

ประสิทธิผลและความปลอดภัยของยากลุ่มสเตตินในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือด  
ระยะเฉียบพลันที่มีภาวะหัวใจห้องบนสั่นพรีวในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

- 
1. นางสาวสิริฉัตร แววงศ์ทอง 6036784033
  2. นายหฤษฎ์ เก่งพิทักษ์ 6036790833
  3. นางสาวอนันตญา พิกสังข์ 6036791433

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
CHULALONGKORN UNIVERSITY

โครงการปริญญาโทนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร

เภสัชศาสตรบัณฑิต สาขาวิชาการบริหารทางเภสัชกรรม

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2564

Effectiveness and safety of statins in acute ischemic stroke with  
atrial fibrillation patients in King Chulalongkorn Memorial Hospital

- 
- |                  |               |            |
|------------------|---------------|------------|
| 1. Miss Sirichat | Waewwongthong | 6036784033 |
| 2. Mister Harit  | Kengpitak     | 6036790833 |
| 3. Miss Anantaya | Faksang       | 6036791433 |

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
CHULALONGKORN UNIVERSITY

A Senior Project Submitted in Partial Fulfillment of the Requirement  
for the Doctor of Pharmacy Program in Pharmaceutical Care  
Faculty of Pharmaceutical Sciences  
Chulalongkorn University  
Academic Year 2021

หัวข้อโครงการปริญญาโท	ประสิทธิผลและความปลอดภัยของยากุ่มสเตตินในผู้ป่วยโรค สมองขาดเลือดระยะเฉียบพลันที่มีภาวะหัวใจห้องบนสั่นพรีวใน โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
นิสิตผู้ดำเนินโครงการ	1. นางสาวสิริฉัตร แฉวงค์ทอง 2. นายหฤษณ์ เก่งพิทักษ์ 3. นางสาวอนันตญา พิภสังข์
สาขาวิชา/ภาควิชา	การบริหารทางเภสัชกรรม
อาจารย์ที่ปรึกษาปริญญาโท	อาจารย์ เกสัชกร สิริชัย ชูสิริ
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม (ถ้ามี)	รองศาสตราจารย์ เกสัชกรหญิง ดร. สิริพรรณ พัฒนาฤดี อาจารย์ เกสัชกร บวรภัทร สุริยะปกรณ์ เภสัชกรหญิงอภิรดี ศรีโยม

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้โครงการปริญญาโทฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่ง  
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรบัณฑิต

*พรอนงค์ อร่ามวิทย์*

คณบดี

(ศาสตราจารย์ เกสัชกรหญิง ดร.พรอนงค์ อร่ามวิทย์)

*[Signature]*

รองคณบดีฝ่ายวิชาการ

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เกสัชกร ดร.ฉัตรชัย เขาว์ธรรม)

*[Signature]* *[Signature]*

อาจารย์ที่ปรึกษาปริญญาโท

(อาจารย์ เกสัชกร สิริชัย ชูสิริ)

*ศิริพรรณ พัฒนาฤดี*

อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

(รองศาสตราจารย์ เกสัชกรหญิง ดร. สิริพรรณ พัฒนาฤดี)

*บวรภัทร สุริยะปกรณ์*

อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

(อาจารย์ เกสัชกร บวรภัทร สุริยะปกรณ์)

*อภิรดี ศรีโยม*

อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

(เภสัชกรหญิง อภิรดี ศรีโยม)

## คำนำ

โครงการปริญญาโทฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรเภสัชศาสตรบัณฑิต สาขาการบริหารทางเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ปีการศึกษา 2564 โดยเป็นการศึกษาถึงประสิทธิผลและความปลอดภัยของยากลุ่มสเตตินในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลันที่มีภาวะหัวใจห้องบนสั่นพริ้วในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ดำเนินการเก็บรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยจากเวชระเบียนตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2557 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2561 เพื่อให้ได้ข้อมูลด้านประสิทธิผลและความปลอดภัยประกอบการใช้ยาในกลุ่มสเตตินชนิด high - intensity ในการนำไปใช้รักษาผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลันที่มีภาวะหัวใจห้องบนสั่นพริ้วให้แก่บุคลากรทางการแพทย์ในประเทศไทย

ทางคณะผู้จัดทำหวังเป็นอย่างยิ่งว่าปริญญาโทฉบับนี้จะให้ข้อมูลอันเป็นประโยชน์ต่อผู้ที่สนใจศึกษาเรื่องนี้ต่อไป หากมีข้อผิดพลาดประการใด ทางคณะผู้จัดทำขออภัยมา ณ ที่นี้



คณะผู้จัดทำ

## บทคัดย่อปริญาานิพนธ์

- ชื่อโครงการ : ประสิทธิผลและความปลอดภัยของยากกลุ่มสแตตินในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือด  
ระยะเฉียบพลันที่มีภาวะหัวใจห้องบนสั่นพริ้วในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
- หัวหน้าโครงการ : นางสาวสิริฉัตร แวงวงศ์ทอง 6036784033
- ผู้ร่วมโครงการ : นายทฤษฎี เก่งพิทักษ์ 6036790833  
นางสาวอนันตญา พักสังข์ 6036791433
- อาจารย์ที่ปรึกษา : อ. ภก. สิริชัย ชูสิริ, รศ.ภญ.ดร.สิริพรรณ พัฒนาฤดี, อ. ภก. บวรภัทร สุริยะปกรณ์  
และ ภญ. อภิรดี ศรีโยม
- สาขา/ภาควิชา : เกษัตริกรรมปฏิบัติ/การบริหารทางเภสัชกรรม

การวิจัยเชิงพรรณนาแบบย้อนหลังมีวัตถุประสงค์ เพื่อศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของยากกลุ่มสแตตินในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลันที่มีภาวะหัวใจห้องบนสั่นพริ้ว ดำเนินการเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลันที่มีภาวะหัวใจห้องบนสั่นพริ้วที่รับการรักษาครั้งแรกในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ในช่วงเดือนมกราคม 2557 ถึงเดือนธันวาคม 2561 จากผู้ป่วยทั้งหมดจำนวน 78 คน โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่มย่อย ได้แก่ กลุ่มที่ไม่ได้รับยาสแตติน (non-statin) 13 คน (ร้อยละ 16.7) กลุ่มที่ได้รับยาสแตตินชนิด low-to-moderate 15 คน (ร้อยละ 19.2) และกลุ่มที่ได้รับยาสแตตินชนิด high-intensity 49 คน (ร้อยละ 62.8) ผลการศึกษาพบผู้ป่วยที่มีการกลับเป็นซ้ำของโรคหลอดเลือดสมองชนิดสมองขาดเลือดจำนวน 10 คน (ร้อยละ 12.8) โดยพบในกลุ่มที่ได้รับยาสแตตินชนิด high-intensity มากที่สุด จำนวน 8 คน (ร้อยละ 10.3) และพบในกลุ่มที่ได้รับยาสแตตินชนิด low-to-moderate และกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาสแตตินอย่างละ 1 คน (ร้อยละ 1.3) โดยพบระยะเวลาในการกลับเป็นซ้ำของโรคหลอดเลือดสมองชนิดสมองขาดเลือดเฉลี่ย 478.7 วัน และจากการวิเคราะห์ทางสถิติโดยใช้ Kaplan-Meier curve พบค่าเฉลี่ยของระยะเวลาการรอดจากการกลับเป็นซ้ำของโรคหลอดเลือดสมองชนิดสมองขาดเลือดในกลุ่มที่ได้รับยาสแตตินชนิด high-intensity และกลุ่มที่ไม่ได้รับยาสแตตินชนิด high-intensity เท่ากับ 1,304.94 วัน และ 1,383.62 วัน ตามลำดับ และเมื่อทดสอบความแตกต่างทางสถิติด้วย Chi-square พบว่า ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.242$ ) นอกจากนี้พบผลการเกิดเลือดออกในสมองในผู้ป่วยจำนวน 2 คน (ร้อยละ 2.6) โดยพบในกลุ่มที่ไม่ได้รับยาสแตติน 1 คน (ร้อยละ 1.3) และกลุ่มที่ได้รับยาสแตตินชนิด high-intensity 1 คน (ร้อยละ 1.3) ดังนั้นจึงสรุปได้ว่า ยาสแตตินชนิด high-intensity ไม่สามารถช่วยลดการกลับเป็นซ้ำของโรคหลอดเลือดสมองชนิดสมองขาดเลือดในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลันที่มีลิ้มเลือดมาจากหัวใจ แต่ผลของยาสแตตินต่อการเกิดเลือดออกในสมองยังไม่ชัดเจน

คณะเภสัชศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ลายมือชื่อนิสิต

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา

สิริฉัตร แวงวงศ์ทอง



## Abstract

**Senior project title** : Effectiveness and safety of statins in acute ischemic stroke with atrial fibrillation patients in King Chulalongkorn Memorial Hospital

**Students' name** : Miss Sirichat Waewwongthong 6036784033

: Mister Harit Kengpitak 6036790833

: Miss Anantaya Faksang 6036791433

**Advisor/Co-advisor** : Sirichai Chusiri Pharm.D., BCP, Assoc. Prof. Siripan Phattanarudee Ph.D., Bovornpat Suriyapakorn Pharm.D., BCPS, and Apiradee Sriyom Pharm.D.

**Field/Department** : Pharmacy practice/ Pharmaceutical Care


This retrospective observational study aimed to evaluate effectiveness and safety of statins in acute ischemic stroke with atrial fibrillation patients. The study was conducted at King Chulalongkorn Memorial Hospital. The data were collected from medical records between January 2014 and December 2018. There were 78 patients who were included into the study and they were divided into three subgroups, including 13 patients (16.7%) in the non-statin group, 15 patients (19.2%) in the low-to-moderate intensity statin group and 49 patients (62.8%) in the high-intensity statin group. The result showed that 10 patients had ischemic stroke recurrence, and 8 patients were found in the group receiving the high-intensity statin. For group receiving the low-to-moderate intensity statin and non-statin, there was only 1 patient with ischemic stroke recurrence in each group. The average time interval of ischemic stroke recurrence is 478.7 days. From statistical analysis using by Kaplan-Meier curve, the mean survival time of ischemic stroke recurrence in the high-intensity group, and non high-intensity statin group patients are 1,304.94 days and 1,383.62 days, respectively. When tested for statistical difference with Chi-square, it was found that there was no statistically significant difference ( $p = 0.242$ ). Intracranial hemorrhage was reported in 2 patients (2.6%), one in the non-statin group and the other in the high-intensity statin group. In conclusion, high-intensity statin was unable to reduce the recurrence of ischemic strokes in cardioembolic stroke patients, but the adverse effect of statins on intracranial hemorrhage was still unclear.

Faculty of Pharmaceutical Sciences  
Chulalongkorn University

Student's signature

.....*Sirichat Waewwongthong*.....

Advisor's signature

..........

## กิตติกรรมประกาศ

ในการศึกษาโครงการปริญญาโทฉบับนี้ ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณอาจารย์ เกษัชรสิริชัย ชูสิริ อาจารย์ที่ปรึกษา, รองศาสตราจารย์ เกษัชรหญิง ดร. สิริพรรณ พัฒนาฤดี, อาจารย์ เกษัชร บวรภัทร สุริยะปกรณ์ และเกษัชรหญิง อภิรดี ศรีโยม อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม ที่กรุณาให้คำปรึกษา คำแนะนำ และช่วยตรวจสอบแก้ไขโครงการปริญญาโทฉบับนี้ให้สมบูรณ์ถูกต้อง ตลอดจนให้ความรู้และข้อคิดเห็นที่เป็นประโยชน์อย่างยิ่งต่อโครงการนี้

ขอขอบพระคุณเกษัชรและเจ้าหน้าที่ทุกคนประจำหน่วยงานเกษัชรกรรม กลุ่มงานเกษัชรกรรม ชั้น 11 ตึกภูมิสิริมังคลานุสรณ์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ที่กรุณาเตรียมสถานที่ อุปกรณ์เทคโนโลยี สารสนเทศ และให้คำปรึกษาในการเก็บรวบรวมข้อมูลผู้ป่วย

ขอขอบคุณเจ้าหน้าที่ในภาควิชาเกษัชรกรรมปฏิบัติที่กรุณาให้ความสะดวกในการทำโครงการนี้



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
CHULALONGKORN UNIVERSITY

## สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย	จ
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	ฉ
กิตติกรรมประกาศ	ช
สารบัญ	ซ
สารบัญตาราง	ฅ
สารบัญภาพ	ญ
บทที่	
1 บทนำ	1
1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา	1
1.2 วัตถุประสงค์ของการวิจัย	2
1.3 ช่องว่างความรู้	2
1.4 คำถามงานวิจัย	2
1.5 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ	3
1.6 กรอบแนวคิดงานวิจัย	3
1.7 คำสำคัญ	3
1.8 คำจำกัดความที่ใช้ในงานวิจัย	3
2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	5
2.1 ระบาดวิทยาและอุบัติการณ์ของการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง	5
2.2 ประเภทของโรคหลอดเลือดสมอง	6
2.3 คำนิยามและปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดการกลับเป็นซ้ำของโรคหลอดเลือดสมอง	7
2.4 คำนิยามของยากลุ่มสเตติน	7
2.5 แนวทางการรักษาด้วยยากลุ่มสเตตินในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง	8
3 วิธีดำเนินการวิจัย	12
3.1 รูปแบบการวิจัย	12
3.2 ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง	12





3.3 เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย	13
3.4 ขั้นตอนการวิจัย	13
3.5 การเก็บรวบรวมข้อมูล	17
3.6 การวิเคราะห์ข้อมูล	17
3.7 การพิทักษ์สิทธิของผู้ป่วย	17
4 ผลการวิเคราะห์ข้อมูล	19
4.1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย	19
4.2 ผลการวิเคราะห์ทางสถิติ	23
5 สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ	26
5.1 อภิปรายผลการวิจัย	26
5.2 สรุปผลการวิจัย	27
5.3 ข้อจำกัดและข้อเสนอแนะ	27
รายการอ้างอิง	29
ภาคผนวก	32
แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย	33



สารบัญตาราง

ตารางที่

หน้า

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยแบ่งตามความแรงของยาเสพติด

21



สารบัญรูปภาพ

รูปที่	หน้า
รูปที่ 1 กรอบแนวคิดงานวิจัย	3
รูปที่ 2 ความชุกของโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดในประเทศไทย	5
รูปที่ 3 แผนภูมิสรุปการดำเนินงานวิจัย	16
รูปที่ 4 ข้อมูลผู้ป่วยที่เข้าร่วมงานวิจัย	20
รูปที่ 5 กราฟเปรียบเทียบการรอดของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดซ้ำ	24



## บทที่ 1

### บทนำ

#### 1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

ในปัจจุบันโรคหลอดเลือดสมองเป็นสาเหตุหลักของการเสียชีวิตเป็นอันดับ 2 ของโลก โดยพบอัตราการเสียชีวิตอยู่ที่ประมาณ 5.5 ล้านคนต่อปี<sup>1</sup> ในประเทศไทยพบว่า โรคหลอดเลือดสมองเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตเป็นอันดับ 3 และยังพบอุบัติการณ์ในการเกิดโรคเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง<sup>2</sup> โดยโรคหลอดเลือดสมองสามารถแบ่งได้เป็น 2 ประเภท คือ โรคหลอดเลือดสมองชนิดสมองขาดเลือด (ischemic stroke) ซึ่งเกิดจากการอุดตันของหลอดเลือด ทำให้เลือดไปเลี้ยงสมองไม่เพียงพอ และโรคหลอดเลือดสมองชนิดเลือดออกในสมอง (hemorrhagic stroke) เกิดจากการฉีกขาดของหลอดเลือดในสมอง ทำให้มีเลือดออกภายในสมองและเยื่อหุ้มสมอง จากหลายการศึกษาพบการเกิดโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดมากกว่าชนิดเลือดออกในสมอง<sup>1</sup> โดยหนึ่งในประเภทของโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดที่มีความรุนแรง มีโอกาสกลับเป็นซ้ำ และมีอัตราการเสียชีวิตสูง ได้แก่ โรคสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลันที่มีลิ่มเลือดมาจากหัวใจ (cardioembolic stroke) ซึ่งพบประมาณร้อยละ 15 ถึง 26<sup>3</sup> โดยมีสาเหตุมาจากก้อนเลือดที่เกิดขึ้นในหัวใจไปอุดตันหลอดเลือดในสมอง<sup>4</sup>

แนวทางเวชปฏิบัติการรักษาโรคหลอดเลือดสมองโดยสมาคมหรือองค์กรการแพทย์ต่าง ๆ เช่น American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA) ปี 2564<sup>5</sup> ได้อธิบายถึงแนวทางการป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรคหลอดเลือดสมอง โดยมีคำแนะนำให้ใช้ยา atorvastatin 80 มิลลิกรัมต่อวันในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่ไม่มีโรคหลอดเลือดหัวใจและลิ่มเลือดจากหัวใจร่วมกับมีค่าระดับคอเลสเตอรอลชนิด LDL มากกว่า 100 มิลลิกรัม/เดซิลิตร (class Ia) และแนะนำให้ใช้ยากุ่มสแตตินและ/หรือยา ezetimibe โดยมีเป้าหมายของระดับคอเลสเตอรอลชนิด LDL น้อยกว่า 70 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองหรือโรคหลอดเลือดสมองชั่วคราว (Transient Ischemic Attack; TIA) ร่วมกับมีภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง (atherosclerosis) เพื่อลดความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ (class Ia) และการศึกษาในปัจจุบันพบว่า ยากลุ่มสแตตินมีประสิทธิภาพในการลดความเสี่ยงในการกลับเป็นซ้ำของโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดและอาการของโรคหัวใจและหลอดเลือด แต่ผลด้านความปลอดภัยในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองยังไม่ชัดเจน<sup>6</sup> การแนะนำให้ยาสแตตินในข้างต้นหมายถึงการใช้ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดที่มีสาเหตุมาจากภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง หรือผู้ที่มีความเสี่ยงสูงใน

การเกิดโรคหลอดเลือดสมอง ซึ่งไม่ได้ระบุเจาะจงถึงโรคสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลันที่มีลิ้มเลือดมาจากหัวใจ รวมถึงพยาธิกำเนิดที่ต่างกัน แต่ในทางปฏิบัติมีการให้สแตตินในกลุ่มผู้ป่วยดังกล่าว ส่วนหนึ่งเพราะผู้ป่วยมักมีความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดสมองร่วมด้วย และจากการศึกษาพบว่า ยาสแตตินสามารถลดการกลับเป็นซ้ำของโรคหลอดเลือดสมองได้อย่างมีนัยสำคัญ ในขณะที่บางการศึกษาให้ผลไม่ชัดเจนในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลันที่มีภาวะหัวใจห้องบนสั่นพริ้ว<sup>4,7</sup> งานวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของยากลุ่มสแตตินในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลันที่มีภาวะหัวใจห้องบนสั่นพริ้ว เพื่อเป็นข้อมูลประกอบการใช้ยาสแตตินในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลันที่มีภาวะหัวใจห้องบนสั่นพริ้วในประเทศไทย

## 1.2 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

### วัตถุประสงค์หลัก

เพื่อศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของยากลุ่มสแตตินในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลันที่มีภาวะหัวใจห้องบนสั่นพริ้วในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

### วัตถุประสงค์รอง

เพื่อศึกษาผลของยากลุ่มสแตตินต่อการเกิดเลือดออกในสมอง

## 1.3 ช่องว่างความรู้

การศึกษาในปัจจุบันพบว่า ยากลุ่มสแตตินมีประสิทธิภาพในการลดความเสี่ยงในการกลับเป็นซ้ำของโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดและอาการของโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดที่มีสาเหตุมาจากภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง หรือผู้ที่มีความเสี่ยงสูงในการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง แต่ผลด้านความปลอดภัยยังไม่ชัดเจน และผลดังกล่าวไม่ได้มีการระบุเจาะจงถึงผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลันที่มีลิ้มเลือดมาจากหัวใจ นอกจากนี้ยาสแตตินสามารถลดการกลับเป็นซ้ำของโรคหลอดเลือดสมองได้อย่างมีนัยสำคัญ แต่ในบางการศึกษายังไม่สามารถหาข้อสรุปได้อย่างชัดเจนในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลันที่มีภาวะหัวใจห้องบนสั่นพริ้ว

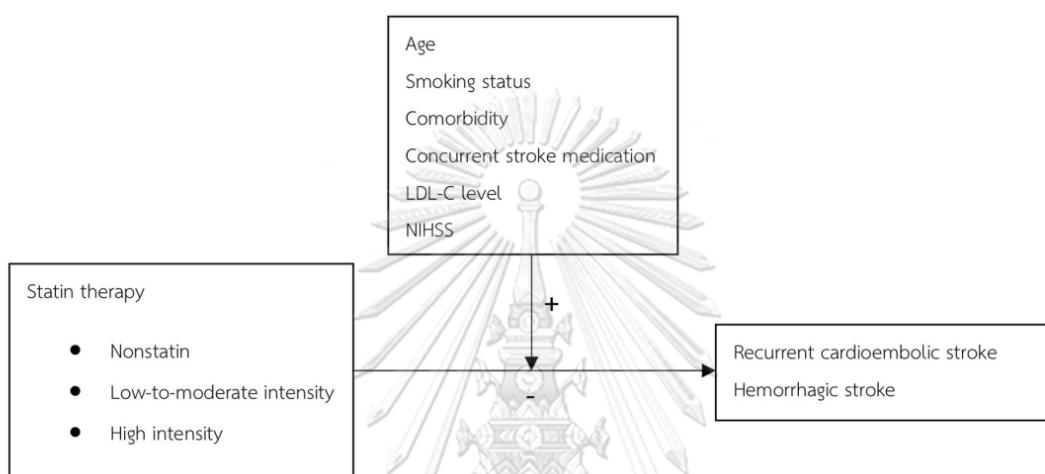
## 1.4 คำถามงานวิจัย

ยาสแตตินชนิด high-intensity สามารถลดการกลับเป็นซ้ำของโรคสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลันที่มีภาวะหัวใจสั่นพริ้วและไม่เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกในสมอง

### 1.5 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

ได้ข้อมูลประสิทธิผลและความปลอดภัยประกอบการใช้ยาสแตตินชนิด high-intensity เพื่อนำไปใช้ในการรักษาผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลันที่มีภาวะหัวใจห้องบนสั่นพริ้วให้แก่บุคลากรทางการแพทย์ในประเทศไทย

### 1.6 กรอบแนวคิดงานวิจัย



รูปที่ 1 กรอบแนวคิดงานวิจัย

### 1.7 คำสำคัญ

cardioembolic stroke, high-intensity statin, recurrent stroke, atrial fibrillation, acute ischemic stroke, intracranial hemorrhage

### 1.8 คำจำกัดความที่ใช้ในงานวิจัย

**high-intensity statin** หมายถึง ชนิดของขนาดต่อวันของยากลุ่มสแตตินที่คาดว่าจะลดระดับคอเลสเตอรอลชนิด LDL ลงไปมากกว่าร้อยละ 50 จากค่าเริ่มต้น ได้แก่ Atorvastatin 40 - 80 มิลลิกรัม และ Rosuvastatin 20 - 40 มิลลิกรัม

**moderate-intensity statin** หมายถึง ชนิดของขนาดต่อวันของยากลุ่มสแตตินที่คาดว่าจะลดระดับคอเลสเตอรอลชนิด LDL ลงไปร้อยละ 30 ถึง 49 จากค่าเริ่มต้น ได้แก่ Atorvastatin 10 - 20 มิลลิกรัม, Rosuvastatin 5 - 20 มิลลิกรัม, Simvastatin 20 - 40 มิลลิกรัม, Pravastatin 40 - 80 มิลลิกรัม, Fluvastatin 80 มิลลิกรัม และ Pitavastatin 2 - 4 มิลลิกรัม

**low-intensity statin** หมายถึง ชนิดของขนาดต่อวันของยากลุ่มสแตตินที่คาดว่าจะลดระดับคอเลสเตอรอลชนิด LDL ลงไปน้อยกว่าร้อยละ 30 จากค่าเริ่มต้น ได้แก่ Simvastatin 10 มิลลิกรัม, Pravastatin 10 - 20 มิลลิกรัม, Fluvastatin 20 - 40 มิลลิกรัม และ Pitavastatin 1 มิลลิกรัม

**recurrent stroke** หมายถึง โรคหลอดเลือดสมองที่มีหลักฐานทางคลินิกแสดงให้เห็นถึงความผิดปกติของระบบประสาทที่เกิดขึ้นอย่างเฉียบพลัน ณ ช่วงเวลาใด ๆ หลังจากที่เกิดโรคหลอดเลือดสมองขึ้นครั้งแรกภายในระยะเวลา 4 ปี

**acute ischemic stroke** หมายถึง โรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดที่เกิดจากการอุดตันของหลอดเลือดอย่างเฉียบพลัน ส่งผลให้มีเลือดไหลเวียนไปเลี้ยงที่สมองไม่เพียงพอ

**cardioembolic stroke** หมายถึง โรคหลอดเลือดสมองชนิดสมองขาดเลือดที่เกิดจากลิ่มเลือดบริเวณนอกสมองโดยเฉพาะหัวใจไปอุดตันหลอดเลือดในสมอง

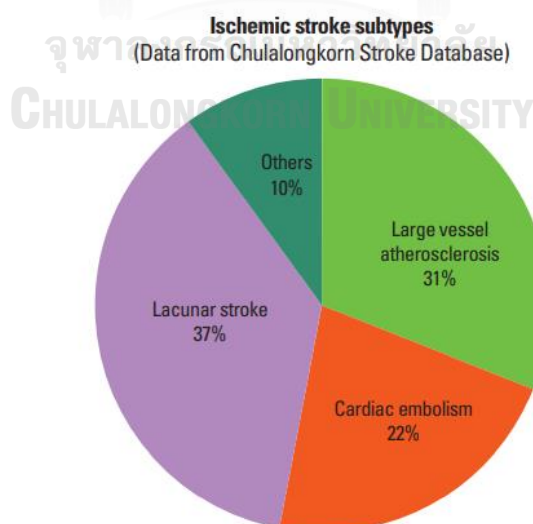
**hemorrhagic transformation** หมายถึง การเกิดเลือดออกในสมองในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือด ซึ่งเป็นภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นหลังจากได้รับยาละลายลิ่มเลือด แบ่งออกเป็น 2 ประเภท ได้แก่ hemorrhagic infarction (HI) และ parenchymal hematoma (PH)

## บทที่ 2

### เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

#### 2.1 ระบาดวิทยาและอุบัติการณ์ของการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง

ในปัจจุบันโรคหลอดเลือดสมองเป็นสาเหตุหลักของการเสียชีวิตเป็นอันดับ 2 ของโลก โดยพบอัตราการเสียชีวิตอยู่ที่ประมาณ 5.5 ล้านคนต่อปี<sup>1</sup> และเป็นสาเหตุการตายอันดับที่ 3 รองจากโรคหัวใจและมะเร็ง ในประเทศสหรัฐอเมริกาพบการเกิดโรคหลอดเลือดสมองทุก 40 วินาที และพบการเกิดโรคใหม่และการกลับเป็นซ้ำของโรคหลอดเลือดสมองประมาณ 780,000 คนต่อปี โรคหลอดเลือดสมองยังเป็นปัญหาสำคัญของประเทศในแถบเอเชีย เนื่องจากมากกว่า 1 ใน 2 ของประชากรโลกอาศัยอยู่ในทวีปเอเชีย ซึ่งพบอุบัติการณ์การเกิดโรคหลอดเลือดสมองร้อยละ 70 และพบการเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดสมองร้อยละ 87<sup>10</sup> ในประเทศไทยพบโรคหลอดเลือดสมองเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตเป็นอันดับ 3 ในประชากรไทย โดยเป็นสาเหตุการเสียชีวิตอันดับ 1 ในเพศหญิง และอันดับ 3 ในเพศชาย โรคหลอดเลือดสมองมีความชุก 201 คน ต่อจำนวนประชากร 100,000 คน หมายความว่าประชากรไทยจะเกิดโรคหลอดเลือดสมอง 1 คนในทุก ๆ 3 นาที<sup>2</sup> และยังพบอุบัติการณ์ในการเกิดโรคเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง จากการศึกษาระบาดวิทยาของโรคหลอดเลือดสมองในประเทศไทยพบข้อมูลความชุกของโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดในแต่ละประเภท ได้แก่ Lacunar stroke ร้อยละ 37, Large vessel atherosclerosis ร้อยละ 31, Cardiac embolism ร้อยละ 22 และอื่น ๆ ร้อยละ 10<sup>11</sup>



รูปที่ 2 ความชุกของโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดในประเทศไทย<sup>11</sup>



## 2.2 ประเภทของโรคหลอดเลือดสมอง

โรคหลอดเลือดสมองสามารถแบ่งได้เป็น 2 ประเภท คือ โรคหลอดเลือดสมองชนิดสมองขาดเลือด (ischemic stroke) และโรคหลอดเลือดสมองชนิดเลือดออกในสมอง (hemorrhagic stroke) โดยพบอุบัติการณ์ทั่วโลกของโรคหลอดเลือดสมองชนิดสมองขาดเลือดมากกว่าโรคหลอดเลือดสมองชนิดเลือดออกในสมอง<sup>1</sup> ซึ่งโรคหลอดเลือดสมองชนิดเลือดออกในสมองมีอุบัติการณ์การเกิดน้อยกว่า แต่มีแนวโน้มในการเสียชีวิตมากกว่า โดยพบอัตราการเสียชีวิตเฉลี่ยใน 30 วัน (average 30-day case fatality) ของโรคหลอดเลือดสมองชนิดสมองขาดเลือดย้อยละ 22.9 ในขณะที่โรคหลอดเลือดสมองชนิดเลือดออกในสมองพบร้อยละ 37.6<sup>12</sup>

โรคหลอดเลือดสมองชนิดเลือดออกในสมอง มีสาเหตุจากการฉีกขาดของหลอดเลือดในสมอง ทำให้มีเลือดออกภายในสมองและเยื่อหุ้มสมอง ในขณะที่โรคหลอดเลือดสมองชนิดสมองขาดเลือด มีสาเหตุมาจากการอุดตันของหลอดเลือด ทำให้เลือดไปเลี้ยงสมองไม่เพียงพอ โดยหนึ่งในประเภทของโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดที่มีความรุนแรง มีโอกาสกลับเป็นซ้ำ และมีอัตราการเสียชีวิตสูง ได้แก่ โรคสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลันที่มีลิ่มเลือดมาจากหัวใจ ซึ่งพบประมาณร้อยละ 15 ถึง 26<sup>3</sup> ของโรคหลอดเลือดสมองชนิดสมองขาดเลือด

โรคสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลันที่มีลิ่มเลือดมาจากหัวใจ เกิดจากลิ่มเลือดที่เกิดขึ้นภายนอกสมองโดยเฉพาะหัวใจไปอุดตันหลอดเลือดในสมอง โดยลิ่มเลือดที่เกิดขึ้นเป็นผลมาจากโครงสร้างหรือการทำงานของหัวใจผิดปกติ เช่น ภาวะหัวใจห้องบนสั่นพริ้ว (atrial fibrillation) และโรคลิ้นหัวใจ (valvular heart disease) และมีพยาธิสรีรวิทยาผ่าน 3 กลไก โดยกลไกแรกเกิดจากเลือดที่ตกค้างอยู่ในห้องหัวใจด้านซ้ายส่งผลให้เกิดเป็นลิ่มเลือดขึ้น กลไกที่สองเกิดจากการทำงานของลิ้นหัวใจที่ผิดปกติ เช่น calcific degeneration และอีกกลไกเกิดจากการรั่วของผนังกันหัวใจห้องบน (foramen ovale) ทำให้มีลิ่มเลือดที่สร้างขึ้นในหลอดเลือดดำไหลเข้าสู่หลอดเลือดแดง<sup>4,13</sup>

โรคสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลันที่มีลิ่มเลือดมาจากหัวใจ มีสาเหตุหลักมาจากภาวะหัวใจห้องบนสั่นพริ้ว ซึ่งเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคดังกล่าวขึ้น 3 ถึง 5 เท่า นอกจากนี้ยังพบปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ เช่น ภาวะหัวใจล้มเหลวขณะหัวใจบีบตัว (systolic heart failure) ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (recent myocardial infarction), ภาวะผนังกันหัวใจห้องบนรั่ว (patent foramen ovale), ผู้ป่วยที่ใส่ลิ้นหัวใจเทียม (prosthetic heart valves), เยื่อหุ้มหัวใจอักเสบจากการติดเชื้อ (infective endocarditis)

และสาเหตุอื่น ๆ ที่พบได้น้อย เช่น การเกิดเนื้องอกที่ลิ้นหัวใจ (papillary fibroelastoma), เนื้องอกที่หัวใจห้องบน (myxoma) และการสะสมของแคลเซียมบริเวณลิ้นหัวใจไมตรัล (mitral calcification)<sup>14</sup>

### 2.3 คำนิยามและปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดการกลับเป็นซ้ำของโรคหลอดเลือดสมอง

การกลับเป็นซ้ำของโรคหลอดเลือดสมองเป็นภาวะของโรคหลอดเลือดสมองที่มีหลักฐานทางคลินิกแสดงให้เห็นถึงความผิดปกติของระบบประสาทที่เกิดขึ้นอย่างเฉียบพลัน ณ ช่วงเวลาใด ๆ หลังจากที่เคยเกิดโรคหลอดเลือดสมองขึ้นในครั้งแรกภายในระยะเวลา 4 ปี โดยปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดการกลับเป็นซ้ำของโรคหลอดเลือดสมองพบว่า มีความแตกต่างกันในแต่ละช่วงอายุ ซึ่งในผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 65 ปีมีปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดการกลับเป็นซ้ำของโรคหลอดเลือดสมอง ได้แก่ โรคความดันโลหิตสูง โรคหลอดเลือดหัวใจ และผู้ที่มีประวัติเป็นโรคหลอดเลือดสมองหรือมีภาวะสมองขาดเลือดชั่วคราว ในขณะที่ผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป มีปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดการกลับเป็นซ้ำ ได้แก่ โรคเบาหวาน โรคหลอดเลือดหัวใจ ผู้ที่มีประวัติกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด และโรคหลอดเลือดสมองหรือมีภาวะสมองขาดเลือดชั่วคราว<sup>8</sup>

### 2.4 คำนิยามของยากกลุ่มสแตติน

ยากกลุ่มสแตตินเป็นกลุ่มยาลดระดับไขมันในเลือด ซึ่งออกฤทธิ์โดยไปยับยั้งการสังเคราะห์คอเลสเตอรอลและกระตุ้นการสร้าง LDL - binding receptors ขึ้นในตับ ส่งผลให้มีระดับของคอเลสเตอรอลชนิด LDL ในกระแสเลือดลดลง โดยยากกลุ่มสแตตินสามารถลดโอกาสในการเกิดโรคหลอดเลือดสมองชนิดสมองขาดเลือดผ่านหลายกลไก ได้แก่ การลดระดับคอเลสเตอรอลชนิด LDL โดยไปยับยั้งเอนไซม์ hydroxymethylglutaryl - coenzymeA (HMG-CoA) reductase และผลที่เป็น pleiotropic effects โดยเพิ่มการทำงานของเซลล์บุผนังหลอดเลือด (endothelial function) ลดโอกาสการเกิดลิ่มเลือด (thrombogenesis) ลดการสร้างสารอนุมูลอิสระ (reactive oxygen species) และเพิ่มการสร้างหลอดเลือดใหม่ (angiogenesis)<sup>15,16</sup> ดังนั้น แนวทางการรักษาของ American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA) ปี 2564<sup>5</sup> จึงแนะนำให้ใช้ยากกลุ่มสแตตินเพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรคหลอดเลือดสมองชนิดสมองขาดเลือด

### 2.5 แนวทางการรักษาด้วยยากกลุ่มสแตตินในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง

การศึกษาของ Vitturi และ Gagliardi<sup>17</sup> ได้ทำการศึกษาประสิทธิผลของการใช้ยากกลุ่มสแตตินในการลดอัตราการกลับเป็นซ้ำของโรคหลอดเลือดสมองในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดที่มีลิ้มเลือดมาจากหัวใจที่มีอายุ 18 ปีขึ้นไป และเกิดอาการของโรคสมองขาดเลือดที่มีลิ้มเลือดมาจากหัวใจขึ้นเป็นครั้งแรกภายใน

ระยะเวลา 24 ชั่วโมง โดยผู้ป่วยไม่ได้รับประทานยาลดระดับไขมันในเลือดอื่น ๆ นอกเหนือจากที่ให้ในการศึกษา โดยผู้ป่วยจำนวน 91 คนจะถูกแบ่งออกเป็น 4 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ได้รับยา simvastatin 20 มิลลิกรัมต่อวัน, กลุ่มที่ได้รับยา simvastatin 40 มิลลิกรัมต่อวัน, กลุ่มที่ได้รับยาสแตตินชนิด high-intensity ได้แก่ ผู้ที่ได้รับยา atorvastatin 40 มิลลิกรัมต่อวัน หรือยา rosuvastatin 10 มิลลิกรัมต่อวัน และกลุ่มที่ไม่ได้รับยาสแตติน จากนั้นติดตามอัตราการกลับเป็นซ้ำของโรคหลอดเลือดสมอง และความสามารถในการทำงานของร่างกาย (functional outcome) ของผู้ป่วยเป็นระยะเวลา 2 ปี ผลการศึกษา พบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา simvastatin 40 มิลลิกรัมต่อวัน สามารถลดอัตราการกลับเป็นซ้ำของโรคหลอดเลือดสมองภายในระยะเวลา 2 ปี ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Odd Ratio = 0.28, 0.10 – 0.80; p = 0.02) ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยาสแตตินชนิด high-intensity ไม่สามารถลดอัตราการกลับเป็นซ้ำของโรคหลอดเลือดสมองภายในระยะเวลา 2 ปี ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อาจเนื่องด้วยข้อจำกัดในด้านของจำนวนผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยาสแตตินชนิด high-intensity ในการศึกษาดังกล่าวยังไม่เพียงพอ และผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดที่มีลิ้มเลือดมาจากหัวใจ ต้องได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดร่วมด้วย อีกทั้งยังมีผลของบางการศึกษารายงานว่า ยาสแตตินสามารถเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกในสมอง ทำให้ประสิทธิผลของยาสแตตินในการลดอัตราการกลับเป็นซ้ำของโรคหลอดเลือดสมองไม่ชัดเจน

การศึกษาของ Choi JY และคณะ<sup>18</sup> ได้ทำการศึกษาถึงประสิทธิผลของยาในกลุ่มสแตตินเพื่อลดอัตราการเสียชีวิต และลดโอกาสการกลับเป็นซ้ำของโรคหลอดเลือดสมองในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดที่มีลิ้มเลือดมาจากหัวใจ โดยทำการศึกษาในผู้ป่วยที่เคยเกิดโรคสมองขาดเลือดที่มีลิ้มเลือดมาจากหัวใจมาก่อนหน้า จำนวน 535 คน โดยแบ่งผู้ป่วยเป็นกลุ่มที่ได้รับยาสแตติน (ชนิด high-intensity หรือ low-intensity) และกลุ่มที่ไม่ได้รับยาสแตติน (no statin) โดยมีค่าเฉลี่ยของเวลาในการตรวจติดตามอยู่ที่ประมาณ 22 เดือน ผลการศึกษา พบว่า ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาสแตติน (ชนิด high-intensity หรือ low-intensity) ลดอัตราการกลับเป็นซ้ำของโรคหลอดเลือดสมองไม่แตกต่างกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยาสแตติน (Low-intensity statin/no statin ค่า Hazard Ratio 0.988 (0.503 – 1.939) p = 0.972; High-intensity statin/no statin ค่า Hazard Ratio 0.577 (0.252 – 1.321) p = 0.193) แต่สามารถลดอัตราการเสียชีวิตได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่ได้รับยาสแตติน (Low-intensity statin/no statin ค่า Hazard Ratio 0.336 (0.132 – 0.859) p = 0.023; High-intensity statin/no statin ค่า Hazard Ratio 0.137 (0.033 – 0.570) p = 0.006) แต่เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับ

ยาสแตตินชนิด high-intensity และ low-intensity พบว่า ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ค่า Hazard Ratio 0.408 (0.079 – 2.101)  $p = 0.283$ )

การศึกษาของ Park HK และคณะ<sup>3</sup> ทำการศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 2,888 คน เพื่อศึกษา ประสิทธิภาพของยากกลุ่มสแตตินในการป้องกันการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดที่รุนแรง ได้แก่ การกลับ เป็นซ้ำของโรคหลอดเลือดสมอง โรคกล้ามเนื้อหัวใจตาย และการตายของหลอดเลือด รวมถึงการเสียชีวิต (all - cause death) และภาวะเลือดออกในสมอง (symptomatic hemorrhagic transformation) ระหว่างที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล ในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลันที่มีลิ้มเลือดมาจาก หัวใจที่ไม่มีข้อบ่งใช้ในการใช้ยากกลุ่มสแตตินอย่างชัดเจน โดยแบ่งผู้ป่วยเป็นกลุ่มที่ได้รับยาสแตติน และกลุ่ม ที่ไม่ได้รับยาสแตติน และมีค่าเฉลี่ยของระยะเวลาในการตรวจติดตามอยู่ที่ประมาณ 1 ปี ผลการศึกษา พบว่า กลุ่มที่ได้รับยาสแตติน สามารถลดการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดที่รุนแรงโดยรวมได้อย่างมี นัยสำคัญทางสถิติ (HR 0.39 [95% CI 0.31–0.48],  $p < 0.001$ ) แต่เมื่อแยกดูผลการรักษาในแต่ละสาเหตุ พบว่า กลุ่มที่ได้รับยาสแตติน สามารถลดการตายของหลอดเลือด และการเสียชีวิตได้อย่างมีนัยสำคัญทาง สถิติ แต่ไม่สามารถลดอัตราการกลับเป็นซ้ำของโรคหลอดเลือดสมองได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (0.81 [95% CI 0.57 – 1.16],  $p = 0.252$ ) อีกทั้งกลุ่มที่ได้รับยาสแตติน ไม่ได้เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะ เลือดออกในสมอง เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยาสแตติน (0.62 [95% CI 0.32 – 1.21])

การศึกษา SPARCL trial<sup>19</sup> ได้ทำการศึกษาผลของการใช้ยา atorvastatin ขนาดสูง ในการลด ความเสี่ยงการกลับเป็นซ้ำของโรคหลอดเลือดสมองในผู้ที่มีอายุ 18 ขึ้นไป ซึ่งเคยเกิดภาวะของโรคหลอดเลือด สมองชนิดสมองขาดเลือด โรคหลอดเลือดสมองชนิดเลือดออกในสมองซึ่งมีความเสี่ยงในการเกิดโรค หลอดเลือดสมองชนิดสมองขาดเลือดหรือโรคหลอดเลือดหัวใจ (coronary heart disease) หรือผู้ที่เคยมี ภาวะสมองขาดเลือดชั่วคราว ในช่วง 6 เดือนก่อนเข้าร่วมการศึกษา โดยมีระยะเวลาในการติดตามเฉลี่ย 4.9 ปี ในการศึกษานี้ได้มีการคัดผู้ที่มีภาวะหัวใจห้องบนสั่นพริ้ว ภาวะอุดตันของหลอดเลือดซึ่งมี แหล่งกำเนิดมาจากหัวใจ และภาวะเลือดออกในเยื่อหุ้มสมอง (subarachnoid hemorrhage) ออกจาก การศึกษา โดยมีจำนวนของผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 4,731 คน ซึ่งได้รับการสุ่มและแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ได้รับยาสแตตินชนิด high-intensity คือ atorvastatin 80 มิลลิกรัมต่อวัน และกลุ่มที่ ได้รับยาหลอก (placebo) เพื่อติดตามการกลับเป็นซ้ำของโรคหลอดเลือดสมองหลังจากเข้าร่วมการศึกษา เป็นระยะเวลา 4.4 – 6 ปี จากผลการศึกษาพบว่า กลุ่มที่ได้รับยา atorvastatin 80 มิลลิกรัมต่อวันเกิด

โรคหลอดเลือดสมองน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (adjusted HR 0.84; 95% CI 0.71 – 0.99; P = 0.03) จากการทำ post hoc analysis พบว่า มีผู้ป่วยในกลุ่ม atorvastatin เกิดโรคหลอดเลือดสมองชนิดสมองขาดเลือดน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก (adjusted HR 0.78; 95% CI 0.66 – 0.94) ในขณะที่เกิดโรคหลอดเลือดสมองชนิดเลือดออกในสมองมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก (adjusted HR 1.66; 95% CI 1.08 – 2.55) แต่เนื่องจากมีผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดออกในสมองเข้าร่วมการศึกษาน้อย จึงทำให้ยังไม่ได้ข้อสรุปที่ชัดเจนเกี่ยวกับประโยชน์ทางการรักษาและความเสี่ยงของการเกิดเลือดออกในสมองซ้ำ ในขณะที่การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์ห้ภูมิานได้ทำการศึกษาผลของยากกลุ่มสแตตินและความเสี่ยงการเกิดเลือดออกในสมองจากการใช้ยากกลุ่มสแตติน โดยพบว่ายากกลุ่มสแตตินมีประโยชน์ในการลดการกลับเป็นซ้ำของโรคหลอดเลือดสมองอย่างชัดเจนและไม่เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดเลือดออกในสมอง<sup>20</sup>

การศึกษาของ Choi Kang-Ho และคณะ<sup>7</sup> ได้ทำการศึกษาผลของยาสแตติน ในการลดความเสี่ยงของการเกิด net adverse clinical and cerebral events (NACCE) ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองชนิดสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลัน และภาวะหัวใจห้องบนสั่นพริ้ว ดำเนินการเก็บรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยที่มีอายุ 20 ปีขึ้นไปในสาธารณรัฐเกาหลีใต้ จำนวน 2,153 คน และแบ่งผู้เข้าร่วมการศึกษออกเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ได้รับยาสแตตินชนิด high-intensity, กลุ่มที่ได้รับยาสแตตินชนิด low- to moderate-intensity และกลุ่มที่ไม่ได้รับยาสแตติน แล้วติดตามการเกิด NACCE ได้แก่ การเสียชีวิต การเกิดภาวะของโรคหลอดเลือดสมอง ภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน (acute coronary syndrome) และการเกิดภาวะเลือดออก (major bleeding) เป็นระยะเวลา 3 ปี จากผลการศึกษาพบว่า กลุ่มที่ได้รับยาสแตตินชนิด high-intensity และชนิด low- to moderate-intensity สามารถลดความเสี่ยงในการเกิด NACCE ได้มากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยาสแตติน โดยมี adjusted HR เป็น 0.51 (95% CI 0.40 – 0.66; P<0.001) และ 0.64 (95% CI 0.52 – 0.78; P<0.001) ตามลำดับ แต่ผลลดการกลับเป็นซ้ำของโรคหลอดเลือดสมองไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่ผลในการลดการเกิดภาวะเลือดออกพบว่ามี ความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในกลุ่มที่ได้รับยาสแตตินชนิด low- to moderate-intensity (adjusted HR 0.27; 95% CI 0.11 – 0.69; P = 0.006) เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาสแตติน พบว่ากลุ่มที่ได้รับยาสแตตินชนิด high-intensity สามารถลดความเสี่ยงในการเกิด NACCE ได้มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาสแตตินชนิด low- to moderate-intensity (adjusted HR 0.76; 95% CI 0.59 – 0.96; P = 0.025) แต่ผลในการลดการกลับเป็นซ้ำของโรคหลอดเลือดสมองและการเกิดภาวะเลือดออกไม่มีความแตกต่าง

ระหว่างทั้งสองกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ในการศึกษายังพบว่ากลุ่มที่ได้รับยาแอสเตติน ไม่มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกทั้งภายนอก (major extracranial bleeding) และภายในสมอง (intracerebral hemorrhage) ที่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และพบว่ากลุ่มที่ได้รับยาแอสเตติน มีภาวะเลือดออกเกิดขึ้นน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยาแอสเตติน

จากการทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง พบว่า มีการศึกษาการใช้ยากุ่มสแตตินในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดที่มีลิ้มเลือดมาจากหัวใจ แต่ผลการศึกษาในด้านประสิทธิผลและความปลอดภัยยังไม่ชัดเจน โดยจากแนวทางการรักษาเพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรคสมองขาดเลือดของ American Heart Association/American Stroke Association ปี 2564<sup>5</sup> แนะนำให้ใช้ยากุ่มสแตตินชนิด high-intensity ได้แก่ atorvastatin 80 มิลลิกรัมต่อวันในผู้ที่มีภาวะของโรคสมองขาดเลือด แต่ไม่มีภาวะของโรคหลอดเลือดหัวใจ และภาวะการอุดตันของหลอดเลือดที่มีแหล่งกำเนิดมาจากหัวใจ รวมทั้งมีระดับคอเลสเตอรอลชนิด LDL ในเลือดมากกว่า 100 มิลลิกรัม/เดซิลิตร เพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรคหลอดเลือดสมอง (class IA) โดยจากคำแนะนำดังกล่าว พบว่า เป็นผลมาจากการศึกษาของ SPARCL trial ที่มีการคัดผู้ที่มีภาวะหัวใจห้องบนสั่นพริ้ว และภาวะอุดตันของหลอดเลือดซึ่งมีแหล่งกำเนิดมาจากหัวใจออกจากการศึกษา จึงทำให้ประสิทธิผลของการใช้ยาแอสเตตินในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลันที่มีภาวะหัวใจห้องบนสั่นพริ้วยังไม่ชัดเจน<sup>7</sup> ดังนั้น งานวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของยากุ่มสแตตินในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลันที่มีภาวะหัวใจห้องบนสั่นพริ้ว เพื่อเป็นข้อมูลประกอบการใช้ยากุ่มสแตตินในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลันที่มีภาวะหัวใจห้องบนสั่นพริ้วในประเทศไทย

## บทที่ 3

### วิธีดำเนินการวิจัย

#### 3.1 รูปแบบการวิจัย (Research Design)

เป็นรูปแบบการศึกษาวิจัยแบบ retrospective observational study โดยเก็บข้อมูลย้อนหลังจากแฟ้มเวชระเบียนของผู้ป่วยในและผู้ป่วยนอกโรคสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลันที่มีภาวะหัวใจห้องบนสั่นพรี้วที่เข้ารับการรักษาครั้งแรกในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ในเดือนมกราคม พ.ศ. 2557 ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2561

#### 3.2 ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

##### เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการวิจัย (Inclusion criteria)

1. ผู้ป่วยมีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป
2. ผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจห้องบนสั่นพรี้ว
3. ผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล และได้รับการวินิจฉัยโรคสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลัน

##### เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครออกจากโครงการวิจัย (Exclusion criteria)

1. ผู้ป่วยที่เสียชีวิตขณะรับการรักษาตัวในโรงพยาบาลครั้งแรก
2. ผู้ป่วยที่ได้รับยาสแตตินก่อนได้รับการวินิจฉัยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลัน
3. ผู้ป่วยที่จำเป็นต้องได้รับยาสแตตินในข้อบ่งชี้อื่น นอกเหนือจากโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลัน
4. ผู้ป่วยที่มีการติดตามการรักษาต่อเนื่องไม่ถึง 2 ปี

##### ประชากร (Population)

ผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลันที่มีภาวะหัวใจห้องบนสั่นพรี้วที่เข้ารับการรักษาเป็นครั้งแรกในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

##### ประชากรเป้าหมาย (Target Population)

ผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลันที่มีภาวะหัวใจห้องบนสั่นพรี้วที่เข้ารับการรักษาครั้งแรกในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ในช่วงเดือนมกราคม พ.ศ. 2557 ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2561

การคำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่าง<sup>21</sup>

$$d = \frac{4(z_{\alpha} + z_{\beta})^2}{\theta^2}$$

โดย  $d$  = จำนวนผลลัพธ์สุดท้ายตลอดการศึกษา

$$\frac{z_{\alpha}}{2} \text{ at } 95\% = 1.96$$

$$z_{\beta} \text{ at } 80\% = 0.84$$

$\theta$  = log-hazard ratio

จากการศึกษาที่ผ่านมาของ Jeong-Yoon Choi และคณะ<sup>18</sup> คำนวณ effect size ของกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาในกลุ่มสแตตินดังนี้

$$\log (29/295 \div 19/240)^2 = 0.0939$$

ดังนั้น เมื่อแทนค่าในสมการทั้งหมดจะได้จำนวนตัวอย่างประมาณ 334 คน

### 3.3 เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

1. แบบบันทึกข้อมูลเวชระเบียนผู้ป่วย
2. โปรแกรม IBM SPSS version 22.0 และโปรแกรม SAS version 9.4

### 3.4 ขั้นตอนการวิจัย

ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย แบ่งออกเป็น 4 ขั้นตอน ดังนี้

1. การวางแผนและเตรียมการก่อนดำเนินงาน
2. การดำเนินงานวิจัย
3. การวิเคราะห์ข้อมูล
4. อภิปรายและสรุปผลการวิจัย

**ขั้นตอนที่ 1 การวางแผนและเตรียมการก่อนดำเนินงาน**

1. ทบทวนเอกสารและวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องในประเด็นดังต่อไปนี้
  - 1.1 ระบาดวิทยาและอุบัติการณ์ของการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง
  - 1.2 ประเภทของโรคหลอดเลือดสมอง
  - 1.3 พยาธิสรีรวิทยาของการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง
  - 1.4 แนวทางการรักษาด้วยยากกลุ่มสแตตินในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง



## 2. เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

2.1 แบบบันทึกข้อมูลเวชระเบียนผู้ป่วย

2.2 โปรแกรม IBM SPSS version 22.0 และโปรแกรม SAS version 9.4

## ขั้นตอนที่ 2 การดำเนินงานวิจัย

1. เขียนโครงร่างปฏิญานิพนธ์

2. เสนอโครงร่างปฏิญานิพนธ์ต่อคณะกรรมการพิจารณาโครงร่างปฏิญานิพนธ์ เพื่อขออนุมัติ

ในการทำปฏิญานิพนธ์

3. แก้ไขโครงร่างปฏิญานิพนธ์ตามที่คณะกรรมการฯแนะนำและส่งโครงร่างปฏิญานิพนธ์ฉบับแก้ไขให้คณะกรรมการฯพิจารณา

4. เสนอโครงร่างการวิจัยต่อคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เพื่อขอรับการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย

5. ค้นหา Admission Number (AN) และ Hospital Number (HN) ของผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติครบตามเกณฑ์การคัดเลือกผู้เข้าร่วมการวิจัยจากเวชระเบียนผู้ป่วยในและผู้ป่วยนอกโดยใช้ข้อมูล ICD - 10 ที่ระบุเป็น acute ischemic stroke และ atrial fibrillation

6. เก็บรวบรวมข้อมูล

6.1 ข้อมูลทั่วไป ได้แก่ อายุ เพศ สัญญาณชีพ โรคประจำตัว ประวัติการใช้ยาเดิม

6.2 ข้อมูลเกี่ยวกับโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน ได้แก่ อาการความผิดปกติทางระบบประสาท ความรุนแรงของโรค (NIHSS และ modified Rankin Scale; mRS) และระยะเวลาที่ผู้ป่วยมาถึงโรงพยาบาลจนได้รับยาละลายลิ่มเลือด (door-to-needle time)

6.3 ข้อมูลเกี่ยวกับผลการรักษาระหว่างการใช้ยา เช่น ระยะเวลาของการกลับเป็นซ้ำของโรคสมองขาดเลือด การเกิดเลือดออกในสมอง

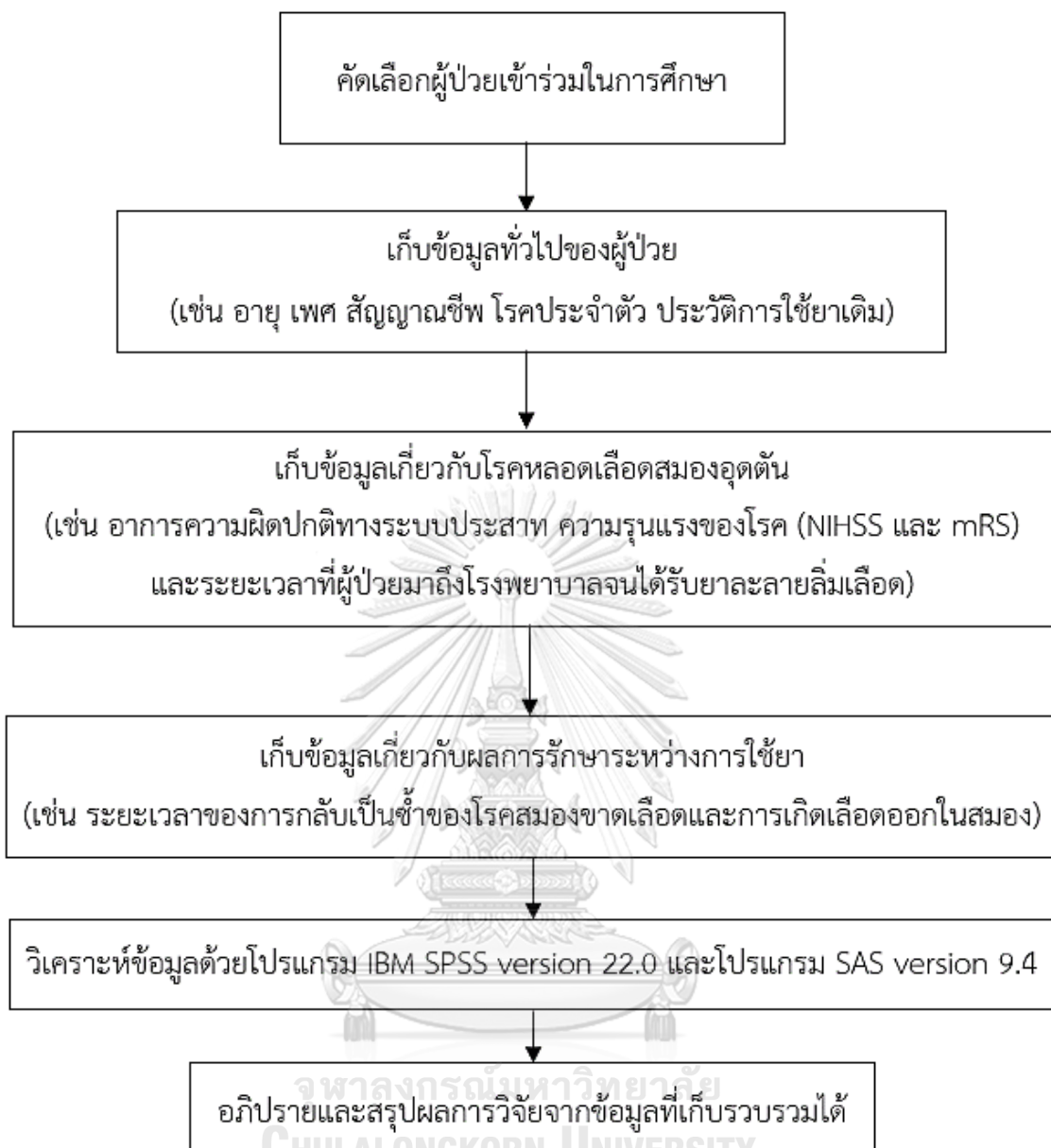
### ขั้นตอนที่ 3 การวิเคราะห์ข้อมูล

การวิเคราะห์ผลหรือสถิติที่เลือกใช้ในการคำนวณวิเคราะห์ข้อมูลด้วยโปรแกรม IBM SPSS version 22.0 และโปรแกรม SAS version 9.4 โดยกำหนดระดับความเชื่อมั่น  $p$ -value  $< 0.05$

- วิเคราะห์โดยใช้สถิติเชิงพรรณนา (descriptive statistics) เช่น จำนวน ร้อยละ ค่าเฉลี่ย มัธยฐาน ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ช่วงข้อมูล
- ลักษณะการแจกแจงของข้อมูล วิเคราะห์โดยใช้การทดสอบ Kolmogorov-Smirnov และ Shapiro-Wilk
- การวิเคราะห์ระยะปลอดเหตุการณ์ วิเคราะห์โดยใช้การทดสอบ Kaplan-Meier, log rank และ Cox proportional hazard regression

### ขั้นตอนที่ 4 อภิปรายและสรุปผลการวิจัย

อภิปรายและสรุปผลการวิจัยจากข้อมูลที่เก็บรวบรวมได้ รวมทั้งวิเคราะห์ถึงข้อจำกัดที่พบในระหว่างดำเนินการวิจัย แล้วสรุปเป็นข้อเสนอแนะเพื่อเป็นแนวทางในการดำเนินการศึกษาวิจัยต่อไป



รูปที่ 3 แผนภูมิสรุปการดำเนินงานวิจัย

### 3.5 การเก็บรวบรวมข้อมูล

ดำเนินการเก็บรวบรวมข้อมูลในประเด็นต่าง ๆ ดังนี้

1. ข้อมูลทั่วไป ได้แก่ อายุ เพศ BMI น้ำหนักตัว ส่วนสูง สัญญาณชีพ โรคประจำตัว ประวัติการใช้ยาเดิม
2. ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยขณะที่ได้รับการรักษาที่โรงพยาบาล ได้แก่ ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ผลจากการทำ CT scan หรือ EKG เป็นต้น
3. ข้อมูลเกี่ยวกับโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน ได้แก่ อาการความผิดปกติทางระบบประสาท ความรุนแรงของโรค (NIHSS และ modified Rankin Scale; mRS) ทั้งก่อนและหลังเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล ประวัติการได้รับยา alteplase หรือประวัติการทำ mechanical thrombectomy รายการยากลับบ้าน และภาวะแทรกซ้อนจากการรักษา เช่น ติดเชื้อในทางเดินหายใจ การเกิดเลือดออกในสมอง
4. ข้อมูลเกี่ยวกับผลการรักษาในระหว่างใช้ยาของผู้ป่วยนอก เช่น ระยะเวลาของการกลับเป็นซ้ำของโรคสมองขาดเลือด รายการยาที่ผู้ป่วยได้รับ และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ เช่น ระดับไขมันในเลือดในช่วงเวลา 2 ปีหลังจากเกิดโรคสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลัน

### 3.6 การวิเคราะห์ข้อมูล

1. ลักษณะข้อมูลของกลุ่มตัวอย่าง วิเคราะห์โดยใช้สถิติเชิงพรรณนา (descriptive statistics) เช่น จำนวน ร้อยละ ค่าเฉลี่ย มัธยฐาน ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ช่วงข้อมูล
2. ลักษณะการแจกแจงของข้อมูล วิเคราะห์โดยใช้การทดสอบ Kolmogorov-Smirnov และ Shapiro-Wilk
3. การวิเคราะห์ระยะปลอดเหตุการณ์ วิเคราะห์โดยใช้การทดสอบ Kaplan-Meier, log rank และ Cox proportional hazard regression
4. กำหนดระดับความเชื่อมั่น p-value น้อยกว่า 0.05
5. วิเคราะห์โดยใช้ซอฟต์แวร์ IBM SPSS version 22.0 และ SAS version 9.4

### 3.7 การพิทักษ์สิทธิของผู้ป่วย

1. หลักการเคารพในบุคคล (Respect for person) โดยเก็บรวบรวมข้อมูลของผู้ป่วยจากแฟ้มประวัติในเวชระเบียนด้วยแบบบันทึกที่ทำให้ไม่สามารถระบุถึงตัวตนของผู้ป่วยได้โดยง่าย เช่น ไม่มีการบันทึกชื่อ - นามสกุล เลขรหัสประจำตัวประชาชน หรือเลขรหัส hospital number ของผู้ป่วย โดยการ

ทำสัญลักษณ์เพื่อให้เกิดความเข้าใจภายในกลุ่มผู้วิจัย และดำเนินการเก็บรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยไว้ในเครื่องคอมพิวเตอร์ที่มีการตั้งรหัสรักษาความปลอดภัย รวมถึงจะมีการตั้งรหัสอีเมลเมื่อมีการส่งต่อข้อมูลผู้ป่วยผ่านทางอีเมลระหว่างผู้ทำการวิจัย เพื่อปิดกั้นไม่ให้ผู้อื่นสามารถเข้าถึงข้อมูลของผู้ป่วยได้โดยง่าย

## 2. หลักการให้ประโยชน์ ไม่ก่อให้เกิดอันตราย (Beneficence/Non-maleficence)

2.1 ประโยชน์ที่ผู้ป่วยคนอื่นจะได้รับจากผลการศึกษา ผลจากการวิจัยที่ได้จะเป็นประโยชน์ในการรักษาผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลันที่มีภาวะหัวใจห้องบนสั่นพรีวในประเทศไทย เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาที่ได้ประสิทธิภาพและมีความปลอดภัยมากที่สุด

2.2 ประโยชน์ต่อวงการแพทย์ ผลจากโครงการวิจัยนี้ทำให้ได้ข้อมูลประสิทธิผลและความปลอดภัยประกอบการใช้ยาในกลุ่มสแตตินในการรักษาผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลันที่มีภาวะหัวใจห้องบนสั่นพรีว เพื่อนำมาใช้เป็นข้อมูลประกอบการพิจารณาการรักษาผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลันที่มีภาวะหัวใจห้องบนสั่นพรีวให้แก่บุคลากรทางการแพทย์ในประเทศไทย

3. หลักความยุติธรรม (justice) ได้แก่ มีการคัดเลือกผู้เข้าร่วมการศึกษา โดยกำหนดเกณฑ์การคัดเลือกและคัดออกอย่างชัดเจน และไม่มีการเลือกผู้เข้าร่วมการศึกษาที่หาง่าย เป็นผู้ด้อยการศึกษาหรือเป็นกลุ่มคนอ่อนแอหรือกลุ่มคนเปราะบาง เพื่อใช้ประโยชน์ทางวิชาการ รวมถึงมีกระบวนการในการเก็บข้อมูลที่ได้รับความเห็นชอบจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย และผู้วิจัยได้ดำเนินการตามโครงการวิจัยที่ได้รับอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยแล้วเท่านั้น

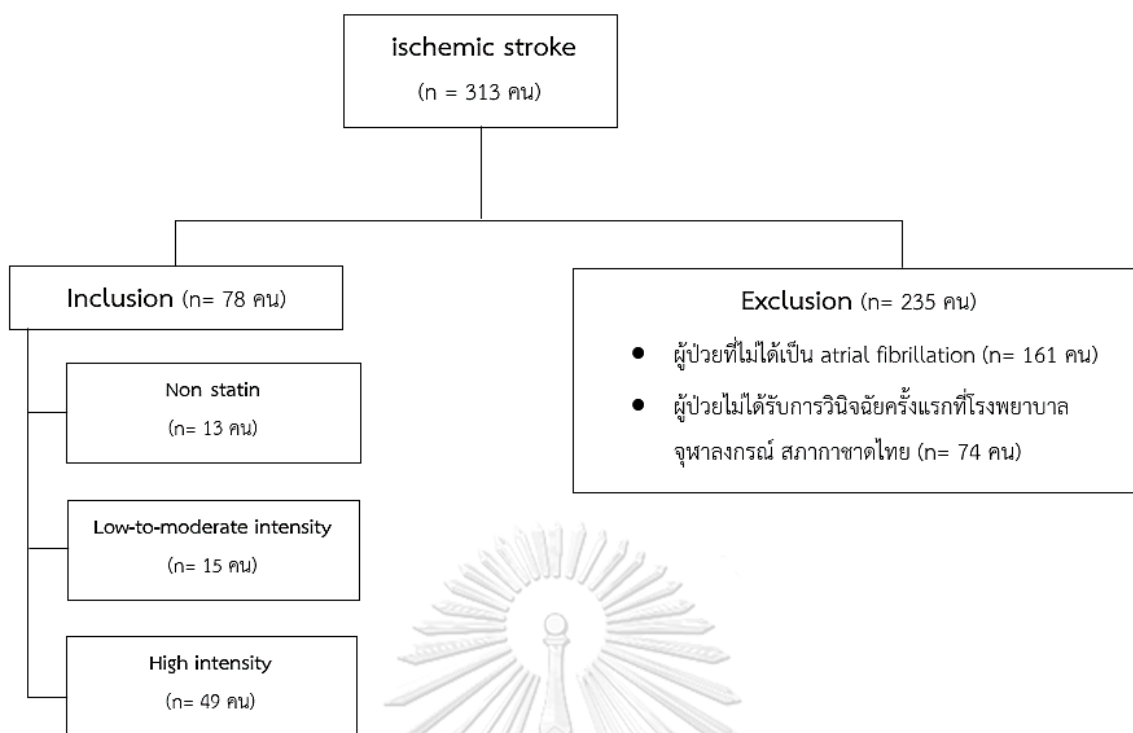
## บทที่ 4

### ผลการวิจัย

จากการเก็บรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลันที่มีภาวะหัวใจห้องบนสั่นพรี้วในช่วงเดือนมกราคม พ.ศ. 2557 ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2561 ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ จากเวชระเบียนและติดตามการกลับเป็นซ้ำของโรคหลอดเลือดสมองและการเกิดเลือดออกในสมองเป็นระยะเวลา 4 ปี โดยดำเนินการเก็บข้อมูลระหว่างวันที่ 28 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2565 ถึงวันที่ 18 มีนาคม พ.ศ. 2565 และจากการนำข้อมูลมาวิเคราะห์ทางสถิติได้ข้อมูลที่สามารถแบ่งตามหัวข้อต่าง ๆ ดังนี้

#### 4.1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

ดำเนินการเก็บรวบรวมข้อมูลโดยคัดเลือกผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดที่ได้รับการวินิจฉัยครั้งแรก ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ในช่วงเดือนมกราคม พ.ศ. 2557 ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2561 ทั้งสิ้น 313 คน ซึ่งพบผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติตามเกณฑ์คัดเลือกเข้าร่วมการศึกษา คือ อายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป มีภาวะหัวใจห้องบนสั่นพรี้ว ได้รับการวินิจฉัยโรคสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลัน และเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ จำนวน 78 คน และดำเนินการคัดผู้ป่วยออกจากโครงการวิจัยจำนวน 235 คน เนื่องจากผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองจำนวน 161 คนไม่ได้มีภาวะหัวใจห้องบนสั่นพรี้ว และมีจำนวน 74 คนที่ได้รับการวินิจฉัยโรคหลอดเลือดสมองครั้งแรกที่โรงพยาบาลอื่น



รูปที่ 4 ข้อมูลผู้ป่วยที่เข้าร่วมงานวิจัย

จากจำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 78 คน เป็นเพศหญิงจำนวน 40 คน (ร้อยละ 51.3) และเป็นเพศชายจำนวน 38 คน (ร้อยละ 48.7) โดยมีอายุเฉลี่ย 73.2 ปี ดำเนินการแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่มย่อย ได้แก่ ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาสแตติน (non - statin) จำนวน 13 คน (ร้อยละ 16.7) ผู้ป่วยที่ได้รับยาสแตตินกลุ่ม low-to-moderate จำนวน 15 คน (ร้อยละ 19.2) และผู้ป่วยที่ได้ยาสแตตินกลุ่ม high - intensity จำนวน 49 คน (ร้อยละ 62.8)

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยจำแนกตามความแรงของยาสแตติน

	จำนวน (ร้อยละ)	กลุ่มที่ไม่ได้รับ ยาสแตติน (ร้อยละ)	กลุ่มที่ได้รับ ยาสแตติน ชนิด low-to- moderate intensity (ร้อยละ)	กลุ่มที่ได้รับ ยาสแตติน ชนิด High - intensity (ร้อยละ)
จำนวนผู้ป่วย	78 (100)	13 (16.7)	15 (19.2)	49 (62.8)
อายุ (ปี), ค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน	73.2 $\pm$ 14.8	68.3 $\pm$ 4.5	79.4 $\pm$ 3.0	71.9 $\pm$ 2.1
เพศหญิง	40 (51.3)	5 (6.4)	9 (11.5)	25 (32.0)
โรคความดันโลหิตสูง	61 (78.2)	11 (14.1)	12 (13.4)	37 (47.4)
โรคเบาหวาน	29 (37.2)	5 (6.4)	5 (7.4)	19 (24.4)
โรคหลอดเลือดหัวใจ	12 (15.4)	2 (2.5)	3 (3.8)	7 (9.0)
โรคลิ้นหัวใจ	8 (10.3)	1 (1.3)	1 (1.3)	6 (7.7)
โรคไขมันในเลือดผิดปกติ	44 (56.4)	6 (7.7)	6 (7.7)	31 (39.7)
ภาวะหัวใจล้มเหลว	11 (14.1)	2 (2.5)	2 (2.5)	7 (9.0)
การได้รับยาละลายลิ่มเลือด	16 (20.8)	3 (3.8)	5 (7.4)	7 (9.0)
คะแนน NIHSS, มัธยฐาน (ค่าต่ำสุด-ค่าสูงสุด)	7 (1 - 29)	12 (3 - 29)	6 (1 - 27)	6 (1 - 25)
ระดับคอเลสเตอรอลรวม (มิลลิกรัม/เดซิลิตร), ค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน	173.6 $\pm$ 52.6	145.4 $\pm$ 9.5	168.9 $\pm$ 45.1	174.5 $\pm$ 59.1
ระดับคอเลสเตอรอลชนิด LDL (มิลลิกรัม/เดซิลิตร), ค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน	113.3 $\pm$ 46.3	94.7 $\pm$ 26.5	106.4 $\pm$ 35.2	113.9 $\pm$ 53.3



จากผู้ป่วยจำนวน 78 คน พบปัจจัยและโรคร่วมสำคัญซึ่งมีความสัมพันธ์กับการกลับเป็นซ้ำของโรคสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลันที่มีภาวะหัวใจห้องบนสั่นพริ้ว ดังนี้

โรคความดันโลหิตสูง จำนวน 61 คน (ร้อยละ 78.2) โดยแบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับยาสแตตินชนิด high - intensity จำนวน 37 คน (ร้อยละ 47.4) กลุ่มที่ได้รับยาสแตตินชนิด low-to-moderate intensity จำนวน 12 คน (ร้อยละ 13.4) และกลุ่มที่ไม่ได้รับยาสแตติน จำนวน 11 คน (ร้อยละ 14.1)

โรคเบาหวาน จำนวน 29 คน (ร้อยละ 37.2) โดยแบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับยาสแตติน high - intensity จำนวน 19 คน (ร้อยละ 24.4) กลุ่มที่ได้รับยาสแตตินชนิด low-to-moderate intensity จำนวน 5 คน (ร้อยละ 7.4) และกลุ่มที่ไม่ได้รับยาสแตติน จำนวน 5 คน (ร้อยละ 6.4)

โรคหลอดเลือดหัวใจ จำนวน 12 คน (ร้อยละ 15.4) แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับยาสแตตินชนิด high - intensity จำนวน 7 คน (ร้อยละ 9) กลุ่มที่ได้รับยาสแตตินชนิด low-to-moderate intensity จำนวน 3 คน (ร้อยละ 3.8) และกลุ่มที่ไม่ได้รับยาสแตติน จำนวน 2 คน (ร้อยละ 2.5)

โรคลิ้นหัวใจ จำนวน 8 คน (ร้อยละ 10.3) แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับยาสแตตินชนิด high - intensity จำนวน 6 คน (ร้อยละ 7.7) กลุ่มที่ได้รับยาสแตตินชนิด low-to-moderate intensity จำนวน 1 คน (ร้อยละ 1.3) และกลุ่มที่ไม่ได้รับยาสแตติน จำนวน 1 คน (ร้อยละ 1.3)

โรคไขมันในเลือดผิดปกติ จำนวน 44 คน (ร้อยละ 56.4) โดยแบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับยาสแตตินชนิด high - intensity จำนวน 31 คน (ร้อยละ 39.7) กลุ่มที่ได้รับยาสแตตินชนิด low-to-moderate intensity จำนวน 6 คน (ร้อยละ 7.7) และกลุ่มที่ไม่ได้รับยาสแตตินจำนวน 6 คน (ร้อยละ 7.7)

ภาวะหัวใจล้มเหลว จำนวน 11 คน (ร้อยละ 14.1) โดยแบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับยาสแตตินชนิด high - intensity จำนวน 7 คน (ร้อยละ 9) กลุ่มที่ได้รับยาสแตตินชนิด low-to-moderate intensity จำนวน 2 คน (ร้อยละ 2.5) และกลุ่มที่ไม่ได้รับยาสแตตินจำนวน 2 คน (ร้อยละ 2.5)

การได้รับยาสลายลิ่มเลือด (intravenous fibrinolysis) พบจำนวน 16 คน (ร้อยละ 20.8) โดยพบในกลุ่มที่ได้รับยาสแตตินชนิด high - intensity จำนวน 7 คน (ร้อยละ 9) กลุ่มที่ได้รับยาสแตตินชนิด low-to-moderate intensity จำนวน 5 คน (ร้อยละ 7.4) และกลุ่มที่ไม่ได้รับยาสแตตินจำนวน 3 คน (ร้อยละ 3.8)

การประเมินความรุนแรงของโรคหลอดเลือดสมองในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาทันทีในโรงพยาบาล โดยใช้คะแนน NIHSS พบค่าเฉลี่ย 7 คะแนน โดยกลุ่มที่ได้รับยาแอสเตตินชนิด high - intensity มีคะแนนเฉลี่ย 6 คะแนน กลุ่มที่ได้รับยาแอสเตตินชนิด low-to-moderate intensity มีคะแนนเฉลี่ย 6 คะแนน และกลุ่มที่ไม่ได้รับยาแอสเตตินมีคะแนนเฉลี่ย 12 คะแนน

ระดับคอเลสเตอรอลรวมในเลือดเฉลี่ย 173.6 มิลลิกรัม/เดซิลิตร โดยกลุ่มที่ได้รับยาแอสเตตินชนิด high - intensity มีระดับคอเลสเตอรอลรวมในเลือดเฉลี่ย 174.5 มิลลิกรัม/เดซิลิตร กลุ่มที่ได้รับยาแอสเตตินชนิด low-to-moderate intensity มีระดับคอเลสเตอรอลรวมในเลือดเฉลี่ย 168.9 มิลลิกรัม/เดซิลิตร และกลุ่มที่ไม่ได้รับยาแอสเตตินมีระดับคอเลสเตอรอลรวมในเลือดเฉลี่ย 145.4 มิลลิกรัม/เดซิลิตร

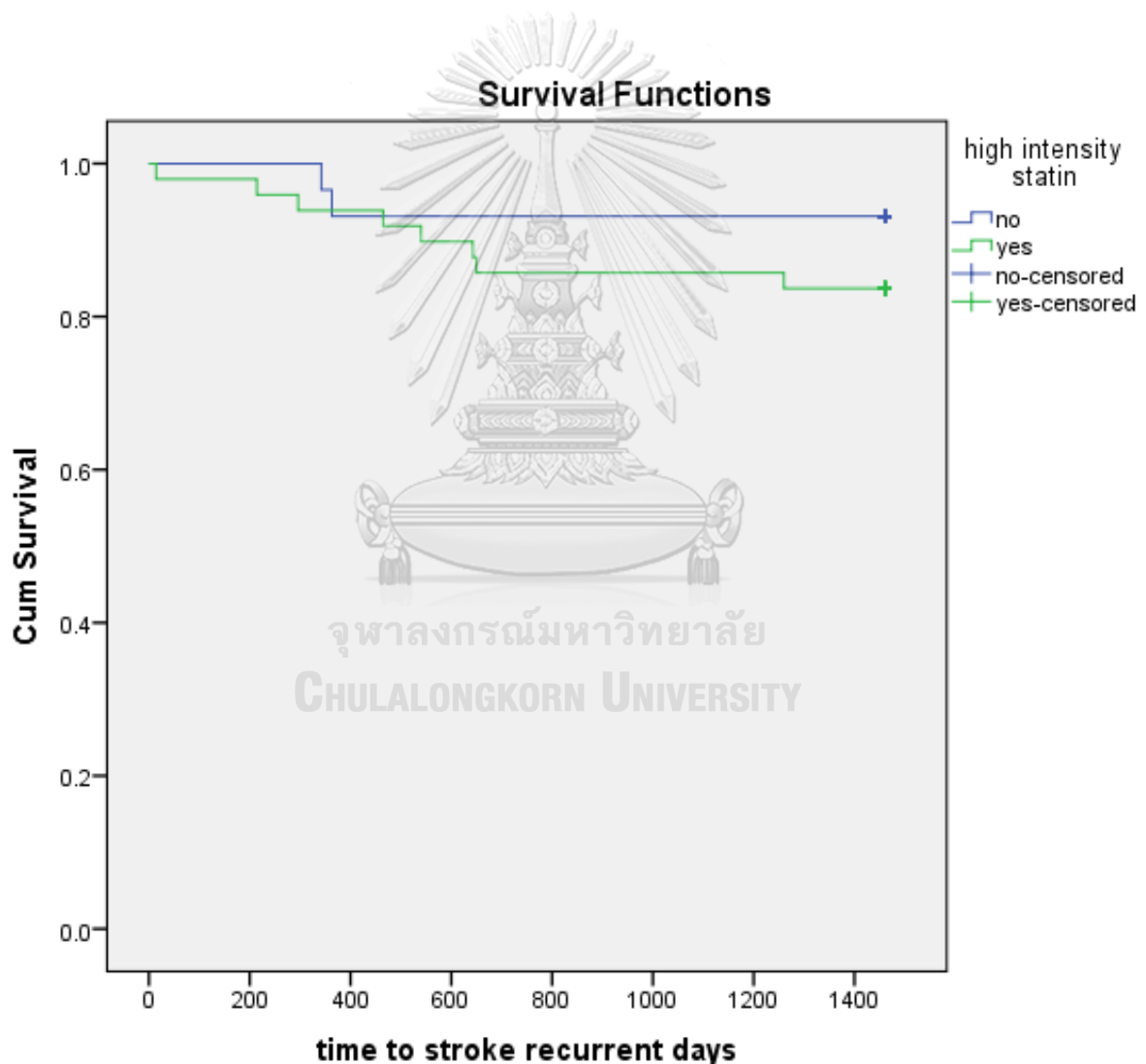
ระดับคอเลสเตอรอลชนิด LDL ในเลือดเฉลี่ย 113.3 มิลลิกรัม/เดซิลิตร โดยกลุ่มที่ได้รับยาแอสเตตินชนิด high - intensity มีระดับคอเลสเตอรอลชนิด LDL เฉลี่ย 113.9 มิลลิกรัม/เดซิลิตร กลุ่มที่ได้รับยาแอสเตตินชนิด low-to-moderate intensity มีระดับคอเลสเตอรอลชนิด LDL เฉลี่ย 106.4 มิลลิกรัม/เดซิลิตร และกลุ่มที่ไม่ได้รับยาแอสเตตินมีระดับคอเลสเตอรอลชนิด LDL เฉลี่ย 94.7 มิลลิกรัม/เดซิลิตร

#### 4.2 ผลการวิเคราะห์ทางสถิติ

จากการเก็บรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลันที่มีภาวะหัวใจห้องบนสั่นพริ้วในช่วงเดือนมกราคม พ.ศ. 2557 ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2561 แล้วดำเนินการติดตามต่อเนื่องไปอีก 4 ปี พบว่า มีผู้ป่วยที่มีการกลับเป็นซ้ำของโรคหลอดเลือดสมองชนิดสมองขาดเลือดทั้งหมดจำนวน 10 คน (ร้อยละ 12.8) โดยพบอยู่ในกลุ่มที่ได้รับยาแอสเตตินชนิด high - intensity จำนวน 8 คน จากผู้ป่วยทั้งหมดจำนวน 49 คน (ร้อยละ 16.3) กลุ่มที่ได้รับยาแอสเตตินชนิด low-to-moderate intensity จำนวน 1 คน จากผู้ป่วยทั้งหมดจำนวน 15 คน (ร้อยละ 6.7) และกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาแอสเตตินจำนวน 1 คน จากผู้ป่วยทั้งหมดจำนวน 13 คน (ร้อยละ 7.7) โดยมีระยะเวลาในการกลับเป็นซ้ำของโรคหลอดเลือดสมองชนิดสมองขาดเลือด มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 478.7 วัน (1.3 ปี) ระยะเวลาสั้นที่สุดเท่ากับ 14 วัน และระยะเวลานานที่สุดเท่ากับ 1,260 วัน

นอกจากนี้ยังพบผู้ป่วยที่เกิดเลือดออกในสมองจำนวน 2 คน (ร้อยละ 2.6) โดยพบในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาแอสเตตินจำนวน 1 คน จากผู้ป่วยทั้งหมดจำนวน 13 คน (ร้อยละ 7.7) และกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาแอสเตตินชนิด high - intensity จำนวน 1 คน จากผู้ป่วยทั้งหมดจำนวน 49 คน (ร้อยละ 2)

จากการวิเคราะห์สถิติ survival analysis โดยใช้ Kaplan-Meier curve โดยปัจจัยที่ศึกษา คือ การได้รับยาสแตตินในกลุ่ม high - intensity ว่ามีผลต่อการเกิดการกลับเป็นซ้ำของโรคหลอดเลือดสมอง ชนิดสมองขาดเลือด พบว่า ค่าเฉลี่ยของระยะเวลาการรอดของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองชนิดสมองขาดเลือดซ้ำของกลุ่มที่ได้รับยาสแตตินชนิด high - intensity และกลุ่มที่ไม่ได้รับยาสแตติน เท่ากับ 1,304.94 วัน (3.6 ปี) และ 1,383.62 วัน (3.8 ปี) ตามลำดับ และเมื่อทดสอบความแตกต่างทางสถิติด้วย Chi - square (Log rank : Mantel - Cox) = 1.372, p = 0.242 ซึ่งไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จึงสรุปได้ว่า อัตราการรอดของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองชนิดสมองขาดเลือดซ้ำของกลุ่มที่ได้รับยาสแตติน ชนิด high - intensity ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ไม่ได้รับยาสแตตินอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ



รูปที่ 5 กราฟเปรียบเทียบการรอดของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองชนิดสมองขาดเลือดซ้ำ

จากกราฟเปรียบเทียบการรอดของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองชนิดสมองขาดเลือดซ้ำของกลุ่มที่ได้รับยาแอสเตตินชนิด high - intensity และกลุ่มที่ไม่ได้รับยาแอสเตติน โดยที่จุดเริ่มต้น แกน x เท่ากับ 0 นั้น แกน Y เท่ากับ 1 คือ ยังไม่มีการเกิดการกลับเป็นซ้ำของโรคหลอดเลือดสมองชนิดสมองขาดเลือดเมื่อเวลาผ่านไป ซึ่งจะเห็นว่ากลุ่มที่ได้รับยาแอสเตตินชนิด high - intensity มีอัตราการรอดจากการเกิดโรคหลอดเลือดสมองชนิดสมองขาดเลือดซ้ำต่ำกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยาแอสเตติน



## บทที่ 5

### อภิปรายและสรุปผลการวิจัย

#### 5.1 อภิปรายผลการวิจัย

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์หลักเพื่อศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาในกลุ่มสแตตินในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลันที่มีภาวะหัวใจห้องบนสั่นพริ้วในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โดยดำเนินการเก็บรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดที่ได้รับการวินิจฉัยครั้งแรก ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ในช่วงเดือนมกราคม พ.ศ. 2557 ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2561 ทั้งสิ้น 313 คน โดยมีผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติตามเกณฑ์และคัดเลือกเข้าร่วมการศึกษาจำนวน 78 คน ในการศึกษาผู้ป่วยรายนี้ผู้ป่วยจำนวน 10 คน ที่มีการกลับเป็นซ้ำของโรคหลอดเลือดสมองชนิดสมองขาดเลือด ซึ่งส่วนใหญ่อยู่ในกลุ่มที่ได้รับยาสแตตินชนิด high - intensity จำนวน 8 คน และพบว่า การได้รับยาสแตตินชนิด high - intensity ไม่ช่วยลดการกลับเป็นซ้ำของโรคหลอดเลือดสมองชนิดสมองขาดเลือด โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่เป็นโรคสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลันที่มีลิ้มเลือดมาจากหัวใจ ซึ่งสอดคล้องกับแนวทางการรักษาเพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรคสมองขาดเลือดของ American Heart Association/American Stroke Association (ACC/AHA) ปี 2564<sup>5</sup> ที่ยังไม่แนะนำการให้ยาสแตตินชนิด high - intensity ในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลันที่มีลิ้มเลือดมาจากหัวใจ นอกจากนี้ผลการศึกษาของผู้วิจัยยังมีความสอดคล้องกับผลการศึกษาของ Jeong-Yoon Choi และคณะ<sup>18</sup> ที่ดำเนินการศึกษาในประเทศเกาหลี โดยผลการศึกษาพบว่า การให้ยาสแตตินชนิด high - intensity ไม่สามารถช่วยลดการกลับเป็นซ้ำของโรคหลอดเลือดสมองชนิดสมองขาดเลือดในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลันที่มีลิ้มเลือดมาจากหัวใจ

เมื่อพิจารณาถึงปัจจัยและโรคร่วมของผู้ป่วยที่อาจส่งผลต่อการกลับเป็นซ้ำของโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือด ได้แก่ โรคความดันโลหิตสูง โรคเบาหวาน โรคลิ้นหัวใจ โรคไขมันในเลือดผิดปกติ ภาวะหัวใจล้มเหลว และระดับคอเลสเตอรอลชนิด LDL ในเลือด โดยพบในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาสแตตินชนิด high - intensity มากกว่า จึงทำให้ผู้ป่วยที่ได้รับยาสแตตินชนิด high - intensity มีโอกาสเกิดการกลับเป็นซ้ำของโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดมากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาสแตตินชนิด low-to-moderate intensity และกลุ่มที่ไม่ได้รับยาสแตติน

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์รองเพื่อศึกษาผลของยากลุ่มสแตตินต่อการเกิดเลือดออกในสมอง โดยพบผู้ป่วยที่เกิดเลือดออกในสมอง จำนวน 2 คน ซึ่งพบในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาสแตตินจำนวน 1 คน และกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาสแตตินชนิด high - intensity จำนวน 1 คน เนื่องจากมีจำนวนผู้ป่วยที่ผู้วิจัยเก็บข้อมูลน้อยเกินไป ดังนั้น จึงทำให้ผลของยาสแตตินต่อการเกิดเลือดออกในสมองอาจยังไม่ชัดเจน

## 5.2 สรุปผลการวิจัย

เมื่ออ้างอิงตามแนวทาง American Heart Association/American Stroke Association (ACC/AHA) ปี 2564<sup>5</sup> ซึ่งไม่ได้แนะนำการใช้ยาสแตตินชนิด high - intensity สำหรับป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรคสมองขาดเลือดในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลันที่มีลิ้มเลือดมาจากหัวใจ ร่วมกับผลการศึกษาของผู้วิจัยที่พบว่าการใช้ยาสแตตินชนิด high - intensity ไม่สามารถลดการกลับเป็นซ้ำของโรคสมองขาดเลือดในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลันที่มีลิ้มเลือดมาจากหัวใจ อีกทั้งผลของการเกิดเลือดออกในสมองยังไม่ชัดเจน ดังนั้น จึงยังไม่แนะนำให้ใช้ยากลุ่มสแตตินในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรคสมองขาดเลือดในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลันที่มีลิ้มเลือดมาจากหัวใจ

## 5.3 ข้อจำกัดและข้อเสนอแนะ

1. จากสถานการณ์การแพร่ระบาดของเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ทำให้ผู้วิจัยไม่สามารถเข้าถึงข้อมูลของผู้ป่วยได้ตามระยะเวลาที่กำหนด รวมทั้งเกิดความล่าช้าในการดำเนินการเก็บรวบรวมข้อมูล จึงส่งผลให้ผู้วิจัยไม่สามารถเก็บรวบรวมข้อมูลของผู้ป่วยได้ตามเป้าหมาย

2. การศึกษานี้ใช้วิธีการเก็บรวบรวมข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียน ทำให้ได้รับข้อมูลผู้ป่วยไม่ครบถ้วนตามแบบบันทึกข้อมูล ซึ่งอาจมีผลต่อกระบวนการวิเคราะห์ข้อมูลและผลการศึกษา และส่งผลให้ได้ผลการศึกษาวิจัยที่มีอำนาจทางสถิติ (power) ลดลง ดังนั้นผู้วิจัยจึงมีข้อเสนอแนะ คือ ควรเก็บข้อมูลไปข้างหน้า (prospective) สำหรับการทำการศึกษาในอนาคต เพื่อที่จะได้ข้อมูลผู้ป่วยครบถ้วนสมบูรณ์มากขึ้น เนื่องจากการศึกษานี้มีการคัดผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่ได้รับการวินิจฉัย ณ โรงพยาบาลอื่นออก ส่งผลให้ผู้วิจัยจำเป็นต้องคัดผู้ป่วยออกเป็นจำนวนมาก

3. ผลการศึกษาที่ได้เป็นการเก็บรวบรวมข้อมูล ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เพียงแห่งเดียว ทำให้มีข้อจำกัดในการนำข้อมูลไปใช้ในประชากรทั่วไป ผู้วิจัยจึงมีข้อเสนอแนะให้ทำการเก็บรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยจากโรงพยาบาลหลายแห่ง (multicenter) เพื่อให้ได้ข้อมูลมากยิ่งขึ้น และสามารถนำข้อมูลไปใช้ในประชากรทั่วไปได้

4. เนื่องจากผลการเกิดเลือดออกในสมองจากการใช้ยาแอสแตตินในการศึกษาวิจัยนี้ยังไม่ชัดเจน ผู้วิจัยจึงมีข้อเสนอแนะให้มีการศึกษาวิจัยเพิ่มเติมต่อไปในอนาคต

5. มีผู้ป่วยบางส่วนที่มีข้อมูลการติดตามการรักษาหลังจากการเกิดโรคหลอดเลือดสมองไม่ถึง 2 ปี เนื่องด้วยผู้ป่วยอาจได้รับการติดตามการรักษาที่โรงพยาบาลอื่น ทำให้ต้องคัดผู้ป่วยออกตามเกณฑ์คัดออก เนื่องจากไม่สามารถติดตามการเกิดโรคหลอดเลือดสมองซ้ำต่อได้



### รายการอ้างอิง

1. Paul S and Jalil EC. Emerging neuroprotective strategies for the treatment of ischemic stroke: An overview of clinical and preclinical studies. *Experimental Neurology*. 2020; 335(2021): 113518
2. สถาบันประสาทวิทยา กรมการแพทย์. แนวทางการรักษาโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันสำหรับแพทย์ (Clinical Practice Guidelines for Ischemic Stroke). กรุงเทพฯ: ชนาพรส; 2562.
3. Park HK, Lee JS, Hong KS, Cho YJ, Park JM and Kang K, et al. Statin therapy in acute cardioembolic stroke with no guidance-based indication. *Neurology*. 2020; 94(19): e1984-e1995.
4. Ntaios G, and Hart RG. Embolic stroke. *Circulation*. 2017; 136(25):2403-2405.
5. 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:STR-0000000000000375.
6. Tramacere I, Boncoraglio GB, Banzi R, Giovane CD, Kwag KH and Squizzato A, et al. Comparison of statins for secondary prevention in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and network meta-analysis. *BMC medicine*. 2019; 17(67)
7. Choi KH, Seo WK, Park MS, Kim JT, Chung JW and Bang OY, et al. Effect of statin therapy on outcomes of patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2019; 8(24): e013941
8. Fu GR, Yuan WQ, Du WL, Yang ZH, Fu N, Zheng HG, et al. Risk factors associated with recurrent strokes in young and elderly patients: a hospital-based study. *International Journal of Gerontology*. 2015;9(2):63-6.
9. Zhang J, Yang Y, Sun H, Xing Y. Hemorrhagic transformation after cerebral infarction: current concepts and challenges. *Ann Transl Med*. 2014;2(8):81.



10. Turana Y, Tenglawan J, Chia YC, Nathaniel M, Wang JG, Sukonthasarn A, et al. Hypertension and stroke in Asia: A comprehensive review from HOPE Asia. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2021;23(3):513-21.
11. Suwanwela NC. Stroke epidemiology in Thailand. *Journal of stroke*. 2014;16(1):1.
12. Tramacere I, Boncoraglio GB, Banzi R, Giovane CD, Kwag KH and Squizzato A, et al. Comparison of statins for secondary prevention in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and network meta-analysis. *BMC medicine*. 2019; 17(67).
13. Arboix A, Alió J. Cardioembolic stroke: clinical features, specific cardiac disorders and prognosis. *Curr Cardiol Rev*. 2010;6(3):150-161.
14. Kamel H, Healey JS. Cardioembolic stroke. *Circulation research*. 2017;120(3):514-26.
15. Zhao J, Zhang X, Dong L, Wen Y, Cui L. The many roles of statins in ischemic stroke. *Current Neuropharmacology*. 2014;12(6):564-74.
16. Ziedén B, Olsson AG. The role of statins in the prevention of ischemic stroke. *Current atherosclerosis reports*. 2005;7(5):364-368.
17. Vitturi BK and Gagliardi RJ. The role of statins in cardioembolic stroke. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2020; 72:174-179.
18. Choi JY, Seo WK, Kang SH, Jung JM, Cho KH, Yu S, and, et al. Statins improve survival in patients with cardioembolic stroke. *Stroke*, 2014; 45(6):1849-1852.
19. Amarenco P, Bogouslavsky J, Callahan A, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(6):549-59.
20. O.J. Ziff, G. Banerjee, G. Ambler, D.J. Werring. Statins and the risk of intracerebral hemorrhage in patients with stroke: systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019; 90: 75-83.

21. กลุ่มระเบียบวิธีการสถิติ สำนักนโยบายและวิชาการสถิติ. เทคนิคการสุ่มตัวอย่างและการประมาณค่า. [อินเทอร์เน็ต]. [เข้าถึงเมื่อ 29 เมษายน 2564]. เข้าถึงได้จาก:  
<http://service.nso.go.th/nso/nsopublish/Toneminute/files/55/A3-16.pdf>





## แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลันที่มีภาวะหัวใจห้องบนสั่นพริ้ว

## โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

เลขที่ \_\_\_\_\_

## ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไป

1. เพศ  ชาย  หญิง อายุ \_\_\_\_\_ ปี
2. น้ำหนัก \_\_\_\_\_ กิโลกรัม ส่วนสูง \_\_\_\_\_ เซนติเมตร BMI \_\_\_\_\_ kg/m<sup>2</sup>
3. วันที่เข้ารับการรักษา \_\_\_\_\_  
ระยะเวลาที่เกิดอาการจนถึงโรงพยาบาล \_\_\_\_\_ วัน \_\_\_\_\_ ชั่วโมง \_\_\_\_\_ นาที
4. ระยะเวลาที่รักษาตัวอยู่ที่โรงพยาบาล \_\_\_\_\_ วัน
5. โรคประจำตัว รวมจำนวน \_\_\_\_\_ โรค
 

Diabetes mellitus	<input type="checkbox"/> ใช่	<input type="checkbox"/> ไม่ใช่
Hypertension	<input type="checkbox"/> ใช่	<input type="checkbox"/> ไม่ใช่
Hyperlipidemia	<input type="checkbox"/> ใช่	<input type="checkbox"/> ไม่ใช่
Renal disease	<input type="checkbox"/> ใช่	<input type="checkbox"/> ไม่ใช่
Heart failure	<input type="checkbox"/> ใช่	<input type="checkbox"/> ไม่ใช่
Atrial fibrillation	<input type="checkbox"/> ใช่	<input type="checkbox"/> ไม่ใช่
Arrhythmia	<input type="checkbox"/> ใช่	<input type="checkbox"/> ไม่ใช่
Valvular heart disease	<input type="checkbox"/> ใช่	<input type="checkbox"/> ไม่ใช่
STEMI	<input type="checkbox"/> ใช่	<input type="checkbox"/> ไม่ใช่
NSTEMI	<input type="checkbox"/> ใช่	<input type="checkbox"/> ไม่ใช่
Ischemic heart disease	<input type="checkbox"/> ใช่	<input type="checkbox"/> ไม่ใช่
<input type="checkbox"/> อื่นๆ _____		

## 6. ประวัติการใช้ยาเดิมก่อนมาโรงพยาบาล

---



---



---



---



---



---



---



---



---



---

## 7. ประวัติแพ้ยา

มี  ไม่มี

ชื่อยา \_\_\_\_\_ อาการ \_\_\_\_\_

ชื่อยา \_\_\_\_\_ อาการ \_\_\_\_\_

ชื่อยา \_\_\_\_\_ อาการ \_\_\_\_\_

## 8. การรับประทานผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร/สมุนไพร

ใช่ \_\_\_\_\_

ไม่ใช่

ไม่มีข้อมูล

## ส่วนที่ 2 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยขณะเข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาล

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

Date	Time	GFR (mL/min)	Hgb (g/dl)	Hct (mg%)	AST (units/L)	ALT (units/L)	TC (mg/dl)	HDL (mg/dl)	TG (mg/dl)	LDL (mg/dl)	NIHSS	mRS

## ส่วนที่ 3 ข้อมูลเกี่ยวกับโรคสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลัน

1. ประวัติการได้รับยา alteplase  ใช่  ไม่ใช่

ขนาดยา \_\_\_\_\_ mg

ภาวะเลือดออกหลังจากได้รับยา alteplase  ใช่  ไม่ใช่

2. ประวัติการทำ mechanical thrombectomy  ใช่  ไม่ใช่

ภาวะเลือดออกหลังจากได้รับการทำ mechanical thrombectomy  ใช่  ไม่ใช่

การประเมินความรุนแรงของโรคสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลัน

NIHSS แรกรับ \_\_\_\_\_ mRS แรกรับ \_\_\_\_\_

NIHSS หลังได้รับการรักษา \_\_\_\_\_ mRS หลังได้รับการรักษา \_\_\_\_\_

3. รายการยากลับบ้าน

ยาลดระดับความดันโลหิต

---



---



---

ยา warfarin

วิธีการรับประทาน

ขนาดยา \_\_\_\_\_ mg/week    INR \_\_\_\_\_

ยาในกลุ่ม NOACs

apixaban ขนาดยา \_\_\_\_\_ mg

rivaroxaban ขนาดยา \_\_\_\_\_ mg

dabigatran ขนาดยา \_\_\_\_\_ mg

ยาในกลุ่มสแตติน

- High intensity

Atorvastatin 40 - 80 mg

Rosuvastatin 20 - 40 mg

- Moderate intensity

Atorvastatin 10 - 20 mg

Rosuvastatin 5 - 20 mg

Simvastatin 20 - 40 mg

Pravastatin 40 - 80 mg

Fluvastatin XL 80 mg

Fluvastatin 40 mg BID

Pitavastatin 2 - 4 mg

- Low intensity

Simvastatin 10 mg

Pravastatin 10 - 20 mg

Fluvastatin 20 - 40 mg

Pitavastatin 1 mg

ผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร/สมุนไพร

## 4. ภาวะแทรกซ้อน เช่น

สมองบวม  ใช่  ไม่ใช่

ติดเชื้อในทางเดินหายใจ  ใช่  ไม่ใช่

อื่นๆ \_\_\_\_\_

## ส่วนที่ 4 ข้อมูลเกี่ยวกับผลการรักษาในระหว่างใช้ยาของผู้ป่วยนอก

## 1. การกลับเป็นซ้ำของโรคสมองขาดเลือด

ใช่  ไม่ใช่

วันที่เกิดการกลับเป็นซ้ำ \_\_\_\_\_

ระยะเวลา \_\_\_\_\_ วัน (เริ่มจากวันที่ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาโรคสมองขาดเลือดในโรงพยาบาล)



2. การเกิดภาวะเลือดออกในสมอง  ใช่  ไม่ใช่


วันที่เกิด \_\_\_\_\_

ระยะเวลา \_\_\_\_\_ วัน (เริ่มจากวันที่ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาโรคสมองขาดเลือดในโรงพยาบาล)



## 3. ยาที่ผู้ป่วยได้รับกลับบ้าน (home medication)

Visit	วันที่	รายการยา	หมายเหตุ
			
		 <p data-bbox="548 1386 1075 1501">จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย CHULALONGKORN UNIVERSITY</p>	

Visit	วันที่	รายการยา	หมายเหตุ
			
		 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย <b>CHULALONGKORN UNIVERSITY</b>	

Visit	วันที่	รายการยา	หมายเหตุ
			
		 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย <b>CHULALONGKORN UNIVERSITY</b>	

อื่นๆ

---



---



---



---



---



---



---

4. ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

Date	Time	BP (mmHg)	GFR (ml/min)	Hgb (g/dl)	Hct (mg%)	AST (units/L)	ALT (units/L)	TC (mg/dl)	HDL (mg/dl)	TG (mg/dl)	LDL (mg/dl)	NIHSS	mRS

อื่นๆ

---



---



---



---



---



---



---