



การใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดรูปแบบรับประทานเพื่อป้องกันภาวะ Embolic Stroke และ Systemic Embolism ในภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด Atrial Fibrillation

สมบูรณ์ จิรภัทรจรัส พ.บ., ว.ว.อายุรศาสตร์โรคหัวใจและหลอดเลือด^{1*}

¹ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช กรุงเทพมหานคร ประเทศไทย

* ผู้ติดต่อ, อีเมล: somboon@nmu.ac.th

Vajira Med J. 2018; 62 Suppl 3: S64-74

<http://dx.doi.org/10.14456/vmj.2018.47>

บทคัดย่อ

ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานเป็นยาที่มีความสำคัญในการป้องกันภาวะ embolic stroke และ systemic embolism ในผู้ป่วยภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด atrial fibrillation นอกจาก warfarin ซึ่งเป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่มีประสิทธิภาพและใช้มาเป็นเวลานานแล้ว ในปัจจุบันมียาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานชนิดใหม่หลายชนิดที่มีประสิทธิภาพดีและมีภาวะแทรกซ้อนจากการเกิดเลือดออกน้อยลง



Use of Oral Anticoagulant for Prevention of Embolic Stroke and Systemic Embolism in Atrial Fibrillation

Somboon Jirapattrathamrong, M.D.^{1*}

Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine Vajira Hospital, Navamindradhiraj University, Bangkok, Thailand

Corresponding author, email address: somboon@nmu.ac.th

Vajira Med J. 2018; 62 Suppl 3: S64-74

<http://dx.doi.org/10.14456/vmj.2018.47>

Abstract

Oral anticoagulant has the important role for prevention of embolic stroke and systemic embolism in patient with atrial fibrillation. Warfarin has been widely used as standard prophylactic medication for a long time. Currently, novel oral anticoagulants (NOACs) could demonstrate the evidence of good efficacy for prevention of embolic stroke with reduction of bleeding complication related with oral anticoagulant in atrial fibrillation.

Keywords: Atrial fibrillation, embolic stroke, warfarin, novel oral anticoagulants

บทนำ

ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด atrial fibrillation เป็นภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะที่พบได้เป็นลำดับต้น ๆ ในเวชปฏิบัติ มีความหลากหลายของอาการและอาการแสดงที่นำผู้ป่วยมาพบแพทย์ สามารถพบได้แม้ในประชากรทั่วไปโดยไม่มีอาการใดๆ หรือมีอาการที่สัมพันธ์กับหัวใจเต้นผิดจังหวะโดยตรง เช่น ใจสั่น เหนื่อยง่าย หน้ามืดเป็นลมหมดสติ ไปจนถึงมีภาวะแทรกซ้อนที่อันตราย เช่น กล้ามเนื้อหัวใจทำงานบีบตัวน้อยกว่าปกติชนิด tachycardia induced cardiomyopathy, ภาวะหัวใจล้มเหลว รวมจนถึงภาวะหลอดเลือดสมองอุดตันและสมองขาดเลือดเฉียบพลัน

ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด atrial fibrillation สามารถพบได้ร้อยละ 1-3 ของประชากร พบในเพศชายมากกว่าเพศหญิง¹⁻³ พบได้เพิ่มขึ้นตามอายุที่มากขึ้นซึ่งประมาณร้อยละ 70 ของผู้ป่วยมีอายุระหว่าง 65-85 ปี⁴ และพบว่าส่วนใหญ่มีโรคหัวใจและหลอดเลือดร่วมด้วย โดยเฉพาะอย่างยิ่งโรคความดันโลหิตสูง โรคลิ้นหัวใจทำงานผิดปกติ โรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด สำหรับในประเทศไทยนั้นยังไม่มีรายงานจากการศึกษาทางระบาดวิทยาโดยตรง แต่ปรากฏมีข้อมูลจากการสำรวจพบความชุกร้อยละ 0.36 ในประชากรที่มีอายุ 30 ปีขึ้นไป⁵

ชนิดของ atrial fibrillation

ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด atrial fibrillation อาจสามารถแบ่งได้ 5 กลุ่ม ตามระยะเวลาซึ่งสัมพันธ์กับการวินิจฉัยและการคงอยู่ของภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ⁶ ได้แก่

1. First diagnosed atrial fibrillation

Atrial fibrillation ที่วินิจฉัยพบเป็นครั้งแรก

2. Paroxysmal atrial fibrillation

Atrial fibrillation ที่เกิดขึ้นและจังหวะการเต้นของหัวใจสามารถกลับมาเป็นปกติได้เอง ส่วนใหญ่ภายในระยะเวลา 24 ชั่วโมง แต่อาจนานได้ถึง 7 วัน

3. Persistent atrial fibrillation

Atrial fibrillation ที่เกิดขึ้นเป็นระยะเวลาต่อเนื่องนานเกิน 7 วัน จังหวะการเต้นของหัวใจไม่สามารถกลับมาเป็นปกติได้เอง ต้องอาศัยการรักษาด้วยการกลับจังหวะการเต้นของหัวใจให้เป็นปกติ (cardioversion) ไม่ว่าโดยการให้ยา (pharmacological cardioversion) หรือโดยการใช้กระแสไฟฟ้าจากภายนอก (electrical cardioversion) ก็ตาม

4. Long standing persistent atrial fibrillation

Atrial fibrillation ที่ต่อเนื่องนานกว่า 1 ปี โดยแพทย์และผู้ป่วยตัดสินใจว่าจะพยายามรักษาให้จังหวะการเต้นของหัวใจกลับมาเป็นแบบปกติ

5. Permanent atrial fibrillation

Atrial fibrillation ที่จังหวะการเต้นของหัวใจไม่สามารถกลับมาเป็นปกติได้ด้วยวิธีการต่าง ๆ หรือ เป็น atrial fibrillation ที่แพทย์และผู้ป่วยตัดสินใจว่าจะไม่พยายามรักษาให้จังหวะการเต้นของหัวใจกลับมาเป็นปกติ และจะควบคุมเพียงอัตราการเต้นของหัวใจเป็นหลักเท่านั้น

นอกจากนี้ยังมีคำจำกัดความในภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด atrial fibrillation ในผู้ป่วยเฉพาะกลุ่ม เช่น

Non-valvular atrial fibrillation: atrial fibrillation ที่พบในผู้ป่วยที่ไม่ได้มีโรคลิ้นหัวใจทำงานผิดปกติอย่างมีนัยสำคัญโดยเฉพาะกรณีโรคลิ้นหัวใจไม่ตรัสตีระดับปานกลางถึงรุนแรง (moderate to severe mitral stenosis) และไม่ใช่ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนหัวใจเทียมแบบ mechanical valve

Atrial fibrillation secondary to structural heart disease: atrial fibrillation ในผู้ป่วยที่มี structural heart disease เช่น LV systolic dysfunction, LV diastolic dysfunction, hypertension with LVH เป็นต้น

Post-operative atrial fibrillation: atrial fibrillation ที่พบเกิดขึ้นใหม่หลังการผ่าตัดโดยที่ก่อนผ่าตัดมีจังหวะการเต้นของหัวใจเป็นปกติ และก่อนผ่าตัดไม่เคยมีประวัติ atrial fibrillation มาก่อน

Silent atrial fibrillation: atrial fibrillation ซึ่งไม่มีอาการ ทำให้ผู้ป่วยส่วนหนึ่งมักจะมาพบแพทย์เมื่อเกิดภาวะแทรกซ้อนขึ้นแล้วเพราะไม่ได้รับการรักษาตั้งแต่เริ่มแรก

Lone atrial fibrillation: atrial fibrillation ที่เกิดในผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 60 ปี โดยไม่มีโรคหัวใจหรือโรคหรือภาวะซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงของ atrial fibrillation ร่วมด้วย หากเมื่อเวลาผ่านไปจนอายุมากกว่า 60 ปีหรือมีโรคร่วมอื่นที่สัมพันธ์กับ atrial fibrillation เกิดขึ้นในภายหลัง ผู้ป่วยรายนั้นก็จะไม่จัดอยู่ในกลุ่ม lone atrial fibrillation อีกต่อไป

หนึ่งในภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญมากซึ่งเกิดจากภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด atrial fibrillation คือ การเกิดลิ่มเลือดในหัวใจ (intracardiac thrombus) และลิ่มเลือด

หลุดออกจากหัวใจเข้าสู่กระแสเลือดและเข้าสู่หลอดเลือดแดงส่วนปลาย (systemic embolism) ทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนจากเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการอุดตันของหลอดเลือดแดง (thromboembolic events) โดยเฉพาะอย่างยิ่งกรณีที่มีลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดแดงเลี้ยงสมองทำให้เกิดภาวะสมองขาดเลือดแบบเฉียบพลัน (acute embolic stroke) เป็นสาเหตุสำคัญหนึ่งของการเสียชีวิตและภาวะทุพพลภาพ โดยผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด atrial fibrillation มีโอกาสเกิด acute embolic stroke เพิ่มขึ้น 4-5 เท่าจากประชากรปกติ^{7,8}

การป้องกัน thromboembolic events ในผู้ป่วย atrial fibrillation

การป้องกันการเกิด thromboembolic events มีความสำคัญอย่างมากในผู้ป่วย atrial fibrillation แม้ว่ายาต้านเกล็ดเลือดโดยเฉพาะอย่างยิ่ง ยา aspirin ที่เป็นหนึ่งในยาหลักที่ใช้ในการรักษาภาวะเส้นเลือดสมองตีบ (ischemic stroke) แต่จากข้อมูลการศึกษาในผู้ป่วยที่มีภาวะ atrial fibrillation พบว่าการได้รับยา aspirin ไม่สามารถลดอัตราการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง (stroke) ได้อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับกรณีที่ไม่ได้รับยา¹⁶ ในขณะเดียวกันพบว่ายามีประสิทธิภาพดีในการป้องกัน stroke ในผู้ป่วย atrial fibrillation คือยาต้านการแข็งตัวของเลือด อย่างไรก็ตาม สิ่งที่ต้องคำนึงร่วมด้วยเสมอคือภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ยาภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญนี้คือภาวะเลือดออกผิดปกติ โดยเฉพาะอย่างยิ่งหากเกิดขึ้นในอวัยวะที่สำคัญหรือเกิดขึ้นในระดับรุนแรง การประเมินความเสี่ยงของการเกิด stroke และการประเมินความเสี่ยงของการเกิดเลือดออกในผู้ป่วย atrial fibrillation จึงเป็นสิ่งที่ต้องประเมินควบคู่กันไปด้วยเสมอ

การประเมินความเสี่ยงของการเกิด stroke ในภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด atrial fibrillation ที่ได้รับการยอมรับและเป็นที่ยอมรับมาก่อน คือ CHADS2 score⁹ โดยคำนวณและให้คะแนนจากปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญ ซึ่งประกอบด้วย

- Congestive heart failure 1 คะแนน
- โรคความดันโลหิตสูง 1 คะแนน
- อายุ ตั้งแต่ 75 ปีขึ้นไป 1 คะแนน
- โรคเบาหวาน 1 คะแนน
- เคยเป็น stroke หรือ

transient ischemic attack (TIA) 2 คะแนน
ซึ่งพบว่าความเสี่ยงของการเกิด stroke จะเพิ่มขึ้น

ไปในทิศทางเดียวกันกับ CHADS2 score ที่เพิ่มมากขึ้น โดยหากคำนวณได้ CHADS2 score ตั้งแต่ 2 คะแนนขึ้นไป แนะนำให้การรักษาโดยยาต้านการแข็งตัวของเลือด อย่างไรก็ตามในเวลาต่อมาได้มีการปรับรายละเอียดของปัจจัยเสี่ยงในการคำนวณใหม่ให้แม่นยำมากขึ้น เรียกว่า CHA2DS2-VASc score¹⁰⁻¹² ซึ่งได้มีการใช้อย่างแพร่หลายในปัจจุบัน ซึ่งประกอบด้วย

- Congestive heart failure หรือ left ventricular ejection fraction น้อยกว่าร้อยละ 40 1 คะแนน
- ความดันโลหิตสูง 1 คะแนน
- อายุ ตั้งแต่ 75 ปีขึ้นไป 2 คะแนน
- โรคเบาหวาน 1 คะแนน
- Stroke หรือ transient ischemic attack หรือ thromboembolism 2 คะแนน
- เคยมีโรคทางหลอดเลือด ได้แก่ myocardial infarction, peripheral arterial disease หรือ aortic plaque 1 คะแนน
- อายุ 65-74 ปี 1 คะแนน
- เพศหญิง 1 คะแนน

โดยคำแนะนำในการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดตาม CHA2DS2-VASc score ได้แก่⁶

ก. แนะนำให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยชาย เมื่อมี CHA2DS2-VASc score ตั้งแต่ 2 คะแนนขึ้นไป

ข. พิจารณาให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยชาย เมื่อมี CHA2DS2-VASc score = 1 คะแนน

ค. ไม่แนะนำให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยชาย เมื่อมี CHA2DS2-VASc score = 0 คะแนน

ง. แนะนำให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยหญิง เมื่อมี CHA2DS2-VASc score ตั้งแต่ 3 คะแนนขึ้นไป

จ. พิจารณาให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยหญิง เมื่อมี CHA2DS2-VASc score = 2 คะแนน

ฉ. ไม่แนะนำให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยหญิง เมื่อมี CHA2DS2-VASc score = 1 คะแนน

ในขณะเดียวกันควรประเมินความเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกควบคู่กันไปด้วยเสมอ ซึ่งวิธีการที่ได้รับการยอมรับและเป็นที่ยอมรับรวมถึงสามารถพยากรณ์การเกิดเลือดออกได้แม่นยำกว่าวิธีอื่น ๆ คือ HAS-BLED score¹³⁻¹⁵ โดย

คำนวณและให้คะแนนจากปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญ ซึ่งประกอบด้วย
ความดันซิสโตลิกมากกว่า 160 mmHg 1 คะแนน
การทำงานของไตผิดปกติ:

chronic dialysis,

kidney transplantation,

creatinine ตั้งแต่ 2.26 mg/dl ขึ้นไป 1 คะแนน
การทำงานของตับผิดปกติ:

ตับแข็ง, bilirubin สูงกว่าปกติ 2 เท่า

ร่วมกับ AST/ALT/ALP สูงกว่าปกติ 3 เท่า 1 คะแนน
Stroke 1 คะแนน

Bleeding tendency, major bleeding 1 คะแนน

Labile INRs: Unstable/high INR,

TTR น้อยกว่าร้อยละ 60 1 คะแนน

ผู้สูงอายุ: อายุมากกว่า 65 ปี 1 คะแนน

ยา: antiplatelets หรือ NSAIDs 1 คะแนน

ดื่มสุรา 8 แก้วต่อสัปดาห์ ขึ้นไป 1 คะแนน

โดยคะแนนรวม = 0 จัดอยู่ในกลุ่มความเสี่ยงของการเลือดออกต่ำ คะแนนรวม = 1-2 จัดอยู่ในกลุ่มความเสี่ยงของการเลือดออกปานกลาง และคะแนนรวมตั้งแต่ 3 ขึ้นไป จัดอยู่ในกลุ่มความเสี่ยงของการเลือดออกสูง การจัดกลุ่มตาม HAS-BLED score นี้นำมาใช้เป็นข้อมูลในการประกอบการใช้ยาเพื่อป้องกัน thromboembolic events อย่างระมัดระวังแต่ไม่ใช่ข้อบ่งชี้หรือข้อห้ามโดยตรงในการตัดสินใจใช้ยาแต่อย่างใด

บทความนี้จะกล่าวถึงยาต้านการแข็งตัวของเลือดโดยเจาะจงสำหรับภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด atrial fibrillation เฉพาะในรูปแบบยารับประทานเท่านั้นซึ่งเป็นรูปแบบยาที่ใช้ในการรักษาแบบต่อเนื่องในระยะยาว

สำหรับในปัจจุบัน ยาต้านการแข็งตัวของเลือดรูปแบบรับประทาน ซึ่งใช้ในภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด atrial fibrillation เพื่อป้องกัน thromboembolic events ได้แก่

1. Vitamin K antagonist oral anticoagulant ได้แก่ warfarin

2. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants หรือ novel oral anticoagulants (NOACs) ได้แก่

2.1. Direct thrombin inhibitor ได้แก่ dabigatran

2.2. Direct factor Xa inhibitors ได้แก่ rivaroxaban, apixaban, edoxaban

Warfarin

เป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่ม vitamin K antagonist ออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้าง coagulation factors ต่าง ๆ ที่อาศัย vitamin K เป็นยาที่มีการใช้กันมาเป็นเวลานานตั้งแต่ในอดีตและถือได้ว่าเป็นยาหลักที่ใช้อยู่ในเวชปฏิบัติจนถึงปัจจุบัน การบริหารยาทำได้โดยการรับประทาน สามารถติดตามฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือดได้โดยการตรวจค่า INR โดยระดับ INR ระหว่าง 2.0-3.0 จะสามารถลดความเสี่ยงของการเกิด stroke ได้ร้อยละ 64 และลดการเสียชีวิตได้ร้อยละ 26 เมื่อเทียบกับกรณีที่ไม่ได้รับการรักษา¹⁶ โดยที่หากสามารถรักษาระดับ INR ให้อยู่ในระดับที่เหมาะสมเป็นระยะเวลาที่นานเพียงพอตลอดระหว่างการรักษา คือ Time in Therapeutic Range (TTR) ไม่น้อยกว่าร้อยละ 70 จะทำให้ได้ผลการรักษาที่มีประสิทธิภาพทั้งในการลด stroke และลดการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการเลือดออกได้^{6,17}

การศึกษา the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W)¹⁸ ใช้ยาต้านเกล็ดเลือด 2 ชนิดร่วมกันคือ ยา aspirin ขนาด 75-100 มิลลิกรัม ร่วมกับยา clopidogrel ขนาด 75 มิลลิกรัมต่อวันเปรียบเทียบกับยา warfarin โดยให้ค่าระดับ INR ระหว่าง 2.0-3.0 พบว่ายา warfarin สามารถป้องกัน stroke ได้ดีกว่าโดยที่การเกิดภาวะเลือดออกในระดับ major bleeding ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ

แม้ว่าจะมีหลักฐานถึงประโยชน์ของยาอย่างชัดเจน แต่การใช้ยา warfarin ก็มีข้อจำกัดหลายประการ เช่น ต้องเจาะเลือดตรวจติดตามระดับ INR อย่างสม่ำเสมอ ระดับ INR มีการเปลี่ยนแปลงได้ง่ายเนื่องจากมีอันตรกิริยาร่วมกับยาหลายขนานและการออกฤทธิ์ของยายังถูกรบกวนจาก vitamin K ในอาหารที่รับประทาน การมีระดับ therapeutic window ที่แคบโดยที่หากระดับค่า INR ไม่ได้อยู่ในระดับที่เหมาะสมเป็นระยะเวลาที่นานเพียงพอตลอดระหว่างการรักษา คือ TTR น้อยกว่าร้อยละ 70 แล้ว จะพบว่าประโยชน์ในการป้องกัน thromboembolic events ไม่ดีเท่าที่ควรและเพิ่มความเสี่ยงของภาวะแทรกซ้อนจากการเลือดออก อย่างไรก็ตามยา warfarin ยังคงเป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดขนานหลักที่ใช้ในภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด atrial fibrillation สำหรับกรณีผู้ป่วยโรคลิ้นหัวใจไม่ตรัสติบระดับปานกลางถึงรุนแรง และผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดเปลี่ยน

หัวใจเทียมแบบ mechanical valve รวมถึงผู้ป่วยไตวายและผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกไต

Novel oral anticoagulants

เป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่ม non-vitamin K antagonist เป็นยาที่พัฒนาในภายหลัง การออกฤทธิ์ของยาในกลุ่มนี้มีข้อดีหลายประการเมื่อเปรียบเทียบกับ warfarin โดยเฉพาะอย่างยิ่งไม่จำเป็นต้องตรวจเลือดติดตามผลของยาอย่างสม่ำเสมอเหมือน warfarin, การออกฤทธิ์ของยาไม่ถูกรบกวนจาก vitamin K ในอาหารที่รับประทาน มีอันตรกิริยาระหว่างยาน้อยกว่า warfarin โดยยาในกลุ่มนี้จะมีอันตรกิริยาระหว่างยาหลัก ๆ เกี่ยวข้องกับยาที่ออกฤทธิ์ต่อ P-glycoprotein transporter ที่จะทำหน้าที่ขับยาในกลุ่มนี้กลับเข้าสู่ทางเดินอาหาร หากเกิดการกระตุ้น P-glycoprotein transporter ให้ทำงานมากขึ้นก็จะทำให้ระดับยาในเลือดต่ำลง แต่หาก P-glycoprotein transporter ถูกยับยั้งก็จะทำให้ระดับยาในเลือดสูงขึ้น

ยาในกลุ่มนี้สามารถแบ่งได้เป็น 2 กลุ่มใหญ่ คือ กลุ่มที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการแข็งตัวของเลือดโดยตรงที่ thrombin คือ ยา dabigatran และ กลุ่มที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการแข็งตัวของเลือดโดยตรงที่ factor Xa ได้แก่ ยา rivaroxaban, apixaban และ edoxaban

Dabigatran

เป็นยาในกลุ่ม direct thrombin inhibitor ออกฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือดโดยการยับยั้งแบบ reversible ต่อ thrombin บริหารยาโดยการรับประทาน อาหารไม่มีผลต่อการดูดซึมของยา ยาบรรจุในแคปซูลแต่ไม่แนะนำให้รับประทานออกจากแคปซูลเนื่องจากจะทำให้เสียคุณสมบัติของยาระดับยาในเลือดจะถึงจุดสูงสุด (time to peak concentration) ภายหลังรับประทานยาเป็นเวลา 2 ชั่วโมง ยาเป็น prodrug ต้องถูก metabolize ก่อนจึงจะเป็น active form ร้อยละ 80 ของยาถูกขับทางไต ในขณะที่ metabolism ที่ตับจะไม่ผ่าน cytochrome P450 ทำให้ช่วยลดปัญหาที่เกี่ยวข้องกับการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาได้ อย่างไรก็ตามระดับยาในเลือดจะสูงขึ้นได้หากใช้ร่วมกับยาบางกลุ่ม เช่น amiodarone, dronedarone, verapamil, quinidine, ยารักษาเชื้อราส่วนใหญ่ในกลุ่ม azole เป็นต้น หากต้องใช้ยาร่วมกันให้พิจารณาลดขนาดยาลง ในขณะที่ระดับยาในเลือดจะลดลงได้หากใช้ร่วมกับยาบางกลุ่ม เช่น rifampicin, carbamazepine,

phenytoin, phenobarbital เป็นต้น และยังรวมถึงเมื่อใช้ร่วมกับยากลุ่ม H2 receptor blockers หรือ ยากลุ่ม proton pump inhibitors อีกด้วย

การศึกษาหลักที่มีความสำคัญในทางคลินิกของ dabigatran คือ การศึกษา Randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy with dabigatran atexilate (RE-LY)¹⁹ ศึกษาในผู้ป่วย non-valvular atrial fibrillation ที่มีความเสี่ยงของการเกิด thromboembolic events ในระดับปานกลางถึงสูง (ร้อยละ 68 ของกลุ่มผู้ป่วยที่ศึกษามีค่า CHADS2 score ตั้งแต่ 2 ขึ้นไป, ค่าเฉลี่ย CHADS2 score = 2.1) เปรียบเทียบระหว่างการใช้ยา warfarin (ในการศึกษาได้ค่าเฉลี่ย TTR [โดยกำหนดเป้าหมาย INR สำหรับ TTR ในการศึกษา คือ ระหว่าง 2.0-3.0] = ร้อยละ 64) กับยา dabigatran ในขนาดยาที่แตกต่างกัน 2 ขนาด คือ 150 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง และ 110 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง

ผลการศึกษาพบว่ายา dabigatran ขนาด 110 มิลลิกรัมมีประสิทธิภาพในการป้องกัน stroke และ systemic embolism โดยรวมได้ไม่แตกต่างจากยา warfarin หากพิจารณาในรายละเอียดพบว่าการเกิดเส้นเลือดสมองตีบไม่แตกต่างจากยา warfarin และการเกิดภาวะตกเลือดในสมองจากเส้นเลือดสมองแตกน้อยกว่ายา warfarin อย่างมีนัยสำคัญ โดยที่มีภาวะเลือดออกระดับ major bleeding ภาวะเลือดออกในระดับที่มีอันตรายถึงชีวิต และภาวะเลือดออกในสมองน้อยกว่ายา warfarin อย่างมีนัยสำคัญ ในขณะที่เลือดออกในทางเดินอาหารไม่แตกต่างจากยา warfarin

ในส่วนของการศึกษาของ dabigatran ขนาด 150 มิลลิกรัม พบว่ามีประสิทธิภาพในการป้องกัน stroke และ systemic embolism โดยรวมได้ดีกว่า warfarin อย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งในรายละเอียดพบว่าสามารถลดการเกิดทั้งเส้นเลือดสมองตีบและภาวะตกเลือดในสมองจากเส้นเลือดสมองแตก ได้อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับยา warfarin ส่วนในแง่ของภาวะแทรกซ้อนจากเลือดออกพบว่าการเกิดภาวะเลือดออกระดับ major bleeding ไม่มีความแตกต่างกับยา warfarin โดยที่พบภาวะเลือดออกในระดับที่มีอันตรายถึงชีวิต และ ภาวะเลือดออกในสมองได้น้อยกว่ายา warfarin อย่างมีนัยสำคัญ อย่างไรก็ตามพบว่าเกิดเลือดออกในทางเดินอาหารมากกว่ายา warfarin อย่างมีนัยสำคัญ โดยนอกจากนี้ยังพบว่าสามารถลดการเสียชีวิตจากระบบหัวใจและหลอดเลือดได้อย่างมีนัยสำคัญ และมีแนวโน้มว่าสามารถลดการเสียชีวิต

จากทุกสาเหตุได้เมื่อเทียบกับยา warfarin

เมื่อเปรียบเทียบระหว่างยา dabigatran ขนาด 150 มิลลิกรัมกับขนาด 110 มิลลิกรัม พบว่า ยา dabigatran ขนาด 150 มิลลิกรัมมีประสิทธิภาพในการป้องกัน stroke และ systemic embolism โดยรวมและสามารถลดการเกิดภาวะเส้นเลือดสมองตีบได้อย่างมีนัยสำคัญ

Rivaroxaban

เป็นยาในกลุ่ม direct factor Xa inhibitor ยาเป็น active form ออกฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือดโดยการยับยั้งแบบ reversible ต่อ clotting factor Xa บริหารยาโดยการรับประทานโดยที่ยาจะดูดซึมได้ดีขึ้นหากรับประทานพร้อมกับมื้ออาหาร สามารถหักหรือบดยาได้โดยไม่สูญเสียคุณสมบัติของยา ระดับยาในเลือดจะถึงจุดสูงสุด (time to peak concentration) ภายหลังรับประทานยาเป็นเวลา 2-4 ชั่วโมง ร้อยละ 35 ของยาถูกขับทางไตและมี metabolism ที่ตับผ่าน cytochrome P450 ระดับยาในเลือดจะสูงขึ้นได้หากใช้ร่วมกับยาบางกลุ่ม เช่น ยารักษาเชื้อราในกลุ่ม azole ยารักษาโรค AIDS กลุ่ม protease inhibitors ยาปฏิชีวนะส่วนใหญ่ในกลุ่ม macrolide, quinidine เป็นต้น ในขณะที่ระดับยาในเลือดจะลดลงได้หากใช้ร่วมกับยาบางกลุ่ม เช่น rifampicin, carbamazepine, phenytoin, phenobarbital เป็นต้น

การศึกษาหลักที่มีความสำคัญในทางคลินิกของยา rivaroxaban คือ Rivaroxaban once daily oral direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonist for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation (ROCKET-AF)²⁰ ศึกษาในผู้ป่วย non-valvular atrial fibrillation ที่มีความเสี่ยงของการเกิด thromboembolic events ในระดับสูง (ร้อยละ 100 ของกลุ่มผู้ป่วยที่ศึกษามีค่า CHADS2 score ตั้งแต่ 2 ขึ้นไป, ค่าเฉลี่ย CHADS2 score = 3.47) เปรียบเทียบระหว่างการใช้ยา warfarin (ในการศึกษาได้ค่าเฉลี่ย TTR [โดยกำหนดเป้าหมาย INR สำหรับ TTR ในการศึกษา คือ ระหว่าง 2.0-3.0] = ร้อยละ 55) กับยา rivaroxaban ขนาด 20 มิลลิกรัมวันละ 1 ครั้งในกรณีที่การทำงานของไตปกติ และยา rivaroxaban ขนาด 15 มิลลิกรัมวันละ 1 ครั้งในกรณีที่ภาวะไตเสื่อมและมีการทำงานอยู่ระหว่าง 30-49 มิลลิตร/นาที ผลการศึกษาพบว่ายา rivaroxaban มีประสิทธิภาพในการป้องกัน stroke และ systemic embolism

โดยรวมได้ไม่น้อยกว่ายา warfarin ในรายละเอียดพบว่าการเกิด ภาวะตกเลือดในสมองจากเส้นเลือดสมองแตกน้อยกว่ายา warfarin อย่างมีนัยสำคัญแต่การเกิดภาวะเส้นเลือดสมองตีบไม่แตกต่างจากยา warfarin ในขณะที่การเกิดภาวะเลือดออกระดับ major bleeding ก็ไม่แตกต่างจากยา warfarin แต่สามารถลดภาวะเลือดออกในสมองและภาวะเลือดออกในระดับที่มีอันตรายถึงชีวิตได้มากกว่ายา warfarin อย่างมีนัยสำคัญ โดยที่พบว่าการเกิดเลือดออกในทางเดินอาหารมากกว่ายา warfarin อย่างมีนัยสำคัญ

Apixaban

เป็นยาในกลุ่ม direct factor Xa inhibitor ยาเป็น active form ออกฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือดโดยการยับยั้งแบบ reversible ต่อ clotting factor Xa บริหารยาโดยการรับประทานโดยที่อาหารไม่มีผลต่อการดูดซึมของยา สามารถหักหรือบดยาได้โดยไม่สูญเสียคุณสมบัติของยา ระดับยาในเลือดจะถึงจุดสูงสุด (time to peak concentration) ภายหลังรับประทานยาเป็นเวลา 1-4 ชั่วโมง ร้อยละ 27 ของยาถูกขับทางไต และมี metabolism ที่ตับผ่าน cytochrome P450 ระดับยาในเลือดจะสูงขึ้นได้หากใช้ร่วมกับยาบางกลุ่ม เช่น ยารักษาเชื้อราส่วนใหญ่ในกลุ่ม azole, ยารักษาโรค AIDS กลุ่ม protease inhibitors, diltiazem, naproxen เป็นต้น ในขณะที่ระดับยาในเลือดจะลดลงได้หากใช้ร่วมกับยาบางกลุ่ม เช่น rifampicin, carbamazepine, phenytoin, phenobarbital เป็นต้น

การศึกษาหลักที่มีความสำคัญในทางคลินิกของยา apixaban คือ Apixaban for reduction in stroke and other thromboembolic events in atrial fibrillation (ARISTOTLE)²¹ ศึกษาในผู้ป่วย non-valvular atrial fibrillation ที่มีความเสี่ยงของการเกิด thromboembolic events ในระดับปานกลางถึงสูง (ร้อยละ 66 ของกลุ่มผู้ป่วยที่ศึกษามีค่า CHADS2 score ตั้งแต่ 2 ขึ้นไป, ค่าเฉลี่ย CHADS2 score = 2.1) เปรียบเทียบระหว่างการใช้ยา warfarin (ในการศึกษาได้ค่าเฉลี่ย TTR [โดยกำหนดเป้าหมาย INR สำหรับ TTR ในการศึกษา คือ ระหว่าง 2.0-3.0] = ร้อยละ 62.2) กับยา apixaban ขนาด 5 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้งและลดขนาดยาเป็น 2.5 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้งในกรณีที่ มีคุณสมบัติ 2 ใน 3 ข้อ คือ มีอายุตั้งแต่ 80 ปีขึ้นไป น้ำหนักไม่เกิน 60 กิโลกรัม ค่าครีเอตินินตั้งแต่ 1.5 มิลลิกรัม/เดซิลิตรขึ้นไป ซึ่งผลการศึกษาพบว่า ยาapixaban มี

ประสิทธิภาพในการป้องกัน stroke และ systemic embolism โดยรวมได้ดีกว่ายา warfarin ในรายละเอียดพบว่า การเกิดภาวะเส้นเลือดสมองตีบไม่แตกต่างจากยา warfarin แต่พบว่าการเกิด ภาวะตกเลือดในสมองจากเส้นเลือดสมองแตกน้อยกว่ายา warfarin อย่างมีนัยสำคัญ ในขณะที่เดียวกันพบว่าสามารถลดการเกิดภาวะเลือดออกระดับ major bleeding และภาวะเลือดออกในสมองได้อย่างมีนัยสำคัญโดยที่ภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารไม่แตกต่างกันและยังพบว่าสามารถลดการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุได้เมื่อเทียบกับยา warfarin

Edoxaban

เป็นยาในกลุ่ม direct factor Xa inhibitor ยาเป็น active form ออกฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือดโดยการยับยั้งแบบ reversible ต่อ clotting factor Xa บริหารยาโดยการรับประทานโดยที่อาหารมีผลเพียงเล็กน้อยต่อการดูดซึมของยา สามารถหักหรือบดยาได้โดยไม่สูญเสียคุณสมบัติของยา ระดับยาในเลือดจะถึงจุดสูงสุด (time to peak concentration) ภายหลังรับประทานยาเป็นเวลา 1-2 ชั่วโมง ร้อยละ 50 ของยาถูกขับทางไต และ metabolism ที่ตับผ่าน cytochrome P450 เพียงส่วนน้อยเท่านั้น ระดับยาในเลือดจะสูงขึ้นได้หากใช้ร่วมกับยาบางกลุ่ม เช่น amiodarone, dronedarone, verapamil, quinidine, ยารักษาเชื้อราส่วนใหญ่ในกลุ่ม azole, ยาปฏิชีวนะส่วนใหญ่ในกลุ่ม macrolide เป็นต้น ในขณะที่ระดับยาในเลือดจะลดลงได้หากใช้ร่วมกับยาบางกลุ่ม เช่น rifampicin, carbamazepine, phenytoin, phenobarbital เป็นต้น

การศึกษาหลักที่มีความสำคัญในทางคลินิกของยา edoxaban คือ The effective anticoagulation with factor Xa next generation in atrial fibrillation - thrombolysis in myocardial infarction 48 (ENGAGE AF-TIMI 48)²² ศึกษาในผู้ป่วย non-valvular atrial fibrillation ที่มีความเสี่ยงของการเกิด thromboembolic events ในระดับสูง (ร้อยละ 100 ของกลุ่มผู้ป่วยที่ศึกษามีค่า CHADS2 score ตั้งแต่ 2 ขึ้นไป, ค่าเฉลี่ย CHADS2 score = 2.8) เปรียบเทียบระหว่างการให้ยา warfarin (ในการศึกษาได้ค่าเฉลี่ย TTR [โดยกำหนดเป้าหมาย INR สำหรับ TTR ในการศึกษา คือ ระหว่าง 2.0-3.0] = ร้อยละ 64.9) กับยา edoxaban ขนาดสูงคือ 60 มิลลิกรัมวันละ 1 ครั้ง และขนาดต่ำคือ 30 มิลลิกรัมวันละ 1 ครั้ง โดยในแต่ละกลุ่มที่ได้รับยา edoxaban จะลดขนาดยาครั้งหนึ่งหากว่ามีคุณสมบัติข้อใดข้อหนึ่งจากใน 3 ข้อ คือ น้ำหนักไม่เกิน

60 กิโลกรัม มีภาวะไตเสื่อมโดยมีการทำงานอยู่ระหว่าง 30-49 มิลลิลิตร/นาที มีการใช้ยา verapamil หรือ quinidine ร่วมด้วย นั่นคือ กลุ่มที่ได้รับยาขนาดสูงจะลดขนาดยาเป็น 30 มิลลิกรัมวันละ 1 ครั้ง และ กลุ่มที่ได้รับยาขนาดต่ำจะลดขนาดยาเป็น 15 มิลลิกรัมวันละ 1 ครั้ง

ผลการศึกษาพบว่ายา edoxaban ขนาดต่ำ มีประสิทธิภาพในการป้องกัน stroke และ systemic embolism โดยรวมได้ไม่แตกต่างจากยา warfarin ซึ่งในรายละเอียดพบว่าเกิดภาวะตกเลือดในสมองจากเส้นเลือดสมองแตกน้อยกว่า warfarin อย่างมีนัยสำคัญแต่กลับพบว่าเกิดภาวะเส้นเลือดสมองตีบมากกว่า warfarin อย่างมีนัยสำคัญ โดยที่ภาวะเลือดออกระดับ major bleeding ภาวะเลือดออกในสมอง ภาวะเลือดออกในระดับที่มีอันตรายถึงชีวิตและภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารน้อยกว่ายา warfarin อย่างมีนัยสำคัญ และยังสามารถลดการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุและ cardiovascular death ได้เมื่อเทียบกับยา warfarin

ในขณะที่ยา edoxaban ขนาดสูง มีประสิทธิภาพในการป้องกัน stroke และ systemic embolism โดยรวมได้ดีกว่า warfarin อย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งในรายละเอียดพบว่าเกิดภาวะตกเลือดในสมองจากเส้นเลือดสมองแตกน้อยกว่ายา warfarin อย่างมีนัยสำคัญในขณะที่การเกิดภาวะเส้นเลือดสมองตีบ ไม่แตกต่างจาก warfarin โดยที่ภาวะเลือดออกระดับ major bleeding ภาวะเลือดออกในสมอง และภาวะเลือดออกในระดับที่มีอันตรายถึงชีวิต น้อยกว่ายา warfarin อย่างมีนัยสำคัญ แต่พบว่าเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารมากกว่ายา warfarin อย่างมีนัยสำคัญ และยังสามารถลดการเสียชีวิตจากระบบหัวใจและหลอดเลือด ได้เมื่อเทียบกับยา warfarin

สรุป

โดยสรุปแล้วในกรณีที่ตัดสินใจจะให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดสำหรับการป้องกัน stroke ในภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด atrial fibrillation สำหรับผู้ป่วยไม่ได้มีโรคลิ้นหัวใจไม่ตรัสตีระดับปานกลางถึงรุนแรง (moderate to severe mitral stenosis) และไม่ใช่ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจเทียมแบบ mechanical valve นั้น หากผู้ป่วยสามารถรับยา NOACs ได้และไม่มีข้อห้ามอื่น ๆ สำหรับ NOACs คำแนะนำของ ESC⁶ คือ ให้พิจารณา NOAC (apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban) ขนานใดขนานหนึ่ง (โดยไม่ได้มีการระบุจำเพาะ) เป็นลำดับแรกก่อนยา warfarin

อนึ่ง ในภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด atrial flutter สามารถพบภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด atrial fibrillation ร่วมด้วยได้ และมีข้อมูลว่าภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด atrial flutter เพิ่มความเสี่ยงของการเกิด stroke เช่นกัน²³ จึงให้พิจารณาประเมินความเสี่ยงต่าง ๆ และพิจารณาการใช้ยาเพื่อป้องกันการเกิด thromboembolic events เช่นเดียวกันกับในภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด atrial fibrillation²⁴

นอกจากนี้แนวทางการรักษา atrial fibrillation ก็ยังมีความหลากหลาย ทั้งการรักษาแบบ rate control โดยใช้ยาควบคุมอัตราการเต้นของหัวใจเป็นหลัก หรือ รักษาแบบ rhythm control ด้วยการกลับจังหวะการเต้นของหัวใจให้เป็นปกติ(cardioversion)ไม่ว่าโดยการใช้ยา(pharmacological cardioversion) หรือโดยการใช้กระแสไฟฟ้า (electrical cardioversion) การป้องกัน stroke โดย left atrial appendage closure รวมถึงการรักษาโดยการทำให้ catheter ablation แนวทางการรักษาเหล่านี้ล้วนมีความเหมาะสมแตกต่างกันไปในผู้ป่วยแต่ละราย และในขณะเดียวกันสิ่งที่มีความสำคัญไม่ยิ่งหย่อนไปกว่ากันและต้องคำนึงถึงเสมอ คือ การค้นหาสาเหตุหรือสาเหตุร่วมและให้การรักษาที่เหมาะสม รวมถึงการให้ความรู้และเผยแพร่ความรู้เกี่ยวกับภาวะหัวใจเต้นผิดปกติ เพื่อการเฝ้าระวังและปฏิบัติตนที่ถูกต้องและเหมาะสมในการดูแลรักษาสุขภาพ เพื่อลดการเกิดภาวะแทรกซ้อน ป้องกันและลดการสูญเสียจากความทุพพลภาพ และการเสียชีวิตได้อย่างมีประสิทธิภาพ และท้ายที่สุดคือผู้ป่วยสามารถดำรงชีวิตได้โดยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นเอง

References

1. Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. Arch Intern Med 1995; 155(5):469-73.
2. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, et al. Prevalence of Diagnosed Atrial Fibrillation in Adults: National implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation & Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) study. JAMA 2001; 285(18): 2370-5.
3. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersch BJ, Bailey KR, Abhayaratna WP, et al. Secular Trends in Incidence of Atrial Fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and Implications on the Projections for Future Prevalence. Circulation 2006; 114(2):119-25.
4. Haim M, Hoshen M, Reges O, Rabi Y, Balicer R, Leibowitz M. Prospective national study of the prevalence, incidence, management and outcome of a large contemporary cohort of patients with incident non-valvular atrial fibrillation. J Am Heart Assoc 2015; 4(1):e001486.
5. Kiatchosakun S PO, Chirawatkul A, Choprapawan C, Tatsanavivat P. Prevalence of cardiac arrhythmias in Thai community. J Med Assoc Thai 1999 Jul; 82(7):723-33.
6. 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;37:2893-962.
7. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham study. Stroke 1991;22:983-8.
8. ChienKL, SuTC, Hsu HC. Atrial fibrillation prevalence, incidence and risk of stroke and all-cause death among Chinese. Int J Cardiol 2010;139:173-80.
9. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, RichMW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the national registry of atrial fibrillation. JAMA 2001;285:2864-70.
10. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. Chest 2010;137:263-72.

11. Camm AJ, Lip GY, DeCaterina R.. Focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the American College of Cardiology. *Eur Heart J* 2012;2012(33):2719–47.
12. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, et al. AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2014;2014(130):2071–104.
13. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaet R. A novel user-friendly score (HAS- BLED) To assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation. *Chest* 2010;138:1093–100.
14. FribergL, Rosenqvist M, Lip GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J* 2012;33:1500–10.
15. Apostolakis S, Lane DA, GuoY. Performance of the HEMORR2HAGES, ATRIA, and HAS-BLED bleeding risk–prediction scores in patients with atrial fibrillation undergoing anticoagulation: the AMADEUS (Evaluating the use of SR34006 compared to warfarin or acenocoumarol in patients with atrial fibrillation) Study. *J am Coll Cardiol* 2012;60:861–7.
16. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857–67.
17. Björck F, Renlund H, Lip GY, Wester P, Svensson PJ, Sjölander A. Outcomes in a Warfarin-Treated Population With Atrial Fibrillation. *JAMA Cardiology* 2016;1:172–80.
18. Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1903–12.
19. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139–51.
20. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al, ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883–91.
21. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al, ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981–92.
22. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al, Investigators EA-T. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093–104.
23. Vadmann H, Nielsen PB, Hjortshoj SP, Riahi S, Rasmussen LH, Lip GY, Larsen TB. Atrial flutter and thromboembolic risk: a systematic review. *Heart* 2015;101:1446–55
24. Wellens HJ. Contemporary management of atrial flutter. *Circulation* 2002;106:649–52.