



โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์

เรื่อง

การทบทวนอย่างเป็นระบบและอภิวเคราะห์สำหรับประสิทธิภาพและความปลอดภัย
ของการเริ่มใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดแบบเร็วหรือช้าในผู้ป่วยที่มีภาวะหลอดเลือด
สมองอุดตันเฉียบพลันจากโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะ

A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of
early or delayed oral anticoagulant among patients with cardioembolic
stroke

โดย

นสภ.พนธกร	กวินทิพยวงศ์	รหัสสถิติ 62210005
นสภ.ปรีชญา	สิริเกียรติสวัสดิ์	รหัสสถิติ 62210077
นสภ.เพชรระวี	เพชรแสน	รหัสสถิติ 62210095

โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร

ปริญญาบัณฑิต ปีการศึกษา 2566

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์

เรื่อง

การทบทวนอย่างเป็นระบบและอภिवิเคราะห์สำหรับประสิทธิภาพและความปลอดภัย
ของการเริ่มใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดแบบเร็วหรือช้าในผู้ป่วยที่มีภาวะหลอดเลือด
สมองอุดตันเฉียบพลันจากโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะ

A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of
early or delayed oral anticoagulant among patients with cardioembolic
stroke

โดย

นสภ.พนธกร	กวินทิพวงศ์	รหัสสถิติ 62210005
นสภ.ปรีชญา	สิริเกียรติสวัสดิ์	รหัสสถิติ 62210077
นสภ.เพชรระวี	เพชรแสน	รหัสสถิติ 62210095

โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร

ปริญญาบัณฑิต ปีการศึกษา 2566

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

คำนำ

ช่วงระยะเวลาการเริ่มใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยที่มีภาวะหลอดเลือดสมองอุดตันเฉียบพลันจากโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะในปัจจุบันยังไม่แน่ชัดเนื่องจากแนวทางเวชปฏิบัติในแต่ละประเทศได้มีการแบ่งช่วงเวลาที่แตกต่างกันและหลากหลายซึ่งมีทั้งกำหนดช่วงเวลากว้าง ๆ มาให้และแบ่งตามความรุนแรงของโรค จึงอาจเป็นเรื่องยากหากจะนำมาปรับใช้เพื่อดูแลรักษาผู้ป่วย ดังนั้นทางคณะผู้วิจัยจึงมีความสนใจที่จะศึกษาทำการทบทวนอย่างเป็นระบบและอภิวิเคราะห์สำหรับประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการเริ่มใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดแบบเร็วและแบบช้าในผู้ป่วยที่มีภาวะหลอดเลือดสมองอุดตันเฉียบพลันจากโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะ เพื่อเป็นข้อมูลและแนวทางไปปรับใช้ดูแลผู้ป่วยได้อย่างมั่นใจและเหมาะสม

คณะผู้วิจัย

โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์ ปีการศึกษา 2566

เรื่อง การทบทวนอย่างเป็นระบบและอภิวเคราะห์สำหรับประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการเริ่มใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดแบบเร็วหรือช้าในผู้ป่วยที่มีภาวะหลอดเลือดสมองอุดตันเฉียบพลันจากโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะ

ผู้จัดทำโครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์

- | | | |
|------------------|--------------------|---------------------|
| 1. นสภ. พนธกร | กวิณทิพยวงศ์ | รหัสสนิสิต 62210005 |
| 2. นสภ. ปรัชญา | สิริเกียรติสวัสดิ์ | รหัสสนิสิต 62210077 |
| 3. นสภ. เพชรระวี | เพชรแสน | รหัสสนิสิต 62210095 |

อาจารย์ที่ปรึกษาโครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์

1. อ.ดร.ภญ. ภรณ์ผกา เอื้อพรพาณิชย์
2. อ.ภก. บรรณวิทย์ สุภาพทรัพย์
3. ผศ.ดร.ภก. ณัฐวุฒิ สีสากนก

บทคัดย่อ

ในปัจจุบันช่วงระยะเวลาที่ควรเริ่มให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยที่มีภาวะหลอดเลือดสมองอุดตันเฉียบพลันจากโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะยังไม่ชัดเจน งานวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบความเสี่ยงภาวะหลอดเลือดสมองอุดตันซ้ำ และภาวะเลือดออกในสมอง ในผู้ป่วยที่มีภาวะหลอดเลือดสมองอุดตันเฉียบพลันจากโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดแบบเร็วและแบบช้า และศึกษาคำจำกัดความระยะเวลาการเริ่มให้ยาแบบเร็วและช้า โดยรวบรวมข้อมูลจาก 4 ฐานข้อมูล ได้แก่ PubMed, Scopus, ScienceDirect และ OpenGrey ประเมินอคติจากงานวิจัยด้วย ROBINS-I และ RoB 2 วิเคราะห์และนำเสนอข้อมูลด้วย forest plot และประเมินอคติจากการตีพิมพ์ (publication bias) โดยใช้เครื่องมือ funnel plot งานวิจัยทั้งหมด 11 ฉบับที่คัดเข้าผลพบว่ากลุ่มที่ได้รับยาแบบเร็วมีแนวโน้มลดผลลัพธ์การเกิดภาวะหลอดเลือดสมองอุดตันซ้ำ และภาวะเลือดออกในสมอง แต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในทั้งสองกลุ่ม งานวิจัยใช้คำจำกัดความของการเริ่มยาต้านการแข็งตัวของเลือดแบบเร็วคือการเริ่มยาภายใน 4-6 วันหลังจากเกิดภาวะหลอดเลือดสมองอุดตันเฉียบพลันจากโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะ สามารถเริ่มยาต้านการแข็งตัวของเลือดแบบเร็ว (ภายใน 4-6 วัน) ในผู้ป่วยที่มีภาวะหลอดเลือดสมองอุดตันเฉียบพลันจากโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะ ไม่แตกต่างจากการเริ่มยาแบบช้าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก.....ดร.ไพฑูริย์ เกษมทรัพย์

Senior Project Academic Year 2023

: A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of early or delayed oral anticoagulant among patients with cardioembolic stroke

By

- | | | |
|--------------------|------------------|-------------|
| 1. Mr. Pontakorn | Kawintippayawong | ID 62210005 |
| 2. Miss. Preechaya | Sirikiatsawas | ID 62210077 |
| 3. Miss. Phetrawee | Phetsaen | ID 62210095 |

Advisor:

1. Dr. Phornpaka Ueapornpanith, PharmD, BCP.
2. Mr. Bannawich Sapapsap, PharmD.
3. Assist. Prof. Dr. Nattawut Leelakanok, BPharm, PhD.

ABSTRACT

The timing at which anticoagulant therapy should be initiated in patients with acute ischemic stroke due to atrial fibrillation is not clear. This study aimed to systematically review and meta-analyze the risk of recurrent ischemic strokes and intracranial hemorrhage in patients with acute ischemic stroke due to atrial fibrillation who were treated with early and delayed anticoagulants. We also aimed to conclude the definition of early and delayed anticoagulation in the literature. Data were collected from four databases: PubMed, Scopus, ScienceDirect, and OpenGrey. Risk of Bias in Non-randomized Studies of Intervention (ROBINS-I) and Version 2 of the Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2) were used to assess the biases from the included studies. Data was analyzed and presented with forest plots. Publication bias was assessed using funnel plot tools. Eleven relevant studies were included in the systematic review and meta-analysis. There was no significant difference in the odds of recurrent ischemic stroke or intracranial bleeding between patients who were treated with early and delayed oral anticoagulants. The included studies defined the early oral anticoagulants as the use within 4–6 days after acute

ischemic stroke from atrial fibrillation. Early oral anticoagulants (within 4-6 days) in those with acute ischemic stroke from atrial fibrillation were not significantly different from delayed oral anticoagulants.

Major Advisor.....*Phompaka Leupompanit*.....

กิตติกรรมประกาศ

จุลนิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงได้ด้วยความกรุณาอย่างยิ่งจาก อ.ดร.ภญ.ภรณ์ผกา เอื้อพรพาณิช อาจารย์ที่ปรึกษาจุลนิพนธ์ อ.ภก.บรรณวิชัย สุภาพทรัพย์ และ ผศ.ดร.ภก.ณัฐวุฒิ ลีลาภนกอ อาจารย์ที่ปรึกษาร่วมจุลนิพนธ์ ผู้ให้คำปรึกษาและคำแนะนำสำหรับการจัดทำจุลนิพนธ์ฉบับนี้ตั้งแต่ กระบวนการเริ่มต้นพิจารณาเลือกหัวข้อวิจัย การเขียนโครงร่างจุลนิพนธ์ การตรวจแก้ไขจุลนิพนธ์ ตลอดจนกระบวนการต่าง ๆ จนเสร็จสมบูรณ์ และขอขอบพระคุณคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพาที่ได้สนับสนุนงบประมาณที่ใช้ในการดำเนินงานวิจัยรวมถึงอำนวยความสะดวกด้านสถานที่เพื่อใช้ดำเนินงานวิจัย ท้ายที่สุดนี้หากมีสิ่งผิดพลาดหรือข้อบกพร่องประการใด คณะผู้วิจัยขออภัยเป็นอย่างสูงในข้อบกพร่องและความผิดพลาดนั้นและคณะผู้วิจัยหวังว่าจุลนิพนธ์นี้จะเป็นประโยชน์ต่อผู้ที่สนใจ

พนธกร กวินทิพวงศ์

ปรีชญา สิริเกียรติสวัสดิ์

เพชรระวี เพ็ชรแสน

วันที่ 18 เดือน มีนาคม พ.ศ.2567

สารบัญ

หน้า

คำนำ.....	ข
บทคัดย่อ.....	ค
ABSTRACT	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ช
บทนำ.....	1
ความสำคัญและที่มาของปัญหา	1
วัตถุประสงค์.....	2
สมมติฐาน.....	2
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ	3
กรอบแนวคิด.....	3
นิยามศัพท์.....	3
การทบทวนวรรณกรรม	5
ภาวะหลอดเลือดสมองอุดตันจากลิ้มเลือดหัวใจ (cardioembolic stroke)	5
แนวทางการวินิจฉัยโรค.....	6
แนวทางการรักษาโรคหลอดเลือดสมองอุดตันที่มีภาวะหัวใจเต้นห้องบนสั่นพลิ้ว	7
ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน	7
ประสิทธิภาพและความปลอดภัย	9
ผลข้างเคียง	10
วิธีดำเนินงานวิจัย	26
การตั้งคำถามงานวิจัย	26
ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง	26

เครื่องมือที่ใช้วิจัย	27
การจัดการเอกสารงานวิจัยที่จะใช้บททวน	28
การคัดกรองเอกสารที่เกี่ยวข้องตามเกณฑ์การคัดเลือกงานวิจัยที่จะใช้บททวน	28
การรวบรวมข้อมูลสำคัญจากงานวิจัย	28
การประเมินคุณภาพงานวิจัยอย่างเป็นระบบ	30
สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล	30
การวิเคราะห์ข้อมูลแยกชั้นข้อมูลและการอภิวิเคราะห์ถดถอย	30
ผลการศึกษา.....	31
ข้อมูลพื้นฐานและลักษณะงานวิจัย.....	31
การประเมินอคติจากงานวิจัยโดย Risk of Bias In Non-randomized Studies-of Interventions (ROBINS-I).....	35
การประเมินอคติจากงานวิจัยโดย Version 2 of the Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2)	36
การประเมินคุณภาพงานวิจัยโดย funnel plot.....	37
ผลสถิติการวิเคราะห์ข้อมูล.....	38
วิจารณ์ผลการทดลอง	42
สรุปผลการวิจัย	44
เอกสารอ้างอิง.....	45
ภาคผนวก.....	53
ภาคผนวก ก.....	54
ภาคผนวก ข.....	55
ภาคผนวก ค.....	57
ภาคผนวก ง	58

สารบัญตาราง

หน้า

ตารางที่ 1 แสดงสาเหตุที่ทำให้เกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันจากลิ้มเลือดหัวใจ	5
ตารางที่ 2 เกสซ์จลนศาสตร์และเกสซ์พลศาสตร์	9
ตารางที่ 3 แสดงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการเริ่มใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดแบบ เร็วหรือช้าในผู้ป่วยที่มีภาวะหลอดเลือดสมองอุดตันเฉียบพลันจากโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะ	11
ตารางที่ 4 ข้อมูลพื้นฐานและลักษณะงานวิจัย	32

สารบัญภาพ

หน้า

ภาพที่ 1 PRISMA flow diagram	29
ภาพที่ 2 การประเมินอคติจากงานวิจัยโดยใช้เครื่องมือ ROBINS-I	35
ภาพที่ 3 การประเมินอคติจากงานวิจัยโดยใช้เครื่องมือ RoB2	36
ภาพที่ 4 การประเมินอคติจากข้อมูลการเกิดภาวะเลือดออกในสมองเมื่อใช้ยาต้านการแข็งตัวของ เลือดแบบเร็วและช้าในผู้ป่วยที่มีภาวะหลอดเลือดสมองอุดตันเฉียบพลันจากโรคหัวใจเต้นผิด จังหวะ	37
ภาพที่ 5 Forest plot for recurrent ischemic stroke (RIS)	38
ภาพที่ 6 Forest plot for intracranial hemorrhage (ICH)	38
ภาพที่ 7 Meta-regression analysis for RIS and Cut point (days)	39
ภาพที่ 8 Meta-regression analysis for RIS and NIHSS score	39
ภาพที่ 9 Meta-regression analysis for ICH and Cut point (days)	40
ภาพที่ 10 Meta-regression analysis for ICH and NIHSS score	40

บทที่ 1

บทนำ

1. ความสำคัญและที่มาของปัญหา

ภาวะหลอดเลือดสมองอุดตันเฉียบพลันจากโรคหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว เป็นภาวะแทรกซ้อนที่อันตรายในผู้ป่วยหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว เนื่องจากเป็นสาเหตุการเสียชีวิตและพิการ นอกจากนี้ยังเพิ่มรายจ่ายสุขภาพ (1) ในปี พ.ศ. 2562 ประชากรทั่วโลกประมาณ 7.63 ล้านคน เป็นโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน และมีอัตราการเสียชีวิตจากโรคนี้ 3.29 ล้านคน (2) และในปี พ.ศ. 2564 อัตราการเสียชีวิตที่มีสาเหตุจากโรคหลอดเลือดสมองสูงเป็นลำดับที่ 2 ในประเทศไทย (3) ภาวะหัวใจห้องบนสั่นพลิ้วเป็นปัจจัยเสี่ยงที่เพิ่มความเสี่ยงโรคหลอดเลือดสมอง 5 เท่า (4) เพิ่มอัตราการตาย 2 เท่า (5) และผู้ป่วยหัวใจห้องบนสั่นพลิ้วมีความเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดสมองอุดตันซ้ำในช่วง 2 สัปดาห์แรก ประมาณร้อยละ 0.1-1.3 ต่อวัน การให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดเพื่อป้องกันภาวะหลอดเลือดสมองอุดตันซ้ำจึงจำเป็นในผู้ป่วยหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว (6)

การป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันซ้ำในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจห้องบนสั่นพลิ้วจะใช้ยาในกลุ่ม vitamin K antagonist (VKA) คือ warfarin หรือยาในกลุ่ม direct-acting oral anticoagulants (DOACs) ได้แก่ apixaban, rivaroxaban, edoxaban และ dabigatran โดยยาในกลุ่ม DOACs เป็นทางเลือกแรกสำหรับป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันซ้ำในผู้ป่วยหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว (7) เนื่องจากมีงานวิจัยในกลุ่มประชากรขนาดใหญ่พบว่ายาในกลุ่ม DOACs ลดความเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดโดยมีความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออกในสมองน้อยกว่าเมื่อเทียบกับยา warfarin (8) อย่างไรก็ตามระยะเวลาที่เหมาะสมสำหรับการเริ่มให้ยาในกลุ่ม DOACs นั้นยังไม่ทราบแน่ชัด เนื่องจากแต่ละแนวทางการรักษาแนะนำช่วงเวลาเริ่มให้ยาแตกต่างกันไปตามความรุนแรง เช่น แนวทางการรักษา AHA/ASA, 2021 แนะนำให้เริ่มยาในช่วง 4-14 วันหลังเกิดภาวะหลอดเลือดสมองอุดตันเฉียบพลันจากโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะ (9) ในขณะที่แนวทางการรักษา ESC 2016 (10) และ EHRA 2021 (11) แนะนำให้เริ่มยาภายใน 1 วันหลังเกิด transient ischemic attack และเริ่มใน

วันที่ 3, 6, 12 เป็นต้นไปในคนไข้ที่มีความรุนแรงระดับน้อย ปานกลาง และรุนแรงตามลำดับ ซึ่งการแนะนำระยะเวลาที่เริ่มยาที่แตกต่างกันของแต่ละแนวทางการรักษา อาจส่งผลต่อ ประสิทธิภาพและความปลอดภัยจากการใช้ยาได้ เพราะการเริ่มยาด้านการแข็งตัวของเลือดเร็วใน ผู้ป่วยบางรายอาจเพิ่มความเสี่ยงภาวะเลือดออกในสมอง แต่ถ้าเริ่มช้าไปก็อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อโรค หลอดเลือดสมองอุดตันซ้ำ (12)

ทั้งนี้มีการวิจัยประเภทอภिवิเคราะห์ก่อนหน้านี้ (13) ที่รวบรวมข้อมูลเพื่อหาประสิทธิภาพและ ความปลอดภัยของการเริ่มยาด้านการแข็งตัวของเลือดแบบเร็วหรือช้า แต่พบว่าการศึกษาก่อนหน้า นิยามระยะเวลาเริ่มยาในผู้ป่วยหลอดเลือดสมองแต่ละระดับความรุนแรงไม่ชัดเจน ประกอบกับมี ข้อมูลเพิ่มเติม (14-16) เกี่ยวกับระยะเวลาในการเริ่มยาด้านการแข็งตัวของเลือดแบบเร็วหรือช้า ดังนั้นคณะผู้วิจัยจึงสนใจศึกษาการทบทวนอย่างเป็นระบบและอภिवิเคราะห์สำหรับประสิทธิภาพและ ความปลอดภัยของการเริ่มใช้ยาด้านการแข็งตัวของเลือดแบบเร็วหรือช้าในผู้ป่วยที่มีภาวะหลอดเลือด สมองอุดตันเฉียบพลันจากโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะ

2. วัตถุประสงค์

- 2.1 เพื่อเปรียบเทียบการเกิดภาวะหลอดเลือดสมองอุดตันซ้ำในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้เริ่มใช้ยาด้านการ แข็งตัวของเลือดแบบเร็วหรือช้า ภายหลังการเกิดภาวะหลอดเลือดสมองอุดตันเฉียบพลัน ร่วมกับภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดห้องบนสั่นพลิ้ว
- 2.2 เพื่อเปรียบเทียบภาวะเลือดออกในสมองในผู้ป่วยที่มีภาวะหลอดเลือดสมองอุดตันเฉียบพลัน จากโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะ ในการเริ่มใช้ยาด้านการแข็งตัวของเลือดแบบเร็วหรือช้า
- 2.3 เพื่อศึกษาคำจำกัดความของการเริ่มให้ยาด้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานแบบช้า และแบบเร็ว

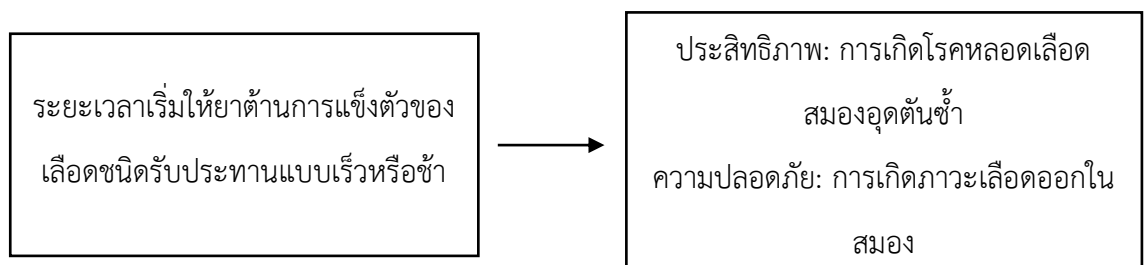
3. สมมติฐาน

ระยะเวลาการเริ่มยาด้านการแข็งตัวของเลือดแบบเร็วเกิดผลลัพธ์โรคหลอดเลือดสมองขาด เลือดซ้ำและภาวะเลือดออกในสมองหลังการใช้ยาน้อยกว่าการเริ่มยาแบบช้า

4. ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ทราบความเสี่ยงการกลับมาเป็นซ้ำของภาวะหลอดเลือดสมองอุดตันเฉียบพลันจากโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะ ในการเริ่มใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดแบบเร็วหรือช้า
2. ทราบความเสี่ยงการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยที่มีภาวะหลอดเลือดสมองอุดตันเฉียบพลันจากโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะ ในการเริ่มใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดแบบเร็วหรือช้า
3. สามารถนำช่วงเวลาที่เหมาะสมให้ยามาประยุกต์ใช้ในทางปฏิบัติเพื่อให้การรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะหลอดเลือดสมองอุดตันเฉียบพลันจากโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะได้อย่างเหมาะสม

กรอบแนวคิด



นิยามศัพท์

- ภาวะหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว (atrial fibrillation) หมายถึง supraventricular tachyarrhythmia ที่มีการกระตุ้นของหัวใจห้องบนแบบกระจายไม่เป็นระเบียบซึ่งเป็นผลให้การบีบตัวของหัวใจห้องบนเสียไป โดยมีลักษณะคลื่นไฟฟ้าหัวใจที่มีรูปร่างของ P wave หลายรูปแบบ มีความถี่เกินกว่า 350 ครั้งต่อนาทีและไม่สม่ำเสมอ (17)
- โรคหลอดเลือดสมองอุดตัน (ischemic stroke) หมายถึง การอุดตันเฉียบพลันของหลอดเลือดภายในสมอง ทำให้การไหลเวียนของเลือดไปยังสมองลดลง (18)
- ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน (oral anticoagulants) หมายถึง ยาที่ใช้ป้องกันและรักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตัน รวมถึงภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั่นพลิ้ว ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำและผู้ที่ใส่ลิ้นหัวใจเทียม ได้แก่ ยากลุ่ม vitamin K antagonist

(VKA) คือ warfarin ยาในกลุ่ม direct-acting oral anticoagulants (DOACs) คือ apixaban, rivaroxaban, edoxaban และ dabigatran (19)

- การเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันซ้ำ (recurrence ischemic stroke) หมายถึง การเกิด ความผิดปกติทางระบบประสาทใหม่อีกครั้งหลังจากอาการคงตัวแล้ว > 24 ชั่วโมง และมีรอย โรคขาดเลือดหรือเลือดออกใหม่เกิดขึ้นซึ่งได้รับการยืนยันด้วยการทำ CT (computerized tomography) หรือ MRI (magnetic resonance imaging) ในสมอง (20)
- ภาวะเลือดออกในสมอง (intracranial hemorrhage) หมายถึง ภาวะมีเลือดออกภายใน กะโหลกศีรษะรวมถึงเนื้อสมองและช่องว่างรอบ ๆ เยื่อหุ้มสมอง(21)
- การเริ่มยาต้านการแข็งตัวของเลือดแบบเร็ว หมายถึง การเริ่มยาต้านการแข็งตัวของเลือด ชนิดรับประทานในช่วงเวลาแบบเร็วตามแต่ละการศึกษากำหนด หลังจากเกิดภาวะหลอดเลือด สมองอุดตันจากภาวะหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว
- การเริ่มยาต้านการแข็งตัวของเลือดแบบช้า หมายถึง การเริ่มยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิด รับประทานในช่วงเวลาแบบช้าตามแต่ละการศึกษากำหนด หลังจากเกิดโรคหลอดเลือดสมอง อุดตันจากภาวะหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว
- ประสิทธิภาพ หมายถึง การเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันซ้ำ
- ความปลอดภัย หมายถึง การเกิดภาวะเลือดออกในสมอง

บทที่ 2

การทบทวนวรรณกรรม

การทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

1. ภาวะหลอดเลือดสมองอุดตันจากลิ่มเลือดหัวใจ (cardioembolic stroke)

โรคหลอดเลือดสมองอุดตัน (ischemic stroke) คือ โรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือด ทำให้เกิดอาการทางระบบประสาท เช่น ภาวะกล้ามเนื้ออ่อนแรงหรือชาครึ่งซีก แขนขาอ่อนแรง พูดไม่ชัด เป็นต้น(22) สาเหตุการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน พบว่า 20% มาจากโรคหลอดเลือดสมองอุดตันจากลิ่มเลือดหัวใจ เกิดจากภาวะมีลิ่มเลือดจากหัวใจหลุดลอยตามกระแสเลือด ไปอุดตันในหลอดเลือดที่ไปเลี้ยงสมองซึ่งสาเหตุที่พบได้บ่อยมาจากภาวะหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว (atrial fibrillation) ซึ่งภาวะนี้จะเพิ่มโอกาสการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง 3-5 เท่า แต่ยังมีภาวะอื่น ๆ ที่ทำให้เกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันจากลิ่มเลือดหัวใจได้ดังแสดงในตารางที่ 1 (23, 24)

ตารางที่ 1 แสดงสาเหตุที่ทำให้เกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันจากลิ่มเลือดหัวใจ

ภาวะ	คำอธิบาย
1.Atrial fibrillation	เพิ่มโอกาสการเกิด stroke สมองประมาณ 3-5 เท่า (24)
2.Systolic heart failure	เพิ่มโอกาสการเกิด stroke ประมาณ 2-3 เท่า (25)
3.Recent myocardial Infarction	ผู้ป่วยกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันประมาณ 2.5% จะเกิด stroke ใน 2-4 สัปดาห์ (26)
4.Patent foramen ovale (PFO)	ผู้ป่วย PFO มีความสัมพันธ์กับ ischemic stroke ในผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 55 ปี (27) อย่างไรก็ตาม มีการศึกษา (28) พบว่า PFO ไม่จัดเป็นปัจจัยเสี่ยงสูงที่ทำให้เกิด recurrence stroke

5.Aortic arch atheroma	โรคหลอดเลือดแข็งตัว (atherosclerotic disease) บริเวณ aortic arch เป็นปัจจัยเสี่ยงทำให้เกิด ischemic stroke โดยเฉพาะเมื่อขนาดคราบไขมัน (plaque size) ≥ 40 เซนติเมตร (29)
6.Prosthetic heart valves	งานวิจัย meta-analysis ปี 1985-1992 พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับการใส่ลิ้นหัวใจเทียม (mechanical valve) แต่ไม่ได้รับยาละลายลิ่มเลือด มีโอกาสเกิด stroke 4.0% (30)
7.Infective endocarditis	เป็นปัจจัยเสี่ยงของ stroke ที่พบได้ไม่บ่อย จากงานวิจัย observational study พบว่าผู้ป่วยโรคติดเชื้อที่เยื่อหุ้มหัวใจ มีโอกาสเกิด ischemic stroke ประมาณ 14% (31)
8.Other causes	เป็นปัจจัยเสี่ยงที่พบได้ไม่บ่อย (อัตราส่วนการเกิด cardioembolic strokes $<1\%$) เช่น papillary fibroelastoma, myxoma และ mitral calcification (32)

2. แนวทางการวินิจฉัยโรค (33)

ไม่มีเกณฑ์มาตรฐานในการวินิจฉัยทางคลินิก โดยทั่วไปสามารถวินิจฉัยการเกิดโรคได้จากการซักประวัติ การตรวจร่างกาย การตรวจทางรังสีวินิจฉัยระบบประสาท (CT scan หรือ MRI scan) การตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (electrocardiogram; ECG) ซึ่งปัจจุบันแนะนำให้ตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองอุดตันทุกราย ในกรณีที่สงสัยภาวะ cardioembolic stroke และไม่พบภาวะ atrial fibrillation หรือความผิดปกติอื่นใน ECG แนะนำให้ทำ

2.1. Echocardiography มี 2 วิธี ได้แก่

2.1.1. Transthoracic echocardiography (TTE)

2.1.2. Transesophageal echocardiography (TEE)

2.2. Cardiac monitoring

3. แนวทางการรักษาโรคหลอดเลือดสมองอุดตันที่มีภาวะหัวใจเต้นห้องบนสั่นพลิ้ว

ในปี พ.ศ. 2564 European Heart Rhythm Association (EHRA) แนะนำ 1-3-6-12 days rule เป็นแนวทางการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานหลังจากเกิดภาวะหลอดเลือดสมองอุดตัน โดยพิจารณาการให้ยาตามขนาดของเนื้อสมองขาดเลือด ได้แก่ ผู้ป่วย transient ischemic attack (TIA) พิจารณาให้ยา DOACs 1 วันหลังจากเกิดอาการ ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองอุดตันความรุนแรงระดับ minor stroke (NIHSS น้อยกว่า 8) พิจารณาให้ยา DOACs 3 วันหลังจากเกิดอาการ ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองอุดตันความรุนแรงระดับ moderate stroke (NIHSS 8-15) พิจารณาให้ยา DOACs 6 วันหลังจากเกิดอาการ ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองอุดตันความรุนแรงระดับ severe stroke (NIHSS มากกว่าเท่ากับ 16) พิจารณาให้ยา DOACs 12 วันหลังจากเกิดอาการ และให้พิจารณาทำเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองซ้ำภายใน 1 วันก่อนเริ่มให้ยา DOACs เพื่อประเมินภาวะเลือดออกในเนื้อสมองที่ขาดเลือดในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองอุดตันความรุนแรงระดับ moderate stroke และ severe stroke (34)

ในปี พ.ศ. 2562 American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA) แนะนำให้เริ่มยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานภายใน 4-14 วันหลังจากเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันระยะเฉียบพลัน (9) และอาจพิจารณาเลื่อนการให้ยาออกไปหลังจาก 14 วัน (35) ในผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกในเนื้อสมองที่ขาดเลือด โดยอ้างอิงจากการศึกษาของ Paciaroni และคณะ (36) ซึ่งพบว่าการเริ่มให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดภายใน 4-14 วันหลังจากเกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือด สามารถลดการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันซ้ำและภาวะเลือดออกภายใน 90 วัน หลังจากเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน เมื่อเทียบกับการเริ่มให้ยาก่อน 4 วัน หรือภายในหลังจาก 14 วัน

4. ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน

ปัจจุบันมียาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานโดยแบ่งตามกลไกการออกฤทธิ์ 3 กลุ่ม ดังนี้ 1) coumarin derivative เช่น warfarin 2) direct factor Xa inhibitors เช่น rivaroxaban และ 3) direct thrombin inhibitors เช่น dabigatran ซึ่งสามารถเรียกกลุ่ม

direct factor Xa inhibitors และกลุ่ม direct thrombin inhibitors รวมเป็น direct-acting oral anticoagulants (DOACs) ได้

4.1 Warfarin

4.1.1 กลไกยา

Warfarin จะไปขัดขวางกระบวนการ γ -carboxylation โดยไปยับยั้ง เอนไซม์ vitamin K epoxide reductase จึงไม่สามารถเปลี่ยนจาก oxidized form เป็น reduced form และรบกวนการสร้าง vitamin K-dependent clotting protein (37) ทำให้ clotting factor ลดลงร้อยละ 10-40 จากระดับปกติ จึงมีฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือดโดยระยะเวลาการออกฤทธิ์จะช้าเนื่องจากต้องรอให้ clotting factor ที่เหลือถูกกำจัดออกทั้งหมด (38)

4.1.2 เกสัชจลนศาสตร์

การดูดซึมตัวยามีชีวประสิทธิผลใกล้เคียง 100% มีความเข้มข้นสูงสุดใน 4 ชั่วโมงหลังจากรับประทานยา ปริมาณการกระจายยาเท่ากับ 0.14 L/kg สามารถจับกับโปรตีนได้ 99% ซึ่งส่วนใหญ่จะเป็นโปรตีนอัลบูมิน โดยยาที่ใช้ในปัจจุบันจะเป็นแบบ racemic mixtures คือโครงสร้างของยามีทั้งในรูปของ R และ S enantiomers ผสมกัน เมื่อรับประทานยาเข้าไปโครงสร้าง S-enantiomer จะถูกเมตาบอลิซึมผ่าน cytochrome P-450 (CYP) 2C9 และบางส่วนผ่านที่ 2C19 ขณะที่ R-enantiomer จะเกิดผ่าน CYP 1A2 และ 3A4 โดยยาจะถูกขับออกทางปัสสาวะ 92% ยามีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 36-42 ชั่วโมง จึงต้องรับประทานยา ≥ 4 วันเพื่อให้ความเข้มข้นของยาเข้าสู่สภาวะคงที่ (39)

4.1.3 เกสัชพลศาสตร์

Warfarin จะไปยับยั้ง factor II (thrombin) การออกฤทธิ์ของตัวยาคจะเต็มที่เมื่อ factor II ถูกกำจัดหมดโดย factor II มีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 60-72 ชั่วโมง ดังนั้นการยับยั้งให้สมบูรณ์จึงต้องใช้เวลา ≥ 10 วัน (39)

4.2 Direct-acting oral anticoagulants (DOACs)

4.2.1 กลไกยา

กลไกของกลุ่ม DOACs จะไปจับแบบผันกลับได้ที่บริเวณ active site of target enzyme คือ factor Xa และ thrombin ส่งผลให้ไม่เกิดลิ่มเลือด จึงมีฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือด (37)

4.2.2 เกสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์

ตารางที่ 2 เกสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ (37, 40-42) :

ลักษณะ	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban	Dabigatran
ตำแหน่งที่จับ	Factor Xa	Factor Xa	Factor Xa	Thrombin
Prodrug	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี	มี
Bioavailability	80%	60%	50%	6%
Plasma protein binding	95%	87%	55%	35%
Distribution	55 L	21 L	107 L	50-70 L
Half-life	7-11 ชั่วโมง	12 ชั่วโมง	9-11 ชั่วโมง	12-17 ชั่วโมง
Renal excretion	66%	25%	35%	80%
Interactions	CYP 3A4/P-gp	CYP 3A4/P-gp	P-gp	P-gp

5. ประสิทธิภาพและความปลอดภัย

จากการศึกษาของ George Ntaios และคณะปี 2017 เป็นงานวิจัยประเภท meta-analysis โดยทำการศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยการใช้ยา DOACs ที่สัมพันธ์กับการเกิด intracranial events ในผู้ป่วย atrial fibrillation DOACs มีประสิทธิภาพลดการเกิด stroke/systemic embolism ในผู้ป่วย atrial fibrillation ที่มีภาวะ stroke หรือ transient ischemic attack ได้ดีกว่ายา warfarin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (relative risk reduction: 13.7%,

absolute risk reduction: 0.78%, number needed to treat to prevent one event: 127) ลดการเกิด hemorrhagic stroke (relative risk reduction: 50.0%, absolute risk reduction: 0.63%, number needed to treat: 157) ลดการเกิด intracranial hemorrhage (relative risk reduction: 46.1%, absolute risk reduction: 0.88%, number needed to treat: 113) (43) และยังลดการเกิด all-cause mortality (RR=0.90, 95%CI=0.85-0.95; p=0.0003) (8)

6. ผลข้างเคียง

อาการข้างเคียงที่สำคัญของ warfarin คือ เลือดออกในสมองและอวัยวะภายใน อาการอื่น ๆ เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย เลือดออกตามไรฟัน จ้ำเลือดใต้ผิวหนัง เลือดกำเดาไหลมากผิดปกติ ประจำเดือนมามากกว่าปกติ ปัสสาวะมีเลือดปน (44) และภาวะแทรกซ้อนที่พบน้อยคือ ผิวหนังเน่าตาย (37)

อาการข้างเคียงที่สำคัญของกลุ่ม DOACs คือ เลือดออกโดยเฉพาะที่ทางเดินอาหาร และอาการที่พบน้อยคือ อาหารไม่ย่อย แต่ dabigatran พบได้ถึง 10% (37) โดยมีอาการอื่น ๆ เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย กรดไหลย้อน ผื่น กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด อาการอื่น ๆ ของ apixaban เช่น แผลฟกช้ำ เลือดออกตามไรฟัน ประจำเดือนมามากกว่าปกติ เลือดกำเดาไหล อาการอื่น ๆ ของ edoxaban เช่น ผื่น ภาวะโลหิตจาง ค่าการทำงานของตับผิดปกติ อาการอื่น ๆ ของ rivaroxaban เช่น อาเจียน ไอ อาการบวม (45)

Warfarin และ DOACs สามารถผ่านรกได้จึงห้ามใช้ในหญิงตั้งครรภ์จะทำให้ทารกในครรภ์เกิดความผิดปกติหรือเลือดออกได้ ในหญิงให้นมบุตร warfarin ไม่ผ่านน้ำนมจึงสามารถให้ได้ แต่ควรหลีกเลี่ยงการใช้ DOACs (37)

ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการเริ่มใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดแบบเร็วหรือช้าในผู้ป่วยที่มีภาวะหลอดเลือดสมองอุดตันเฉียบพลันจากโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะ แสดงดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 แสดงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการเริ่มใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดแบบเร็วหรือช้าในผู้ป่วยที่มีภาวะหลอดเลือดสมองอุดตัน
เฉียบพลันจากโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะ

ผู้แต่ง	รูปแบบงานวิจัย	สถานที่ ทำงาน วิจัย	ปีที่ทำวิจัย	ผู้ป่วย	ยา	ระยะเวลาการให้ยา		ผลลัพธ์
						เร็ว	ช้า	
Fischer et al. 2023 (46)	Randomized Controlled Trial	Europe, the Middle East, and Asia	2017–2022	- Nonvalvular AF and acute ischemic stroke - Median patient age: 77 years - Median CHA₂DS₂-VASc score: 5	DOAC	Minor/ moderate stroke: 48 hours Major stroke: day 6 or 7	Minor stroke: day 3 or 4 Moderate stroke: day 6 or 7 Major stroke: day 12, 13, or 14	- Primary outcome (30 days) composite of: 1. recurrent ischemic stroke 2. systemic embolism 3. major extracranial bleeding

-
- 4. symptomatic
intracranial
hemorrhage
 - 5. vascular death
 - Secondary
outcomes
30 days:
 - recurrent
ischemic stroke
 - systemic
embolism
 - major
extracranial
bleeding
 - symptomatic
intracranial
hemorrhage
 - vascular death
90 days:
-

								• recurrent ischemic stroke • systemic embolism • major extracranial bleeding • symptomatic intracranial hemorrhage • vascular death
Marchis et al. 2022 (15)	Observational Cohort study	Europe and Japan	2011–2018	• AIS/TIA • Median patient age: 77.5 years • Mean NIHSS: 5	DOAC	≤5 days	>5 days	• Recurrent AIS • ICH

Oldgren et al. 2022 (14)	Randomized Controlled Trial	Sweden	2017–2020	• Acute ischemic stroke and AF • Mean age: 78.3 years • Mean NIHSS: 6.1	DOAC	≤4 days	5 to 10 days	• Primary outcome (90 days) composite of: 1. recurrent ischemic stroke 2. symptomatic intracerebral hemorrhage 3. all-cause mortality • Secondary outcomes (90 days): • recurrent ischemic stroke • all-cause mortality
-----------------------------------	-----------------------------------	--------	-----------	---	------	---------	--------------	---

Wilson et al. 2018 (47)	Observational Cohort study	UK and the Netherl ands	-	• AIS/TIA • Median patient age: 76 years • Mean NIHSS: 4	Any	≤4 days	≥5 days	• Primary outcome (90 days) composite of: 1. ischemic stroke 2. transient ischemic attack 3. intracranial hemorrhage 4. death due to any cause • Recurrent ischemic stroke or TIA (90 days)
Yaghi	Observational Cohort	United States	2015-2018	• AIS	Any	≤3 days	-4–14 days -≥14 days	• Primary outcome

et al. 2020 (48)	study			- Median patient age: 77.5 years - Mean NIHSS: 7.5				(90 days) composite of: - recurrent ischemic stroke - transient ischemic attack - systemic arterial embolism - symptomatic intracranial hemorrhage or major extracranial hemorrhage
Bakr et al. 2020 (49)	Observational Cohort study	Saudi Arabia	2016–2018	- AIS/TIA - non-valvular AF	Any	Day 1 to 6	≥7 days	- RIS - ICH

				- Median age: 64.5 - Median NIHSS: 7 - Median HAS_BLED: 3 - Median CHADS₂ score: 3					
Kimura et al. 2022 (50)	Observational Cohort study	Europe and Japan	2011–2016	- AIS/TIA - Median age: 77 - Total NIHSS score: 6 - Total CHA₂DS₂- VASc score: 3	DOAC	TIA: 1 days Mild: 2 days Moderate: 3 days Severe:	TIA: ≥ 2 days Mild: ≥ 3 days Moderate: ≥4 days	- RIS - ICH	

				• Total CHADS₂ score: 2 • HAS-BLED score: 2		4 days	severe: ≥5 days	
Kimura et al. 2021 (51)	Observational Cohort study	Japan	2013–2018	• AIS • Mean age: 78.1 • Mean NIHSS: 9.78 • Mean ASPECTS+W: 6.58	Any	mean: 0.47±0.50 days	mean: 6.16±0.72 days	• Primary outcome 1. Safety and efficacy for secondary prevention of stroke in AF patients 2. Symptomatic hemorrhage 3. Cerebral stroke disability
Matos-Ribeiro	Observational Cohort	Portugal	2017–2019	• AIS/TIA • Median age: 80	Any	Day 0–4	Day 5–14	• Primary outcome

et al. 2022 (52)	study			Median NIHSS: 13 at admission and 8 at 24 h				1.Favourable function outcome 2.Recurrent ischemic events 3.Haemorrhagic complications
Mizoguchi et al. 2020 (53)	Observational Cohort study	Japan	2011–2014	- AIS/TIA - Median age: 74 for early group and 75 for delay group - Median NIHSS: 3 for early group and 5 for delay group	DOACs	≤3 days	≥4 days	- RIS/TIA - ICH

				- Median CHA₂DS₂-VASc: 5 - Median HAS-BLED: 3				
Paciaroni et al. 2020 (54)	Observational Cohort study	Europe, North America and Asia	2018–2019	AIS/TIA	DOAC	Day 0–7	≥7 days	- Ischaemic endpoint - Haemorrhagic endpoint
Macha et al. 2016 (55)	Observational Cohort study	-	2011–2013	AIS/TIA	DOAC	Day 3-5	1-2 week	- Asymptomatic intracranial hemorrhage - Symptomatic intracranial hemorrhage

Alrohim et al. 2020 (56)	Observational Cohort study	Canada	2013-2018	• AIS/TIA • Mean age: 72.4±11.5 years • Median NIHSS: 1	Dabigatran	Within 14 days	-	• HT
Alrohim et al. 2021 (57)	Observational Cohort study	Canada	2017-2019	• AIS/TIA • Mean age: 79 ±11 years • Median NIHSS: 4	Apixaban	Within 14 days	-	• HT
AREST 2021 (58)	Randomized Controlled Trial	US	2019	• AIS/TIA • Mean age: 73.5 • Mean CHA₂DS₂- VASc prestroke: 4.1	Apixaban versus VKA	Early Apixaban: 0-3 days (TIA)	-	• Recurrent strokes/TIA • Death • Fatal strokes • Symptomatic hemorrhages

				Mean NIHSS: 6.8		3-5 days (small size AIS) 7-9 days (medium size AIS) Warfarin 1:1 ratio at 1 week post- TIA, or 2 weeks post- AIS		
Gioia et al. 2016	Observational Cohort study	Canada	2016	AIS/TIA	Rivaroxaban	≤14 days	-	Symptomatic HT.

(59)				• Mean age: 73.5±13.2 years • Median CHA₂DS₂-VASc: 5 • Mean HAS-BLED score: 2				• Asymptomatic HI1 • Asymptomatic progression from HI1 to HI2
SATES 2020 (60)	Observational Cohort study	Italy	2017-2018	• Nonvalvular AF • Median age: 78.3 • ASPECTS ≥ 6 • Mean CHA₂DS₂-VASc: 5.2 • Mean HAS-BLED: 3	Edoxaban	Within 5 days	-	• Symptomatic bleedings within 90 days • Major intracranial bleeding • Major extracranial

								bleedings (gastrointestinal)
Seiffge et al. 2019 (61)	Observational Cohort study	multice nter	2012-2017	- Median patient age: 78 years - NIHSS at onset: 6 (VKA), 4(DOAC) - CHA₂DS₂-VASc: 5 - HAS-BLED: 3	DOAC versus VKA	Median time: 5 days	-	Composite endpoint: 1. recurrent AIS 2. mortality
Triple AXEL 2017 (62)	Randomized Controlled Trial	South Korea	2014-2015	- AIS/TIA - Mean age: 70.4	Rivaroxaban versus VKA	Rivaroxaban : for 5 days Warfarin: target 2.0- 3.0 for 4 weeks	-	Primary end point: composite new ischemic lesion or new intracranial

hemorrhage at 4 weeks

- Secondary end points: individual components of primary end point and hospitalization length
-

AIS=acute ischemic stroke. TIA=transient ischemic attack. RIS=recurrent ischemic stroke. ICH=intracerebral hemorrhage. HT=hemorrhagic transformation. HI=hemorrhagic infraction. AF=atrial fibrillation. DOAC=direct oral anticoagulants. NIHSS=National Institutes of Health Stroke Scale. ASPECTS+W=Alberta stroke program early CT score plus white matter lesion.

บทที่ 3

วิธีดำเนินงานวิจัย

ระเบียบวิธีวิจัย

1. การตั้งคำถามงานวิจัย

1.1 พิจารณาถึงปัจจัย 4 ประการ หรือ PICO ดังนี้

1.1.1

P (population): ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองอุดตันจากภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด non-valvular atrial fibrillation

I (Intervention): ระยะเวลาการได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานแบบเร็ว หลังจากเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน

C (comparison): ระยะเวลาการได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานแบบช้า หลังจากเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน

O (outcome):

Primary outcome: การเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันซ้ำและการเกิดภาวะเลือดออกในสมอง (นิยามการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันซ้ำ การเกิดภาวะเลือดออกในสมอง อ้างอิงตามการศึกษาหลักที่คัดเข้ามาในงานวิจัย)

2. ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

2.1 Inclusion criteria

2.1.1 เลือกงานวิจัยประเภท randomized controlled trials หรือ observational cohort studies

2.1.2 เป็นผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองอุดตันจากภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะทั้งชนิด non-valvular atrial fibrillation และชนิด valvular atrial fibrillation

2.1.3 เป็นผู้ป่วยที่ได้ใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน

- 2.1.4 มีการรายงานผลลัพธ์การเกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดซ้ำ และการเกิดภาวะเลือดออกในสมองหลังการให้ยา

2.2 Exclusion criteria

- 2.2.1 งานที่กำหนดนิยามความเร็วการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานแบบเร็วและแบบช้าไม่ชัดเจน
- 2.2.2 งานวิจัยที่ไม่ได้รายงานผลลัพธ์การเกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดซ้ำ และการเกิดภาวะเลือดออกในสมองหลังการให้ยาในระยะแรกเทียบกับระยะหลัง

3. เครื่องมือที่ใช้วิจัย

- 3.1 การค้นหาข้อมูลจากฐานข้อมูลต่าง ๆ ทั้งหมด 4 ฐานข้อมูล มีดังนี้

3.1.1 PubMed

("Factor Xa Inhibitors"[Mesh] OR "Factor Xa Inhibitors"[tw] OR "oral anticoagulant"[tw]) AND ("Atrial Fibrillation"[Mesh] OR "Atrial Fibrillation"[tw]) AND "Embolic Stroke"[Mesh] OR "cardioembolic stroke"[tw] AND (early OR late OR delay)

3.1.2 ScienceDirect

("factor xa inhibitors" OR "oral anticoagulant") AND "Atrial Fibrillation" AND ("Embolic Stroke" OR "cardioembolic stroke") AND (early OR late OR delay)

3.1.3 Scopus

TITLE-ABS-KEY(("factor xa inhibitors" OR "oral anticoagulant") AND "Atrial Fibrillation" AND ("Embolic Stroke" OR "cardioembolic stroke") AND (early OR late OR delay))

3.1.4 OpenGrey

("factor xa inhibitors" OR "oral anticoagulant") AND "Atrial Fibrillation" AND ("Embolic Stroke" OR "cardioembolic stroke") AND (early OR late OR delay)

4. การจัดการเอกสารงานวิจัยที่จะใช้ทบทวน

4.1 นำงานวิจัยที่สืบค้นได้ลงใน Endnote X9 version เพื่อช่วยคัดกรองงานวิจัยซ้ำซ้อน

4.2 ทำการคัดกรองวรรณกรรมที่ไม่เกี่ยวข้องออก โดยใช้ผู้ทบทวนวรรณกรรม 2 คน คัดกรองงานวิจัยอย่างเป็นอิสระต่อกัน หลังจากนั้นนำผลที่ได้มาเปรียบเทียบกับกันเพื่อดูว่าได้จำนวนหัวข้องานวิจัยที่เกี่ยวข้องเท่ากันหรือไม่ หากได้จำนวนไม่เท่ากันจะทำการตัดสินใจโดยใช้ผู้วิจัยคนที่ 3

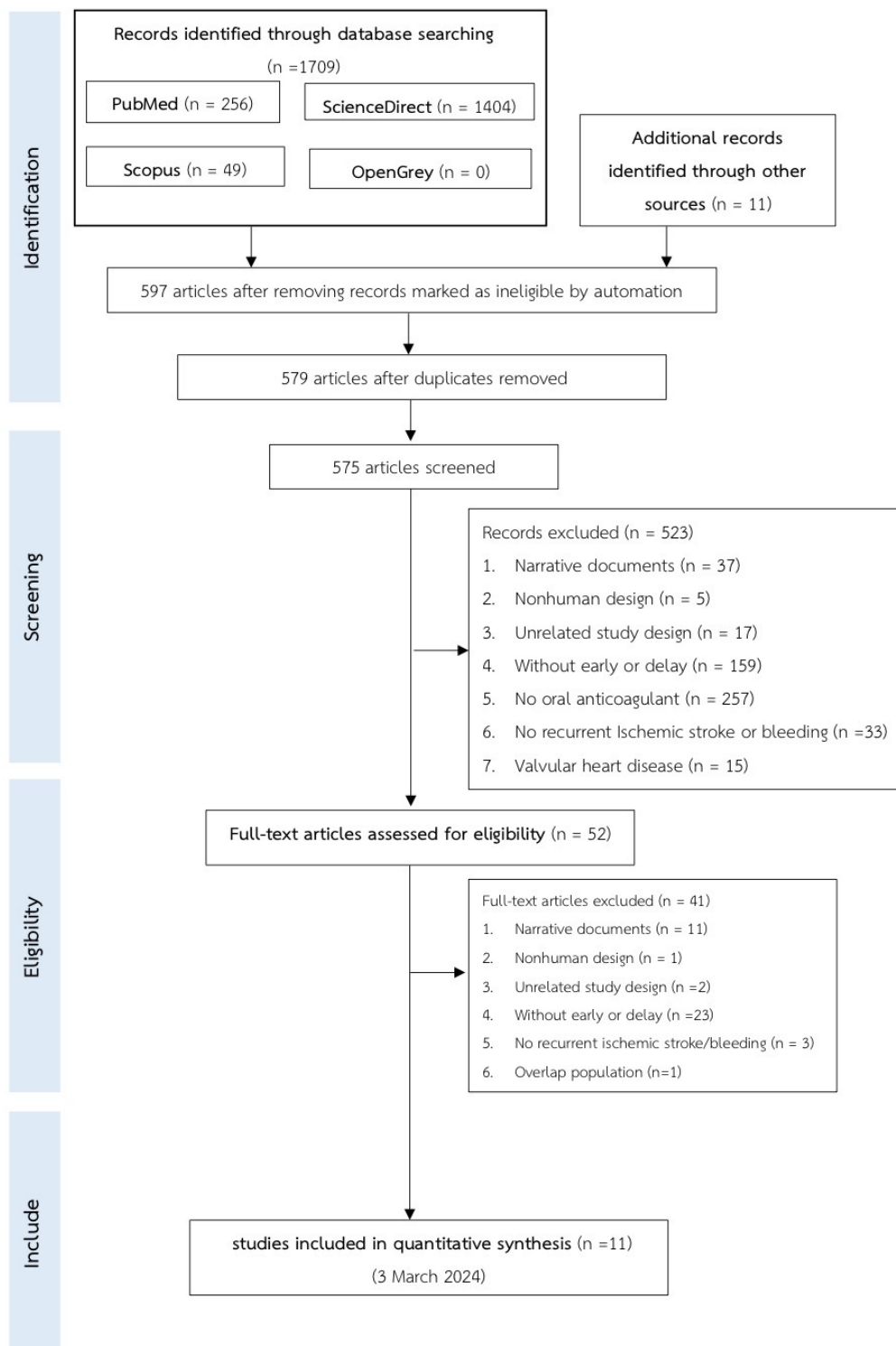
5. การคัดกรองเอกสารที่เกี่ยวข้องตามเกณฑ์การคัดเลือกงานวิจัยที่จะใช้ทบทวน

5.1 คัดกรองเอกสารอ้างอิงปริมาณมากด้วยการค้นคำสำคัญในชื่อ บทคัดย่อ และคำสำคัญ และควรบันทึกอย่างละเอียดว่าใช้คำใดในการค้นหาบทความเพื่อคัดออก ได้บทความจำนวนเท่าใด เพื่อนำข้อมูลมาสร้าง PRISMA diagram

5.2 การติดตามการศึกษาที่พบจากการทบทวนอย่างเป็นระบบ

6. การรวบรวมข้อมูลสำคัญจากงานวิจัย

6.1 รายงานผลการทบทวนอย่างเป็นระบบและอภิวิเคราะห์โดยใช้ Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (63)



ภาพที่ 1 PRISMA 2020 flow diagram

7. การประเมินคุณภาพงานวิจัยอย่างเป็นระบบ

7.1. งานวิจัยรูปแบบ randomized control trial (RCT) ใช้เครื่องมือ The Cochrane Collaboration Risk of Bias Tool (RoB2) (64)

7.2. งานวิจัยรูปแบบ observational cohort ใช้เครื่องมือ Risk Of Bias In Non-Randomized Studies - of Interventions (ROBINS-I) (65)

8. สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล

8.1. วิเคราะห์ความแปรปรวนระหว่างการศึกษาด้วย Chi-square test (Q-Statistic)

8.2. วิเคราะห์และนำเสนอข้อมูลด้วย forest plot โดยใช้โปรแกรม Meta-Analyse

8.3. ประเมินอคติจากการตีพิมพ์ (publication bias) โดยใช้เครื่องมือ funnel plot

8.4. การศึกษาที่ไม่ได้รายงานผล odd ratios จะนำจำนวนเหตุการณ์ที่เกิด มาแปลงเป็น Crude odd ratios ด้วยโปรแกรม OpenMeta[Analyst] (66)

8.5. การศึกษาที่เกิดผลลัพธ์เป็นศูนย์ ใช้วิธีแทนค่า 0.5 ลงในโปรแกรม OpenMeta[Analyst] เพื่อคำนวณค่า odd ratios (67)

9. การวิเคราะห์ข้อมูลแยกชั้นข้อมูลและการอภิวิเคราะห์ถดถอย

9.1 ค้นหาสาเหตุของความไม่เป็นเอกพันธ์ด้วยการวิเคราะห์ข้อมูลแยกชั้นข้อมูล การวิเคราะห์ความไว และอภิวิเคราะห์ถดถอย โดยแบ่งกลุ่มข้อมูลตามปัจจัยที่สงสัย ได้แก่ อายุ เพศ NIHSS score จุดเวลาของการเริ่มยาต้านการแข็งตัวของเลือด CHA₂DS₂-VASc score และ HAS-BLED score

9.2 วิเคราะห์อภิวิเคราะห์ถดถอยด้วย OpenMeta[Analyst]

บทที่ 4

ผลการศึกษา

1. ข้อมูลพื้นฐานและลักษณะงานวิจัย

จากการทบทวนวรรณกรรมพบงานวิจัยรูปแบบ randomized control trial (RCT) จำนวน 2 ฉบับ และรูปแบบ observational cohort จำนวน 9 ฉบับ โดยเข้าร่วมงานวิจัยทั้งสองรูปแบบงานวิจัยรวมเป็น 11,455 คน เป็นเพศหญิง 5,289 คน โดยงานวิจัยทำใน United state, United Kingdom, Netherlands, Australia, North America and Asia, Sweden, Portugal, Europe and Japan, Italy, Kingdom of Saudi Arabia ผู้เข้าร่วมวิจัยมีอายุเฉลี่ย 76.81 ปี (64.5-80 ปี) มีค่า NIHSS score เฉลี่ย 6.14 (0-26) ผู้เข้าร่วมงานวิจัยทุกรายได้รับ oral anticoagulant ที่ระยะเวลาต่าง ๆ กันดังแสดงตารางที่ 4

ตารางที่ 4 แสดงข้อมูลพื้นฐานและลักษณะงานวิจัย

ผู้แต่ง	รูปแบบงานวิจัย	สถานที่ทำงานวิจัย	ปีที่ทำงานวิจัย	อายุ ^a	เพศหญิง	NHIS Score ^b	ระยะเวลาการเริ่มให้ยา ^c		วิธีการตัวแปรกวน	จำนวนผู้เข้าร่วม	Loss to follow up
Bakr et. al. 2020 (49)	Cohort study	Kingdom of Saudi Arabia	2016	64.5		7	≤6 days	≥7 days	Unadjusted	120	0
			–	(54.5–72)	62	(4-10)					
Fischer et. al. 2023 (46)	RCT	Europe, the Middle East, and Asia	2017	77		3	≤5 days	>5 days	Randomization	2013	118
			–	(70–84)	915	(1-6)					
Kimura et. al. 2021 (51)	Cohort study	Japan	2013	78.1		9.78	<5 days	≥5 days	Unadjusted	597	0
			–	±	300	±					
Kimura et. al. 2022 (50)	Cohort study	Europe and Japan	2011	77		6	<4 days	≥4 days	Adjustment, restriction	1797	0
			–	(70–84)	730	(2-16)					

ตารางที่ 4 แสดงข้อมูลพื้นฐานและลักษณะงานวิจัย (ต่อ)

ผู้แต่ง	รูปแบบงานวิจัย	สถานที่ทำงานวิจัย	ปีที่ทำงานวิจัย	อายุ ^a	เพศหญิง	NHSS Score ^b	ระยะเวลาการเริ่มให้ยา ^c		วิธีการตัวแปร	ผู้เข้าร่วมงานวิจัย	Loss to follow up
							เร็ว	ช้า			
Macha et. al. 2016 (55)	Cohort study	N/A	2011 – 2013	76 (63.0–84.5)	117	6 (0–16)	<5 days	≥5 days	Unadjusted	243	0
Marchis et. al. 2022 (15)	Cohort study	Europe and Japan	2011 – 2018	77 (70–84)	1204	5 (1–12)	≤5 days	>5 days	Unadjusted	2550	0
MatosRibeiro et. al. 2021 (52)	Cohort study	Portugal	2017 – 2019	80 (72–85)	252	13 (7–18)	≤4 days	>4 days	Unadjusted	395	0
Oldgren et. al. 2022 (14)	RCT	Sweden	2017 – 2020	78.3 ± 9.9	410	4 (0–26)	≤4 days	>5–10 days	Randomization	888	69

ตารางที่ 4 แสดงข้อมูลพื้นฐานและลักษณะงานวิจัย (ต่อ)

ผู้แต่ง	รูปแบบงานวิจัย	สถานที่ทำงานวิจัย	ปีที่ทำงานวิจัย	อายุ ^a	เพศหญิง ^b	NHSS Score ^b	ระยะเวลาการเริ่มให้ยา ^c		วิธีจัดการตัวแปรกวน	ผู้เข้าร่วมงานวิจัย	Loss to follow up
							เร็ว	ช้า			
Sharobe-am et. al. 2024 (16)	Cohort study	Australia	2016 – 2019	74.2 ± 10.63	79	5 (1–12)	<4 days	≥4 days	Unadjusted	208	0
Wilson et. al. 2019 (47)	Cohort study	UK and the Netherlands	N/A	76 ± 10	580	4 (2–10)	<5 days	≥5 days	Unadjusted	1355	54
Yaghi et. al. 2020 (48)	Cohort study	United States	2015 – 2018	75.9 ± 11.7	640	8 (12)	<4 days	≥4 days	Unadjusted	1289	0

a, b: รายงานในรูปแบบ mean ± SD และ median (IQR), c: ข้อมูลการจัดกลุ่มตามการศึกษาจริง
ได้ตั้งภาคผนวก ข

2.การประเมินอคติจากงานวิจัยโดย Risk of bias in Non-randomized Studies of Intervention (ROBINS-I)

	Risk of bias domains							Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	
Bakr et. al. 2020	!	+	+	X	+	+	+	!
Kimura et. al. 2021	!	+	+	?	+	+	+	!
Kimura et. al. 2022	-	+	X	X	+	+	+	X
Macha et. al. 2016	!	?	+	X	?	+	X	!
Marchis et. al. 2022	!	+	+	+	+	+	+	!
MatosRibeiro et. al. 2022	!	+	+	+	+	+	+	!
Sharobeam et. al. 2024	!	+	+	+	+	+	+	!
Wilson et. al. 2019	!	+	+	X	+	+	+	!
Yaghi et. al. 2020	!	+	+	?	-	+	X	!

Domains:

D1: Bias due to confounding.
D2: Bias due to selection of participants.
D3: Bias in classification of interventions.
D4: Bias due to deviations from intended interventions.
D5: Bias due to missing data.
D6: Bias in measurement of outcomes.
D7: Bias in selection of the reported result.

Judgement

! Critical
X Serious
- Moderate
+ Low
? No information

ภาพที่ 2 การประเมินอคติจากงานวิจัยโดยใช้เครื่องมือ ROBINS-I

การประเมินอคติที่เกิดขึ้นในงานวิจัยที่ถูกลำมาวิเคราะห์ ประเมินโดยเครื่องมือ Risk Of Bias In Non-randomized Studies-of Interventions (ROBINS-I) โดยคณะผู้วิจัย (ภาพที่ 2) พบว่ามีการวิจัย 1 ฉบับที่มีวิธีจัดการกับอคติที่เกิดขึ้นอย่างเหมาะสม (Kimura 2022) โดยรายงานผลระบุ confounders ครบถ้วน ใช้วิธี stratification หรือ adjustment จึงเกิดความเสถียรระดับปานกลางในอคติตัวแปรทวน และงานวิจัยส่วนใหญ่ (Bakr 2020, Kimura 2021, Macha 2016, Marchis 2022, MatosRibeiro 2022, Sharobeam 2024, Wilson 2019, Yaghi 2020) ที่นำมาวิเคราะห์รายงาน

ผลความสัมพันธ์ด้วย unadjusted หรือ crude ratio จึงเกิดความเสี่ยงวิกฤตในอคติตัวแปรกวน ส่งผลให้ผลลัพธ์รวมของการประเมินอคติจากงานวิจัยเกิดความเสี่ยงต่ออคติระดับวิกฤต ซึ่งอคติที่เกิดขึ้นกระทบต่อการวัดผลลัพธ์ของงานวิจัยอย่างมาก และเนื่องจากมีงานวิจัย (Bakr 2020, Wilson 2019, Kimura 2022, Macha 2016) ที่ผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับ intervention ต่างจากที่ตั้งใจปานกลาง และวิธีการทางสถิติที่ใช้จัดการไม่เหมาะสมจึงเกิดความเสี่ยงรุนแรงในอคติจากการเบี่ยงเบน ไปจากสิ่งแทรกแซงที่ควรได้รับ

3.การประเมินอคติจากงานวิจัยโดย Version 2 of the Cochrane risk-of-bias tool for randomized trails (RoB 2)

		Risk of bias domains				
		D1	D2	D3	D4	D5
Study	Fischer et al.					
	Oldgren et al.					

Domains:

D1: Bias arising from the randomization process.

D2: Bias due to deviations from intended intervention.

D3: Bias due to missing outcome data.

D4: Bias in measurement of the outcome.

D5: Bias in selection of the reported result.

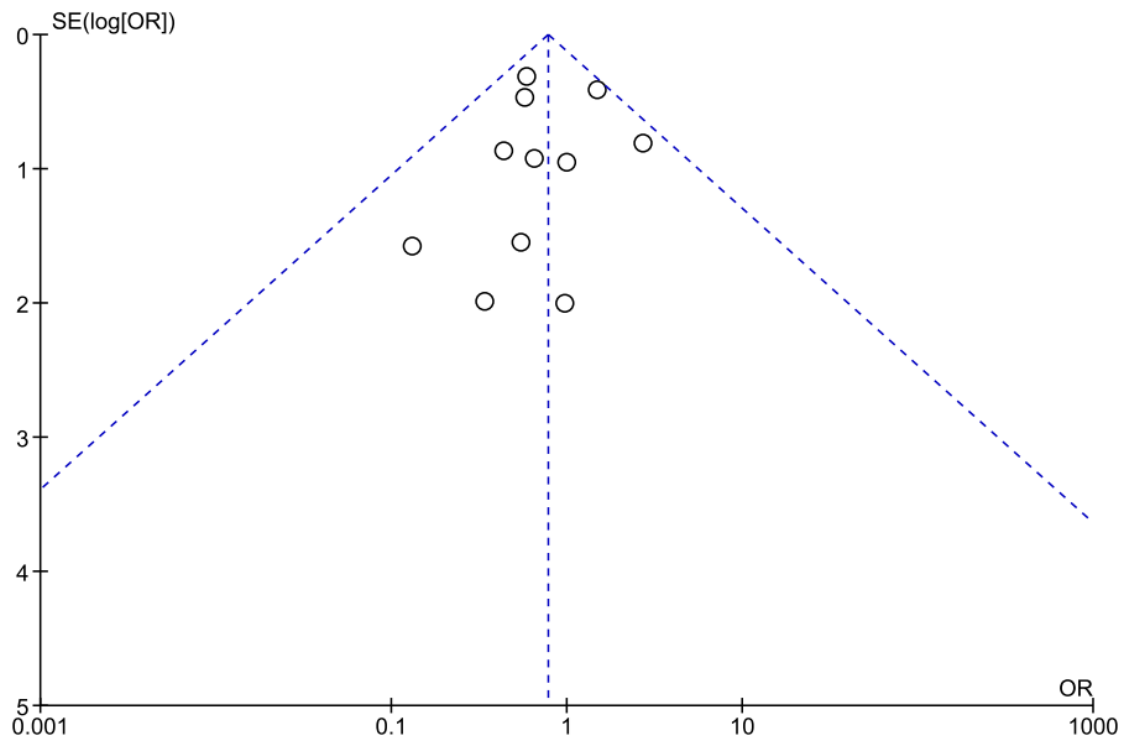
Judgement

 Low

ภาพที่ 3 การประเมินอคติจากงานวิจัยโดยใช้เครื่องมือ RoB2

การประเมินอคติที่เกิดขึ้นในงานวิจัยที่ถูกนำมาวิเคราะห์ ประเมินโดยเครื่องมือ Version 2 of the Cochrane risk-of-bias tool for randomized trails (RoB2) ซึ่งถูกประเมินโดยคณะผู้วิจัย (ภาพที่ 3) พบว่า ทุกงานวิจัยมีวิธีการวิจัยแบบสุ่ม, ระบุการวิเคราะห์ข้อมูลด้วย ITT หรือ modified PP, ข้อมูลหายไปน้อยกว่าร้อยละ 5-10 หรือ ข้อมูลที่หายไปเป็นแบบสุ่มแน่นอน, วิถีวัด outcome เหมาะสมและเหมือนกันในทุกกลุ่ม มีการวัด outcome ที่ผลลัพธ์ไม่เปลี่ยนไป และ งานวิจัยลงทะเบียนหรือตีพิมพ์ protocol ดังนั้นจึงส่งผลให้ผลลัพธ์รวมของการประเมินอคติจากงานวิจัยเกิดความเสี่ยงต่ออคติต่ำ

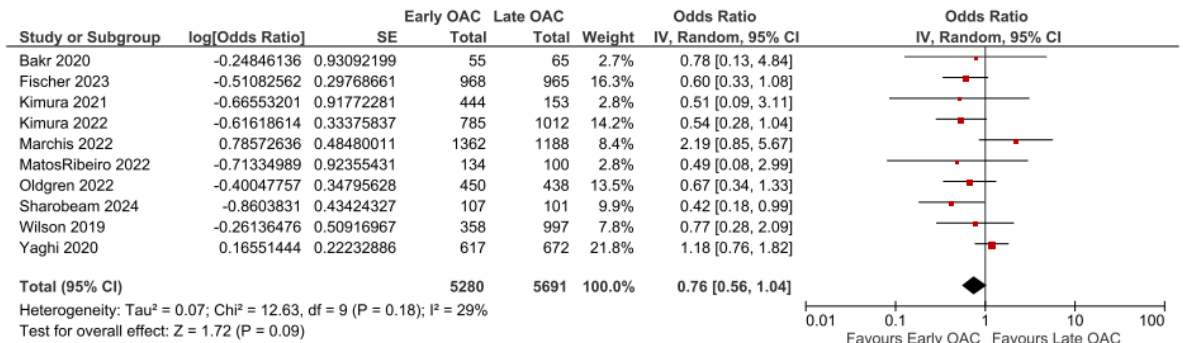
4.การประเมินคุณภาพงานวิจัยโดย funnel plot



ภาพที่ 4 การประเมินอคติจากข้อมูลการเกิดภาวะเลือดออกในสมองเมื่อใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดแบบเร็วและช้าในผู้ป่วยที่มีภาวะหลอดเลือดสมองอุดตันเฉียบพลันจากโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะ

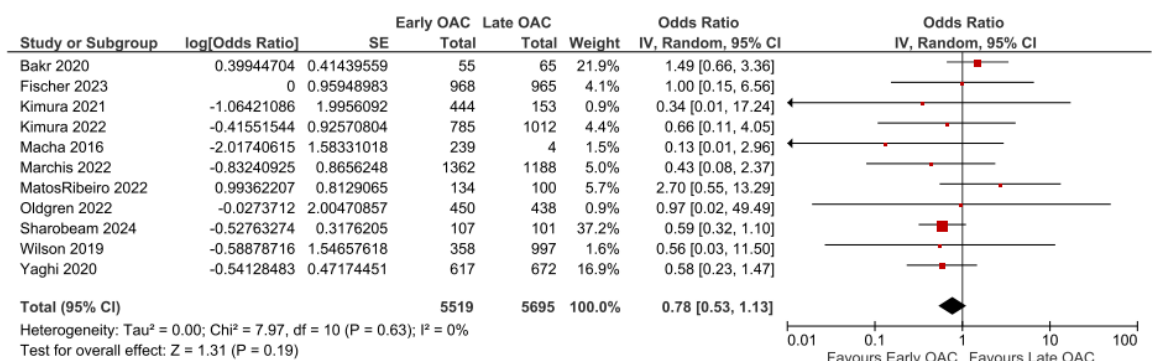
การประเมิน publication bias (ภาพที่ 4) จากข้อมูลการเกิดภาวะเลือดออกในสมองเมื่อใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดแบบเร็วและช้าในผู้ป่วยที่มีภาวะหลอดเลือดสมองอุดตันเฉียบพลันจากโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะทั้งหมด 11 ฉบับซึ่งส่วนใหญ่เป็นงานวิจัยขนาดใหญ่พบว่า การกระจายของค่า ORs ที่มากและน้อยกว่า pooled OR ไม่สมมาตร ซึ่งอาจเกิด publication bias เช่น ไม่ได้นำงานวิจัยที่ไม่ได้ถูกตีพิมพ์มาวิเคราะห์หาข้อมูลด้วย

5. ผลสถิติการวิเคราะห์ข้อมูล



ภาพที่ 5 Forest plot for recurrent ischemic stroke (RIS)

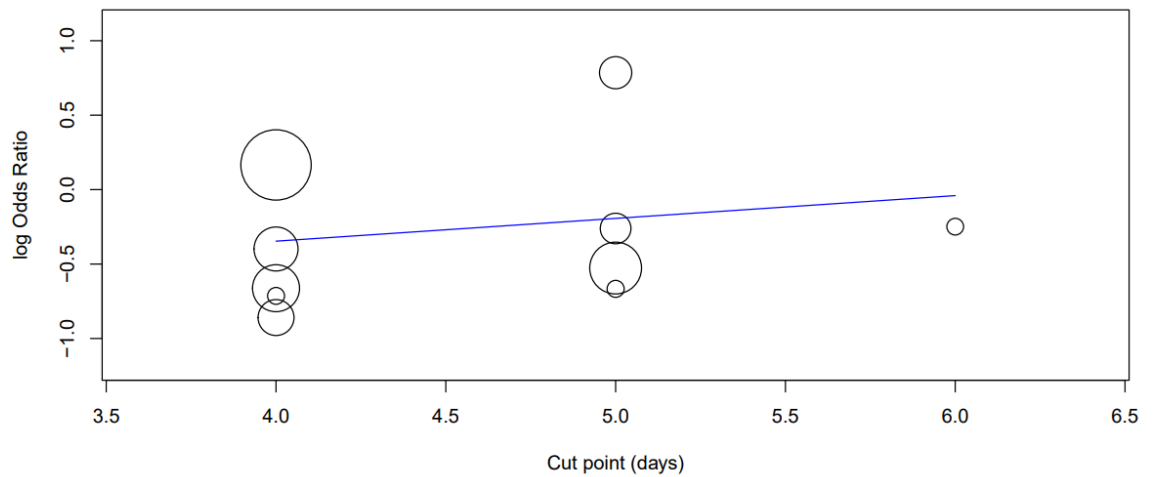
การรวบรวมข้อมูลในแต่ละงานวิจัยที่เกี่ยวกับการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันซ้ำเมื่อใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดแบบเร็วและช้าในผู้ป่วยที่มีภาวะหลอดเลือดสมองอุดตันเฉียบพลันจากโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะ (ภาพที่ 5) พบว่า I^2 มีค่าเท่ากับ 29 แสดงให้เห็นว่าความแปรปรวนระหว่างการศึกษาต่ำ อาจอนุมานได้ว่างานวิจัยที่นำเข้ามาทั้งหมด 10 ฉบับ มีลักษณะค่อนข้างใกล้เคียงกันทั้งหมด อย่างไรก็ตามไม่พบการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันซ้ำแปรปรวนระหว่างการศึกษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($OR = 0.76$; 95% CI: 0.56 to 1.04)



ภาพที่ 6 Forest plot for intracranial hemorrhage (ICH)

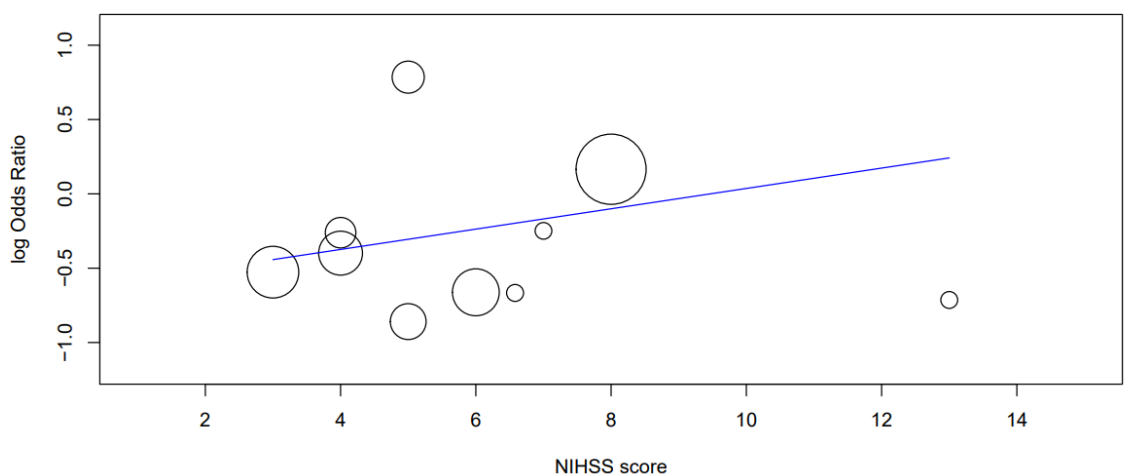
การรวบรวมข้อมูลในแต่ละงานวิจัยที่เกี่ยวกับการเกิดภาวะเลือดออกหลังเริ่มใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดแบบเร็วและช้าในผู้ป่วยที่มีภาวะหลอดเลือดสมองอุดตันเฉียบพลันจากโรคหัวใจเต้น

ผิดจังหวะ (ภาพที่6) พบว่า I^2 มีค่าเท่ากับ 0 แสดงให้เห็นว่าไม่พบความแปรปรวนระหว่างการศึกษา
 อาจอนุมานได้ว่างานวิจัยที่นำเข้ามาทั้งหมด 11 ฉบับ ไม่มีลักษณะแตกต่างกัน อย่างไรก็ตามไม่พบ
 การเกิดภาวะเลือดออกในสมองอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (OR = 0.78, 95% CI: 0.53-1.13)



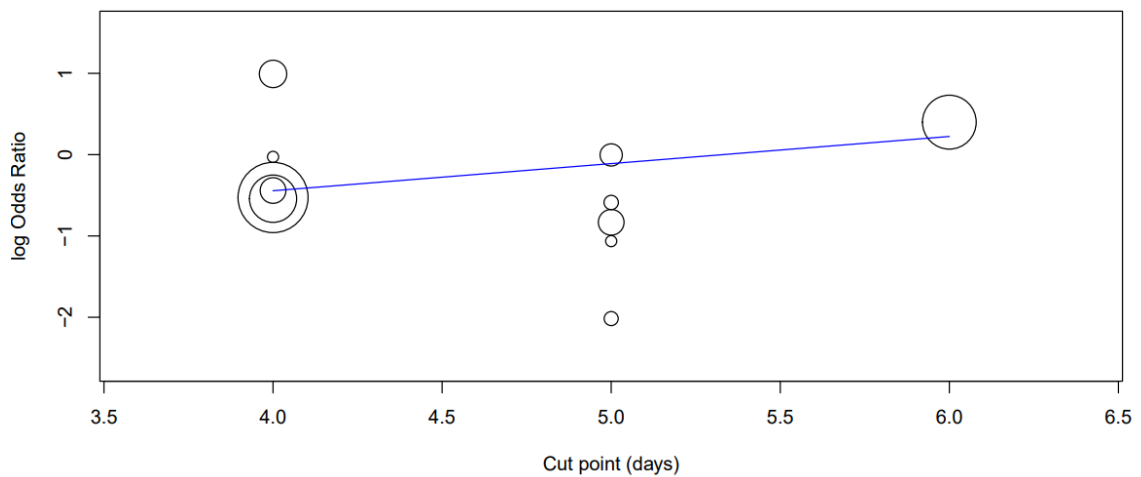
ภาพที่ 7 Meta-regression analysis for RIS and Cut point (days)

การศึกษาหาความสัมพันธ์ของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันซ้ำกับจุดเวลาของการเริ่ม
 ยาต้านการแข็งตัวของเลือด (cut point) (ภาพที่7) พบว่าข้อมูลกระจายตัวไม่เป็นเส้นตรง จึงไม่มี
 นัยสำคัญทางสถิติ (coefficients = 0.153, 95%CI: -0.434 to 0.740, SE = 0.300, p = 0.610)



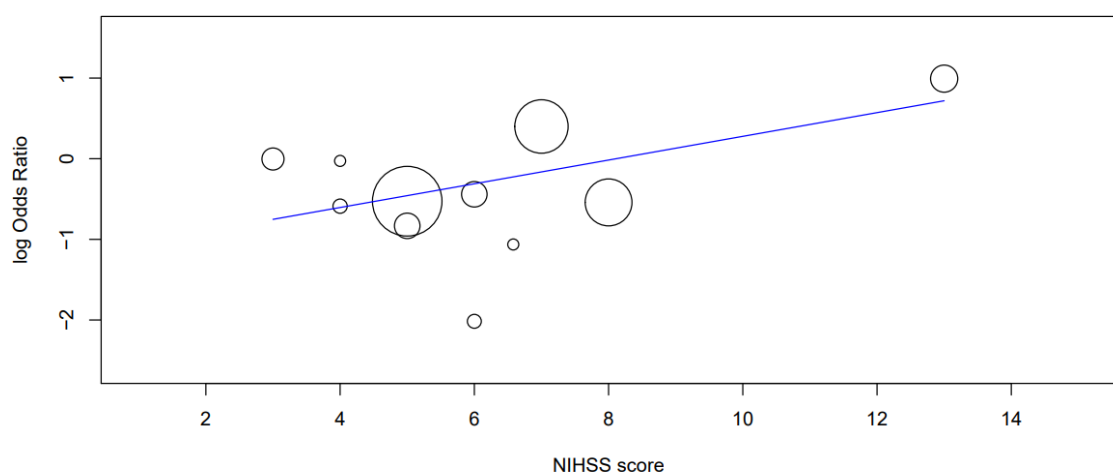
ภาพที่ 8 Meta-regression analysis for RIS and NIHSS score

การศึกษาหาความสัมพันธ์ของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันซ้ำกับ NIHSS score overall (ภาพที่ 8) พบว่าข้อมูลกระจายไม่เป็นเส้นตรง จึงไม่นับนัยสำคัญทางสถิติ (coefficients = 0.068, 95%CI: -0.057 to 0.194, SE = 0.064, p = 0.285)



ภาพที่ 9 Meta-regression analysis for ICH and Cut point

การศึกษาหาความสัมพันธ์ของการเกิดภาวะเลือดออกกับจุดเวลาของการเริ่มยาต้านการแข็งตัวของเลือด (cut point) (ภาพที่ 9) พบว่าข้อมูลกระจายไม่เป็นเส้นตรง จึงไม่นับนัยสำคัญทางสถิติ (coefficients = 0.334, 95%CI: -0.126 to 0.793, SE = 0.234, p = 0.154)



ภาพที่ 10 Meta-regression analysis for ICH and NIHSS score

การศึกษาหาความสัมพันธ์ของการเกิดภาวะเลือดออกกับ NIHSS score overall (ภาพที่ 10) พบว่าข้อมูลกระจายไม่เป็นเส้นตรง จึงไม่นับสำคัญทางสถิติ (coefficients = 0.147, 95%CI: -0.034 to 0.328, SE = 0.092, p = 0.112)

จากภาพที่ 7-10 จะเห็นได้ว่าภาวะโรคหลอดเลือดสมองอุดตันซ้ำและภาวะเลือดออกในสมองไม่สัมพันธ์กับค่า NIHSS score และวันที่จุดตัดของค่าจำกัดความการเริ่มยาต้านการแข็งตัวของเลือดแบบเร็วและแบบช้า สอดคล้องกับค่า I^2 จากการทำ meta-analysis ซึ่งมีค่าเป็น 29 สำหรับภาวะโรคหลอดเลือดสมองอุดตันซ้ำ และเป็น 0 สำหรับภาวะเลือดออกในสมอง หมายความว่า การวิเคราะห์แสดงให้เห็นว่างานวิจัยที่คัดเข้ามี homogeneity สูง ความแตกต่างของค่า OR ในแต่ละงานวิจัยเป็นไปแบบสุ่ม (random) ไม่ใช่เนื่องจากปัจจัยอื่น (เช่น NIHSS score หรือวันที่จุดตัดของค่าจำกัดความการเริ่มยา)

บทที่ 5

วิจารณ์ผลการทดลอง

ภาวะหลอดเลือดสมองอุดตันซ้ำและภาวะเลือดออกในสมองเป็นภาวะที่สำคัญและสนใจติดตามมากที่สุดทางคลินิกผู้ป่วยที่มีภาวะหลอดเลือดสมองจากภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะและเป็นภาวะที่อันตรายถึงชีวิต (46) จากผลการศึกษาพบว่า ระยะเวลาการเริ่มยาต้านการแข็งตัวของเลือดแบบเร็วเทียบกับแบบช้าเกิดผลลัพธ์โรคหลอดเลือดสมองอุดตันซ้ำ และภาวะเลือดออกในสมองไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยพบว่าระยะเวลาการเริ่มยาแบบเร็วของการศึกษาเฉลี่ยอยู่ที่ 4-6 วัน

งานวิจัยปัจจุบันแตกต่างจากงานวิจัยแบบอภิวเคราะห์ก่อนหน้านี้ของ (13) ซึ่งผลพบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ระยะเวลาการเริ่มยาต้านการแข็งตัวของเลือดแบบเร็วเทียบกับแบบช้า มีอัตราการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันซ้ำน้อยกว่าในกลุ่มเริ่มยาเร็วอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (OR: 0.68, 95%CI: 0.55-0.84) แต่ ภาวะเลือดออกไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (OR: 0.72, 95%CI: 0.41-1.27)

โดยความแตกต่างระหว่างงานวิจัยนี้กับการงานวิจัยก่อนหน้ามีดังนี้ 1) คำจำกัดความของการเลือกระยะเวลาเริ่มยาเร็วหรือช้าไม่ชัดเจนจึงทำให้งานวิจัยถูกคัดเข้าเพื่ออภิวเคราะห์ไม่ครบทั้งหมด (Bakr 2020 (49), Kimura 2021(51), และ Paciaroni 2020 (54)) 2) งานวิจัยนี้คัดการศึกษาของ Mizogushi et al. (53) ออก เนื่องจากเป็นงานวิจัยที่ใช้ประชากรซ้ำกับการศึกษาของ Kimura 2022 (50) 3) งานวิจัยนี้คัดงานวิจัยของ Paciaroni 2020 (54) ออกเนื่องจาก primary outcome ของงานวิจัยไม่ได้รายงานแยก ischemic stroke และ intracranial bleeding 4) งานวิจัยปัจจุบันคัดเข้างานวิจัยที่ตีพิมพ์ในปี ค.ศ. 2022 หรือหลังจากนั้นซึ่ง Jiang et al. ไม่ได้คัดเข้า (14-16) (Marchis 2022, Oldgren 2022, Sharobeam 2024)

งานวิจัยนี้มีจุดแข็ง คือ

- 1) งานวิจัยนี้รายงานผลลัพธ์ที่สำคัญที่จะนำไปใช้ทางคลินิกคือ โรคหลอดเลือดสมองอุดตันซ้ำ และภาวะเลือดออกในสมอง

2) คัดงานวิจัยที่เพิ่งได้รับการตีพิมพ์ ทำให้จำนวนผู้เข้าร่วมงานวิจัยสูงขึ้น และคัดงานวิจัยที่มีประชากรซ้ำกันออกไป

3) งานวิจัยนี้กำหนดระยะเวลาเริ่มยาแบบเร็ว (โดยเฉลี่ยอยู่ที่ 4-6 วัน) ซึ่งกำหนดตามแนวโน้มงานวิจัยส่วนใหญ่ที่คัดเข้ามา ทำให้สามารถนำข้อมูลไปใช้ในทางคลินิกได้ง่ายขึ้น

ข้อจำกัดของการศึกษา

1. งานวิจัยที่คัดเข้ามาทั้งหมดมี selection bias เนื่องจากผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดแบบเร็ว ส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยที่มีความรุนแรงอยู่ในระดับ mild (NIHSS Score มีค่าอยู่ระหว่าง 2-8) ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดแบบช้ามีความรุนแรงของโรคมามากกว่า ซึ่งเป็นไปตามแนวทางเวชปฏิบัติจริงในปัจจุบัน
2. งานวิจัยที่คัดเข้ามามี RCTs 2 ฉบับ และที่เหลือเป็นรูปแบบ observational cohort เมื่อประเมินคุณภาพงานวิจัย observational cohort จำนวน 9 ฉบับ พบว่า overall bias อยู่ในเกณฑ์ critical 8 ฉบับ และอยู่ในเกณฑ์ serious 1 ฉบับ โดยงานวิจัยที่ประเมินความเสี่ยงต่ออคติได้ในระดับ critical เนื่องมาจากใช้ crude OR ที่ได้จากการคำนวณ

ข้อเสนอแนะ

งานวิจัยขนาดใหญ่รูปแบบ pragmatic ที่แบ่งกลุ่มและควบคุมปัจจัยกวน โดยอิงตามการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่ใกล้เคียงตามแนวทางเวชปฏิบัติจริง จะทำให้เปรียบเทียบการเกิดภาวะหลอดเลือดสมองอุดตันซ้ำและภาวะเลือดออกในสมองในผู้ป่วยที่มีภาวะหลอดเลือดสมองอุดตันเฉียบพลันจากโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะในผู้ที่เริ่มยาต้านแข็งตัวของเลือดอย่างรวดเร็วหรือช้าได้อย่างมีประสิทธิภาพ โดยงานวิจัยดังกล่าวควรกำหนดนิยามของการเริ่มใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดแบบเร็วหรือช้าอย่างชัดเจนเพื่อนำผลงานวิจัยไปประยุกต์ใช้ได้ทางคลินิกได้ดียิ่งขึ้น

ข้อสรุป

งานวิจัยชิ้นนี้ได้รวบรวมข้อมูลประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการเริ่มใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดแบบเร็วหรือช้าในผู้ป่วยที่มีภาวะหลอดเลือดสมองอุดตันเฉียบพลันจากโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะจาก 4 ฐานข้อมูลคือ PubMed, ScienceDirect, Scopus และ OpenGrey พบว่า การเริ่มยาต้านการแข็งตัวของเลือดภายใน 4-6 วัน มีโอกาสเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันซ้ำและเลือดออกในสมอง ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับการเริ่มยาต้านการแข็งตัวของเลือดหลัง 6 วัน

บทที่ 6

สรุปผลการวิจัย

งานวิจัยชิ้นนี้ได้รวบรวมข้อมูลประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการเริ่มใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดแบบเร็วและแบบช้าในผู้ป่วยที่มีภาวะหลอดเลือดสมองอุดตันเฉียบพลันจากโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะจาก 4 ฐานข้อมูลคือ PubMed, ScienceDirect, Scopus และ OpenGrey พบว่า การเริ่มยาต้านการแข็งตัวของเลือดภายใน 4-6 วัน มีโอกาสเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันซ้ำและเลือดออกในสมอง ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับการเริ่มยาต้านการแข็งตัวของเลือดหลัง 6 วัน

เอกสารอ้างอิง

- 1.Katan M, Luft A. Global Burden of Stroke. *Semin Neurol*. 2018;38(2):208-11.
- 2.Feigin VL, Stark BA, Johnson CO, Roth GA, Bisignano C, Abady GG, et al. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2013;2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Neurology*. 2021;20(10):795-820.
- 3.กองยุทธศาสตร์สำนักงานและแผนงานสำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข. สถิติสาธารณสุข พ.ศ. 2564 (Public Health Statistics A.D.2021).
- 4.Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22(8):983-8.
- 5.Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, et al. Worldwide Epidemiology of Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2014;129(8):837-47.
- 6.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.
- 7.Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2020;42(5):373-498.
- 8.Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383(9921):955-62.
- 9.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. *Stroke*. 2019;50(12):e344-e418.

10.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. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893-962.

11.Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, Haeusler KG, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace*. 2021;23(10):1612-76.

12.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. *Lancet Neurol*. 2019;18(1):117-26.

13.Jiang M, Wang C, Zhang Y. Comparison of early and delayed anticoagulation therapy after ischemic stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis*. 2023.

14.Oldgren J, Åsberg S, Hijazi Z, Wester P, Bertilsson M, Norrving B. Early Versus Delayed Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Therapy After Acute Ischemic Stroke in Atrial Fibrillation (TIMING): A Registry-Based Randomized Controlled Noninferiority Study. *Circulation*. 2022;146(14):1056-66.

15.Marchis GMD, Seiffge DJ, Schaedelin S, Wilson D, Caso V, Acciarresi M, et al. Early versus late start of direct oral anticoagulants after acute ischaemic stroke linked to atrial fibrillation: an observational study and individual patient data pooled analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2022;93(2):119-25.

16.Angelos S, Longting L, Christina L, Carlos G-E, Yash G, Ronak P, et al. Early anticoagulation in patients with stroke and atrial fibrillation is associated with fewer ischaemic lesions at 1 month: the ATTUNE study. *Stroke and Vascular Neurology*. 2024;9(1):30.

17.สมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทยในพระบรมราชูปถัมภ์, ชมรมช่างไฟฟ้าหัวใจ. แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับดูแลผู้ป่วยภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด atrial fibrillation (AF) ในประเทศไทย.

- 18.Smith WS, Johnston SC, Hemphill IIIJC. Ischemic Stroke. In: Loscalzo J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson JL, editors. Harrison's Principles of Internal Medicine, 21e. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2022.
- 19.Xu Y, Gomes T, Wells PS, Pequeno P, Johnson A, Sholzberg M. Evaluation of definitions for oral anticoagulant-associated major bleeding: A population-based cohort study. *Thrombosis Research*. 2022;213:57-64.
- 20.Kolmos M, Christoffersen L, Kruuse C. Recurrent Ischemic Stroke – A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2021;30(8):105935.
- 21.Johnson AB BB. Hemorrhage Treasure Island (FL).
- 22.El Ammar F, Ardelt A, Del Brutto VJ, Loggini A, Bulwa Z, Martinez RC, et al. BE-FAST: A Sensitive Screening Tool to Identify In-Hospital Acute Ischemic Stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2020;29(7):104821.
- 23.Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22(8):983-8.
- 24.Wessler BS, Kent DM. Controversies in cardioembolic stroke. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2015;17(1):358.
- 25.Witt BJ, Brown RD, Jacobsen SJ, Weston SA, Ballman KV, Meverden RA, et al. Ischemic stroke after heart failure: A community-based study. *American Heart Journal*. 2006;152(1):102-9.
- 26.Arboix A, Alió J. Cardioembolic stroke: clinical features, specific cardiac disorders and prognosis. *Curr Cardiol Rev*. 2010;6(3):150-61.
- 27.Overell JR, Bone I, Lees KR. Interatrial septal abnormalities and stroke. *Neurology*. 2000;55(8):1172.
- 28.Homma S, Sacco RL, Tullio MRD, Sciacca RR, Mohr JP. Effect of Medical Treatment in Stroke Patients With Patent Foramen Ovale. *Circulation*. 2002;105(22):2625-31.
- 29.Amarenco P, Cohen A, Tzourio C, Bertrand B, Hommel M, Besson G, et al. Atherosclerotic Disease of the Aortic Arch and the Risk of Ischemic Stroke. *New England Journal of Medicine*. 1994;331(22):1474-9.

30. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Briët E. Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses. *Circulation*. 1994;89(2):635-41.
31. García-Cabrera E, Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Ivanova-Georgieva R, Nouredine M, Plata A, et al. Neurological complications of infective endocarditis: risk factors, outcome, and impact of cardiac surgery: a multicenter observational study. *Circulation*. 2013;127(23):2272-84.
32. Kamel H, Healey JS. Cardioembolic Stroke. *Circulation Research*. 2017;120(3):514-26.
33. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, Cockroft KM, Gutierrez J, Lombardi-Hill D, et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2021;52(7):e364-e467.
34. Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, Haeusler KG, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *EP Europace*. 2021;23(10):1612-76.
35. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack. *Stroke*. 2014;45(7):2160-236.
36. 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.
37. Weitz JI. Antiplatelet, Anticoagulant, and Fibrinolytic Drugs. In: Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 20e. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2018.
38. สมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทยในพระบรมราชูปถัมภ์. แนวทางการรักษาผู้ป่วยด้วยด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน พ.ศ.2553.

- 39.Chu VL, Maltz HC. Warfarin. In: Cohen H, editor. Casebook in Clinical Pharmacokinetics and Drug Dosing. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2015.
- 40.Mancl EE, Voils SA. Direct Thrombin Inhibitors. In: Cohen H, editor. Casebook in Clinical Pharmacokinetics and Drug Dosing. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2015.
- 41.Byon W, Garonzik S, Boyd RA, Frost CE. Apixaban: A Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Review. Clin Pharmacokinet. 2019;58(10):1265-79.
- 42.Dobesh PP, Stacy ZA. Chapter 2 - Pharmacology of Oral Anticoagulants. In: Flaker G, editor. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: Elsevier; 2019. p. 11-34.
- 43.Ntaios G, Papavasileiou V, Diener HC, Makaritsis K, Michel P. Nonvitamin-K-antagonist oral anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: An updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Int J Stroke. 2017;12(6):589-96.
- 44.Hull RD, Garcia DA, Vazquez SR. Patient education: Warfarin (Beyond the Basics) 2023 [Available from: <https://www.uptodate.com/contents/warfarin-beyond-the-basics>].
- 45.Micromedex®. [electronic version]. Greenwood Village, Colorado, USA: Truven Health Analytics, Inc. ; 2023 [(electronic version)]. Available from: <https://www.micromedexsolutions.com>.
- 46.Fischer U, Koga M, Strbian D, Branca M, Abend S, Trelle S, et al. Early versus Later Anticoagulation for Stroke with Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2023;388(26):2411-21.
- 47.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 & Psychiatry. 2019;90(3):320-5.
- 48.Yaghi S, Trivedi T, Henninger N, Giles J, Liu A, Nagy M, et al. Anticoagulation Timing in Cardioembolic Stroke and Recurrent Event Risk. Ann Neurol. 2020;88(4):807-16.

49. Al Bakr AI, AlOmar RS, Nada MAF, Ishaque N, Aljaafari D, Hadhiah K, et al. Timing to start anticoagulants after acute ischemic stroke with non-valvular atrial fibrillation. *Journal of the Neurological Sciences*. 2020;409:116582.
50. Kimura S, Toyoda K, Yoshimura S, Minematsu K, Yasaka M, Paciaroni M, et al. Practical “1-2-3-4-Day” Rule for Starting Direct Oral Anticoagulants After Ischemic Stroke With Atrial Fibrillation: Combined Hospital-Based Cohort Study. *Stroke*. 2022;53(5):1540-9.
51. Kimura T, Tucker A, Nakagaki A, Sugimura T, Fukuda S, Katsuno M, et al. Anticoagulation Protocol for Secondary Prevention of Acute Ischemic Stroke Associated with Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2021;30(8):105893.
52. Matos-Ribeiro J, Castro-Chaves P, Oliveira-Ferreira M, Fonseca L, Pintalhao M. Early anticoagulation in atrial fibrillation-related acute ischaemic stroke: efficacy and safety profile. *J Neurol*. 2022;269(4):2099-112.
53. Mizoguchi T, Tanaka K, Toyoda K, Yoshimura S, Itabashi R, Takagi M, et al. Early Initiation of Direct Oral Anticoagulants After Onset of Stroke and Short- and Long-Term Outcomes of Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Stroke*. 2020;51(3):883-91.
54. Paciaroni M, Agnelli G, Giustozzi M, Tsivgoulis G, Yaghi S, Grory BM, et al. Timing of initiation of oral anticoagulants in patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation comparing posterior and anterior circulation strokes. *European Stroke Journal*. 2020;5(4):374-83.
55. 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. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016;25(9):2317-21.
56. Alrohim A, Ng K, Dowlathshahi D, Buck B, Stotts G, Thirunavukkarasu S, et al. Early Dabigatran Treatment After Transient Ischemic Attack and Minor Ischemic Stroke Does Not Result in Hemorrhagic Transformation. *Canadian Journal of Neurological Sciences*. 2020;47(5):604-11.

57. Alrohim A, Buck B, Jickling G, Shuaib A, Thirunavukkarasu S, Butcher KS. Early apixaban therapy after ischemic stroke in patients with atrial fibrillation. *Journal of Neurology*. 2021;268(5):1837-46.
58. Labovitz AJ, Rose DZ, Fradley MG, Meriwether JN, Renati S, Martin R, et al. Early Apixaban Use Following Stroke in Patients With Atrial Fibrillation. *Stroke*. 2021;52(4):1164-71.
59. 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. *Stroke*. 2016;47(7):1917-9.
60. Frisullo G, Profice P, Brunetti V, Scala I, Bellavia S, Broccolini A, et al. Prospective Observational Study of Safety of Early Treatment with Edoxaban in Patients with Ischemic Stroke and Atrial Fibrillation (SATES Study). *Brain Sciences*. 2021;11(1):30.
61. Seiffge DJ, Paciaroni M, Wilson D, Koga M, Macha K, Cappellari M, et al. Direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists after recent ischemic stroke in patients with atrial fibrillation. *Annals of Neurology*. 2019;85(6):823-34.
62. Hong K-S, Kwon SU, Lee SH, Lee JS, Kim Y-J, Song T-J, 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.
63. Matthew JP, Joanne EM, Patrick MB, Isabelle B, Tammy CH, Cynthia DM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71.
64. Jonathan ACS, Jelena S, Matthew JP, Roy GE, Natalie SB, Isabelle B, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:l4898.
65. Mac Curtain BM, Qian W, Temperley HC, O'Mahony A, Ng ZQ, He B. Incisional hernias post renal transplant: a systematic review and meta-analysis. *Hernia*. 2023.
66. Wallace BC, Dahabreh IJ, Trikalinos TA, Lau J, Trow P, Schmid CH. Closing the Gap between Methodologists and End-Users: R as a Computational Back-End. *Journal of Statistical Software*. 2012;49(5):1 - 15.

67. Deeks JJ, Altman DG. Chapter 10: Analysing data – meta-analyses 2021 [cited 2024 22 March]. Available from: <https://training.cochrane.org/handbook>.

ภาคผนวก

ภาคผนวก ก

การค้นหาข้อมูลจากฐานข้อมูลต่าง ๆ ทั้งหมด 4 ฐานข้อมูล มีดังนี้

PubMed: 264 results

("Factor Xa Inhibitors"[Mesh] OR "Factor Xa Inhibitors"[tw] OR "oral anticoagulant"[tw]) AND ("Atrial Fibrillation"[Mesh] OR "Atrial Fibrillation"[tw]) AND "Embolic Stroke"[Mesh] OR "cardioembolic stroke"[tw] AND (early OR late OR delay)

ScienceDirect: 3,823 results

("factor xa inhibitors" OR "oral anticoagulant") AND "Atrial Fibrillation" AND ("Embolic Stroke" OR "cardioembolic stroke") AND (early OR late OR delay)

Scopus: 49 results

TITLE-ABS-KEY(("factor xa inhibitors" OR "oral anticoagulant") AND "Atrial Fibrillation" AND ("Embolic Stroke" OR "cardioembolic stroke") AND (early OR late OR delay))

OpenGrey: 0 result

("factor xa inhibitors" OR "oral anticoagulant") AND "Atrial Fibrillation" AND ("Embolic Stroke" OR "cardioembolic stroke") AND (early OR late OR delay)

ภาคผนวก ข

การแบ่งกลุ่มระยะเวลาในการเริ่มยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานในแต่ละการศึกษา

ชื่อการศึกษา	ระยะเวลาในการเริ่มยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน
Bakr et.al. 2020	Group I: 1–6 days Group II: 7–14 days Group III: > 14 days
Fischer et.al. 2023	Early group: minor/moderate stroke: 48 hours 2 days (1–5 days); major stroke: day 6 or 7 Late group: minor stroke: day 3 or 4; moderate stroke: day 6 or 7; major stroke: day 12, 13 or 14
Kimura et.al. 2021	Pattern 1: 0.47 ± 0.50 days Pattern 5: 1.15 ± 0.41 days Pattern 6: 2.07 ± 0.26 days Pattern 7: 5.13 ± 0.72 days Pattern 8: 6.16 ± 0.72 days Pattern 9: 2.00 ± 0 days Pattern 11: 3.79 ± 0.74 days Pattern 13: 2.60 ± 0.50 days Pattern 15: 4.73 ± 1.27 days Pattern 16: 5.32 ± 0.98 days
Kimura et.al. 2022	Early group: transient ischemic attack: 1 days, mild stroke: 2 days, moderate stroke: 3 days, severe stroke: 4 days Late group: transient ischemic attack: ≥ 2 days, mild stroke: ≥ 3 days, moderate stroke: ≥ 4 days, severe stroke: ≥ 5 days

Macha et.al. 2016	Group 1: 40.5 hours (IQR, 23.0 - 65.5) Group 2: 76.7 hours (IQR, 48.0 - 134.0) Group 3: 108.4 hours (IQR, 67.3 - 176.4) Group 4: 161.8 hours (IQR, 153.9 - 593.8)
Marchis et.al. 2022	Early group: ≤ 5 days Late group: > 5 days
MatosRibeiro et.al. 2022	Group 1: 0–4 days Group 2: 5–14 days Group 3: no anticoagulation at day 14
Oldgren et.al. 2022	Early group: ≤ 4 days Delayed group: 5–10 days
Sharobeam et.al. 2024	Early group: < 4 days Late group: ≥ 4 days
Wilson et.al. 2019	Early group: 0–4 days Late group: ≥ 5 days
Yaghi et. al. 2020	Group 1: 0–3 days Group 2: 4–14 days Group 3: > 14 days

ภาคผนวก ค

แบบฟอร์มรายงานการเงิน

รายงานสรุปการเงิน

โครงการวิจัยประเภทงบประมาณเงินรายได้คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

ประจำปีงบประมาณ พ.ศ. 2566 มหาวิทยาลัยบูรพา

ชื่อโครงการ การทบทวนอย่างเป็นระบบและอภิวิเคราะห์สำหรับประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการเริ่มใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดแบบเร็วหรือช้าในผู้ป่วยที่มีภาวะหลอดเลือดสมองอุดตันเฉียบพลันจากโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะ

ชื่อหัวหน้าโครงการวิจัยผู้รับทุน อ.ดร.ภญ.ภรณ์ผกา เอื้อพรพาณิชย์

รายงานตั้งแต่วันที่ 1 ก.ค. 2566 ถึงวันที่ 31 มี.ค. 2567

ระยะเวลาดำเนินการ 8 เดือน ตั้งแต่วันที่ 1 ก.ค. 2566

รายรับ

จำนวนเงินที่ได้รับ 9,000 บาท เมื่อ 16 ม.ค. 2567

รายจ่าย

รายการ	งบประมาณที่ตั้งไว้	งบประมาณที่ใช้จริง	จำนวนเงิน คงเหลือ/เกิน
1.ค่าตอบแทน	-	-	-
2.ค่าจ้าง	1,300	1,300	0
3.ค่าวัสดุ	1,800	1,800	0
4.ค่าใช้สอย	3,000	3,000	0
5.ค่าครุภัณฑ์	2000	2,000	0
6.ค่าใช้จ่ายอื่นๆ -ค่าอินเทอร์เน็ต	900	900	0
รวม	9,000	9,000	0

(.....ภรณ์ผกา เอื้อพรพาณิชย์.....)

อาจารย์ที่ปรึกษาโครงการวิจัย

ภาคผนวก ง



แบบฟอร์มอนุญาตให้เผยแพร่ผลงานวิจัยทางเภสัชศาสตร์
ในฐานข้อมูลเว็บ OPAC ของมหาวิทยาลัย

ชื่อ-นามสกุล ญ.อ.ดร. วรรณผกา เอื้อพรพาณิชย์

ตำแหน่ง อาจารย์ที่ปรึกษารายวิชาโครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์

โครงการวิจัยเรื่อง การทบทวนอย่างเป็นระบบและอภิวิเคราะห์สำหรับประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการเริ่มใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดแบบเร็วหรือช้าในผู้ป่วยที่มีภาวะหลอดเลือดสมองอุดตันเฉียบพลันจากโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะ

- ☒ ๑. อนุญาตให้เผยแพร่โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์
- ☐ ๒. อนุญาตให้เผยแพร่เฉพาะบทคัดย่อ
- ☐ ๓. ไม่อนุญาตให้เผยแพร่ผลงานวิจัย เนื่องจาก

.....

.....

.....

ลงชื่อ..... วรรณผกา เอื้อพรพาณิชย์

(..... ญ.อ.ดร. วรรณผกา เอื้อพรพาณิชย์)

อาจารย์ที่ปรึกษารายวิชาโครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์

วันที่..... 25 มีนาคม 2567

