

TIA– Transient ischemic attack:

นพ.ศรวิทย์ เจียรนัยศิลป์, พ.บ.
คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี
มหาวิทยาลัยมหิดล

Sorawith Jearanaisilp, M.D.
Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital,
Mahidol University

Corresponding Author:
Sorawith Jearanaisilp, M.D.
270 Ramathibodi Hospital Rama VI Road
Thung Phayathai Rachathewi Bangkok 10400
E-mail: Sorawith.jea@mahidol.ac.th

Abstract

A transient ischemic attack (TIA) is a stroke–warning event and represents a neurological emergency. Patients presenting with a high–risk TIA or minor stroke should be evaluated promptly, ideally within 24 hours. Accurate diagnosis of a true TIA and differentiating it from its mimics is always importance. Acute TIA carries higher risk than events occurring for several weeks. The risk predicting score, such as ABCD2 score, has been used for clinical risk stratification. Brain imaging, usually with a non–contrast CT scan, is indicated to exclude other pathology such as tumor and hemorrhage. However, the test of choice for TIA patients is a MRI scan. TIA is not an etiologic diagnosis; there are many possible causes. Patients with symptomatic large artery atherosclerosis have a higher risk of early stroke recurrence compared to those of other common causes. Carotid endarterectomy for significant extra–cranial carotid stenosis is most effective when performed within the first two weeks after ischemic event and its benefit declines with time. Atrial fibrillation (AF) is the most common cardiac cause of stroke and anticoagulant is highly beneficial for secondary stroke prevention. Antiplatelet therapy is the best options for non–cardioembolic TIA. Nevertheless, All patients benefit from stroke risk factors modification, particularly BP control. (*J Thai Stroke Soc* 2015; 14 (3): 153–165.)

Keywords: TIA, transient ischemic attack, stroke risk stratification, Atrial fibrillation, atherosclerosis, stroke prevention

Introduction

โรคหลอดเลือดสมอง (Stroke) เป็นภาวะที่พบบ่อยในเวชปฏิบัติ ภาวะนี้เป็นหนึ่งในสาเหตุสำคัญที่ ก่อให้เกิดความพิการ ทุพพลภาพ และ เสียชีวิต ในประชากรทั่วโลก รวมทั้งในประเทศไทยด้วย แม้ว่าโรคหลอดเลือด สมองจะพบได้ในทุกกลุ่มอายุ แต่พบว่าการเสี่ยงของโรคโดยทั่วไป จะมากขึ้นเมื่อมีอายุมากขึ้น ทำให้เกิดเป็นปัญหาที่มีความสำคัญโดย ในสังคมสูงอายุ โรคหลอดเลือดสมองนั้นอาจสามารถแบ่งประเภทใหญ่ๆ ได้เป็นโรคหลอดเลือดสมองตีบ ที่ทำให้เกิดกลุ่มอาการสมองขาดเลือด เฉียบพลัน (Acute ischemic stroke) และโรคหลอดเลือดสมองแตก (Hemorrhagic stroke)

เป็นที่ทราบกันดีในปัจจุบันว่าโรคหลอดเลือดสมองเป็นภาวะที่ป้องกันได้ทั้งในระยะ ก่อนและหลังเกิดโรค การรักษาและป้องกันอย่างเหมาะสม ย่อมลดการเกิดภาวะทุพพลภาพ จากการเป็นซ้ำและ ลดการสูญเสียชีวิตได้ ในกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดกลุ่มอาการสมองขาดเลือดเฉียบพลัน (Acute ischemic stroke) นั้น พบว่าประมาณ 15-20% ของผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีอาการของ โรคหลอดเลือดสมองที่เป็นแบบชั่วคราว (Transient ischemic attack: "TIA") นำมาก่อน¹ โดยอุบัติการณ์ที่แท้จริงของภาวะนี้ในคนไทยยังไม่ทราบแน่ชัด

Definition and Diagnosis:

ในอดีตคำจำกัดความของภาวะ TIA จะอิงกับอาการทางคลินิกของผู้ป่วย ร่วมกับเรื่องระยะเวลา ที่มีอาการเป็นหลัก โดยที่ใช้กันอย่างแพร่หลายจะหมายถึง “เหตุการณ์ที่มีการขาดเลือดในบางบริเวณของสมอง หรือระบบประสาทส่วนกลาง โดยที่มีอาการคงอยู่ไม่เกิน 24 ชั่วโมง” เกณฑ์การวินิจฉัยที่อ้างอิงเวลาเป็นหลัก (Time-based) ที่ 24 ชั่วโมงนั้นมีความสะดวกในเวชปฏิบัติ และได้มีการใช้มายาวนานต่อเนื่องมากกว่า 40 ปี² แต่ทว่าในปัจจุบันเป็นที่ทราบกันดีแล้วว่าเงื่อนไขเวลาที่ได้ตั้งไว้ 24 ชั่วโมงนั้น ยาวนานเกินไป ตัวอย่างเช่น พบว่าในผู้ป่วยที่มีอาการทางคลินิกตามเกณฑ์เหล่านี้ พบว่าประมาณ 50% ของผู้ป่วยกลุ่มนี้ Diffusion-weighted magnetic resonance imaging (DWI-MRI) แสดงให้เห็นว่ามีเนื้อสมองตายได้เกิดขึ้นร่วมด้วยแล้ว กลุ่มผู้เชี่ยวชาญได้มีความพยายาม ที่จะแก้ไขเงื่อนไขนี้ เช่นเสนอให้ลดเงื่อนไขเวลาเหลือเพียง 1 ชั่วโมง เป็นต้น² แต่อย่างไรก็ตามในปัจจุบันเป็นที่ยอมรับแล้วว่าไม่สามารถกำหนดเงื่อนไขเวลาตายตัวในการวินิจฉัยที่ TIA ได้ ดังนั้นนิยามของภาวะ TIA ล่าสุดนี้จึงมีการเสนอให้อิงกับสภาพเนื้อเยื่อสมองมากขึ้น (tissue-based definition) เช่นนิยามของ TIA จาก American Heart Association/ American Stroke Association (AHA/ASA) ที่ได้มีการปรับปรุงใหม่ว่า: “การเสียการทำงานของระบบประสาทชั่วคราว จากการขาดเลือดไปเลี้ยงในบางส่วน ของสมอง ไซสันหลัง หรือจอประสาทตา โดยปราศจากการตาย ของเนื้อเยื่อระบบประสาทส่วนกลาง” (TIA: “a transient episode of neurological dysfunction

caused by focal brain, spinal cord, or retinal ischemia, without acute infarction”)³ ดังนั้นผู้ป่วย TIA ในเกณฑ์การวินิจฉัยเก่าที่ตรวจพบว่ามี acute brain infarction ร่วมด้วยจะถือว่าเป็นกลุ่ม minor stroke ตามเกณฑ์การวินิจฉัยใหม่ แต่อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยกลุ่มนี้มักจะได้รับการพิจารณาในการดูแลรักษาล้ำๆกัน และในปัจจุบัน จะพบบ่อยครั้งว่าได้เข้าไปอยู่ในการศึกษาเดียวกัน การวินิจฉัย TIA ในกรณีที่ improving symptoms of acute ischemic stroke ระหว่างที่อยู่ใน time window ของการให้ thrombolysis/reperfusion เป็นอีกประเด็นที่ต้องให้ความระมัดระวัง

Diagnosis: True ischemic TIA and TIA mimics

ในการดูแลผู้ป่วยที่สงสัยภาวะ TIA นั้น ประเด็นสำคัญที่ยังเป็นความท้าทาย อยู่ตั้งแต่ในอดีตจนถึงปัจจุบันนั้นก็คือ การวินิจฉัยแยกโรคระหว่าง “True ischemic event” และ “TIA mimics” TIA mimic คือภาวะมีอาการแบบชั่วคราวลักษณะเป็นๆหายๆ ได้คล้ายอาการของ TIA แต่ไม่ได้มีกลไกจากการที่มีการขาดเลือดชั่วคราว ของเนื้อเยื่อสมอง และระบบประสาทส่วนกลาง รายงานโดยทั่วไปพบได้ ราว 30% ของผู้ป่วยที่สงสัย TIA⁴ ตัวอย่างภาวะ TIA mimic ที่พบบ่อยได้แก่ Migraine, Seizure, Syncope, Neuropathy และ Metabolic disturbance เป็นต้น (ตารางที่ 1) ขั้นตอนการวินิจฉัยแยกโรค โดยอาศัยการซักประวัติ อาการทางคลินิก และอาการตามระบบโดยละเอียดจะมีความสำคัญมาก จะมักจะเป็นกุญแจสำคัญในการวินิจฉัย เนื่องจากขณะที่ผู้ป่วย TIA มาพบแพทย์นั้น ผู้ป่วยมักไม่หลงเหลืออาการใดๆ และโดยทั่วไป การตรวจร่างกายทางระบบประสาทมักจะไม่พบความผิดปกติ

ตารางที่ 1: Conditions that may cause symptoms or signs suggestive of TIA or TIA mimics

Migraine	Subdural hematoma
Peripheral vestibulopathy	Brain tumor (tumor attack)
Syncope/Postural hypotension	CNS infection
Seizure disorder	Multiple sclerosis
Hypoglycemia	Subarachnoid hemorrhage
Stress/Anxiety	Carpal tunnel syndrome/Neuropathy
Transient global amnesia	Cervical disc disease

โดยหลักการทั่วไปอาการของกลุ่ม TIA mimics มักพบว่ามีอาการในลักษณะ แบบไม่เฉพาะเจาะจงได้บ่อยกว่า ตัวอย่างได้แก่ ตาพร่า มึนงง หลงลืม ปวดศีรษะ เป็นต้น ลักษณะเวลาที่เริ่มเกิดอาการแบบค่อยเป็นค่อยไป (gradual onset) ก็เป็นจุดสำคัญ ในการวินิจฉัย ตัวอย่างเช่น อาการลักษณะ “Jackson march” ที่พบได้ใน complicated migraine และ partial seizures เป็นต้น โดยอาการนี้มักเริ่มที่จุดใดจุดหนึ่งของร่างกาย แล้วค่อยๆ ลามไปตำแหน่งอื่นเรื่อยๆ ในระยะเวลาหลายๆ นาที

ส่วนอาการที่พบในภาวะ True ischemic TIA นั้นจะเริ่มเกิดแบบทันทีทันใด และดำเนินเป็นมากขึ้น ในช่วงเวลาค่อนข้างเร็ว (เช่น เป็นวินาที-นาาที) และลักษณะอาการที่เป็นจะเป็นอาการรูปแบบเดียวกับ ที่พบในผู้ป่วยสมองขาดเลือดเฉียบพลัน (acute ischemic stroke) ตัวอย่างเช่น แขนขาอ่อนแรง ชา ครึ่งซีกของร่างกาย พูดไม่ชัด ลิ้นแข็ง พูดไม่ออก เดินเซ เสียการทรงตัว เห็นภาพซ้อน ตาดับมิดข้างใดข้างหนึ่ง หรือ สูญเสียลานสายตาครึ่งซีก เป็นต้น

การตรวจร่างกายทางระบบประสาทนอกจากตรวจโดยทั่วไปแล้วควรเน้นในกลุ่มอาการ และตาม vascular territory ที่สงสัย ผู้ป่วยที่มีอาการอ่อนแรง เป็นๆหายๆ บางรายอาจตรวจพบ อาการแสดงของ upper motor neuron lesion เช่น spasticity หรือ hyperreflexia ผู้ป่วยที่เวียนศีรษะ เดินเซ ชั่วคราว อาจตรวจพบ hemianopia โดยผู้ป่วยอาจไม่รู้ตัว เป็นต้น นอกจากนี้การตรวจสัญญาณยังชีพ และการตรวจระบบหลอดเลือดและหัวใจ จะมีความสำคัญ ในแง่การหาสาเหตุของภาวะ TIA เช่นการฟัง vascular bruit เช่น carotid bruit ในกรณี carotid stenosis และ ชีพจรและ

การเต้นของหัวใจผิดปกติในภาวะ Atrial fibrillation (AF) เป็นต้น

การให้การวินิจฉัยที่แม่นยำอาจต้องอาศัยความชำนาญจากผู้เชี่ยวชาญ เช่นประสาทแพทย์ และประสาทแพทย์โรคหลอดเลือดสมอง ดังที่พบตามศูนย์โรคหลอดเลือดสมอง และ TIA clinic⁵

TIA: Short term stroke risk

เป็นที่ทราบกันมานานแล้วว่า 15-20% ของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองเฉียบพลัน มีอาการ TIA นำมาก่อน แต่ในอดีตความเสี่ยงในการเกิด stroke ตามหลัง TIA กลับถูกมองข้ามมาโดยตลอด^{1,6} ด้วยความผิดพลาดหลายๆประการในการศึกษาทางระบาดวิทยา ตัวอย่างเช่น การเริ่มรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยเข้าสู่ฐานข้อมูลหลังจากเกิดอาการ TIA แล้วหลายสัปดาห์ เป็นเหตุให้ผู้ป่วยบางรายถูกตัดออกไปจากการศึกษานั้นๆ เนื่องจากเกิด recurrent stroke ไม่นานหลังเกิด TIA เป็นต้น ข้อผิดพลาดเหล่านี้เป็นเหตุให้ประเมินความเสี่ยงของการเกิด stroke ตามหลัง TIA ไว้ต่ำกว่าความเป็นจริง⁷ การศึกษาใหม่ๆ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง Prospective population-based cohorts ได้รายงานถึงความเสี่ยงของ Stroke หลังภาวะ TIA ที่ตีมากกว่าความเข้าใจเดิม ตัวอย่างเช่น ข้อมูลจาก Oxfordshire Community Stroke Project ในช่วงปี 2002-2004 แสดงความเสี่ยงของ Stroke 8.0% ที่ 7 วัน 11.5% ที่ 1เดือน และ 17.3% ที่ 3เดือน ซึ่งเป็นเสี่ยงที่อยู่ในระดับเดียวกับกลุ่ม Minor stroke (NIHSS <3) ที่ 11.5% 15% และ 18.5% ตามลำดับ⁸ ข้อมูลจากผู้ป่วย Acute ischemic stroke รายงานว่าจำนวน 23% มีอาการของ TIA นำมาก่อน โดย 17% เกิดภายในวัน

เดียวกันและ 43% เกิดภายในช่วงภายใน 1 สัปดาห์ก่อนหน้า¹

โดยสรุปแล้วอาจกล่าวได้ว่า ความเสี่ยงของผู้ป่วย TIA ที่จะเกิด recurrent ischemic stroke ตามมานั้นอาจสูงกว่าที่คาดไว้ และเวลาที่มีโอกาสจะป้องกันการเป็นซ้ำได้นั้นอาจสั้น เป็นเวลาไม่กี่ชั่วโมงหรือไม่กี่วันเท่านั้น

Risk stratification: identification of high-risk patients

ผู้ป่วยที่มาด้วยอาการ TIA ประกอบไปด้วยกลุ่มของผู้ป่วยที่มีความหลากหลายในแง่ของ ปัจจัยเสี่ยง กลุ่มโรค พยาธิสภาพ รวมถึงพยาธิกำเนิดและโอกาสการเกิดโรคซ้ำ ก็อาจมีความแตกต่างกันได้มาก ดังนั้นการคัดเลือกผู้ป่วยเพื่อพิจารณาการให้แนวทางการรักษา ที่เหมาะสมจึงมีความสำคัญ เช่นในแง่ของความเร่งด่วนในการตรวจค้น การเลือกผู้ป่วยเข้ารับการรักษาแบบผู้ป่วยใน และแนวทางการป้องกันการเป็นซ้ำที่เหมาะสม เป็นต้น แนวทางการคัดเลือกผู้ป่วยที่ดี เพื่อดูแลผู้ป่วย TIA ได้อย่างมีประสิทธิภาพนั้น มีความจำเป็นที่จะต้องค้นหาผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง และนำมาให้การรักษาที่เหมาะสมให้เร็วที่สุด โดยหวังผลเพื่อป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดสมองซ้ำ

Clinical Risk Score

ปัจจุบันมีหลักฐานทางการแพทย์มากมายที่แสดงให้เห็นว่า สามารถทำนายโอกาสการเกิด โรคหลอดเลือดสมองซ้ำในผู้ป่วย TIA ได้ โดยได้มีการนำ Risk models มาปรับเป็น การลงคะแนนแบบง่าย ๆ เพียงใช้แค่ ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วย ซึ่งปัจจุบันได้มีการนำมาใช้ ในเวชปฏิบัติแล้วอย่างค่อนข้างแพร่หลาย คือ ABCD score โดยล่าสุดได้ถูกปรับปรุงเป็น ABCD² score (Age, Blood pressure, Clinical presentation, Diabetes mellitus, Duration of symptoms: ดัง ตารางที่ 2)⁹ การใช้ ABCD² score พบว่าสามารถนำมาทำนายโอกาสการเกิดโรคซ้ำในช่วง 2 วันแรกได้ดี โดยถ้าผู้ป่วยที่ได้คะแนน 0-3 พบว่ามีความเสี่ยงต่ำที่ 1% คะแนน 4-5 มีความเสี่ยงปานกลางที่ 4.1% และคะแนน 6-7 มีความเสี่ยงสูงที่ 8.1% นอกจากนี้ได้มีการนำ score ไป

ใช้ใน Population-based study พบว่า ในกลุ่มที่มีโรคหลอดเลือดสมองอุดตันซ้ำภายใน 7 วัน หลังจากมีอาการ TIA นั้น ประมาณครึ่งหนึ่งจะเกิดภายใน 24 ชั่วโมงแรก และพบว่าคะแนนของ ABCD² มีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงการเป็นซ้ำภายใน 24 ชั่วโมงอย่างมาก โดยกลุ่มนี้ 76%จะมีคะแนนมากกว่าหรือเท่ากับ 5¹⁰ การนำ ABCD² score ไปใช้ประกอบการประเมิน ผู้ป่วยในห้องฉุกเฉินนับว่ามีประโยชน์เป็นอย่างมาก โดยการศึกษาจาก Stanford Stroke Center เร็วๆนี้ได้นำ score ไปใช้ใน Triage protocol โดยกรณีผู้ป่วยที่ได้คะแนน 0-3 จะถูกจำหน่าย จากแผนกฉุกเฉิน และทำการนัดตรวจค้นแบบผู้ป่วยนอกที่ TIA clinic ภายในระยะเวลา 2 วัน ถ้ากรณีผู้ป่วยที่ได้คะแนน 4-5 จะต้องทำการตรวจหลอดเลือดแดง ที่ห้องฉุกเฉินเลยและ จะพิจารณารับเป็นผู้ป่วยในถ้าพบว่าหลอดเลือดแดงที่ก่ออาการมีการตีบมากกว่า 50% ส่วนในกรณีผู้ป่วยที่ได้คะแนน มากกว่า 5 จะได้รับการรักษาแบบผู้ป่วยในทุกราย ซึ่งผลการศึกษาที่พบว่า การเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันซ้ำ เหลือต่ำมากในทั้งใน 2 กลุ่ม และน้อยกว่าที่คาดไว้จาก ABCD² score อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ¹¹ ทั้งนี้ในการนำไปประยุกต์ใช้นั้น อาจพบข้อจำกัดได้ เช่นไม่อาจสามารถทำการตรวจค้นทางหลอดเลือดสมองแบบเร่งด่วน ได้ทันทีที่แผนกฉุกเฉิน กรณีนี้อาจจะต้องพิจารณารับผู้ป่วยที่ ABCD² score มากกว่าหรือเท่ากับ 3 ที่มาภายในช่วงระยะ 72 ชั่วโมงแรกหลังเกิดอาการ เข้าดูแลแบบผู้ป่วยในเพื่อให้การรักษาต่อไป เป็นต้น เร็วๆนี้ยังมีความพยายามที่จะปรับปรุงระบบการให้คะแนน เป็น ABCD³ และ ABCD³-I score โดยเพิ่ม D ที่ 3 คือ “Dual TIA” กล่าวคือการที่มีอาการของ TIA มากกว่าหรือเท่ากับ 2 ครั้ง ภายใน ช่วงระยะเวลา 7 วัน และ “I” คือ รอยโรคใน DWI (Image) ที่ทำภายใน 3 วัน แต่อย่างไรก็ตาม predictive value ของ Dual TIA ยังไม่แน่นอน¹² นอกจากนั้นการใช้ score ที่ต้องรอผล MRI มาใช้นั้นอาจจะกล่าวได้ว่า มีประโยชน์ ในแง่ของการวางแผนการรักษาและการจำหน่าย ผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาล มากกว่าที่จะใช้ในการช่วยประเมินความเสี่ยงผู้ป่วยตั้งแต่ในช่วงแรก

ตารางที่ 2: ABCD2 score for TIA		
อายุ	> or = 60 ปี	1 คะแนน
ความดันโลหิต	≥ 140/90 mmHg	1 คะแนน
อาการของ TIA	- อ่อนแรงครึ่งซีก	2 คะแนน
	- การพูดผิดปกติ โดยไม่มีอ่อนแรง	1 คะแนน
ระยะเวลาที่เกิดอาการ	- > or = 60 นาที	2 คะแนน
	- 10-59 นาที	1 คะแนน
เบาหวาน	เป็นโรคเบาหวาน	1 คะแนน
2 days risk of stroke		
0-3 คะแนน	ความเสี่ยงต่ำ	1%
4-5 คะแนน	ความเสี่ยงปานกลาง	4.1%
7-6 คะแนน	ความเสี่ยงสูง	8.1%

Diagnostic Evaluation

แม้ว่าจะได้จำแนกความเสี่ยงของผู้ป่วยที่จะเกิดอาการสมองขาดเลือดซ้ำ โดยอาศัยลักษณะทางคลินิกตามที่กล่าวไว้ข้างต้นแล้ว แต่ไม่สามารถทดแทนการตรวจหาสาเหตุทางพยาธิกำเนิดของภาวะ TIA ได้ การตรวจค้นเพิ่มเติมนี้สมควรต้องกระทำด้วยความรวดเร็ว โดยหนึ่งในจุดมุ่งหมายหลักของการตรวจคือ การตรวจหลอดเลือดแดงเลี้ยงสมอง และการตรวจเพื่อหาสาเหตุที่มาจากหัวใจ และยังเพื่อการวินิจฉัยแยกโรคในรายที่สงสัยภาวะ TIA mimic³

- Brain Imaging

คำแนะนำทั่วไป เช่นของ AHA/ASA แนะนำให้ทำ neuroimaging ภายใน 24 ชั่วโมง หลังจากเวลาที่เกิดอาการ โดยแนะนำให้ทำ MRI โดยเฉพาะอย่างยิ่งการทำ DWI sequence ซึ่งพบว่ามี sensitivity สูงกว่าการตรวจสมองด้วยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (computed tomography: CT) อย่างไรก็ดีในทางปฏิบัติอาจจะพบว่าใช้ CT brain กันบ่อยครั้งกว่า เนื่องจากความแพร่หลาย ความรวดเร็วในการตรวจ และค่าใช้จ่ายที่น้อยกว่า โดย CT brain สามารถแยกภาวะ intracranial hemorrhage ได้เป็นอย่างดี ทำให้สามารถตัดสินใจให้การรักษาเบื้องต้นได้ถูกต้อง ก่อนที่จะพิจารณาส่งตรวจ MRI เมื่อพร้อมในภายหลัง แต่อย่างไรก็ตามต้องพึงระลึกไว้ด้วยว่า DWI ในกรณีของภาวะ TIA จำเป็นต้องทำในช่วง 2-3 วันแรก

หลัง TIA เนื่องจากถ้าผ่านไปหลายวันแล้ว diffusion abnormality จะค่อยๆจางไป โดยเฉพาะกรณีที่มีรอยโรคมีขนาดเล็กๆ จนอาจทำให้ตรวจไม่พบรอยโรคได้ ถ้าได้ทำMRIซ้ำเกินไป

ถ้ากรณีที่ผู้ป่วยได้ตรวจ MRI การพบว่ามี infarction จะมีความสำคัญมาก โดยเฉพาะอย่างยิ่งการพยากรณ์โรค มีตัวอย่างการศึกษาที่ดู classically defined TIA แสดงให้เห็นว่า infarction จาก MRI จะมีโอกาสเกิดโรคซ้ำในรพ.ถึง 19.4% เมื่อเทียบกับ 1.3% ในกลุ่มที่ไม่มี infarction¹³ (ซึ่งกลุ่มที่เป็น classically defined TIA เดิมซึ่งอาการหายสนิทภายในระยะเวลา 24 ชั่วโมง แต่ตรวจพบว่ามี acute infarction ใน MRI จะถือว่าเป็นกลุ่ม “minor stroke” ตามคำจำกัดความใหม่) การศึกษาไม่นานมานี้ ที่ทดสอบการใช้ tissue definition ของ TIA พบว่ากรณี ที่มี Infarction ใน MRI (minor stroke) มีโอกาสเกิดโรคซ้ำภายใน 7 วัน ที่ 7.1% เทียบกับ 0.4% ในผู้ป่วยที่ไม่พบ infarction (true TIA)¹⁴

- Vascular study

การตรวจหลอดเลือดแดงเลี้ยงสมองมีความสำคัญมากในการค้นหาภาวะหลอดเลือดตีบ เพื่อดำเนินการพิจารณาแนวทางการรักษา ตัวอย่างที่ชัดเจนเช่น การค้นหาภาวะ severe carotid stenosis ที่เข้าข่ายการผ่าตัด carotid endarterectomy ได้ เป็นต้น ทั้งนี้ การตรวจหลอดเลือดแดง ในผู้ป่วย TIA สามารถทำได้

หลายวิธี เช่น Carotid ultrasonography/transcranial Doppler ultrasonography หรือ Magnetic resonance angiography (MRA) หรือ CT angiography (CTA) ข้อดี ข้อด้อยของการตรวจแต่ละชนิด จะแตกต่างกันออกไป แต่ด้วยความก้าวหน้าอย่างมาก ในเทคนิคเหล่านี้ ทำให้ปัจจุบันการตรวจด้วย angiography มีที่ใช้น้อยมาก

- Cardiac evaluation

การตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (Electrocardiography: EKG) ควรตรวจทำทุกรายตั้งแต่ในช่วงแรก ของการดูแลผู้ป่วย การตรวจคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจ (Transthoracic or transesophageal echocardiography) สามารถใช้ตรวจหาสาเหตุที่มาจากหัวใจ (cardioembolic source) เช่นการตรวจพบว่ามีลิ่มเลือดในหัวใจ (cardiac thrombus) และ โรคหัวใจ เป็นต้น ส่วนการทำ cardiac monitoring ด้วยวิธีต่างๆ ตัวอย่างเช่น telemetry และ Holter monitor จะนำมาใช้เพื่อค้นหา Paroxysmal atrial fibrillation (PAF) เป็นหลัก

ข้อมูลจาก Metaanalysis ในกรณีที่ ผู้ป่วย TIA/ Minor stroke ที่ยังตรวจไม่พบสาเหตุที่ชัดเจน จากการตรวจหาระหว่างอยู่ในโรงพยาบาลนั้น การตรวจ Holter monitor 1-7 วันในผู้ป่วย stroke/TIA พบว่า สามารถตรวจเจอ PAF ได้ราว 10% ส่วนการทำ prolonged cardiac monitoring ต่างๆ เช่น mobile cardiac outpatient telemetry และ loop recording (external or implantable) พบว่าสามารถตรวจเจอผู้ป่วย PAF ได้อีก ราว 17%¹⁵

Laboratory testing

การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ใช้ในการตรวจ ประเมินเบื้องต้นในผู้ป่วย TIA นั้น มีประโยชน์มาก ในแยกโรค TIA mimics ได้ ตัวอย่างเช่น ภาวะน้ำตาลใน เลือดต่ำ (hypoglycemia) ภาวะ electrolyte imbalance และ drug intoxication เป็นต้น การการตรวจทางห้อง ปฏิบัติการ ในผู้ป่วย TIA มีเป้าหมายหลักเพื่อค้นหา ความเสี่ยงของโรคหลอดเลือดตีบ (atherosclerotic risk) และหาสาเหตุอื่นๆ ที่อาจพบได้ไม่บ่อยในรายที่สงสัย เช่น Hypercoagulable state โดยจะใช้หลักการเดียวกัน กับผู้ป่วยสมองขาดเลือดเฉียบพลันในกรณีทั่วไป

Initial treatment

ประมาณ 50% ของผู้ป่วย acute ischemic stroke ที่เกิดตามหลังจาก TIA จะเกิดในช่วง 48 ชั่วโมง แรกหลังเกิดอาการ ดังนั้นการให้การรักษและป้องกัน การเกิดโรคซ้ำที่เหมาะสมอย่างรวดเร็ว จึงมีความสำคัญมาก ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงอาจต้องพิจารณารับไว้รักษา เป็นผู้ป่วยใน เพื่อเพิ่มโอกาสที่ผู้ป่วยจะได้รับการตรวจ ค้นที่ครบถ้วน และให้การรักษป้องกันกำเริบซ้ำโดยเร็ว ที่สำคัญนอกจากนั้นคืออาจมีส่วนช่วยเพิ่มโอกาส การเข้าถึงและลด onset-treatment time ในกรณีที่เกิด มีความจำเป็นที่จะต้องให้ reperfusion therapy ตามมา

Preventing stroke due to carotid artery disease

ประมาณ 10 - 20% ของผู้ป่วย stroke เกิดจาก extracranial carotid disease¹⁶ ในประชากรไทย แม้จะมีอุบัติการณ์ต่ำกว่าชาติตะวันตกแต่ก็พบได้ประมาณ 10%^{16,17} การค้นหา symptomatic (>50%, ipsilateral) carotid stenosis ที่อาจต้องทำ carotid revascularization ให้ได้อย่างรวดเร็ว จึงมีความสำคัญมาก ในการดูแล ผู้ป่วย TIA เนื่องจากโอกาสการเกิด recurrent stroke ที่สูง และประสิทธิผลของการรักษาที่ได้รับการพิสูจน์แล้ว โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วย severe (70-99%) carotid artery stenosis จากข้อมูลการศึกษาแบบ pool analysis แสดงให้เห็นว่าผลจากการผ่าตัด จะให้ประสิทธิผลสูงสุด ถ้าได้ทำภายใน 2 สัปดาห์หลังเกิดอาการ Stroke/TIA (มีค่า number-needed-to-treat: NNT เท่ากับ 3 สำหรับการป้องกัน recurrent stroke ในช่วงระยะ 5 ปี)¹⁸ โดย พบอีกว่าประโยชน์จากการผ่าตัด จะลดลงไปเรื่อยๆตาม เวลาที่รอ โดยประโยชน์อาจเหลือน้อยมาก หากนานกว่า 3 เดือน ดังนั้นการผ่าตัด endarterectomy ในผู้ป่วยที่มี อาการ TIA และตรวจพบ ว่าเป็น symptomatic severe carotid stenosis โดยทั่วไปจะแนะนำให้เกิดความล่าช้า ให้น้อยที่สุด ภายใน 2 สัปดาห์หลังเกิดอาการ ผู้ป่วยที่ เหมาะสมในการเข้ารับการผ่าตัดควรจะมียาอยู่ยืนยาว เพียงพอ ที่จะเห็นผลจากการผ่าตัด ได้ในระยะยาวและ ความเสี่ยงจากการผ่าตัดไม่ควรเกิน 6-7% การทำ carotid angioplasty/stenting เป็นอีกทางเลือกหนึ่งของ carotid revascularization โดยพิจารณาใน กรณีผู้ป่วย

ที่มีความเสี่ยงสูงในการผ่าตัด หรือในกรณีที่ได้โดยทางเทคนิคแล้วไม่สามารถผ่าตัดได้ ส่วนในกรณี intracranial stenosis นั้น ข้อมูลในปัจจุบันพบว่าการทำ endovascular treatment ไม่พบว่ามีประโยชน์เหนือกว่า aggressive medical therapy¹⁹

Preventing stroke due to AF or cardioembolic TIA

เป็นที่ทราบดีว่าการให้ยาละลายลิ่มเลือดเช่น warfarin สามารถลดการเกิด cardiac embolism จากหัวใจได้ดีกว่าการให้ยาด้านเกร็ดเลือดเช่น aspirin มาก โดยทั่วไปนั้น ในภาวะ cardioembolic-TIA จะแนะนำให้เริ่มยาให้เร็วที่สุด²⁰ เนื่องจากข้อกังวลในเรื่องของภาวะ hemorrhagic transformation น้อยกว่าในกรณีของสมองขาดเลือดเฉียบพลันขนาดใหญ่ การเลือกให้ยาในกลุ่ม vitamin K antagonist (warfarin) โดยมีเป้าหมายระดับ INR 2-3 (ในกรณีของ AF) เป็นทางเลือกหลักในการรักษา มาอย่างยาวนาน หรือ ยาการให้ยาในกลุ่มใหม่ (Novel-anticoagulants: dabigatran rivaroxaban apixaban และ edoxaban) ซึ่งในปัจจุบันนี้ได้รับความนิยมมากขึ้น ในฐานะตัวเลือกหลัก ในการป้องกัน embolic stroke จาก nonvalvular-AF

ข้อมูลจากการใช้ heparin หรือ low molecular weight heparin (LMWH) ใน กรณีของ acute stroke พบว่าเพิ่มโอกาสเกิด intracranial hemorrhage จึงไม่แนะนำในปัจจุบัน²⁰ การเริ่มให้ยาในกรณี stroke prevention จาก AF โดยทั่วไปมักจะแนะนำให้ bridging ด้วย IV heparin หรือ LMWH แต่การพิจารณาการให้ bridging บางครั้งอาจต้องเปรียบเทียบความเสี่ยงจากการอุดตันซ้ำ และโอกาสเกิดเลือดออกจากยาเป็นกรณีๆไป เช่น พิจารณาให้ในผู้ป่วย AF ที่มี TIA ที่ประเมินแล้วพบว่ามีความเสี่ยงการเกิดลิ่มเลือดอุดตันสูง (เช่น CHADS₂ หรือ CHA₂DS₂-VASc score สูงมาก)²¹ หรือตรวจพบว่ามี intra-cardiac thrombus ประกอบกับมีความเสี่ยงเลือดออก ไม่มาก (เช่น พบ infarction หรือ microbleeds ในสมองไม่มาก) หรือ HASBLED score ต่ำ²² หรือกรณีที่มีอาการ TIA ขณะเพิ่งหยุดยา warfarin เป็นต้น อย่างไรก็ตามข้อสนับสนุนในการใช้ bridging anticoagulant ในภาวะ TIA ยังต้องการ การศึกษา แบบ

randomized control ต่อไป

ในปัจจุบันยา anticoagulant กลุ่มใหม่ (New oral anticoagulants: NOACs) มีข้อมูลจากการศึกษา และจาก meta-analysis²³ ที่แสดงให้เห็นว่าสามารถป้องกัน stroke และ systemic embolism จาก Nonvalvular-AF ได้มีประสิทธิภาพดีกว่า warfarin และพบเหตุไม่พึงประสงค์ โดยเฉพาะ intracerebral hemorrhage ได้น้อยกว่า warfarin ข้อได้เปรียบที่สำคัญในทางเภสัชวิทยาของยากลุ่มนี้ เมื่อเทียบกับ warfarin คือการที่ตัวยาจะสามารถเริ่มออกฤทธิ์ได้ภายในเวลาไม่กี่ชั่วโมง ทำให้ไม่มีความจำเป็นต้องใช้ bridging ด้วย heparin และไม่ต้องมีการตรวจวัดระดับยา ทำให้อาจมีส่วนช่วยให้ผู้ป่วยได้รับการป้องกันโรคที่มีประสิทธิภาพ รวมถึงสามารถจำหน่ายผู้ป่วยจากโรงพยาบาล ได้อย่างรวดเร็ว แต่ข้อจำกัดที่สำคัญคือราคายาที่สูงกว่า warfarin มาก

Antiplatelet agents in patients with atherosclerotic or small-vessel TIA

การให้ยาด้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดได้รับการแนะนำให้ใช้ในการป้องกันการเกิด stroke ซ้ำ ในผู้ป่วยที่เป็น non-cardioembolic TIA/stroke และควรต้องเริ่มยาภายใน 24 ชั่วโมง หลังจากที่ได้ทราบว่ามีภาวะ intracranial hemorrhage แล้ว ผลจากการศึกษา EXPRESS แสดงถึงความสำคัญของการเริ่มยาให้เร็วที่สุดหลังภาวะ TIA ซึ่งพบว่าลดการเกิด recurrent stroke ได้ 80% โดยในระยะแรกของการศึกษา (ไม่ได้ยาทันที) พบ stroke recurrence 10.3% เทียบกับ 2.1% ในระยะที่ 2 (ได้ยาทันที)³¹ ชนิดยาด้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด ที่ได้รับการแนะนำใน Guideline ส่วนใหญ่ของประเทศต่างๆได้แก่ aspirin, clopidogrel, aspirin/extended release dipyridamole (aspirin/ER-DP) cilostazol และ trifusal ตัวยาเหล่านี้มีจุดออกฤทธิ์แตกต่างกัน ในกลไกของ platelet activation โดยทั่วไปแล้วจะให้ยาเหล่านี้เพียงตัวใดตัวหนึ่ง ในการใช้ป้องกันการเป็นซ้ำของ non-cardioembolic stroke/TIA

Aspirin เป็นยาด้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดที่ถือว่ามีการใช้บ่อยและแพร่หลายที่สุด โดย aspirin จะลดการเกิด stroke ซ้ำได้ราวๆ 23%²⁴ ในปัจจุบันจะนิยมใช้ขนาดต่ำเช่น 81mg หรือ 75-325mg วันละ 1 ครั้ง

การให้ยาครั้งแรกในผู้ป่วยที่ไม่เคยรับยามาก่อนจำเป็นต้องให้อย่างน้อย 160mg-325mg เพื่อที่จะได้ผลการยับยั้งเกล็ดเลือดที่รวดเร็ว ในกรณีที่ผู้ป่วย TIA ที่ได้รับประทานยา aspirin สม่าเสมออยู่แล้วนั้น จะแนะนำให้เปลี่ยนหรือเพิ่มยาตัวอื่นเช่น clopidogrel หรือ aspirin/ER-DP มากกว่าการเพิ่มขนาดยา aspirin ให้สูงขึ้น

ตัวยา *Dipyridamole (DP)* ในปัจจุบัน ไม่ได้ใช้เป็นยาเดี่ยว แต่ได้นำมาใช้เป็น dual antiplatelet ในรูปแบบของ extended release-DP ร่วมกับ aspirin ขนาด 25mg (รวมเป็น 50mg ต่อวัน) จากการศึกษา ESPRIT พบว่าการ ใช้ aspirin/ER-DP สามารถลดการเกิด เหตุสมองขาดเลือดซ้ำ ได้ดีกว่าเมื่อเทียบกับ aspirin ด้วย absolute rate 1% ต่อปี²⁵ การเริ่มยา aspirin/ER-DP มักพบอาการปวดศีรษะได้บ่อย ทำให้บางครั้ง แพทย์อาจพิจารณาให้ยาลดปวดในช่วงสัปดาห์แรก ดังนั้นในภาวะ TIA อาจมีความจำเป็นต้องให้ยา aspirin ขนาดต่ำเช่น 81mg (หรือมากกว่า) ร่วมไปด้วยในช่วงแรกจนกว่าจะได้ ยา aspirin/ER-DP วันละสองครั้งตามปกติ การศึกษา PROFESS ซึ่งเป็นการเปรียบเทียบ ระหว่างยา Clopidogrel และ aspirin/ER-DP โดยตรง พบว่าผลในการป้องกันการเกิดโรคซ้ำของยาทั้งสองตัวไม่ต่างกัน²⁶

ยา Clopidogrel จากข้อมูลใน CAPRIE trial ซึ่งเปรียบเทียบ clopidogrel กับ aspirin ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงโรคหลอดเลือดตีบ พบว่าสามารถลดการเกิด combined endpoint ได้อย่างมีนัยสำคัญ แต่การศึกษานี้ไม่ได้มี power เพียงพอในการทดสอบสมมุติฐานการลดการเกิดโรคหลอดเลือดสมองซ้ำ²⁷ แต่อย่างไรก็ตามข้อมูลจาก PROFESS study ซึ่งเป็นการศึกษาในผู้ป่วย ischemic stroke ก็แสดงให้เห็นว่ายา clopidogrel มีประสิทธิภาพในการป้องกันเทียบเท่า aspirin/ER-DP โดยการใช้ยา clopidogrel ในกรณีของ TIA ต้องพิจารณาให้ loading dose ขนาด 300mg เพื่อให้ได้ผลยับยั้งการกระตุ้นเกร็ดเลือดที่เร็วขึ้น

การศึกษา CSPS2 พบว่า Cilostazol ลดการเกิด recurrent stroke ได้เทียบเท่า หรืออาจจะเหนือกว่า แต่เกิดเหตุเลือดออกน้อยกว่า aspirin²⁸ ส่วนการเริ่มยา cilostazol อาจพบอาการปวดศีรษะได้ ทำให้บางครั้งแพทย์ต้องพิจารณา ให้ยาขนาด 100mg ต่อวันในช่วง

สัปดาห์แรกๆ ดังนั้นในภาวะ TIA อาจมีความจำเป็นต้องให้ยา aspirin ขนาดต่ำเช่นอย่างน้อย 81mg ร่วมไปด้วยจนกว่าจะได้ ยา cilostazol ขนาดปกติ (ที่แนะนำคือ 200mg ต่อวัน)

การใช้ยาด้านเกร็ดเลือดสองตัวร่วมกัน (dual antiplatelet) จะเป็นการยับยั้งการกระตุ้นเกร็ดเลือด ในต่างกลไก เกิดการยับยั้งการเกาะกลุ่มของเกร็ดเลือดได้มากขึ้นกว่าการใช้ยาเดี่ยว ลดการเกิด ischemic vascular event ได้อย่างมีประสิทธิภาพ แต่ย่อมทำให้มีความเสี่ยงของการเลือดออกมากขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกลุ่มผู้ป่วย โรคหลอดเลือดสมองที่มีความเสี่ยงต่อภาวะเส้นเลือดสมองแตก จึงต้องระมัดระวังในการใช้ยาด้านเกร็ดเลือดร่วมกันหลายๆตัวเป็นพิเศษ ปัจจุบันข้อมูลของการให้ ยา aspirin ร่วมกับ clopidogrel ในช่วงระยะเวลานั้นๆ ได้มีมากขึ้นเรื่อยๆ ประเด็นที่ใช้เพิ่มประสิทธิภาพ ของการใช้ dual antiplatelet ได้แก่ การให้ยาช่วงสั้นๆในระยะแรกของโรค ดังที่ทราบ ว่า ความเสี่ยงของการเป็นซ้ำจะสูงในช่วงแรกๆ ส่วนความเสี่ยงของภาวะเลือดออกจะพบเพิ่มขึ้น ในระยะยาว^{29,30}

ผลการศึกษาจากใน CARESS และ CLAIR study พบว่า aspirin/clopidogrel สามารถลดจำนวนของ asymptomatic microembolic signal จากการทำ transcranial Doppler ultrasound ได้ดีกว่า aspirin ตัวเดียว โดยทั้งสองการศึกษานี้ใช้หลักการพิสูจน์ด้วย surrogate marker ไม่ได้มี statistical power ที่จะดูประสิทธิภาพทางคลินิกในการป้องกันโรค^{32,33} ในการศึกษา FASTER ได้เปรียบเทียบประสิทธิภาพทางคลินิกในการป้องกันการเกิด recurrent stroke ที่ 90 วัน ระหว่าง clopidogrel/aspirin กับ aspirin ในผู้ป่วย TIA/minor stroke ภายใน 7 วันหลังเกิดอาการ ผลการศึกษานี้ ไม่มีพบนัยสำคัญทางคลินิก ในอัตราการเกิด recurrent stroke ที่ 90 วัน ระหว่างกลุ่ม dual therapy และ monotherapy (7.1% vs 10.8%; risk ratio = 0.7, 95% CI=0.3-1.2, p=0.19) และกลับพบว่าในกลุ่ม dual therapy พบว่ามีความสัมพันธ์กับการเกิด symptomatic bleeding (3% vs 0%, p=0.003)³⁴ อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ อาจ under power เนื่องจากได้หยุดหลังจากการ enroll ได้เพียง 392 รายเท่านั้น ทั้งนี้เนื่องจากการรวบรวมกลุ่มตัวอย่างได้ล่าช้า แต่ที่น่าสนใจคือ ถือว่าเป็นการศึกษาแรก ที่ได้ทดลองนำ TIA/minor

stroke มารักษาแบบภาวะเร่งด่วน

การให้ dual antiplatelet โดยเฉพาะ aspirin/clopidogrel ต่อเนื่องในระยะยาว โดยรวมแล้วจะเพิ่มโอกาสเกิดผลเสียจากภาวะเลือดออกแบบรุนแรงได้ เช่น ภาวะเลือดออก ในกระโหลกศีรษะ (intracranial hemorrhage) โดยประโยชน์ที่ได้อาจไม่คุ้มกับโทษที่เกิดขึ้น หากใช้ยาเกิน 3 เดือน²⁹ ในการให้ยาระยะยาวผลจากการศึกษาแบบ meta-analysis ของผู้ป่วย stroke/TIA ในจำนวน 7การศึกษาที่มีจำนวนผู้ป่วยรวม 39,574 ราย พบว่า dual therapy ในระยะเวลา 1.3-3.5 ปี แล้วมีการป้องกันการเกิด recurrent stroke ได้เทียบเท่ากับ aspirin monotherapy (RR 0.89, 95% CI = 0.78-1.01) หรือ clopidogrel monotherapy (RR 1.01, 95% CI = 0.93-1.08) แต่พบว่าเพิ่มความเสี่ยงของ intracranial hemorrhage ในกลุ่ม dual therapy เฉพาะกับเมื่อเทียบกับ clopidogrel monotherapy (RR 1.46, 95% CI = 1.17-1.82) โดยมี number-needed-to-harm (NNH) 250 ดังนั้นจึงไม่อาจแนะนำให้ใช้ dual therapy มากกว่าการให้ clopidogrel monotherapy ในระยะยาวมากกว่า 1ปี³⁶

การศึกษา CHANCE เป็นการศึกษาที่มีกลุ่มตัวอย่างขนาดใหญ่ที่สุดในปัจจุบัน ของการศึกษาที่ทำในผู้ป่วยกลุ่ม high risk-TIA (ABCD2 score ≥ 4) และ mild ischemic stroke (NIHSS < 4) โดยเปรียบเทียบการให้ยา clopidogrel (300mg ทันที ตามด้วยขนาด 75mg ต่อวัน เป็นเวลา 90 วัน) ร่วมกับ aspirin (75mg เป็นเวลา 21 วัน) เทียบกับ aspirin ตัวเดียว (75mg เป็นเวลา 90วัน) โดยจะเริ่มให้ยาภายใน 24 ชั่วโมงแรก ผลการศึกษาหลักพบว่า dual therapy สามารถลด recurrent stroke ภายใน 90 วันได้ดีกว่ากลุ่ม aspirin monotherapy อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (8.2% vs 11.7%; HR=0.68 CI=0.57-0.81, $p < 0.001$) โดย อัตราการเกิดเหตุเลือดออกระดับปานกลางถึงรุนแรง ไม่ได้แตกต่างกันระหว่างทั้งสองกลุ่ม (0.3% vs 0.3%, $p=0.73$)³⁵ การศึกษา CHANCE นี้ถือว่าเป็นการศึกษานานาชาติครั้งแรกที่ได้ วางเป้าหมายที่ใช้ dual therapy ให้กับผู้ป่วย minor stroke/ high risk TIA ตั้งแต่ในระยะแรกหลังเกิดอาการและให้ในช่วงสั้นเป็นเวลาเพียง 3 สัปดาห์ อาจทำให้เกิดสมดุลที่ดีของของประสิทธิภาพในการป้องกันโรค และลดความเสี่ยง จากเลือดออกให้เหลือน้อยที่สุด ส่งผลให้ผลการศึกษาี้แสดง

ประสิทธิผลได้ดี โดยมีค่า number-needed-to-treat (NNT) เพียง 29 เท่านั้นในการป้องกัน recurrent stroke ที่ 90 วัน ข้อจำกัดสำคัญของการศึกษานี้คือ เป็นการศึกษาในประชากรเชื้อชาติจีนเท่านั้น และมีสัดส่วนของการควบคุมปัจจัยเสี่ยงอื่นๆได้ไม่ดีเท่าที่ควร ทำให้ผล การศึกษานี้ ยังต้องการการยืนยันในกลุ่มประชากรเชื้อ ชาติอื่นอยู่ แต่อย่างไรก็ตาม สำหรับการนำมาประยุกต์ ใช้ในประชากรไทยนั้น ในแง่เชื้อชาติอาจไม่ได้มี ความแตกต่างมากเท่ากับชาติตะวันตกอื่นๆ ซึ่งขณะนี้ ได้มีการศึกษา POINT ที่มีวิธีการศึกษาใกล้เคียงกัน กำลังดำเนินการอยู่ในทวีปอเมริกาเหนือ (ClinicalTrials.gov number, NCT00991029)

การเลือกให้ยาต้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด ในการป้องกันการเป็นซ้ำนั้น อาจจะต้องพิจารณาเป็น กรณีไป โดยขึ้นกับความเสี่ยงในการเป็นซ้ำและการตก เลือด โรคร่วมของผู้ป่วย ค่าใช้จ่าย และอาการข้างเคียง อันไม่พึงประสงค์จากยา

Antihypertensive therapy in patients with TIA

โดยรวมแล้ว เรื่องการควบคุมความดันโลหิตในช่วงแรกหลังเกิดอาการ ยังเป็นเรื่องซับซ้อน และในหมู่ ผู้เชี่ยวชาญก็ยังมีความคิดเห็นที่หลากหลาย นอกจากนี้ รายละเอียดต่างๆ ในแง่เวลาที่เหมาะสม ระดับ และวิธี การควบคุมความดันโลหิต ในกรณีเฉพาะ เช่นจากกลไก การเกิดโรคต่างๆ ยังถือว่าไม่มีคำตอบที่แน่ชัด ในปัจจุบัน และต้องการการศึกษาต่อไปในอนาคต³⁷ แต่ทั่วไป ในระยะยาวการให้ยาลดความดันโลหิตจะลดอัตรา การเกิด recurrent stroke ได้ และในกรณีของ TIA หลักการเรื่อง permissive hypertension ในช่วง hyperacute stroke อาจมีเหตุผลน้อยลงมาก ถ้าอาการ ผู้ป่วยอยู่ในสภาวะคงที่และไม่เหลืออาการจากสมองขาด เลือดแล้ว (อาจมีข้อยกเว้นได้เช่น กรณีของ TIA จาก กลไกแบบ hemodynamic stroke เป็นต้น) นอกจากนี้ อาจมีความจำเป็นมากยิ่งขึ้น ที่ต้องจัดการควบคุม ความดันโลหิตที่สูงมากเกินไปก่อนที่จะเริ่มการให้ยา anticoagulant หรือ dual antiplatelet²⁰

ในระยะยาวนอกจากการการปรับเปลี่ยนพฤติกรรม การควบคุมความดันโลหิตสูง ไม่ว่าจะใช้ยาในกลุ่มใดก็ตามจะลดการเกิด stroke ได้ราวๆ 30-40%³⁸ จากข้อมูลในหลายการศึกษา ดูเหมือนว่า การที่ลดความดันลงยิ่งต่ำลงจะยิ่งสามารถลดการเกิด recurrent stroke ได้ดีขึ้น รวมถึงแม้ว่าผู้ป่วยจะไม่มีประวัติความดันโลหิตสูงก็ตาม โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่ จะยังได้ประโยชน์ จากการลดความดันโลหิต ตราบใดที่ความดันโลหิตของผู้ป่วยยังสูงกว่าเกณฑ์ปกติ ($\geq 120/80$ mmHg) และผู้ป่วยยังต่อทนการรักษาได้ดี ทั้งนี้อาจต้องระมัดระวังเป็นพิเศษในการลดความดันในผู้ป่วยที่มี ภาวะหลอดเลือดตีบรุนแรงหรืออุดตัน

Lipid lowering and statin therapy in patients with TIA

การให้ยากกลุ่ม statin มีประโยชน์ในการ ป้องกันการเป็นซ้ำของโรคหลอดเลือดสมอง การศึกษา SPARCL ใช้ atorvastatin ในขนาดสูง หลังเกิด stroke/TIA พบว่า สามารถ มี absolute risk reduction ของ stroke ครั้งต่อไปได้ 2.2% ในช่วง 5 ปี³⁹ โดยทั่วไปคำแนะนำมักให้ลดระดับ LDL cholesterol ต่ำกว่า 100mg/dL แต่ในรายที่มีความเสี่ยงของการเป็นซ้ำ เช่นจากเส้นเลือดตีบรุนแรง อาจพิจารณาลดระดับ LDL ให้ต่ำกว่า 70mg/dL ซึ่งเป้าหมายนี้ได้ถูกนำไปใช้ใน aggressive medical treatment arm ของ SAMMPRIS study และแสดงให้เห็นว่า สามารถลดโอกาสการเกิด stroke ซ้ำ ได้ต่ำกว่าที่คาดไว้มาก¹⁹

ข้อมูลล่าสุดในปัจจุบันยังสนับสนุนว่าในการลดระดับ LDL-cholesterol ด้วยวิธีหรือกลไกใด ๆ ก็ตาม อาจได้ผลเหมือนกัน (ไม่จำเป็นต้องเป็น high potency statin ขนาดสูงเท่านั้น) และระดับ LDL ที่ต่ำกว่าจะให้ผลในการป้องกัน cardiovascular event ที่ดีกว่า (LDL hypothesis: lower is better)⁴⁰ แต่อย่างไรก็ตาม ความเสี่ยงของ hemorrhagic stroke ยังเป็นข้อกังวลในการลด LDL-cholesterol ต่ำเกินไปในกลุ่มผู้ป่วยหลังจากเกิด stroke/TIA⁴¹

Conclusion

การวินิจฉัยภาวะ TIA อย่างถูกต้องแม่นยำ และดำเนินการตรวจค้นหาสาเหตุด้วยความเร่งด่วน มีความสำคัญอย่างมากในการลดการเกิดโรคซ้ำ การให้ยาป้องกัน ควรเริ่มให้เร็วที่สุด ภายหลังจากการตรวจสอบทางรังสีวิทยา การพิจารณาเลือกชนิดยาที่ใช้ป้องกันนั้นจะ ขึ้นกับสาเหตุของโรค ความเสี่ยงในการเกิดโรคซ้ำ และ การประเมินโอกาสเกิดเลือดออกแทรกซ้อน

Reference

1. Rothwell PM, Warlow CP. Timing of TIAs preceding stroke: time window for prevention is very short. *Neurology*. 2005;64(5):817-20.
2. Albers GW, Caplan LR, Easton JD, Fayad PB, Mohr JP, Saver JL, et al. Transient ischemic attack--proposal for a new definition. *N Engl J Med*. 2002;347(21):1713-6.
3. Easton JD, Saver JL, Albers GW, Alberts MJ, Chaturvedi S, Feldmann E, et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. *Stroke*. 2009;40(6):2276-93.
4. Hand PJ, Kwan J, Lindley RI, Dennis MS, Wardlaw JM. Distinguishing between stroke and mimic at the bedside: the brain attack study. *Stroke*. 2006;37(3):769-75.
5. Fallon C, Noone I, Ryan J, O'Shea D, O'Laoide R, Crowe M. Assessment and management of transient ischaemic attack--the role of the TIA clinic. *Ir J Med Sci*. 2006;175(3):24-7.
6. Coull AJ, Rothwell PM. Underestimation of the early risk of recurrent stroke: evidence of the need

- for a standard definition. *Stroke*. 2004;35(8):1925–9.
7. Rothwell PM, Buchan A, Johnston SC. Recent advances in management of transient ischaemic attacks and minor ischaemic strokes. *Lancet Neurol*. 2006;5(4):323–31.
8. Coull AJ, Lovett JK, Rothwell PM, Study OV. Population based study of early risk of stroke after transient ischaemic attack or minor stroke: implications for public education and organisation of services. *BMJ*. 2004;328(7435):326.
9. Johnston SC, Rothwell PM, Nguyen-Huynh MN, Giles MF, Elkins JS, Bernstein AL, et al. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. *Lancet*. 2007;369(9558):283–92.
10. Chandratheva A, Mehta Z, Geraghty OC, Marquardt L, Rothwell PM, Study OV. Population-based study of risk and predictors of stroke in the first few hours after a TIA. *Neurology*. 2009;72(22):1941–7.
11. Olivot JM, Wolford C, Castle J, Mlynash M, Schwartz NE, Lansberg MG, et al. Two aces: transient ischemic attack work-up as outpatient assessment of clinical evaluation and safety. *Stroke*. 2011;42(7):1839–43.
12. Dai Q, Sun W, Xiong Y, Hankey GJ, Xiao L, Zhu W, et al. From clinical to tissue-based dual TIA: Validation and refinement of ABCD3-I score. *Neurology*. 2015;84(14):1426–32.
13. Ay H, Koroshetz WJ, Benner T, Vangel MG, Wu O, Schwamm LH, et al. Transient ischemic attack with infarction: a unique syndrome? *Ann Neurol*. 2005;57(5):679–86.
14. Giles MF, Albers GW, Amarenco P, Arsava EM, Asimos AW, Ay H, et al. Early stroke risk and ABCD2 score performance in tissue- vs time-defined TIA: a multicenter study. *Neurology*. 2011;77(13):1222–8.
15. Sposato LA, Cipriano LE, Saposnik G, Ruíz Vargas E, Riccio PM, Hachinski V. Diagnosis of atrial fibrillation after stroke and transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015;14(4):377–87.
16. Grotta JC. Clinical practice. Carotid stenosis. *N Engl J Med*. 2013;369(12):1143–50.
17. Dharmasaroja PA, Intharakham K. Risk factors for carotid stenosis in Thai patients with ischemic stroke/TIA. *Angiology*. 2010;61(8):789–92.
18. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJ, Collaboration CET. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet*. 2004;363(9413):915–24.
19. Chimowitz MI, Lynn MJ, Derdeyn CP, Turan TN, Fiorella D, Lane BF, et al. Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med*. 2011;365(11):993–1003.
20. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010;31(19):2369–429.
21. Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Identifying patients at high risk for stroke despite anticoagulation: a comparison of contemporary stroke risk stratification schemes in an anticoagulated atrial fibrillation cohort. *Stroke*. 2010;41(12):2731–8.
22. Lane DA, Lip GY. Use of the CHA(2)DS(2)–VASc and HAS–BLED scores to aid decision making for thromboprophylaxis in nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation*. 2012;126(7):860–5.
23. Miller CS, Grandi SM, Shimony A, Filion KB, Eisenberg MJ. Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2012;110(3):453–60.
24. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy--I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ*. 1994;308(6921):81–106.
25. Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ, Algra A, Group ES. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367(9523):1665–73.

26. Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, et al. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med*. 2008;359(12):1238–51.
27. Committee CS. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet*. 1996;348(9038):1329–39.
28. Shinohara Y, Katayama Y, Uchiyama S, Yamaguchi T, Handa S, Matsuoka K, et al. Cilostazol for prevention of secondary stroke (CSPS 2): an aspirin-controlled, double-blind, randomised non-inferiority trial. *Lancet Neurol*. 2010;9(10):959–68.
29. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364(9431):331–7.
30. Benavente OR, Hart RG, McClure LA, Szychowski JM, Coffey CS, Pearce LA, et al. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. *N Engl J Med*. 2012;367(9):817–25.
31. Rothwell PM, Giles MF, Chandratheva A, Marquardt L, Geraghty O, Redgrave JN, et al. Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. *Lancet*. 2007;370(9596):1432–42.
32. Markus HS, Droste DW, Kaps M, Larrue V, Lees KR, Siebler M, et al. Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in symptomatic carotid stenosis evaluated using doppler embolic signal detection: the Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Emboli in Symptomatic Carotid Stenosis (CARESS) trial. *Circulation*. 2005;111(17):2233–40.
33. Wong KS, Chen C, Fu J, Chang HM, Suwanwela NC, Huang YN, et al. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for reducing embolisation in patients with acute symptomatic cerebral or carotid artery stenosis (CLAIR study): a randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *Lancet Neurol*. 2010;9(5):489–97.
34. Kennedy J, Hill MD, Ryckborst KJ, Eliasziw M, Demchuk AM, Buchan AM, et al. Fast assessment of stroke and transient ischaemic attack to prevent early recurrence (FASTER): a randomised controlled pilot trial. *Lancet Neurol*. 2007;6(11):961–9.
35. Wang Y, Zhao X, Liu L, Wang D, Wang C, Li H, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2013;369(1):11–9.
36. Lee M, Saver JL, Hong KS, Rao NM, Wu YL, Ovbiagele B. Risk-benefit profile of long-term dual-versus single-antiplatelet therapy among patients with ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2013;159(7):463–70.
37. Boan AD, Lackland DT, Ovbiagele B. Lowering of blood pressure for recurrent stroke prevention. *Stroke*. 2014;45(8):2506–13.
38. Turnbull F, Collaboration BPLTT. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet*. 2003;362(9395):1527–35.
39. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2006;355(6):549–59.
40. Jarcho JA, Keaney JF. Proof That Lower Is Better—LDL Cholesterol and IMPROVE-IT. *N Engl J Med*. 2015;372(25):2448–50.
41. Wang X, Dong Y, Qi X, Huang C, Hou L. Cholesterol levels and risk of hemorrhagic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2013;44(7):1833–9.

บทคัดย่อ

ภาวะสมองขาดเลือดชั่วคราว (TIA) เป็นเหตุการณ์เตือนที่อาจพบนำมาก่อน ภาวะสมองตายเฉียบพลัน ซึ่งถือว่าเป็นภาวะฉุกเฉินทางระบบประสาท ผู้ป่วย TIA ที่มีความเสี่ยงสูง ควรได้รับการประเมินอย่างทันท่วงที เช่น ภายใน 24 ชั่วโมง การวินิจฉัยภาวะ “True-TIA” และแยกโรคอื่นๆ ที่อาจมีอาการคล้ายคลึงกันมีความสำคัญมาก ภาวะ TIA ที่อยู่ในช่วงระยะเฉียบพลัน จะมีความเสี่ยงสูง มากกว่ากรณีที่เป็นมาแล้วหลายสัปดาห์ การทำนายความเสี่ยงทางคลินิกเช่น การให้คะแนน ABCD² ได้ถูกนำมาใช้ประกอบการพิจารณาดูแลรักษาผู้ป่วย การถ่ายภาพสมองด้วย MRI ที่เป็นทางเลือกที่ดี ในตรวจค้นเพิ่มเติม และประกอบการหาสาเหตุของภาวะ TIA ซึ่งมีสาเหตุที่เป็นได้มากมาย ผู้ป่วยที่มีสาเหตุจากหลอดเลือดแดงเลี้ยงสมองตีบ จะมีความเสี่ยงของการเกิดเป็นซ้ำค่อนข้างสูง การป้องกันการเป็นซ้ำ จากกรณีหลอดเลือดแดงตีบนั้น ยาต้านเกล็ดเลือดถือเป็นตัวเลือกที่ดีที่สุด แต่ในกรณีที่มีอาการจากหลอดเลือดแดงแคโรติดที่คอตีบรุนแรง การผ่าตัด carotid endarterectomy พบว่ามีประสิทธิภาพในการป้องกันสูงที่สุด ถ้าทำภายในสองสัปดาห์แรกหลังจาก TIA ส่วนกรณีที่เป็นสาเหตุจากหัวใจนั้น พบว่าภาวะหัวใจห้องบนเต้นพริ้ว (Atrial fibrillation: AF) เป็นเหตุที่พบบ่อยที่สุด และผู้ป่วยจะได้ประโยชน์ จากการป้องกันการเป็นซ้ำด้วยยาป้องกันเลือดแข็งตัวอย่างมาก นอกจากนี้ควรควบคุมปัจจัยเสี่ยงของโรคหลอดเลือดสมองโดยเฉพาะอย่างยิ่ง การควบคุมความดันโลหิตแก่ผู้ป่วยทุกราย

คำสำคัญ: สมองเลือดขาดชั่วคราว โรคสมองขาดเลือด หลอดเลือดแดงเลี้ยงสมองตีบ