มผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาไรวารอกซาแบน (rivaroxaban) ภายใน 48 ชั่วโมงแรกหลังเกิดอาการสมองขาดเลือด และกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาไรวารอกซาแบน (rivaroxaban) ที่ 7 วัน หลังเกิดอาการสมองขาดเลือด

4.2 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

ผู้ป่วยสมองขาดเลือดที่มีสาเหตุมาจากหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะชนิดเอเทรียลฟิบริลเลชัน (atrial fibrillation) จำนวนทั้งหมด 26 ราย เป็นกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาไรวารอกซาแบน (rivaroxaban) ภายใน 48 ชั่วโมงแรกหลังเกิดอาการสมองขาดเลือดจำนวน 13 ราย และเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาไรวารอกซาแบน (rivaroxaban) ที่ 7 วัน หลังเกิดอาการสมองขาดเลือดจำนวน 13 ราย

ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยสมองขาดเลือดที่มีสาเหตุมาจากหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะชนิดเอเทรียลฟิบริลเลชัน (atrial fibrillation) ได้รับยาไรวารอกซาแบน (rivaroxaban) ภายใน 48 ชั่วโมงแรกหลังเกิดอาการสมองขาดเลือดและกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาไรวารอกซาแบน (rivaroxaban) ที่ 7 วัน หลังเกิดอาการสมองขาดเลือดพบว่า ผู้ป่วยในการศึกษาทั้งหมดมีอายุเฉลี่ย 72.1 ปี เป็นเพศหญิงจำนวน 15 ราย คิดเป็นร้อยละ 57.7 คะแนนความเสี่ยงต่อการเกิดโรคสมองขาดเลือดเฉลี่ย (median (IQR) CHA₂DS₂-VASc score) เท่ากับ 5 คะแนน ความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกเฉลี่ย (median (IQR) HAS-BLED score) เท่ากับ 3 ค่ากลางของคะแนนความรุนแรงของโรคหลอดเลือดสมอง (median NIHSS) เท่ากับ 6.5 มีผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือด VKA หรือ NOACs มาก่อนจำนวน 7 ราย คิดเป็นร้อยละ 26.9 ผู้ป่วยได้รับยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ (intravenous thrombolytic drug) จำนวน 10 ราย คิดเป็นร้อยละ 38.5 และผู้ป่วยได้รับการรักษาผ่านสายสวนหลอดเลือด (endovascular treatment) จำนวน 7 ราย คิดเป็นร้อยละ 26.9 ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลพื้นฐานผู้ป่วยที่เข้ารับการศึกษา

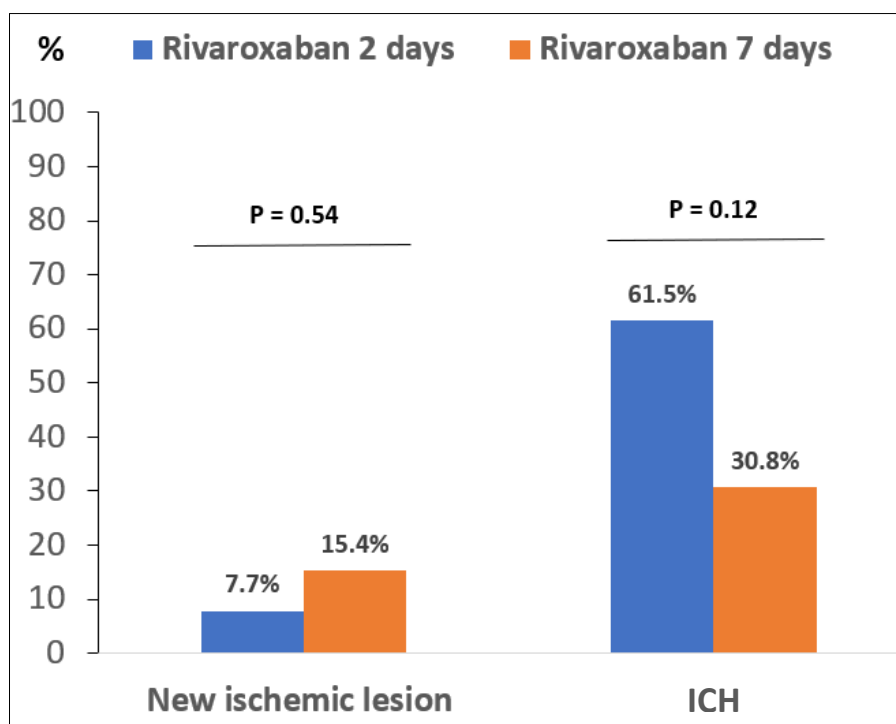
Characteristic	Total (n = 26)	Rivaroxaban within 48 hours (n = 13)	Rivaroxaban at 7 days (n = 13)
Age in years, mean (SD)	72.1 (8.8)	73.1 (7.9)	71.1 (9.9)
Female sex, n (%)	15 (57.7)	10 (76.9)	5 (38.5)
BMI, mean (SD)	24.2 (3.4)	24.9 (4.1)	23.5 (2.5)
Comorbidity, n (%)			
Diabetes mellitus	9 (34.6)	8 (61.5)	1 (7.7)
Hypertension	16 (61.5)	9 (69.2)	7 (53.9)
Dyslipidemia	11 (42.3)	7 (53.9)	4 (30.8)
Stroke or TIA	8 (30.8)	4 (30.8)	4 (30.8)
Coronary artery disease	2 (7.7)	0 (0)	2 (15.4)
Congestive heart failure	1 (3.9)	1 (7.7)	0 (0)
Thyroid disease	3 (11.5)	2 (15.4)	1 (7.7)
Smoking, n (%)	4 (15.4)	0 (0)	4 (30.8)
Alcohol, n (%)	6 (23.1)	1 (7.7)	5 (38.5)
Atrial fibrillation, n (%)			
Diagnosis before admission	10 (38.5)	3 (23.1)	7 (53.9)
New diagnosis	16 (61.5)	10 (76.9)	6 (46.2)
Type of atrial fibrillation, n (%)			
Paroxysmal	8 (30.8)	3 (23.1)	5 (38.5)
Permanent	7 (26.9)	3 (23.1)	4 (30.8)
Persistent	11 (42.3)	7 (53.9)	4 (30.8)
Treatment before randomization			
Antiplatelet, n (%)	4 (15.4)	3 (23.1)	1 (7.7)
Anticoagulant, n (%)	8 (30.8)	3 (23.1)	5 (38.5)
VKA, n (%)	7 (26.9)	2 (15.4)	5 (38.5)
NOAC, n (%)	1 (3.9)	1 (7.7)	0 (0)
Thrombolytic, n (%)	10 (38.5)	6 (46.2)	4 (30.8)
Thrombectomy, n (%)	7 (26.9)	5 (38.5)	2 (15.4)
Infarct size, median (IQR)			
< 4 cm ³ , n (%)	9 (34.6)	4 (30.8)	5 (38.5)
4-22.5 cm ³ , n (%)	17 (65.4)	9 (69.2)	8 (61.5)
LVEF (%), median (IQR)	65 (54-68)	65 (58-68)	62 (51-67)
CHA2DS2-VASc, mean (SD)	5.1 (1.2)	5.5 (1.0)	4.6 (1.3)
HAS-BLED score, mean (SD)	2.7 (0.8)	2.5 (0.9)	2.8 (0.7)
National institute of health stroke scale (NIHSS), median (IQR)	6.5 (3-10)	6.0 (3-8)	8 (4-10)
Modified Rankin Scale, median (IQR)	2.5 (1.0-4.0)	2 (1.0-4.0)	3 (1-4)
Modified Rankin Scale ≤ 1, n (%)	8 (30.8)	4 (30.8)	4 (30.8)
Barthel Index, median (IQR)	72.5 (50-90)	75 (55-90)	65 (45-85)

ตารางที่ 2 แสดงข้อมูลผลการรักษา

Outcome	Rivaroxaban within 48 hours, No. (%) (n = 13)	Rivaroxaban at 7 days, No. (%) (n = 13)	RR (95%CI)	P-value
Primary outcome				
New ischemic on follow up MRI	1 (7.7)	2 (15.4)	0.5 (0.05-4.90)	0.54*
Secondary outcome				
ICH on follow up MRI	8 (61.5)	4 (30.8)	2.0 (0.79-5.03)	0.12*
Minor extracranial bleeding	1 (7.7)	0 (0.0)	NA	0.31*
Length of hospital stay (day), median (IQR)	6 (5-8)	8 (8-10)	NA	0.003**
Modified Rankin Scale score at 4 weeks, Median (IQR)	2 (1-3)	3 (1-3)	NA	0.40**
Modified Rankin Scale score ≤ 1 , n (%)	6 (46.2)	5 (38.5)	NA	0.69*
Barthel Index at 4 weeks, median (IQR)	85 (65-100)	65 (60-100)	NA	0.47**
NIHSS score at 4 weeks, median (IQR)	3 (2-6)	4 (3-5)	NA	0.41**

RR = Risk ratio. * P-value was calculated by Fisher's exact test and ** P-value was calculated by Wilcoxon rank sum test.

รูปภาพที่ 1 กราฟแสดงการเปรียบเทียบอัตราการเกิด new ischemic lesion และ intracranial hemorrhage (ICH) จากตรวจติดตามโดย MRI ที่ 4 สัปดาห์ ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา Rivaroxaban ภายใน 48 ชั่วโมง และที่ 7 วัน หลังเกิดอาการสมองขาดเลือด



4.3 ข้อมูลผลการรักษา

ผลการศึกษาหลัก (primary outcome) พบว่ามีผู้ป่วยที่มีรอยโรคที่เป็นสมองขาดเลือดใหม่ (New ischemic lesion) ที่ตรวจพบจากตรวจติดตามโดยคลื่นสะท้อนในสนามแม่เหล็ก (magnetic resonance imaging หรือ MRI) ที่ 4 สัปดาห์ จำนวน 1 รายจาก 13 ราย ในกลุ่มที่ได้ยาไรวาร์อกซาแบนภายใน 48 ชั่วโมงหลังเกิดอาการสมองขาดเลือด (early rivaroxaban group) คิดเป็นร้อยละ 7.7 และจำนวน 2 รายจาก 13 ราย ในกลุ่มที่ได้ยาไรวาร์อกซาแบนที่ 7 วันหลังเกิดอาการสมองขาดเลือด (late rivaroxaban group) คิดเป็นร้อยละ 15.4 (7.7% vs 15.4%, $P = 0.54$) ซึ่งระหว่าง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 2) โดยผู้ป่วย 1 ราย ที่พบว่ามีรอยโรคที่เป็นสมองขาดเลือดใหม่ (new ischemic lesion) ในกลุ่มที่ได้ยาไรวาร์อกซาแบนภายใน 48 ชั่วโมงหลังเกิดอาการสมองขาดเลือด (early rivaroxaban group) ดังกล่าวนั้นมีภาวะสมองขาดเลือดซ้ำเป็น

แบบมีอาการ (clinical ischemic stroke recurrence) โดยเกิดอาการของสมองขาดเลือดซ้ำหลังได้รับยาไรวารอกซาแบนที่ประมาณ 12 ชั่วโมงหลังรับประทานยา และพบรอยโรคสมองขาดเลือดใหม่เกิดขึ้นในเนื้อสมองที่เป็นตำแหน่งใหม่ในสมองด้านตรงข้ามกับรอยโรคเดิมและรอยโรคสมองขาดเลือดใหม่มีขนาดปานกลาง (medium infarct size) คิดเป็นปริมาตร 4.87 ลูกบาศก์เซนติเมตร (รูปภาพที่ 2) และผู้ป่วยทั้ง 2 รายที่พบว่ามียโรคที่เป็นสมองขาดเลือดใหม่ (new ischemic lesion) ในกลุ่มที่ได้ยาไรวารอกซาแบนที่ 7 วันหลังเกิดอาการสมองขาดเลือด (late rivaroxaban group) เป็นแบบไม่มีอาการและพบรอยโรคสมองขาดเลือดใหม่ในเนื้อสมองที่เกิดขึ้นใหม่ในตำแหน่งเดิมที่ขยายตัวมากขึ้น และผู้ป่วยจำนวน 1 รายพบเป็นรอยโรคสมองขาดเลือดใหม่มีขนาดเล็กเล็ก (small infarct size) คิดเป็นปริมาตร 0.42 ลูกบาศก์เซนติเมตรและผู้ป่วยอีก 1 รายพบเป็นรอยโรคสมองขาดเลือดใหม่มีขนาดเล็กปานกลาง (medium infarct size) คิดเป็นปริมาตร 16.02 ลูกบาศก์เซนติเมตร (รูปภาพที่ 3)

ผลการศึกษารอง (secondary outcome) พบว่ามีผู้ป่วยที่มีรอยโรคเลือดออกในสมอง (intracranial hemorrhage) ที่ตรวจพบจากตรวจติดตามโดยคลื่นสะท้อนในสนามแม่เหล็ก (magnetic resonance imaging หรือ MRI) ที่ 4 สัปดาห์จำนวน 8 รายจาก 13 ราย ในกลุ่มที่ได้ยาไรวารอกซาแบนภายใน 48 ชั่วโมงหลังเกิดอาการสมองขาดเลือด (early rivaroxaban group) คิดเป็นร้อยละ 61.5 และจำนวน 4 รายจาก 13 ราย ในกลุ่มที่ได้ยาไรวารอกซาแบนที่ 7 วันหลังเกิดอาการสมองขาดเลือด (late rivaroxaban group) คิดเป็นร้อยละ 30.8 (61.5% vs 30.8%, $P=0.12$) ซึ่งระหว่าง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 2) โดยผู้ป่วยทุกรายที่มีรอยโรคเลือดออกในสมอง (intracranial hemorrhage) พบเป็นภาวะเลือดออกในสมองที่สัมพันธ์กับภาวะเลือดออกในสมองหลังสมองขาดเลือด (hemorrhagic transformation) ที่เป็นแบบไม่มีอาการ (asymptomatic intracranial hemorrhage) และผู้ป่วยทุกรายพบเป็นภาวะเลือดออกที่ไม่รุนแรง และไม่มีภาวะเลือดออกรุนแรงที่เป็นก้อนเลือดที่กดเบียดเนื้อสมอง (minimal or mild hemorrhagic transformation without mass effect)

ภาวะเลือดออกนอกสมอง ไม่พบผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกชนิดรุนแรง (major bleeding) ในทั้งสองกลุ่ม พบผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกชนิดไม่รุนแรง (minor bleeding) เพียงจำนวน 1 ราย ในกลุ่มที่ได้ยาไรวารอกซาแบนภายใน 48 ชั่วโมงหลังเกิดอาการสมองขาดเลือด (early rivaroxaban

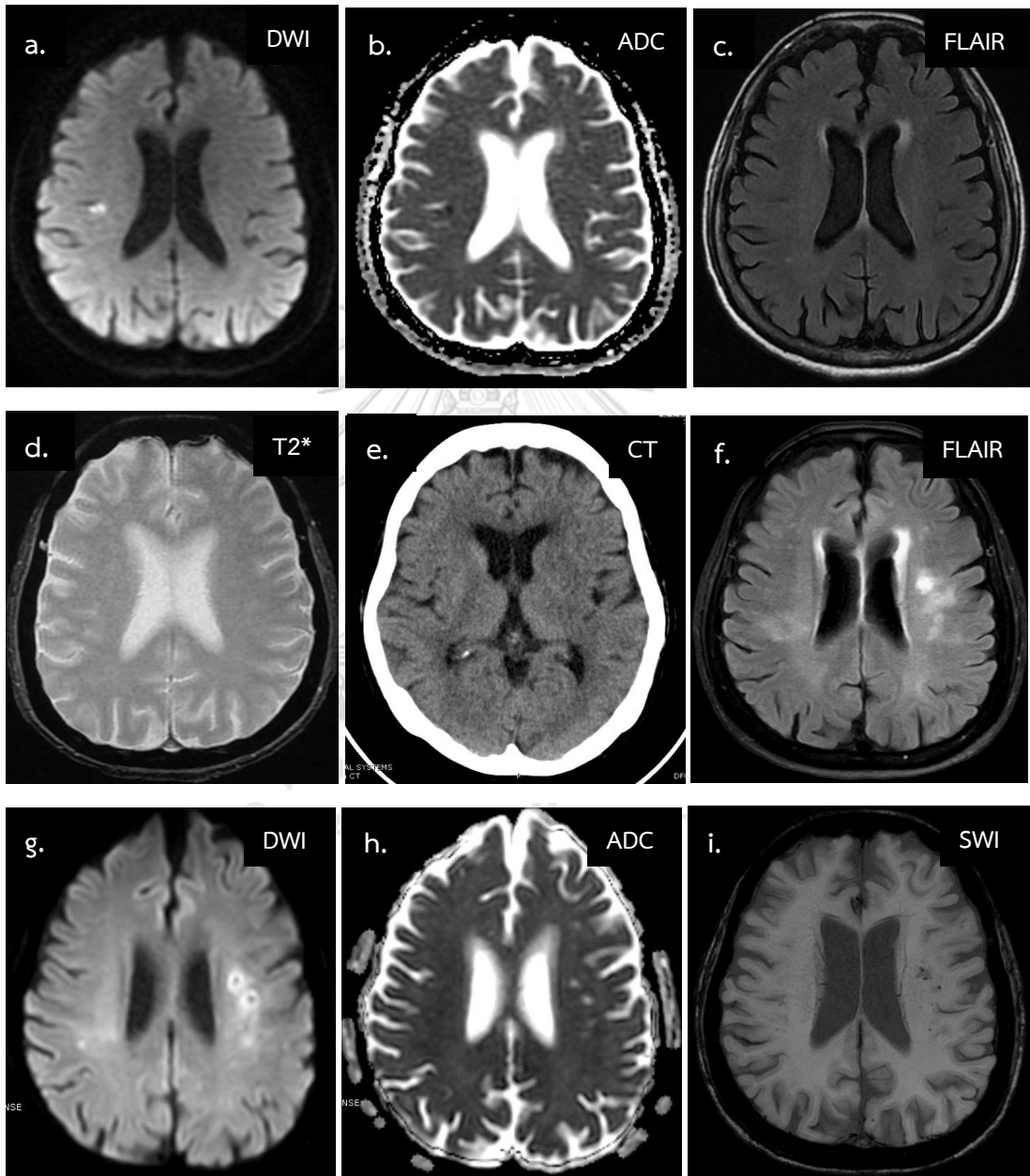
group) โดยพบว่ามีความถี่ของภาวะปัสสาวะเป็นเลือดปนแบบชั่วคราวนานประมาณ 3 วันแล้วหาย และไม่พบผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกชนิดไม่รุนแรง (minor bleeding) ในกลุ่มที่ได้ยาไรวารอกซาแบนที่ 7 วัน หลังเกิดอาการสมองขาดเลือด (late rivaroxaban group) อย่างไรก็ตามผู้ป่วย 1 ราย ที่มีภาวะเลือดออกชนิดไม่รุนแรง (minor bleeding) ดังกล่าวเป็นผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคต่อมลูกหมากโต (Benign Prostate Hyperplasia) และได้รับการรักษาโดยการผ่าตัดต่อมลูกหมาก (Transurethral Resection of The Prostate; TURP) มา 7 วันก่อนได้รับยาไรวารอกซาแบน ซึ่งผู้ป่วยมีอาการปัสสาวะเป็นเลือดเป็นๆ หายๆ หลังได้รับการรักษาผ่าตัดต่อมลูกหมาก (TURP) มาก่อน แล้วก่อนเกิดอาการสมองขาดเลือด

ระดับความพิการจากโรคหลอดเลือดสมอง (modified Rankin Scale: mRS) ที่ติดตามอาการที่ 4 สัปดาห์ (4-week modified Rankin Scale score) พบผลลัพธ์ที่ดี (favourable outcome) คือ ระดับความพิการจากโรคหลอดเลือดสมองไม่รุนแรง (modified Rankin Scale: mRS 0-1) ที่ติดตามที่ 4 สัปดาห์ พบในผู้ป่วยจำนวน 6 รายจาก 13 ราย ในกลุ่มที่ได้ยาไรวารอกซาแบนภายใน 48 ชั่วโมงหลังเกิดอาการสมองขาดเลือด (early rivaroxaban group) คิดเป็นร้อยละ 46.2 และพบเป็นจำนวน 5 รายจาก 13 ราย ในกลุ่มที่ได้ยาไรวารอกซาแบนที่ 7 วันหลังเกิดอาการสมองขาดเลือด (late rivaroxaban group) คิดเป็นร้อยละ 38.5 [6 (46.2%) vs 5 (38.5%), $P=0.69$] ซึ่งระหว่าง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ระยะเวลาในการนอนโรงพยาบาล (length of hospitalization) พบว่าค่ากลางของระยะเวลาในการนอนโรงพยาบาล (median hospitalization length) ในกลุ่มที่ได้ยาไรวารอกซาแบนภายใน 48 ชั่วโมงหลังเกิดอาการสมองขาดเลือด (early rivaroxaban group) สั้นกว่าในกลุ่มที่ได้ยาไรวารอกซาแบนที่ 7 วันหลังเกิดอาการสมองขาดเลือด (late rivaroxaban group) (6 days [interquartile range, 5-8 days] vs 8 days [interquartile range, 8-10 days]; $P=0.003$)

ในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่พบภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดแดง (systemic embolism) กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (myocardial infarction) หรือการเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือด (vascular death) ในระหว่างการศึกษานี้

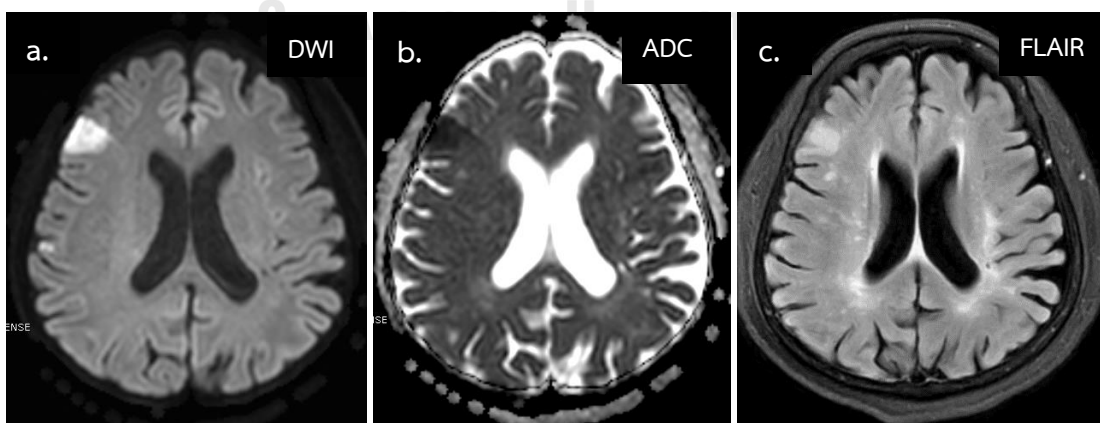
รูปภาพที่ 2 แสดงผลตรวจจากภาพคลื่นสะท้อนในสนามแม่เหล็ก (MRI) ที่แรกรับและที่ 4 สัปดาห์ของผู้ป่วยอายุ 76 ปี ที่เกิดรอยโรคที่เป็นสมองขาดเลือดใหม่ (new ischemic lesion) และรอยโรคเลือดออกในสมอง (intracranial hemorrhage) ในกลุ่มที่ได้ยาไรวารอกซาแบนภายใน 48 ชั่วโมงหลังเกิดอาการสมองขาดเลือด (early rivaroxaban group)

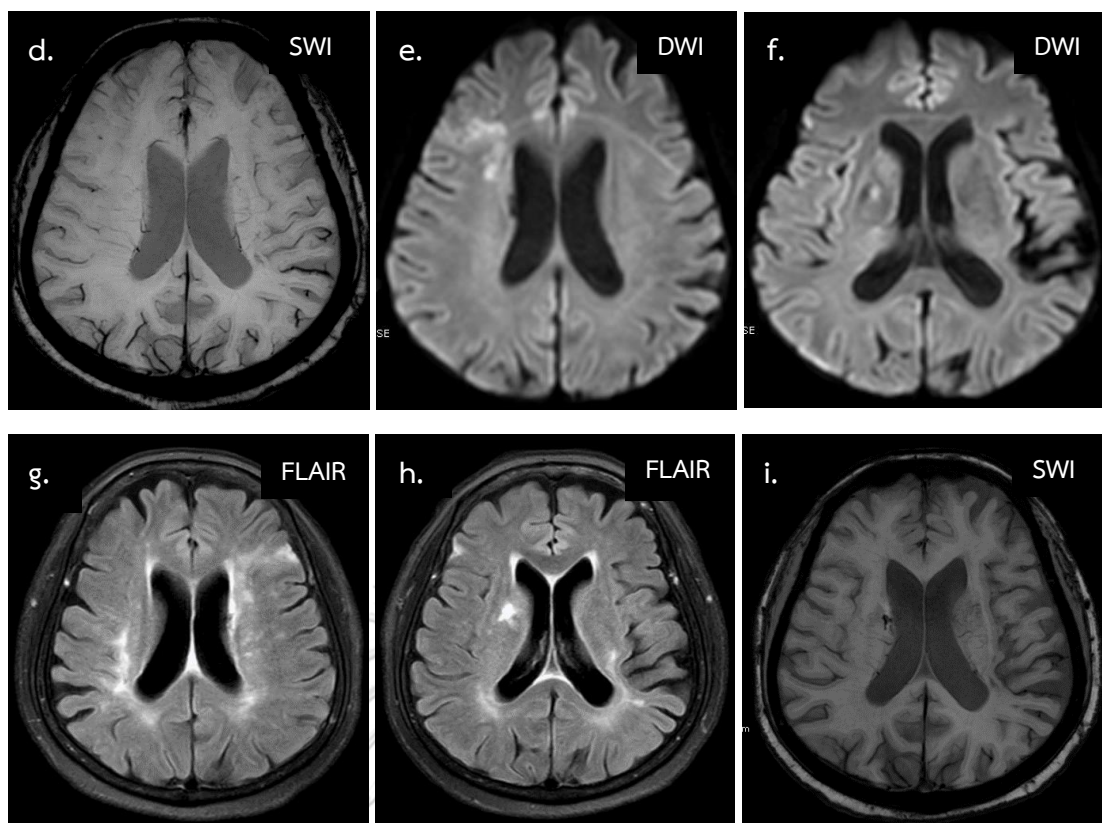


ภาพ a-d เป็นภาพ MRI สมอที่ 2.9 ชั่วโมงหลังเกิดอาการสมองขาดเลือดตอนแรกได้รับโดยผู้ป่วยมีอาการอ่อนแรงแขนขาข้างซ้าย ภาพแสดงบริเวณสมองที่ขาดเลือดเป็นสีขาวใน DWI (ภาพ a) และเป็นสีดำใน ADC (ภาพ b) ในสมองบริเวณตำแหน่ง right corona radiata และ FLAIR (ภาพ c) แสดงสีขาวขึ้นมาเล็กน้อยในตำแหน่งเดียวกัน เข้าได้กับภาวะสมองขาดเลือดในระยะเฉียบพลัน โดย GRE T2* (ภาพ d) ไม่พบเลือดออกผิดปกติในสมอง ภาพ Non-contrast CT (ภาพ e) เป็นภาพที่ตรวจหลังผู้ป่วยเกิดอาการสมองขาดเลือดซ้ำที่ 57 ชั่วโมง หลังเกิดอาการสมองขาดเลือดครั้งแรกโดยผู้ป่วยมีอาการอ่อนแรงแขนขาข้างขวาขึ้นมา แสดงเนื้อสมองที่มีสีดำซึ่งเป็นรอยสมองขาดเลือดใหม่ในตำแหน่ง left lentiform nucleus, left insular cortex และ left external capsule ภาพ f-i เป็นภาพ MRI สมอที่ตรวจติดตามที่ 4 สัปดาห์ DWI (ภาพ g) และ FLAIR (ภาพ f) แสดงรอยสมองขาดเลือดใหม่ที่เป็นสีขาวขึ้นมาในตำแหน่ง bilateral corona radiata และ ADC (ภาพ h) แสดงเนื้อสมองที่มีสีดำในตำแหน่งเดียวกันเข้าได้กับภาวะสมองขาดเลือดใหม่ในระยะกึ่งเฉียบพลัน SWI (ภาพ i) แสดงจุดเลือดออกขนาดเล็กในเนื้อสมองบริเวณตำแหน่ง left corona radiata เข้าได้กับภาวะเลือดออกหลังสมองขาดเลือด (hemorrhagic infarction type 1)

รูปภาพที่ 3 แสดงผลตรวจจากภาพคลื่นสะท้อนในสนามแม่เหล็ก (MRI) ที่แรกรับและที่ 4 สัปดาห์ของผู้ป่วย อายุ 67 ปี ที่เกิดรอยโรคที่เป็นสมองขาดเลือดใหม่ (new ischemic lesion) และรอยโรคเลือดออกในสมอง (intracranial hemorrhage) ในกลุ่มที่ได้ยาไรวาร์อกซาแบนที่ 7 วันหลังเกิดอาการสมองขาดเลือด (late rivaroxaban group)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย





ภาพ a-d เป็นภาพ MRI สมอ่งที่ 39 ชั่วโมงหลังเกิดอาการสมองขาดเลือดตอนแรกได้รับโดยผู้ป่วยมีอาการอ่อนแรงแขนขาข้างซ้าย DWI (ภาพ a) และ FLAIR (ภาพ c) แสดงรอยสมองขาดเลือดที่เป็นสีขาวขึ้นมาและเป็นสีดำใน ADC (ภาพ b) ในเนื้อสมองบริเวณตำแหน่ง cortex and white matter ของ right lateral frontal and frontoparietal lobe เข้าได้กับภาวะสมองขาดเลือดในระยะเฉียบพลัน และ SWI (ภาพ d) แสดงจุดเลือดออกขนาดเล็กโดยเห็นเป็นจุดสีดำในสมองบริเวณ right frontal lobe เข้าได้กับภาวะเลือดออกหลังสมองขาดเลือดที่เป็น petechial hemorrhagic transformation ภาพ e-i เป็นภาพ MRI สมอ่งที่ตรวจติดตามที่ 4 สัปดาห์ โดย DWI (ภาพ e, f) และ FLAIR (ภาพ g, h) แสดงรอยสมองขาดเลือดใหม่ที่เป็นสีขาวขึ้นมาในตำแหน่ง cortical and subcortical region ของ anterolateral right frontal lobe ซึ่งเป็นรอยสมองขาดเลือดใหม่ที่ขยายขึ้นจากรอยเดิม และตำแหน่ง right basal ganglia, posterior limb of right internal capsule และ right deep frontal white matter ซึ่งเป็นรอยสมองขาดเลือดในตำแหน่งใหม่ เข้าได้กับภาวะ

สมองขาดเลือดใหม่ในระยะกึ่งเฉียบพลัน SWI (ภาพ i) แสดงรอยเลือดออกขนาดเล็กซึ่งเห็นเป็นสีดำในสมองบริเวณตำแหน่ง right anterolateral frontal lobe และ body of right caudate เข้าได้กับภาวะเลือดออกหลังสมองขาดเลือด (hemorrhagic infarction type 1)

ตารางที่ 3 แสดงปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดเลือดออกในสมอง (intracranial hemorrhage) ของผู้ป่วยจากการวิเคราะห์ univariate และ multivariate model

	Univariate		Multivariate	
	IRR (95%CI)	P-value	aIRR (95%CI)	P-value
Rivaroxaban: 2 vs 7 days	2 (0.6-6.64)	0.26		
Age \geq 75 years	4.8 (1.3-17.73)	0.02	4.21 (1.13-15.71)	0.03
Female	1.03 (0.33-3.23)	0.96		
BMI \geq 25 kg/m ²	0.94 (0.28-3.14)	0.93		
Comorbidities, n (%)				
Diabetes mellitus	1.35 (0.43-4.25)	0.61		
Hypertension	1.87 (0.51-6.93)	0.35		
Dyslipidemia	1.36 (0.44-4.23)	0.59		
Thyroid	0.7 (0.09-5.4)	0.73		
Stroke TIA	0.75 (0.2-2.77)	0.67		
Smoking, n (%)	1.1 (0.24-5.02)	0.90		
Alcohol, n (%)	1.11 (0.3-4.1)	0.87		
NIHSS \geq 5	1.87 (0.51-6.93)	0.35		
Modified Rankin Scale \geq 3	3 (0.81-11.08)	0.09	2.4 (0.64-8.98)	0.19
CHA2DS2-VASc \geq 6	2.24 (0.71-7.06)	0.17		
HAS-BLED score \geq 3	1.2 (0.38-3.78)	0.76		

IRR = incidence-rate ratios, aIRR = adjusted incidence-rate ratios, P-value from Poisson regression

CHULALONGKORN UNIVERSITY

จากผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดไรวารอกซาแบน (rivaroxaban) ทั้งในกลุ่มที่ได้รับยาไรวารอกซาแบน (rivaroxaban) แบบเร็วภายใน 48 ชั่วโมงแรก หลังเกิดอาการสมองขาดเลือด (early rivaroxaban) และกลุ่มที่ได้รับยาไรวารอกซาแบน (rivaroxaban) แบบช้าที่ 7 วัน หลังเกิดอาการสมองขาดเลือด (late rivaroxaban) มีอัตราการเกิดเลือดออกในสมองจากการตรวจติดตามด้วยภาพคลื่นสะท้อนในสนามแม่เหล็ก (MRI) ที่ 4 สัปดาห์ พบเป็นร้อยละ 46 ของผู้ป่วยทั้งหมดในการศึกษา โดยผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดออกในสมองทุกรายเป็นแบบไม่มีอาการ (asymptomatic intracranial hemorrhage) และเป็นภาวะเลือดออกที่ไม่รุนแรง

(minimal or mild hemorrhagic transformation) และจากการศึกษาเมื่อวิเคราะห์ Multivariate โดยควบคุมปัจจัยอื่นแล้วพบว่าอายุเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกในสมอง (intracranial hemorrhage) โดยผู้ป่วยอายุที่มีอายุตั้งแต่ 75 ปีขึ้นไปมีโอกาสที่เกิดเลือดออกในสมอง (intracranial hemorrhage) เป็น 4.21 เท่าเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 75 ปี (adjusted incidence-rate ratios: 4.21 (95% CI: 1.13-15.71, $p = 0.03$) ดังตารางที่ 3



บทที่ 5

อภิปรายผล สรุปผลการวิจัย และ ข้อเสนอแนะ

5.1 อภิปรายผลการศึกษา

การศึกษานี้ได้ศึกษาถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการให้ยาไรวารอกซาแบน (rivaroxaban) ซึ่งเป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่มใหม่ (non-vitamin K antagonist oral anticoagulants) ในผู้ป่วยสมองขาดเลือดที่มีภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะชนิดเอเทรียลฟิบริเลชัน (atrial fibrillation) ที่มีรอยโรคสมองขาดเลือดขนาดเล็กถึงปานกลาง (รอยโรคปริมาตร < 22.5 ลูกบาศก์เซนติเมตร) ที่เปรียบเทียบผลการรักษาระหว่างการให้ยาไรวารอกซาแบนภายใน 48 ชั่วโมงแรกหลังเกิดอาการสมองขาดเลือด (early rivaroxaban group) กับการให้ยาไรวารอกซาแบนที่ 7 วัน หลังเกิดอาการสมองขาดเลือด (late rivaroxaban group) โดยติดตามผลจากการตรวจภาพคลื่นสะท้อนในสนามแม่เหล็กของสมอง (MRI brain) ที่ 4 สัปดาห์ หลังเกิดอาการสมองขาดเลือด ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาไรวารอกซาแบนภายใน 48 ชั่วโมง หลังเกิดอาการสมองขาดเลือด (early rivaroxaban group) และผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาไรวารอกซาแบนที่ 7 วัน หลังเกิดอาการสมองขาดเลือด (late rivaroxaban group) ทั้งสองกลุ่มมีอัตราการเกิดสมองขาดเลือดซ้ำจากการตรวจติดตามโดยคลื่นสะท้อนในสนามแม่เหล็ก (magnetic resonance imaging หรือ MRI) ที่ 4 สัปดาห์ ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตามผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้ยาไรวารอกซาแบนภายใน 48 ชั่วโมงแรกหลังเกิดอาการสมองขาดเลือด (early rivaroxaban group) มีแนวโน้มในการเกิดรอยโรคที่เป็นสมองขาดเลือดใหม่ (new ischemic lesion) น้อยกว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้ยาไรวารอกซาแบนที่ 7 วัน หลังเกิดอาการสมองขาดเลือด (late rivaroxaban group) ส่วนอัตราการเกิดเลือดออกในสมอง (intracranial hemorrhage) จากการตรวจติดตามโดยคลื่นสะท้อนในสนามแม่เหล็ก (magnetic resonance imaging หรือ MRI) ที่ 4 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ยาไรวารอกซาแบนภายใน 48 ชั่วโมงหลังเกิดอาการสมองขาดเลือด (early rivaroxaban group) มีอัตราการเกิดเลือดออกในสมอง (intracranial hemorrhage) มากกว่ากลุ่มที่ได้ยาไรวารอกซาแบนที่ 7 วัน หลังเกิดอาการสมองขาดเลือด (late rivaroxaban group) แต่ทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และผู้ป่วยทุกรายที่มีรอยโรคเลือดออกในสมองเป็นภาวะเลือดออกหลังสมองขาดเลือด (hemorrhagic transformation) ที่เป็นแบบไม่มีอาการ (asymptomatic intracranial

hemorrhage) และเป็นรอยโรคเลือดออกที่ไม่รุนแรง (minimal or mild hemorrhagic transformation)

นอกจากนี้ผลการศึกษายังพบว่าผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีอัตราการเกิดเลือดออกนอกสมอง (extracranial hemorrhage) ที่ต่ำและไม่แตกต่างกัน โดยที่ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่พบการเกิดภาวะเลือดออกชนิดรุนแรง (major bleeding) และไม่พบภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร (GI bleeding) รวมทั้งไม่พบการเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (myocardial infarction) หรือการเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือด (vascular death) และพบว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้ยาไรวาร์อกซาแบนภายใน 48 ชั่วโมง หลังเกิดอาการสมองขาดเลือด (early rivaroxaban group) มีระยะเวลาในการนอนโรงพยาบาล (length of hospitalization) น้อยกว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้ยาไรวาร์อกซาแบนที่ 7 วันหลังเกิดอาการสมองขาดเลือด (late rivaroxaban group) ซึ่งจะมีการเสียค่าใช้จ่ายในการนอนโรงพยาบาลและการรักษาที่น้อยกว่า

ผลการศึกษาในการศึกษานี้พบว่า การให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดไรวาร์อกซาแบน (rivaroxaban) ในกลุ่มที่ได้รับยาแบบเร็วภายใน 48 ชั่วโมงแรกหลังเกิดอาการสมองขาดเลือด (early rivaroxaban) มีอัตราการเกิดสมองขาดเลือดซ้ำที่ต่ำ โดยพบเป็นผู้ป่วย 1 รายใน 13 ราย คิดเป็นร้อยละ 7.6 ซึ่งมีผลที่คล้ายคลึงกับผลการศึกษาของ Hong และคณะ(28) ใน The triple AXEL study ซึ่งเป็นการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized control trial) ที่ศึกษาถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาต้านการแข็งตัวของเลือดโดยเปรียบเทียบระหว่างยาไรวาร์อกซาแบน (rivaroxaban) กับยาวาร์ฟาริน (warfarin) ที่เริ่มให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดภายใน 5 วัน (median timing 2 days) หลังเกิดอาการในผู้ป่วยสมองขาดเลือดที่มีสาเหตุมาจากภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะชนิดเอเทรียลฟิบริลเลชัน (atrial fibrillation) ในผู้ป่วยที่มีอาการทางระบบประสาทเล็กน้อย (median NIHSS 2 [IQR 0-4]) และมีรอยโรคขนาดเล็กถึงปานกลาง โดยรอยโรคสมองขาดเลือดจาก MRI brain มีปริมาตรเฉลี่ย 2.6 มิลลิลิตร (DWI lesion volume 2.6 ml) จำนวน 195 ราย เป็นผู้ป่วยที่ได้รับยาไรวาร์อกซาแบน (rivaroxaban) 95 ราย ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาไรวาร์อกซาแบน (rivaroxaban) มีอัตราการเกิดรอยโรคสมองขาดเลือดใหม่จากการตรวจติดตามโดย MRI brain ที่ระยะเวลา 4 สัปดาห์ (recurrent ischemic lesion on results of 4 weeks on MRI) 28 รายจาก 95 ราย คิดเป็นร้อยละ 29.5 โดยมีผู้ป่วยเพียง 1 รายจาก 28 ราย คิด

เป็นร้อยละ 1.1 ที่มีอาการของสมองขาดเลือดใหม่ (clinical recurrent ischemic lesion) ส่วนการเกิดเลือดออกในสมอง (intracranial hemorrhage) จากการตรวจติดตามโดยคลื่นสะท้อนในสนามแม่เหล็ก (MRI) ที่ 4 สัปดาห์ ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ยาไรวาร์อกซาแบนภายใน 48 ชั่วโมงหลังเกิดอาการสมองขาดเลือด (early rivaroxaban group) พบว่าผู้ป่วยทุกรายมีภาวะเลือดออกในสมองขาดเลือดที่เป็นแบบไม่มีอาการ (asymptomatic intracranial hemorrhage) ซึ่งก็ให้ผลที่คล้ายคลึงกับการศึกษาใน The triple AXEL study เช่นกัน ซึ่งพบอัตราการเกิดเลือดออกในสมองของผู้ป่วยจากการตรวจติดตามโดยคลื่นสะท้อนในสนามแม่เหล็ก (MRI) ที่ 4 สัปดาห์ 30 รายจาก 95 ราย คิดเป็นร้อยละ 31.6 และผู้ป่วยที่เกิดเลือดออกในสมองทั้งหมดเป็นแบบไม่มีอาการ (asymptomatic hemorrhagic stroke)

จากการศึกษาที่เป็นการศึกษาจากเหตุไปหาผลแบบตามไปข้างหน้า (prospective cohort study) โดย Gioia และคณะ(37) ที่ศึกษาถึงความปลอดภัยของการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดโดยการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่มใหม่ไรวาร์อกซาแบน (Rivaroxaban) ในผู้ป่วยสมองขาดเลือดที่มีสาเหตุมาจากหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะชนิดเอเทรียลฟิบริลเลชัน (atrial fibrillation) ในผู้ป่วยที่มีอายุเฉลี่ย 60 ปี มีอาการทางระบบประสาทน้อย (mean NIHSS score 2) ที่มีรอยโรคขนาดปานกลางใน MRI brain (median DWI lesion volume 7.9 ml) จำนวน 60 คน ที่ได้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดไรวาร์อกซาแบน (rivaroxaban) ที่ระยะเวลาเฉลี่ย 3 วันหลังเกิดอาการสมองขาดเลือด และติดตามผลตรวจ MRI brain ที่ 7 วัน ซึ่งผลการศึกษาก็ให้ผลที่คล้ายคลึงกับการศึกษานี้ โดยพบผู้ป่วยที่มีสมองขาดเลือดซ้ำเพียง 1 ราย และพบผู้ป่วยที่มีเลือดออกในสมองทั้งหมดเป็นแบบไม่มีอาการ (asymptomatic petechial hemorrhage) จำนวน 8 ราย

จากการศึกษาที่เป็นการศึกษาจากเหตุไปหาผลแบบตามไปข้างหน้า (prospective cohort study) อีกการศึกษาที่ทำโดย Yasaka และคณะ(38) ที่ศึกษาถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่มใหม่ไรวาร์อกซาแบน (Rivaroxaban) ในผู้ป่วยสมองขาดเลือดที่มีภาวะมาจากหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะชนิดเอเทรียลฟิบริลเลชัน (atrial fibrillation) ในผู้ป่วยที่มีอายุเฉลี่ย 77 ปี ที่มีอาการทางระบบประสาทเล็กน้อยถึงมาก จำนวน 1,308 คน โดยเป็นผู้ป่วยที่รู้ขนาดรอยโรค 1,207 คน เป็นรอยโรคขนาดเล็ก (รอยโรคปริมาตร < 4.0 ลูกบาศก์เซนติเมตร) มีค่า NIHSS 1-7 (median NIHSS 3) จำนวน 411 คน คิดเป็นร้อยละ 34 รอยโรคขนาดปานกลาง (รอยโรคปริมาตร 4.0- < 22.5 ลูกบาศก์เซนติเมตร) มีค่า NIHSS 4-16 (median NIHSS 9) จำนวน 393

คน คิดเป็นร้อยละ 33 และรอยโรคขนาดใหญ่ (รอยโรคปริมาตร ≥ 22.5 ลูกบาศก์เซนติเมตร) มีค่า NIHSS 9-22 (median NIHSS 16) จำนวน 404 คน คิดเป็นร้อยละ 33 ผลการศึกษาพบว่าในผู้ป่วยที่เริ่มยาไรวารอกซาแบนภายใน 3 วันหลังเกิดอาการสมองขาดเลือดซึ่งมีจำนวน 584 คน มีอัตราการเกิดโรคสมองขาดเลือดซ้ำ (recurrent ischemic stroke) ที่ต่ำคิดเป็นร้อยละ 1.5 และมีอัตราการเกิดเลือดออกในสมอง (intracranial hemorrhage) ที่ต่ำเช่นกันคิดเป็นร้อยละ 0.2 การศึกษาดังกล่าวสนับสนุนว่าการให้ยา rivaroxaban ภายใน 3 วันหลังเกิดอาการสมองขาดเลือดในผู้ป่วยสมองขาดเลือดที่มีภาวะมาจากหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะชนิดเอเทรียลฟิบริลเลชัน (atrial fibrillation) ที่มีรอยโรคขนาดเล็กถึงปานกลางมีประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการรักษา

ผลจากการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ยาไรวารอกซาแบนภายใน 48 ชั่วโมงหลังเกิดอาการสมองขาดเลือด (early rivaroxaban group) และผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ยาไรวารอกซาแบนที่ 7 วันหลังเกิดอาการสมองขาดเลือด (late rivaroxaban group) มีอัตราการเกิดเลือดออกในสมอง (intracranial hemorrhage) จากการตรวจติดตามโดยคลื่นสะท้อนในสนามแม่เหล็ก (magnetic resonance imaging หรือ MRI) ที่ 4 สัปดาห์ ไม่แตกต่างกัน และผู้ป่วยทุกรายที่มีรอยโรคเลือดออกในสมองเป็นภาวะเลือดออกหลังสมองขาดเลือด (hemorrhagic transformation) เป็นแบบไม่มีอาการ (asymptomatic intracranial hemorrhage) ซึ่งผลที่ได้สอดคล้องกับผลการศึกษาที่ผ่านมามีการกล่าวถึง และพบว่าปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดเลือดออกในสมองหลังสมองขาดเลือด ได้แก่ อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 75 ปีขึ้นไป โดยภาวะเลือดออกหลังสมองขาดเลือด (hemorrhagic transformation) เป็นภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นได้หลังสมองขาดเลือดโดยเฉพาะการขาดเลือดที่มีสาเหตุมาจากลิ่มเลือดหัวใจ (cardioembolism) ซึ่งพบได้บ่อย และมีปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดเลือดออกหลังสมองขาดเลือด (hemorrhagic transformation) ได้แก่ อายุมาก (elderly) รอยโรคขาดเลือดที่มีขนาดใหญ่ มากกว่า 1/3 ของบริเวณที่เลี้ยงโดยหลอดเลือด middle cerebral artery (more than 1/3 of middle cerebral artery territory) การได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือด (anticoagulants) การได้รับยาละลายลิ่มเลือด (thrombolytics) และการได้รับการรักษาผ่านสายสวนหลอดเลือด (endovascular manipulation) กลไกการเกิดสัมพันธ์กับตัวกรองกั้นระหว่างเลือดและสมอง (blood brain barrier) ถูกทำลายจากการขาดเลือดของหลอดเลือดฝอย (capillaries) ในบริเวณเนื้อสมองที่มีการขาดเลือด (infarct area) ทำให้มีส่วนประกอบของเลือดรั่วออกมานอกหลอดเลือด (extravasation of blood products) และเนื่องจากภาวะเลือดออกหลังสมองขาดเลือด

(hemorrhagic transformation) เกิดในบริเวณเนื้อสมองที่เป็นเนื้อตายแล้วจากการขาดเลือด (necrotic area) และพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มักไม่มีอาการ เหล่านี้อาจเป็นกลไกที่อธิบายว่าทำไมการเกิดเลือดออกในภาวะสมองขาดเลือดที่มีสาเหตุจากลิ่มเลือดหัวใจที่มีขนาดใหญ่ (large cardioembolic stroke) ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักไม่มีอาการทางระบบประสาทที่เลวลง (neurological deterioration)(39)

การตรวจสมองด้วยคลื่นสะท้อนในสนามแม่เหล็ก (MRI brain) เป็นการตรวจที่มีความไวและความจำเพาะมากที่สุดในการวินิจฉัยภาวะสมองขาดเลือด โดยการตรวจด้วยเทคนิค diffusion-weighted imaging (DWI) มีความไวร้อยละ 90.4 และความจำเพาะร้อยละ 97 (40) ในการตรวจวินิจฉัยสมองขาดเลือด DWI ใช้วิธีการวัดการเคลื่อนที่ของโมเลกุลของน้ำที่อยู่นอกเซลล์ เมื่อเกิดสมองขาดเลือดและเริ่มมีการบวมของเซลล์ (cytotoxic edema) จะทำให้ช่องน้ำระหว่างเซลล์เล็กลงและการเคลื่อนไหวของน้ำภายนอกเซลล์จะลดลงและสามารถวัดออกมาเป็นค่า apparent diffusion coefficient (ADC) และสร้างภาพออกมาได้ เมื่อเกิดสมองขาดเลือดใน DWI จะเห็นบริเวณที่สมองขาดเลือดเป็นสีขาวขึ้นมาและใน ADC จะเห็นเป็นสีดำ (restricted diffusion)(41) โดย DWI จะมีสีขาวขึ้นอย่างชัดเจนอยู่ประมาณ 10 -14 วัน และจะค่อยๆ มีความเข้มของสัญญาณในภาพลดลงจนกลายเป็นปกติโดยทั่วไปจะไม่เห็นความผิดในการตรวจ DWI อย่างชัดเจนหลังจาก 3 - 4 สัปดาห์ขึ้นไป การตรวจด้วย DWI จึงสามารถช่วยแยกแยะระหว่างการขาดเลือดที่เกิดขึ้นใหม่กับรอยโรคขาดเลือดที่เป็นอยู่เดิมในช่วงก่อนหน้า 3 - 4 สัปดาห์ได้ (42) นอกจากนี้ MRI ยังมีความไวมากที่สุดในการตรวจภาวะเลือดออกในสมองที่มีขนาดเล็กหรือปริมาณเล็กน้อยได้โดยการตรวจด้วยเทคนิค susceptibility-weighted imaging (SWI) หรือ gradient recalled echo (GRE) ซึ่งจะเห็นบริเวณสมองที่มีเลือดออกเป็นสีดำขึ้นมา รวมทั้งเทคนิค T1-weighted image (T1WI), T2-weighted image (T2WI) และ fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) ที่ใช้ประกอบการวินิจฉัยในภาวะเลือดออกในสมองก็จะให้ความเข้มของสัญญาณตามอายุของเลือดที่ออกแตกต่างกันไปในแต่ละระยะ (43) ดังนั้นการตรวจติดตามผลการรักษาโดยใช้ MRI brain ที่ 4 สัปดาห์ จึงมีประสิทธิภาพสูงในการแยกระหว่างรอยโรคสมองขาดเลือดที่เกิดขึ้นไปแล้ว 2-3 สัปดาห์ กับรอยโรคสมองขาดเลือดที่เกิดขึ้นใหม่หลังจากนั้นได้ รวมทั้งมีความไวสูงในการตรวจพบภาวะเลือดออกในสมองที่มีขนาดใหญ่และเลือดออกที่มีขนาดเล็กได้ด้วยเทคนิค SWI

ผลในการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า การให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดไรวารอกซาแบน (rivaroxaban) ทั้งในกลุ่มที่ให้ยาแบบเร็วภายใน 48 ชั่วโมงแรกหลังเกิดอาการสมองขาดเลือด (early rivaroxaban) และกลุ่มที่ให้ยาแบบช้าที่ให้ยาไรวารอกซาแบนที่ 7 วัน หลังเกิดอาการสมองขาดเลือด

(late rivaroxaban) มีอัตราการเกิดสมองขาดเลือดซ้ำที่ต่ำและมีอัตราการเกิดเลือดออกในสมองไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ โดยผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดออกในสมองทุกรายเป็นแบบไม่มีอาการ (asymptomatic intracranial hemorrhage) และเป็นภาวะเลือดออกที่ไม่รุนแรง (minimal or mild hemorrhagic transformation) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมาว่าการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดภายใน 1-3 วันหลังเกิดอาการสมองขาดเลือดในผู้ป่วยสมองขาดเลือดที่มีภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะชนิดเอเทรียลฟิบริลเลชัน (atrial fibrillation) ที่มีรอยโรคขนาดเล็กถึงปานกลาง มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการรักษา

5.2 สรุปผลการวิจัย

จากผลการศึกษาพบว่า การให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดไรวารอกซาแบน (rivaroxaban) ทั้งในกลุ่มที่ให้ยาแบบเร็วภายใน 48 ชั่วโมงแรกหลังเกิดอาการสมองขาดเลือด (early rivaroxaban) และกลุ่มที่ให้ยาแบบช้าที่ให้ยาไรวารอกซาแบนที่ 7 วัน หลังเกิดอาการสมองขาดเลือด (late rivaroxaban) มีอัตราการเกิดสมองขาดเลือดซ้ำที่ต่ำและมีอัตราการเกิดเลือดออกในสมองไม่แตกต่างกัน โดยผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดออกในสมองทุกรายเป็นแบบไม่มีอาการ (asymptomatic intracranial hemorrhage) และเป็นภาวะเลือดออกที่ไม่รุนแรง (minimal or mild hemorrhagic transformation)

5.3 ข้อดีของการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเชิงทดลองแบบสุ่ม (Randomized Trial) แบบปกปิดผู้ประเมินผล (blinded end point evaluation trial) คือ รังสีแพทย์ที่อ่านผลตรวจที่พบในเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง (CT brain) และภาพคลื่นสะท้อนในสนามแม่เหล็กของสมอง (MRI brain) ที่ทำการศึกษาจะไม่ทราบว่าผู้ที่เข้าร่วมการศึกษาได้รับการรักษาอยู่ในกลุ่มทดลองหรือกลุ่มควบคุม สามารถลดความลำเอียงในการแปลผลในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาแต่ละกลุ่มได้ และที่ผ่านมายังไม่มีการศึกษาที่เป็นแบบการวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่มชนิดมีกลุ่มควบคุม (RCT) มาก่อน การศึกษานี้จึงอาจเป็นแนวทางในการรักษาและการศึกษาต่อไป

5.4 ข้อด้อยของการศึกษา

การศึกษานี้มีจำนวนของผู้ป่วยที่เข้าการศึกษาไม่มาก อาจทำให้ไม่สามารถแสดงผลความแตกต่างของการศึกษาระหว่างสองกลุ่มได้ชัดเจน และการศึกษานี้ใช้ภาพตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์

สมอง (CT of the brain) ในการตรวจรอยโรคสมองขาดเลือดในการวินิจฉัยตอนแรกและตรวจติดตามรอยสมองขาดเลือดใหม่ (new ischemic lesion) และรอยเลือดออกในสมอง (intracranial hemorrhage) โดยใช้การตรวจด้วยภาพคลื่นสะท้อนในสนามแม่เหล็ก (MRI of the brain) ซึ่ง MRI มีความละเอียดแม่นยำมากกว่า CT ในการตรวจรอยโรคสมองขาดเลือดที่มีขนาดเล็กหรือรอยโรคขาดเลือดที่อยู่บริเวณก้านสมอง (brain stem) หรือสมองน้อย (cerebellum) การใช้ CT ในการตรวจวินิจฉัยครั้งแรกจึงอาจทำให้ไม่เห็นรอยสมองขาดเลือดที่มีขนาดเล็กหรือรอยโรคที่อยู่บริเวณก้านสมอง (brain stem) หรือ ส ม อ ง น อ ย (cerebellum) ดัง ก ล่า ว ใน ต อ น แร ก



บรรณานุกรม



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation Developed in Collaboration With EACTS. *Revista espanola de cardiologia (English ed)*. 2017;70(1):50.
2. Lip GY, Lim HS. Atrial fibrillation and stroke prevention. *The Lancet Neurology*. 2007;6(11):981-93.
3. Bejot Y, Ben Salem D, Osseby GV, Couvreur G, Durier J, Marie C, et al. Epidemiology of ischemic stroke from atrial fibrillation in Dijon, France, from 1985 to 2006. *Neurology*. 2009;72(4):346-53.
4. Grau AJ, Weimar C, Buggle F, Heinrich A, Goertler M, Neumaier S, et al. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. *Stroke*. 2001;32(11):2559-66.
5. Paciaroni M, Agnelli G, Micheli S, Caso V. Efficacy and safety of anticoagulant treatment in acute cardioembolic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke*. 2007;38(2):423-30.
6. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22(8):983-8.
7. Hart RG, Coull BM, Hart D. Early recurrent embolism associated with nonvalvular atrial fibrillation: a retrospective study. *Stroke*. 1983;14(5):688-93.
8. D'Amelio M, Terruso V, Famoso G, Di Benedetto N, Realmuto S, Valentino F, et al. Early and late mortality of spontaneous hemorrhagic transformation of ischemic stroke. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association*. 2014;23(4):649-54.
9. Heo JH, Lucero J, Abumiya T, Koziol JA, Copeland BR, del Zoppo GJ. Matrix metalloproteinases increase very early during experimental focal cerebral ischemia. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 1999;19(6):624-33.
10. Montaner J, Molina CA, Monasterio J, Abilleira S, Arenillas JF, Ribo M, et al. Matrix metalloproteinase-9 pretreatment level predicts intracranial hemorrhagic complications after thrombolysis in human stroke. *Circulation*. 2003;107(4):598-603.
11. Kassner A, Merali Z. Assessment of Blood-Brain Barrier Disruption in Stroke. *Stroke*. 2015;46(11):3310-5.

12. von Kummer R, Broderick JP, Campbell BC, Demchuk A, Goyal M, Hill MD, et al. The Heidelberg Bleeding Classification: Classification of Bleeding Events After Ischemic Stroke and Reperfusion Therapy. *Stroke*. 2015;46(10):2981-6.
13. Paciaroni M, Agnelli G, Corea F, Ageno W, Alberti A, Lanari A, et al. Early hemorrhagic transformation of brain infarction: rate, predictive factors, and influence on clinical outcome: results of a prospective multicenter study. *Stroke*. 2008;39(8):2249-56.
14. Paciaroni M, Agnelli G, Caso V, Tsivgoulis G, Furie KL, Tadi P, et al. Prediction of Early Recurrent Thromboembolic Event and Major Bleeding in Patients With Acute Stroke and Atrial Fibrillation by a Risk Stratification Schema: The ALESSA Score Study. *Stroke*. 2017;48(3):726-32.
15. Paciaroni M, Agnelli G, Falocci N, Caso V, Becattini C, Marcheselli S, et al. Early Recurrence and Cerebral Bleeding in Patients With Acute Ischemic Stroke and Atrial Fibrillation: Effect of Anticoagulation and Its Timing: The RAF Study. *Stroke*. 2015;46(8):2175-82.
16. Paciaroni M, Agnelli G, Falocci N, Caso V, Becattini C, Marcheselli S, et al. Prognostic value of trans-thoracic echocardiography in patients with acute stroke and atrial fibrillation: findings from the RAF study. *Journal of neurology*. 2016;263(2):231-7.
17. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010;137(2):263-72.
18. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010;138(5):1093-100.
19. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Archives of internal medicine*. 1994;154(13):1449-57.
20. Hylek EM, Skates SJ, Sheehan MA, Singer DE. An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 1996;335(8):540-6.

21. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2011;365(11):981-92.
22. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2009;361(12):1139-51.
23. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2011;365(10):883-91.
24. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2013;369(22):2093-104.
25. Salazar CA, del Aguila D, Cordova EG. Direct thrombin inhibitors versus vitamin K antagonists for preventing cerebral or systemic embolism in people with non-valvular atrial fibrillation. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014(3):Cd009893.
26. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. 2019;50(12):e344-e418.
27. Seiffge DJ, Werring DJ, Paciaroni M, Dawson J, Warach S, Milling TJ, et al. Timing of anticoagulation after recent ischaemic stroke in patients with atrial fibrillation. *The Lancet Neurology*. 2019;18(1):117-26.
28. Hong KS, Kwon SU, Lee SH, Lee JS, Kim YJ, Song TJ, et al. Rivaroxaban vs Warfarin Sodium in the Ultra-Early Period After Atrial Fibrillation-Related Mild Ischemic Stroke: A Randomized Clinical Trial. *JAMA neurology*. 2017;74(10):1206-15.
29. Ng KH, Sharma M, Benavente O, Gioia L, Field TS, Hill MD, et al. Dabigatran following acute transient ischemic attack and minor stroke II (DATAS II). *International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society*. 2017;12(8):910-4.

30. Seiffge DJ, Traenka C, Polymeris A, Hert L, Peters N, Lyrer P, et al. Early start of DOAC after ischemic stroke: Risk of intracranial hemorrhage and recurrent events. *Neurology*. 2016;87(18):1856-62.
31. Arihiro S, Todo K, Koga M, Furui E, Kinoshita N, Kimura K, et al. Three-month risk-benefit profile of anticoagulation after stroke with atrial fibrillation: The SAMURAI-Nonvalvular Atrial Fibrillation (NVAf) study. *International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society*. 2016;11(5):565-74.
32. Paciaroni M, Agnelli G, Falocci N, Tsivgoulis G, Vadikolias K, Liantinioti C, et al. Early Recurrence and Major Bleeding in Patients With Acute Ischemic Stroke and Atrial Fibrillation Treated With Non-Vitamin-K Oral Anticoagulants (RAF-NOACs) Study. *Journal of the American Heart Association*. 2017;6(12).
33. Wilson D, Ambler G, Banerjee G, Shakeshaft C, Cohen H, Yousry TA, et al. Early versus late anticoagulation for ischaemic stroke associated with atrial fibrillation: multicentre cohort study. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2019;90(3):320-5.
34. Cappellari M, Carletti M, Danese A, Bovi P. Early introduction of direct oral anticoagulants in cardioembolic stroke patients with non-valvular atrial fibrillation. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2016;42(3):393-8.
35. Macha K, Volbers B, Bobinger T, Kurka N, Breuer L, Huttner HB, et al. Early Initiation of Anticoagulation with Direct Oral Anticoagulants in Patients after Transient Ischemic Attack or Ischemic Stroke. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association*. 2016;25(9):2317-21.
36. Deguchi I, Tanahashi N, Takao M. Timing of Treatment Initiation With Oral Anticoagulants for Acute Ischemic Stroke in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2017;81(2):180-4.
37. Gioia LC, Kate M, Sivakumar L, Hussain D, Kalashyan H, Buck B, et al. Early Rivaroxaban Use After Cardioembolic Stroke May Not Result in Hemorrhagic Transformation: A Prospective Magnetic Resonance Imaging Study. *Stroke*. 2016;47(7):1917-9.

38. Yasaka M, Minematsu K, Toyoda K, Mori E, Hirano T, Hamasaki T, et al. Rivaroxaban administration after acute ischemic stroke: The RELAXED study. *PloS one*. 2019;14(2):e0212354.
39. Álvarez-Sabín J, Maisterra O, Santamarina E, Kase CS. Factors influencing haemorrhagic transformation in ischaemic stroke. *The Lancet Neurology*. 2013;12(7):689-705.
40. Brunser AM, Hoppe A, Illanes S, Díaz V, Muñoz P, Cárcamo D, et al. Accuracy of Diffusion-Weighted Imaging in the Diagnosis of Stroke in Patients With Suspected Cerebral Infarct. 2013;44(4):1169-71.
41. Lin MP, Liebeskind DS. Imaging of Ischemic Stroke. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2016;22(5, Neuroimaging):1399-423.
42. Allen LM, Hasso AN, Handwerker J, Farid H. Sequence-specific MR imaging findings that are useful in dating ischemic stroke. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2012;32(5):1285-97; discussion 97-9.
43. Hakimi R, Garg A. Imaging of Hemorrhagic Stroke. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2016;22(5, Neuroimaging):1424-50.

ภาคผนวก

1. การประเมินความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะชนิดเอเทรียลฟิบริลเลชัน (atrial fibrillation) โดยการประเมิน CHA₂DS₂-VASc score

ตารางที่ 1 แสดง CHA₂DS₂-VASc score

ปัจจัยเสี่ยง	คะแนน
Congestive heart failure Signs/symptoms of heart failure or objective evidence of reduced left-ventricular ejection fraction	1
Hypertension Resting blood pressure >140/90 mmHg on at least two occasions or current antihypertensive treatment	1
Age 75 years or older	2
Diabetes mellitus Fasting glucose >125 mg/dL (7 mmol/L) or treatment with oral hypoglycemic agent and/or insulin	1
Previous stroke, transient ischemic attack, or thromboembolism	2
Vascular disease Previous myocardial infarction, peripheral artery disease, or aortic plaque	1
Age 65–74 years	1
Sex category (female)	1

CHA₂DS₂-VASc = Congestive Heart failure, Hypertension, Age \geq 75 (doubled), Diabetes, Stroke (doubled), Vascular disease, Age 65–74, and Sex (female).

2. การประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกที่สำคัญจากการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะชนิดเอเทรียลฟิบริลเลชัน (atrial fibrillation)

ตารางที่ 2 แสดง HAS-BLED score

ปัจจัยเสี่ยง	คะแนน
Hypertension: SBP > 160 mmHg	1
Abnormal renal function: Dialysis, transplant, Cr > 2.26 mg/dl or > 200 μ mol/L or	1
Abnormal liver function: Cirrhosis or Bilirubin > 2x normal or AST/ALT/AP > 3x normal	1
Prior history of stroke	1
Prior major bleeding or predisposition to bleeding	1
Labile INRs (Time in therapeutic range < 60%)	1
Elderly: Age > 65 years	1
Drug: Prior alcohol (\geq 8 drinks/week) or	1
Drug usage history predisposing to bleeding: (antiplatelet, NSAIDs)	1

HASBLED = Hypertension, abnormal renal function/ abnormal liver function, stroke, bleeding tendency or predisposition, Labile INRs, Elderly, Drug.

3. การประเมินความรุนแรงของอาการทางระบบประสาทในผู้ป่วยสมองขาดเลือด
National institute of health stroke scale (NIHSS)

ตารางที่ 3 แสดงแบบประเมิน NIHSS

Tested Item	Title	Responses and Scores
1A	Level of consciousness	0—Alert 1—Drowsy 2—Obtunded 3—Coma/unresponsive

1B	Orientation questions (2)	0—Answers both correctly 1—Answers 1 correctly 2—Answers neither correctly
1C	Response to commands (2)	0—Performs both tasks correctly 1—Performs 1 task correctly 2—Performs neither
2	Gaze	0—Normal horizontal movements 1—Partial gaze palsy 2—Complete gaze palsy
3	Visual fields	0—No visual field defect 1—Partial hemianopia 2—Complete hemianopia 3—Bilateral hemianopia
4	Facial movement	0—Normal 1—Minor facial weakness 2—Partial facial weakness 3—Complete unilateral palsy
5	Motor function (arm) a. Left b. Right	0—No drift 1—Drift before 5 seconds 2—Falls before 10 seconds 3—No effort against gravity 4—No movement
6	Motor function (leg) a. Left b. Right	0—No drift 1—Drift before 5 seconds 2—Falls before 5 seconds 3—No effort against gravity 4—No movement
7	Limb ataxia	0—No ataxia 1—Ataxia in 1 limb 2—Ataxia in 2 limbs

8	Sensory	0—No sensory loss 1—Mild sensory loss 2—Severe sensory loss
9	Language	0—Normal 1—Mild aphasia 2—Severe aphasia 3—Mute or global aphasia
10	Articulation	0—Normal 1—Mild dysarthria 2—Severe dysarthria
11	Extinction or inattention	0—Absent 1—Mild (loss 1 sensory modality lost) 2—Severe (loss 2 modalities lost)

คะแนนรวม 0-42

4. การประเมินความพิการจากโรคหลอดเลือดสมอง The Modified Rankin Scale
ตารางที่ 4 แสดงแบบประเมิน The Modified Rankin Scale

คะแนน	คำอธิบาย
0	No symptoms at all.
1	No significant disability despite symptoms: able to carry out all usual duties and activities.
2	Slight disability: unable to carry out all previous activities but able to look after own affairs without assistance.
3	Moderate disability: requiring some help, but able to walk without assistance.
4	Moderately severe disability: unable to walk without assistance, and unable to attend to own bodily needs without assistance.

5	Severe disability: bed ridden, incontinent, and requiring constant nursing care and attention.
6	Death

คะแนนรวม 0-6

5. การประเมินความสามารถในการทำกิจวัตรประจำวัน The Barthel Index

ตารางที่ 5 ตารางแสดงแบบประเมิน The Barthel Index

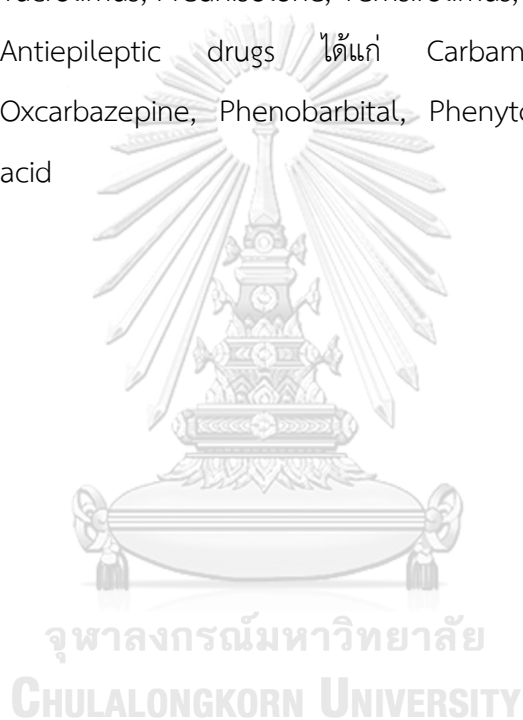
หัวข้อ	คะแนน
Feeding	0 = unable 5 = needs help cutting, spreading butter, etc., or requires modified diet 10 = independent
Bathing	0 = dependent 5 = independent (or in shower)
Grooming	0 = needs to help with personal care 5 = independent face/hair/teeth/shaving (implements provided)
Dressing	0 = dependent 5 = needs help but can do about half unaided 10 = independent (including buttons, zips, laces, etc.)
Bowels	0 = incontinent (or needs to be given enemas) 5 = occasional accident 10 = continent
Bladder	0 = incontinent, or catheterized and unable to manage alone 5 = occasional accident 10 = continent

	10 = independent (on and off, dressing, wiping)
Transfers (bed to chair and back)	0 = unable, no sitting balance 5 = major help (one or two people, physical), can sit 10 = minor help (verbal or physical) 15 = independent
Mobility (on level surfaces)	0 = immobile or < 50 yards 5 = wheelchair independent, including corners, > 50 yards 10 = walks with help of one person (verbal or physical) > 50 yards 15 = independent (but may use any aid; for example, stick) > 50 yards
Stairs	0 = unable 5 = needs help (verbal, physical, carrying aid) 10 = independent

คะแนนรวม 0-100

6. ยาที่มีอันตรกิริยากับยาโรวารอกซาแบน (drug-drug interactions) อ้างอิงมาจากแนวทางการรักษาตามสมาคมโรคหัวใจแห่งยุโรป ปี 2018 (The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation) ได้แก่
- Antiarrhythmic drugs ได้แก่ Amiodarone, Dronedarone, Quinidine
 - Antibiotics ได้แก่ Clarithromycin, Erythromycin, Rifampicin
 - Antiviral drugs ได้แก่ HIV protease inhibitors (e.g. ritonavir)
 - Fungostatics ได้แก่ Fluconazole, Itraconazole, Ketoconazole, Voriconazole, Posaconazole
 - Antimitotic agents ได้แก่ Paclitaxel, Vinblastine, Docetaxel, Vincristine, Vinorelbine
 - Topoisomerase inhibitors ได้แก่ Etoposide

- g. Anthracyclines/Anthracenediones ได้แก่ Doxorubicin, Idarubicin
- h. Alkylating agents ได้แก่ Ifosfamide, Cyclophosphamide, Lomustine
- i. Tyrosine kinase inhibitors ได้แก่ Imatinib, Crizotinib, Nilotinib, Lapatinib, Vemurafenib, Dasatinib, Vandetanib, Sunitinib
- j. Hormonal agents ได้แก่ Abiraterone, Enzalutamide, Bicalutamide, Tamoxifen, Anastrozole
- k. Immune-modulating agents ได้แก่ Cyclosporine, Dexamethasone, Tacrolimus, Prednisolone, Temsirolimus, Sirolimus, Everolimus
- l. Antiepileptic drugs ได้แก่ Carbamazepine, Levetiracetam, Oxcarbazepine, Phenobarbital, Phenytoin, Topiramate, Valproic acid



Case Record Form

Effectiveness of rivaroxaban initiated within 48 hours versus 7 days after
ischemic stroke due to atrial fibrillation on stroke prevention detected by MRI.

Inclusion and exclusion criteria

1. Inclusion criteria

- | | | |
|---|------------------------------|-----------------------------|
| 1. Age \geq 18 years old | <input type="checkbox"/> Yes | <input type="checkbox"/> No |
| 2. Acute ischemic stroke within 48 hours after stroke onset | <input type="checkbox"/> Yes | <input type="checkbox"/> No |
| 3. Diagnosed of AF, either preexisting or in-hospital | <input type="checkbox"/> Yes | <input type="checkbox"/> No |
| 4. Infarct size $<$ 22.5 cm ³ | <input type="checkbox"/> Yes | <input type="checkbox"/> No |
| 5. NIHSS score $<$ 15 | <input type="checkbox"/> Yes | <input type="checkbox"/> No |

2. Exclusion criteria

- | | | |
|--|------------------------------|-----------------------------|
| 1. Mechanical heart valve | <input type="checkbox"/> Yes | <input type="checkbox"/> No |
| 2. Moderate to severe mitral stenosis | <input type="checkbox"/> Yes | <input type="checkbox"/> No |
| 3. Transient ischemic attack | <input type="checkbox"/> Yes | <input type="checkbox"/> No |
| 4. Intracranial hemorrhage or other major bleeding | <input type="checkbox"/> Yes | <input type="checkbox"/> No |
| 5. Severe renal impairment (CrCl $<$ 30 ml/min/1.73 m ²) | <input type="checkbox"/> Yes | <input type="checkbox"/> No |
| 6. Moderate to severe liver disease (Child-Pugh class B or C) | <input type="checkbox"/> Yes | <input type="checkbox"/> No |
| 7. Low platelet count $<$ 100,000/ul | <input type="checkbox"/> Yes | <input type="checkbox"/> No |
| 8. Coagulopathy INR $>$ 1.5 or abnormal aPTT/PT | <input type="checkbox"/> Yes | <input type="checkbox"/> No |
| 9. Pregnant women | <input type="checkbox"/> Yes | <input type="checkbox"/> No |
| 10. History of rivaroxaban use prior to stroke | <input type="checkbox"/> Yes | <input type="checkbox"/> No |
| 11. Use of rivaroxaban drug interaction | <input type="checkbox"/> Yes | <input type="checkbox"/> No |
| 12. Contraindication for MRI | <input type="checkbox"/> Yes | <input type="checkbox"/> No |

Demographic data

1. Gender Male Female
2. Age _____ years old
3. BW _____ Kg Height _____ cm BMI _____ kg/m²

Underlying disease and risk factors

1. Underlying disease

1. Unknown
2. No
3. Yes
- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Hypertension | <input type="checkbox"/> History of myocardial infarction |
| <input type="checkbox"/> Diabetes mellitus | <input type="checkbox"/> Peripheral artery disease |
| <input type="checkbox"/> Hyperlipidemia | <input type="checkbox"/> Thyroid disease |
| <input type="checkbox"/> Chronic kidney disease | <input type="checkbox"/> Hematologic disease |
| <input type="checkbox"/> Chronic liver disease | <input type="checkbox"/> Cognitive impairment/dementia |
| <input type="checkbox"/> History of ischemic stroke/TIA | <input type="checkbox"/> Obstructive sleep apnea |
| <input type="checkbox"/> History of ICH | <input type="checkbox"/> COPD |
| <input type="checkbox"/> History of CHF | <input type="checkbox"/> Others _____ |

2. Nonvalvular atrial fibrillation

1. Diagnosis
- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> New diagnosis | <input type="checkbox"/> Diagnosed before admission |
|--|---|
2. Type of nonvalvular atrial fibrillation
- | | | |
|-------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Paroxysmal | <input type="checkbox"/> Permanent | <input type="checkbox"/> Persistent |
|-------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|
3. Stroke prevention therapy
- | | | |
|-----------------------------|--|--|
| <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> Antiplatelet drug (e.g. aspirin, clopidogrel, cilostazol) | <input type="checkbox"/> Anticoagulant drug (e.g. warfarin, NOACs) |
|-----------------------------|--|--|

3. Smoking

1. No smoking
2. Smoking _____ cigarettes/day _____ years
3. Used to smoke and stop smoking _____ years

4. Alcohol drinking

1. No drinking or drinking less than 2 times/week
2. Drinking more than 2 times/week

5. Medication in use at baseline

1. None 2. Antiplatelet _____ 3. Anticoagulant _____

4. Others _____

CHA₂DS₂-VASc

Item	Stroke risk factors	Score
1.	Congestive heart failure (1)	
2.	Hypertension (1)	
3.	Aged \geq 75 years (2)	
4.	Diabetes mellitus (1)	
5.	Stroke/TIA/thromboembolism (2)	
6.	Vascular disease [prior MI, PAD, or aortic plaque] (1)	
7.	Aged 65-74 year (1)	
8.	Sex category [female gender] (1)	
Total		

CHULALONGKORN UNIVERSITY

HAS-BLED (1 point each)

Item	Condition	Score
1.	Hypertension (SBP > 160 mmHg)	
2.	Abnormal renal function (Dialysis, transplant, Cr > 2.26 mg/dL or > 200 μ mol/L)	
3.	Abnormal liver function (Cirrhosis or Bilirubin > 2 x normal or AST/ALT/AP > 3 x normal)	
4.	Prior history of stroke	

5.	Prior major bleeding or predisposition to bleeding	
6.	Labile INRs (Time in therapeutic range < 60%)	
7.	Elderly (> 65 years)	
8.	Drugs (Antiplatelet or NSAID)	
9.	Alcohol (\geq 8 drinks/week)	
Total		

Physical examination

Admission Date.....

1. Vital signs:

1.1 Blood pressure _____ mmHg

1.2 Pulse rate _____ bpm

1.3 Respiratory rate _____ /min

2. Carotid bruit

2.1 No carotid bruit

2.2 Carotid bruit right carotid left carotid

3. Cardiac murmur

3.1 No cardiac murmur

3.2 Cardiac murmur compatible with

Mitral stenosis

Mitral Regurgitation

Aortic stenosis

Aortic regurgitation

Others _____

Part 1 Admission to the hospital

The National institute of health stroke scale (NIHSS)

Item	Title	Response	score
1A	Level of consciousness	0—Alert 1—Drowsy 2—Obtunded 3—Coma/unresponsive	
1B	Orientation questions (2)	0—Answers both correctly 1—Answers 1 correctly 2—Answers neither correctly	
1C	Response to commands (2)	0—Performs both tasks correctly 1—Performs 1 task correctly 2—Performs neither	
2	Gaze	0—Normal horizontal movements 1—Partial gaze palsy 2—Complete gaze palsy	
3	Visual fields	0—No visual field defect 1—Partial hemianopia 2—Complete hemianopia 3—Bilateral hemianopia	
4	Facial movement	0—Normal 1—Minor facial weakness 2—Partial facial weakness 3—Complete unilateral palsy	
5a	Motor arm (left arm)	0—No drift 1—Drift before 5 seconds 2—Falls before 10 seconds 3—No effort against gravity 4—No movement	
5b	Motor arm (right arm)	0—No drift 1—Drift before 5 seconds	

		2—Falls before 10 seconds 3—No effort against gravity 4—No movement	
6a	Motor leg (left leg)	0—No drift 1—Drift before 5 seconds 2—Falls before 5 seconds 3—No effort against gravity 4—No movement	
6b	Motor leg (right leg)	0—No drift 1—Drift before 5 seconds 2—Falls before 5 seconds 3—No effort against gravity 4—No movement	
7	Limb ataxia	0—No ataxia 1—Ataxia in 1 limb 2—Ataxia in 2 limbs	
8	Sensory	0—No sensory loss 1—Mild sensory loss 2—Severe sensory loss	
9	Language	0—Normal 1—Mild aphasia 2—Severe aphasia 3—Mute or global aphasia	
10	Dysarthria	0—Normal 1—Mild dysarthria 2—Severe dysarthria	
11	Extinction or inattention	0—Absent 1—Mild (loss 1 sensory modality lost) 2—Severe (loss 2 modalities lost)	
Total			

The Modified Rankin Scale

Item	Description	Score
1.	No symptoms at all.	0
2.	No significant disability despite symptoms: able to carry out all usual duties and activities.	1
3.	Slight disability: unable to carry out all previous activities but able to look after own affairs without assistance.	2
4.	Moderate disability: requiring some help, but able to walk without assistance.	3
5.	Moderately severe disability: unable to walk without assistance, and unable to attend to own bodily needs without assistance.	4
6.	Severe disability: bed ridden, incontinent, and requiring constant nursing care and attention.	5
7.	Death	6
Total		

The Barthel Index

Item	Condition	Response	Score
1.	Feeding	0 = unable 5 = needs help cutting, spreading butter, etc., or requires modified diet 10 = independent	
2.	Bathing	0 = dependent 5 = independent (or in shower)	
3.	Grooming	0 = needs to help with personal care 5 = independent face/hair/teeth/shaving (implements provided)	

4.	Dressing	0 = dependent 5 = needs help but can do about half unaided 10 = independent (including buttons, zips, laces, etc.)	
5.	Bowels	0 = incontinent (or needs to be given enemas) 5 = occasional accident 10 = continent	
6.	Bladder	0 = incontinent, or catheterized and unable to manage alone 5 = occasional accident 10 = continent	
7.	Toilet use	0 = dependent 5 = needs some help, but can do something alone 10 = independent (on and off, dressing, wiping)	
8.	Transfers (bed to chair and back)	0 = unable, no sitting balance 5 = major help (one or two people, physical), can sit 10 = minor help (verbal or physical) 15 = independent	
9.	Mobility (on level surfaces)	0 = immobile or < 50 yards 5 = wheelchair independent, including corners, > 50 yards 10 = walks with help of one person (verbal or physical) > 50 yards 15 = independent (but may use any aid; for example, stick) > 50 yards	
10.	Stairs	0 = unable 5 = needs help (verbal, physical, carrying aid) 10 = independent	
Total			

EKG

1. EKG 12 leads showing atrial fibrillation Yes No
2. EKG results:

Echocardiogram

1. Atrial fibrillation No Yes
2. Valvular heart disease No Yes _____
3. Atrial enlargement No Yes
4. Intracardiac thrombus No Yes
5. Echocardiogram results:

CT brain

1. Present acute infarction lesion Yes No
2. Infarct size
- small ($< 4.0 \text{ cm}^3$) _____ cm^3
- medium ($\geq 4.0 - < 22.5 \text{ cm}^3$) _____ cm^3
- large ($\geq 22.5 \text{ cm}^3$) _____ cm^3
3. Infarct location
- Total anterior circulation Posterior circulation
- Partial anterior circulation Lacunar infarction
4. Vascular involvement at the infarct site
- ICA left right MCA left right
- ACA left right PCA left right
- VA left right SCA left right
- AICA left right PICA left right

- PICA left right AChA left right
 Small perforate left right Anterior watershed left right
 Posterior watershed left right Internal watershed left right
 BA

5. CT brain results

Laboratory investigations

1. Complete blood count

Test	Value	Unit
Hemoglobin		g/dl
Hematocrit		%
WBC		Cell/ul
Neutrophil		%
Lymphocyte		%
Monocyte		%
Eosinophil		%
Basophil		%
Platelet count		Cell/ul
PT		
INR		
PTT		

2. Blood chemistry

Test	Value	Unit
BUN		mg/dl

Creatinine		mg/dl
Creatinine clearance		ml/min
FBS		mg/dl
Total cholesterol		mg/dl
Triglyceride		mg/dl
HDL		mg/dl
LDL		mg/dl
SGOT		U/L
SGPT		U/L
ALP		U/L
TSH		uIU/ml
FT3		pg/dl
FT4		ng/dl

Rivaroxaban

1. Rivaroxaban dose 1 x 20 mg 1 x 15 mg if CrCl \leq 50 ml/min

2. Rivaroxaban time Date _____ Time _____
am/pm

At _____ days _____
hours

Discharge Date.....

Vital signs:

Blood pressure _____ mmHg

Pulse rate _____ bpm

Respiratory rate _____ /min

The National institute of health stroke scale (NIHSS)

Item	Title	Response	score
------	-------	----------	-------

1A	Level of consciousness	0—Alert 1—Drowsy 2—Obtunded 3—Coma/unresponsive	
1B	Orientation questions (2)	0—Answers both correctly 1—Answers 1 correctly 2—Answers neither correctly	
1C	Response to commands (2)	0—Performs both tasks correctly 1—Performs 1 task correctly 2—Performs neither	
2	Gaze	0—Normal horizontal movements 1—Partial gaze palsy 2—Complete gaze palsy	
3	Visual fields	0—No visual field defect 1—Partial hemianopia 2—Complete hemianopia 3—Bilateral hemianopia	
4	Facial movement	0—Normal 1—Minor facial weakness 2—Partial facial weakness 3—Complete unilateral palsy	
5a	Motor arm (left arm)	0—No drift 1—Drift before 5 seconds 2—Falls before 10 seconds 3—No effort against gravity 4—No movement	
5b	Motor arm (right arm)	0—No drift 1—Drift before 5 seconds 2—Falls before 10 seconds 3—No effort against gravity 4—No movement	

6a	Motor leg (left leg)	0—No drift 1—Drift before 5 seconds 2—Falls before 5 seconds 3—No effort against gravity 4—No movement	
6b	Motor leg (right leg)	0—No drift 1—Drift before 5 seconds 2—Falls before 5 seconds 3—No effort against gravity 4—No movement	
7	Limb ataxia	0—No ataxia 1—Ataxia in 1 limb 2—Ataxia in 2 limbs	
8	Sensory	0—No sensory loss 1—Mild sensory loss 2—Severe sensory loss	
9	Language	0—Normal 1—Mild aphasia 2—Severe aphasia 3—Mute or global aphasia	
10	Dysarthria	0—Normal 1—Mild dysarthria 2—Severe dysarthria	
11	Extinction or inattention	0—Absent 1—Mild (loss 1 sensory modality lost) 2—Severe (loss 2 modalities lost)	
Total			

The Modified Rankin Scale

Item	Description	Score
1.	No symptoms at all.	0
2.	No significant disability despite symptoms: able to carry out all usual duties and activities.	1
3.	Slight disability: unable to carry out all previous activities but able to look after own affairs without assistance.	2
4.	Moderate disability: requiring some help, but able to walk without assistance.	3
5.	Moderately severe disability: unable to walk without assistance, and unable to attend to own bodily needs without assistance.	4
6.	Severe disability: bed ridden, incontinent, and requiring constant nursing care and attention.	5
7.	Death	6
Total		

The Barthel Index

Item	Condition	Response	Score
1.	Feeding	0 = unable 5 = needs help cutting, spreading butter, etc., or requires modified diet 10 = independent	
2.	Bathing	0 = dependent 5 = independent (or in shower)	
3.	Grooming	0 = needs to help with personal care 5 = independent face/hair/teeth/shaving (implements provided)	
4.	Dressing	0 = dependent 5 = needs help but can do about half unaided	

		10 = independent (including buttons, zips, laces, etc.)	
5.	Bowels	0 = incontinent (or needs to be given enemas) 5 = occasional accident 10 = continent	
6.	Bladder	0 = incontinent, or catheterized and unable to manage alone 5 = occasional accident 10 = continent	
7.	Toilet use	0 = dependent 5 = needs some help, but can do something alone 10 = independent (on and off, dressing, wiping)	
8.	Transfers (bed to chair and back)	0 = unable, no sitting balance 5 = major help (one or two people, physical), can sit 10 = minor help (verbal or physical) 15 = independent	
9.	Mobility (on level surfaces)	0 = immobile or < 50 yards 5 = wheelchair independent, including corners, > 50 yards 10 = walks with help of one person (verbal or physical) > 50 yards 15 = independent (but may use any aid; for example, stick) > 50 yards	
10.	Stairs	0 = unable 5 = needs help (verbal, physical, carrying aid) 10 = independent	
Total			

Medications at D/C

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Part 2 Follow up at 4 weeks

Date.....

Vital signs:

Blood pressure _____ mmHg

Pulse rate _____ bpm

Respiratory rate _____ /min



The National institute of health stroke scale (NIHSS)

Item	Title	Response	score
1A	Level of consciousness	0—Alert 1—Drowsy 2—Obtunded 3—Coma/unresponsive	
1B	Orientation questions (2)	0—Answers both correctly 1—Answers 1 correctly	

		2—Answers neither correctly	
1C	Response to commands (2)	0—Performs both tasks correctly 1—Performs 1 task correctly 2—Performs neither	
2	Gaze	0—Normal horizontal movements 1—Partial gaze palsy 2—Complete gaze palsy	
3	Visual fields	0—No visual field defect 1—Partial hemianopia 2—Complete hemianopia 3—Bilateral hemianopia	
4	Facial movement	0—Normal 1—Minor facial weakness 2—Partial facial weakness 3—Complete unilateral palsy	
5a	Motor arm (left arm)	0—No drift 1—Drift before 5 seconds 2—Falls before 10 seconds 3—No effort against gravity 4—No movement	
5b	Motor arm (right arm)	0—No drift 1—Drift before 5 seconds 2—Falls before 10 seconds 3—No effort against gravity 4—No movement	
6a	Motor leg (left leg)	0—No drift 1—Drift before 5 seconds 2—Falls before 5 seconds 3—No effort against gravity 4—No movement	
6b	Motor leg (right leg)	0—No drift	

		1—Drift before 5 seconds 2—Falls before 5 seconds 3—No effort against gravity 4—No movement	
7	Limb ataxia	0—No ataxia 1—Ataxia in 1 limb 2—Ataxia in 2 limbs	
8	Sensory	0—No sensory loss 1—Mild sensory loss 2—Severe sensory loss	
9	Language	0—Normal 1—Mild aphasia 2—Severe aphasia 3—Mute or global aphasia	
10	Dysarthria	0—Normal 1—Mild dysarthria 2—Severe dysarthria	
11	Extinction or inattention	0—Absent 1—Mild (loss 1 sensory modality lost) 2—Severe (loss 2 modalities lost)	
Total			

The Modified Rankin Scale

Item	Description	Score
1.	No symptoms at all.	0
2.	No significant disability despite symptoms: able to carry out all usual duties and activities.	1
3.	Slight disability: unable to carry out all previous activities but	2

	able to look after own affairs without assistance.	
4.	Moderate disability: requiring some help, but able to walk without assistance.	3
5.	Moderately severe disability: unable to walk without assistance, and unable to attend to own bodily needs without assistance.	4
6.	Severe disability: bed ridden, incontinent, and requiring constant nursing care and attention.	5
7.	Death	6
Total		

The Barthel Index

Item	Condition	Response	Score
1.	Feeding	0 = unable 5 = needs help cutting, spreading butter, etc., or requires modified diet 10 = independent	
2.	Bathing	0 = dependent 5 = independent (or in shower)	
3.	Grooming	0 = needs to help with personal care 5 = independent face/hair/teeth/shaving (implements provided)	
4.	Dressing	0 = dependent 5 = needs help but can do about half unaided 10 = independent (including buttons, zips, laces, etc.)	
5.	Bowels	0 = incontinent (or needs to be given enemas) 5 = occasional accident 10 = continent	
6.	Bladder	0 = incontinent, or catheterized and unable to	

		manage alone 5 = occasional accident 10 = continent	
7.	Toilet use	0 = dependent 5 = needs some help, but can do something alone 10 = independent (on and off, dressing, wiping)	
8.	Transfers (bed to chair and back)	0 = unable, no sitting balance 5 = major help (one or two people, physical), can sit 10 = minor help (verbal or physical) 15 = independent	
9.	Mobility (on level surfaces)	0 = immobile or < 50 yards 5 = wheelchair independent, including corners, > 50 yards 10 = walks with help of one person (verbal or physical) > 50 yards 15 = independent (but may use any aid; for example, stick) > 50 yards	
10.	Stairs	0 = unable 5 = needs help (verbal, physical, carrying aid) 10 = independent	
Total			

MRI brain at 4 weeks

1. New ischemic lesion

1.1 Present new ischemic lesion Yes No

1.2 Infarct size

small (< 4.0 cm³) _____ cm³

medium (≥4 - <22.5 cm³) _____ cm³

large ($\geq 22.5 \text{ cm}^3$) _____ cm^3

1.3 Infarct location

- Total anterior circulation Posterior circulation
 Partial anterior circulation Lacunar infarction

1.4 Vascular involvement at the infarct site

- ICA left right MCA left right
 ACA left right PCA left right
 VA left right SCA left right
 AICA left right PICA left right
 PICA left right AChA left right
 Small perforate left right Anterior watershed left right
 Posterior watershed left right Internal watershed left right
 BA

2. New intracranial hemorrhage

2.1 Present new ICH Yes No

2.2 Types of ICH

- Hemorrhagic transformation Intracerebral hemorrhage
 Subarachnoid hemorrhage Subdural hemorrhage
 Epidural hemorrhage Cerebral microbleeds

2.3 Hemorrhagic transformation

- No hemorrhagic transformation
 HI-1: small petechiae along the margins of the infarct
 HI-2: more confluent petechiae within the infarcted area but without space-occupying effect
 PH-1: hematoma in $< 30\%$ of the infarcted area with only mild space-occupying effect
 PH2: dense hematoma $> 30\%$ of the infarcted area and/or a significant space-occupying effect or as any hemorrhagic lesion outside the infarcted area

2.4 Symptomatic ICH Yes No

Criteria (The SITS-MOST)

local or remote Type 2 parenchymal hemorrhage on imaging 22 to 36 hours after treatment or earlier if the imaging scan was performed due to clinical deterioration combined with a neurological deterioration of ≥ 4 NIHSS points from baseline or from the lowest NIHSS score between baseline and 24 hours

leading to death within 24 hours

3. MRI brain results

Efficacy outcomes

1. Ischemic stroke
 - 1.1 New ischemic lesion Yes No
 - 1.2 Nondisabling stroke Yes No
 - 1.3 Disabling or fatal stroke Yes No
2. Myocardial infarction Yes No
3. Pulmonary embolism Yes No
4. Deep vein thrombosis Yes No
5. Death from vascular causes Yes No
6. Death from any cause Yes No
7. Hospitalization _____ days _____ hours

Safety outcomes

1. Intracranial bleeding Yes No
2. Extracranial bleeding Yes No

- | | | |
|-----------------------------------|------------------------------|-----------------------------|
| 3. Major bleeding | <input type="checkbox"/> Yes | <input type="checkbox"/> No |
| 3.1 Life threatening bleeding | <input type="checkbox"/> Yes | <input type="checkbox"/> No |
| 3.2 Non-life threatening bleeding | <input type="checkbox"/> Yes | <input type="checkbox"/> No |
| 3.3 Gastrointestinal bleeding | <input type="checkbox"/> Yes | <input type="checkbox"/> No |
| 4. Minor bleeding | <input type="checkbox"/> Yes | <input type="checkbox"/> No |
| 5. Major or minor bleeding | <input type="checkbox"/> Yes | <input type="checkbox"/> No |



ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล	พัชราภา ทศนวรปัญญา
วัน เดือน ปี เกิด	15 เมษายน 2529
สถานที่เกิด	จังหวัดนครสวรรค์
วุฒิการศึกษา	พ.ศ. 2557-2560: วุฒิปัตรีแสดงความรู้ความชำนาญในการประกอบวิชาชีพ เวชกรรม สาขาประสาทวิทยา จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย พ.ศ. 2547-2552: แพทย์ศาสตร์บัณฑิต มหาวิทยาลัยนเรศวร พ.ศ. 2544-2546: ชั้นมัธยมศึกษาตอนปลาย โรงเรียนนครสวรรค์ พ.ศ. 2541-2543: ชั้นมัธยมศึกษาตอนต้น โรงเรียนสตรีนครสวรรค์ พ.ศ. 2533-2540: ชั้นประถมศึกษา โรงเรียนอนุบาลนครสวรรค์
ที่อยู่ปัจจุบัน	2/20 หมู่ 10 หมู่บ้านชัยเจริญวิลล์ ตำบลหนองกรด ถนนพหลโยธิน อำเภอ เมืองนครสวรรค์ จังหวัดนครสวรรค์ 60240