

Role of Antiplatelet Drugs in Treatment of Acute Ischemic Stroke

ศ.พญ.พรภัทร ธรรมสโรช

Prof. Pornpatr (A.) Dharmasaroja, M.D.

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์

มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

Abstract

Patients with acute ischemic stroke who have indications and no contraindication should be treated with intravenous thrombolysis and/or mechanical thrombectomy. However, majority of the patients do not receive those treatment. Aspirin is still recommended in treating patients with acute ischemic stroke within 24 hours. There was more evidence for combination of aspirin and clopidogrel in treating patients with acute ischemic stroke, which was proven for benefit over aspirin in reducing rate of recurrent stroke. Besides aspirin, combination of aspirin and clopidogrel is recommended to treat patients with acute minor stroke or TIA within 24 hours and continue for 90 days; with lower-strength of recommendation. (*J Thai Stroke Soc. 2018; 17 (1): 32-40.*)

Keywords: antiplatelet, stroke

บทนำ

ปัจจุบันการรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลันมีการพัฒนาไปมาก มีทั้งการรักษาด้วยยาต้านเกล็ดเลือด (antiplatelet drugs) ยาละลายลิ่มเลือด (thrombolytic drug) และการทำหัตถการใส่สายสวนลากลิ่มเลือด (mechanical thrombectomy) ซึ่งได้รับการพิสูจน์ถึงประสิทธิภาพของการรักษาว่าสามารถลดความพิการที่อาจจะเกิดตามหลังโรคหลอดเลือดสมองได้

- ในกรณีที่ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลันที่มีอาการความผิดปกติทางระบบประสาทที่มาพบแพทย์ได้ในเวลาอันรวดเร็ว มีข้อบ่งชี้และไม่มีความห้ามในการได้รับยาละลายลิ่มเลือด Recombinant tissue plasminogen activator (rtPA) ทางหลอดเลือดดำ¹ ก็ควรได้รับยาละลายลิ่มเลือด

- ในกรณีที่อาการโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลันเกิดจากหลอดเลือด internal carotid artery หรือ middle cerebral artery อุดตัน เข้าเกณฑ์ข้อบ่งชี้และไม่มีความห้ามในการได้รับยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ ร่วมกับการทำหัตถการใส่สายสวนลากลิ่มเลือด และอยู่ในโรงพยาบาลที่มีศักยภาพและพร้อมที่สามารถทำหัตถการดังกล่าวได้ ก็ควรได้รับการทำหัตถการดังกล่าว

อย่างไรก็ตามผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลันส่วนน้อยเท่านั้นที่มาเร็วและไม่มีข้อห้ามที่ได้รับการรักษาด้วยสองวิธีดังกล่าวข้างต้น ดังนั้นยาต้านเกล็ดเลือดจึงยังมีบทบาทในการรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลันในบทนี้จะกล่าวถึงการรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลันโดยการใช้ยาต้านเกล็ดเลือด โดยจะรวบรวมผลการการศึกษาในทางคลินิก และสรุปแนวทางการรักษาที่แนะนำในปัจจุบัน

ยาด้านเกล็ดเลือดที่ใช้ในการรักษาโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลัน

ยาแอสไพริน

เป็นยาต้านเกล็ดเลือดที่ใช้กันมานาน และมีราคาถูก ยาแอสไพรินจะยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ cyclooxygenase ซึ่งเอนไซม์นี้จะไปกระตุ้นขบวนการ

เปลี่ยน arachidonic acid ให้เป็น prostaglandin H_2 (PGH_2) ซึ่งเป็นสารตั้งต้นของการเปลี่ยนเป็น $PGD_{2\alpha}$, PGE_2 , PGF_2 , PGI_2 (prostacyclin) และ thromboxane A_2 (TXA_2)³ โดย TXA_2 จะทำให้เกิดการเกาะรวมกลุ่มของเกล็ดเลือดและทำให้หลอดเลือดหดตัว (vasoconstriction) ดังนั้นการให้แอสไพรินจะมีฤทธิ์ต้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด

ยาแอสไพรินจะถูกดูดซึมอย่างรวดเร็วที่กระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้น ระดับยาในเลือดสูงสุดจะพบที่ 30 – 40 นาทีหลังรับประทานยาและฤทธิ์ในการยับยั้งการทำงานของเกล็ดเลือดจะชัดเจนหลัง 1 ชั่วโมง ค่าชีวปริมาณออกฤทธิ์ทางการรับประทาน (oral bioavailability) จะอยู่ที่ร้อยละ 40 – 50 ซึ่งจะลดลงในกรณีที่แป้นแอสไพรินในรูปเม็ดเคลือบ (enteric-coated aspirin) หรือในรูปแบบ microencapsulated ยาแอสไพรินมีค่าครึ่งชีวิตสั้น (15 – 20 นาที) ในกระแสเลือด แต่เนื่องจากแอสไพรินยับยั้งเอนไซม์ COX-1 แบบถาวร ดังนั้นฤทธิ์ยับยั้งเกล็ดเลือดจะยาวนานตามชีวิตของเกล็ดเลือด (10 วัน) การศึกษาใน vivo พบว่าแอสไพรินขนาด 30 – 100 มิลลิกรัม จะสามารถยับยั้งการสร้าง TXA_2 ได้ และยังมีการสร้าง PGI_2 เหลือพอสมควร จากการศึกษาพบว่ายา aspirin ขนาด 50 – 1,300 มิลลิกรัมต่อวันมีประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดสมองตีบและอุดตันซ้ำในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองหรือ TIA⁶

ยาโคลพิโดเกรล (Clopidogrel)⁴

Clopidogrel เป็นยาในกลุ่ม thienopyridines ซึ่งออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเกล็ดเลือดโดยจับอย่างถาวรตัวรับ (receptor) $P2Y_{12}ADP$ ที่ผิวของเกล็ดเลือด ส่งผลให้ยับยั้งขบวนการเกาะรวมกลุ่มของเกล็ดเลือด

ในการขบวนการออกฤทธิ์เนื่องจาก clopidogrel เป็น prodrug จำเป็นต้องถูก oxidized โดย cytochrome P 450 system ($CYP2C19$) ที่ตับเพื่อให้ได้เมแทบอไลต์ที่ active ซึ่งจะไปยับยั้งขบวนการเกาะรวมกลุ่มของเกล็ดเลือด การศึกษา $CYP2C19$ genotype ในคนไทย พบว่าเป็น poor metabolizer ร้อยละ 10 (rapid metabolizer ร้อยละ 41, intermediate metabolizer

ร้อยละ 49)⁷ ความแตกต่างของพันธุกรรมดังกล่าวอาจมีผลต่อการออกฤทธิ์ต้านเกล็ดเลือดของ clopidogrel นอกจากนี้จากการศึกษาพบว่าฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเกล็ดเลือดยังขึ้นกับขนาดและเวลาดังนี้ ในกรณีที่ให้ขนาดปกติ (75 มิลลิกรัม/วัน) การยับยั้งการทำงานของเกล็ดเลือด (steady state inhibition of platelet function) จะพบหลังวันที่ 5-7 แต่ถ้าให้ clopidogrel loading ขนาด 300 มิลลิกรัมและ 600 มิลลิกรัม พบการยับยั้งการทำงานของเกล็ดเลือดเร็วขึ้น ที่ภายใน 6 ชั่วโมง และที่ 2 ชั่วโมง ตามลำดับ วันถัดไปจะใช้ยา clopidogrel ขนาด 75 มิลลิกรัมต่อวัน ในกรณีที่หยุดยาจะใช้เวลา 7-10 วันหมดฤทธิ์ (offset of action)

ยาทิกาเกรลอล (Ticagrelor)

เป็นยาต้านเกล็ดเลือดที่ออกฤทธิ์โดยการจับกับ P2Y₁₂ receptor ที่เกล็ดเลือดแบบ reversible ส่งผลให้ยับยั้งขบวนการเกาะรวมกลุ่มของเกล็ดเลือดในขบวนการออกฤทธิ์ของยา ticagrelor ไม่จำเป็นต้องผ่านขบวนการ metabolism ที่ตับ ดังนั้นจะออกฤทธิ์ได้เร็วกว่า และฤทธิ์ต้านเกล็ดเลือดสามารถคาดการณ์ได้ และความแตกต่างในการออกฤทธิ์ในผู้ป่วยแต่ละคนน้อยกว่า clopidogrel จากการศึกษาในผู้ป่วย acute coronary syndrome พบว่า ticagrelor ลด cardiovascular adverse events ได้มากกว่า clopidogrel แต่ก็พบ major spontaneous bleeding เพิ่มมากกว่าด้วยเช่นกัน⁵

Ticagrelor มี onset of action ที่ 30 นาที – 4 ชั่วโมง ขนาดที่ใช้ 90 มิลลิกรัม 2 เวลาต่อวัน และหลังหยุดยา 3-5 วันก็จะหมดฤทธิ์ (offset of action)

ยาไดไพริดาโมล (Dipyridamole)

ยา dipyridamole เป็นยาในกลุ่ม phosphodiesterase inhibitors ซึ่งจะยับยั้งการทำงานของเกล็ดเลือด phosphodiesterase เป็นเอนไซม์ที่จะทำลาย cAMP, cGMP (เป็น secondary messenger ในเซลล์ ช่วยปรับสมดุลภายในเซลล์ในกรณีที่มีการกระตุ้นจากภายนอกเซลล์) และ dipyridamole ยังช่วยยับยั้ง adenosine reuptake โดยเม็ดเลือดแดงและเกล็ดเลือด ทำให้ระดับ adenosine บริเวณนั้น

สูงขึ้น และยับยั้งการทำงานของเกล็ดเลือด ระยะเวลาหลังจากรับประทานยาจนถึงระดับ peak concentration ประมาณ 75 นาที ค่าครึ่งชีวิตของยาประมาณ 10 ชั่วโมง ขนาดยาที่ใช้ในการศึกษาในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองคือ extended-release dipyridamole 200 มิลลิกรัม รับประทาน 2 ครั้งต่อวัน

ยาซิลอสทาสอล (Cilostazol)

ยา cilostazol เป็นยาต้านเกล็ดเลือดในกลุ่ม phosphodiesterase inhibitor ซึ่งจะยับยั้งการทำงานของ phosphodiesterase III ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่จะทำลาย cAMP, cGMP พบในหลายเนื้อเยื่อ ได้แก่ เกล็ดเลือด, endothelial cell, vascular smooth muscle และ adipose tissue ทำให้ cAMP เพิ่มขึ้นใน tissue ต่างๆ ทำให้ยับยั้งการเกาะกลุ่มรวมกันของเกล็ดเลือด (platelet aggregation) และ vasodilatation หลังจากรับประทาน cilostazol จะออกฤทธิ์ (onset of action) ที่ประมาณ 6 ชั่วโมง เข้าสู่ steady state ในวันที่ 4 มีค่าครึ่งชีวิต 11-13 ชั่วโมง เนื่องจากกลไกในการยับยั้งเกล็ดเลือดเป็นแบบ reversible ดังนั้นหลังหยุดยาฤทธิ์จะหมดภายใน 48 ชั่วโมง ขนาดที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองคือ 100 มิลลิกรัม 2 เวลา โดยรับประทานก่อนอาหาร ปัจจุบันมีรูปแบบออกฤทธิ์ยาวสามารถรับประทานขนาด 100 มิลลิกรัม 2 แคปซูลวันละครั้งได้

ผลการศึกษาการใช้ยาต้านเกล็ดเลือดในการรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลัน

มีการศึกษาการให้ยาแอสไพริรินในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลัน พบว่าการให้แอสไพริรินขนาด 160 – 325 มิลลิกรัม/วัน^{8,9} โดยเริ่มให้ภายใน 48 ชั่วโมงหลังเกิดอาการและให้ต่อไป 10 – 28 วัน จะช่วยลดอัตราการเสียชีวิตและทุพพลภาพได้ร้อยละ 5 หรือ ลดจำนวนผู้ป่วยเสียชีวิตและทุพพลภาพได้ 13 คน ถ้ารักษาด้วยวิธีนี้ 1000 คน¹⁰ แต่เนื่องจากเป็นยาที่มีราคาถูกและผู้ป่วยที่มาพบแพทย์ส่วนใหญ่มาถึงโรงพยาบาลช้าเกินกว่าที่จะสามารถได้รับยาละลายลิ่มเลือดได้ การให้แอสไพริรินจึงเป็นทางเลือกที่ใช้อยู่ในเวชปฏิบัติ

ตารางที่ 1 การศึกษาเกี่ยวกับยาต้านเกล็ดเลือดในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลัน

การศึกษา	จำนวน (คน)	ยา	ระยะเวลาเฉลี่ย (วัน)	ศึกษาในผู้ป่วย	ผลการศึกษา
EARLY ¹¹	543	ASA 25mg+ER-dipyridamole 200 มก 2 ครั้งต่อวันเทียบกับ ASA 100 มก	90	ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดภายใน 24 ชั่วโมง	สัดส่วนผู้ป่วยที่มีผลการฟื้นตัวดี (mRS0-1) ทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 56 เทียบกับ ร้อยละ 52, 95%CI-4.5 ถึง 12.6, p=0.45)
FASTER ¹²	392	Clopidogrel 300 มก.วันแรกตามด้วย 75 มก. ในวันถัดไป +ASA 81 มก.ต่อวัน เทียบกับ ASA 81 มก.	90	ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือด (NIHSS≤3) ภายใน 24 ชั่วโมง	เกิดโรคหลอดเลือดสมองซ้ำในกลุ่มที่ได้รับ clopidogrel+ASA เทียบกับยา ASA ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 7.1 เทียบกับ ร้อยละ 10.8, 95%CI-9.4 ถึง 1.9, p=0.19)
CHANCE ¹³	5,170	Clopidogrel 300 มก.วันแรกตามด้วย 75 มก. ในวันถัดไป +ASA 75 มก. ต่อวัน 3 สัปดาห์ เทียบกับ ASA 75 มก.	90	ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือด (NIHSS≤3) หรือ TIA (ABCD ² score ≥ 4) ภายใน 24 ชั่วโมง	เกิดโรคหลอดเลือดสมองซ้ำในกลุ่มที่ได้รับ clopidogrel+ASA ต่ำกว่าเมื่อเทียบกับยา ASA (ร้อยละ 8.2 เทียบกับ ร้อยละ 11.7, 95%CI 0.57 ถึง 0.81, p<0.001)
SOCRATES ¹⁴	13,199	ticagrelor 180 มก. วันแรกตามด้วย 90 มก. 2 ครั้งต่อวัน ในวันถัดไป เทียบกับ ASA 300 มก. วันแรกต่อด้วย 100 มก.ต่อวัน ในวันถัดไป	90	ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือด (NIHSS≤5) หรือ TIA (ABCD ² score ≥ 4) ภายใน 24 ชั่วโมง	การเกิดโรคหลอดเลือดสมองกล้ำเนื้อหัวใจขาดเลือด หรือ เสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดในกลุ่มที่ได้รับ ticagrelor ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ ASA (ร้อยละ 6.7 เทียบกับร้อยละ 7.5, HR 0.89, 95%CI 0.78 ถึง 1.00)

อัตราการเกิดโรคหลอดเลือดสมองในกลุ่มที่ได้รับยา clopidogrel และ aspirin พบร้อยละ 8.2 และกลุ่มที่ได้รับยา aspirin อย่างเดียวพบร้อยละ 11.7 (HR 0.68, 95%CI 0.57–0.81, $P < 0.001$) โดยไม่พบความแตกต่างของภาวะเลือดออกปานกลางถึงรุนแรงในผู้ป่วยที่ได้รับยา clopidogrel และ aspirin (ร้อยละ 0.3) และกลุ่มที่ได้รับยา aspirin อย่างเดียว (พบร้อยละ 0.3; $p = 0.73$)

การศึกษา *Acute stroke or transient ischemic attack treated with aspirin or ticagrelor and patient outcomes (SOCRATES)*¹⁴

ศึกษาในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลัน (ภายใน 24 ชั่วโมงหลังเกิดอาการ) ที่ไม่รุนแรง (NIHSS ≤ 5) หรือ transient ischemic attack (TIA) ที่มีความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดสมองตามมาสูง (วัดโดย ABCD² score ≥ 4) อายุตั้งแต่ 40 ปีขึ้นไป จำนวน 13,199 คน เปรียบเทียบการให้ ticagrelor 180 มิลลิกรัม (ticagrelor ขนาด 90 มิลลิกรัม 2 เม็ด) ในวันแรกและตามด้วย ticagrelor 90 มิลลิกรัม 2 ครั้งต่อวันในวันที่ 2–90 กับการได้รับยา aspirin 300 มิลลิกรัมในวันแรก (aspirin ขนาด 100 มิลลิกรัม 3 เม็ด) ตามด้วยยา aspirin ขนาด 100 มิลลิกรัมต่อวัน วันที่ 2–90 วัดผลที่ composite outcome ของการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง โรคกล้ามเนื้อหัวใจตาย (myocardial infarct) และการเสียชีวิต ผลการศึกษาพบ composite events ในผู้ป่วยร้อยละ 6.7 (442/6589 คน) ในกลุ่มที่ได้รับ ticagrelor และร้อยละ 7.5 (497/6610 คน) ในกลุ่มที่ได้รับยา aspirin (HR 0.89; 95%CI 0.78–1.00) พบ major bleeding ในผู้ป่วยร้อยละ 0.5 และร้อยละ 0.6 ในกลุ่มที่ได้รับยา ticagrelor และ aspirin ตามลำดับ, intracranial hemorrhage bleeding ในผู้ป่วยร้อยละ 0.2 และร้อยละ 0.3 ในกลุ่มที่ได้รับยา ticagrelor และ aspirin ตามลำดับ และพบ fatal bleeding ในผู้ป่วยร้อยละ 0.1 ของทั้งสองกลุ่มสรุปได้ว่าประสิทธิภาพของยา ticagrelor ไม่พบว่าดีกว่า aspirin ในการลดอัตราการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง โรคกล้ามเนื้อหัวใจตาย (myocardial infarct) และการเสียชีวิต ที่ 90 วัน

การศึกษา *Platelet-Oriented Inhibition in New TIA or minor ischemic stroke (POINT)*

*trial*¹⁵ ศึกษาในผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไปที่เป็น transient ischemic attack (TIA) ที่มีความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดสมองตามมาสูง (วัดโดย ABCD² score ≥ 4) หรือผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลัน (ภายใน 12 ชั่วโมงหลังเกิดอาการ) ที่ไม่รุนแรง (วัดโดย NIHSS ไม่เกิน 3 แต้ม) เปรียบเทียบผลการให้ยา clopidogrel 600 มิลลิกรัมตามด้วย clopidogrel 75 มิลลิกรัมต่อวัน (89 วัน) กับยาหลอก โดยผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มจะได้รับยาแอสไพริน 150–200 มิลลิกรัมต่อวัน 5 วันและต่อด้วยแอสไพรินขนาด 75–100 มิลลิกรัมต่อวัน วัดผลที่เกิด new ischemic events (ทั้งโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือด กล้ามเนื้อหัวใจตาย และการเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือด) ช่วง 90 วัน โดยมีแผนจะศึกษาในผู้ป่วยทั้งหมด 5,840 คน คาดว่าจะสิ้นสุดการศึกษาในเดือนธันวาคม พ.ศ. 2561

ข้อสังเกต การศึกษาการใช้ยาด้านเกล็ดเลือดในการรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลัน

1) ‘include’ ผู้ป่วยที่มาพบแพทย์ภายใน 24 ชั่วโมงหลังมีอาการ (โดยจะ ‘exclude’ ผู้ป่วยที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำหรือการทำหัตถการใส่สายสวนลิ่มเลือด ส่วนหนึ่งเนื่องจากในผู้ป่วยที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำไม่ควรได้รับยาด้านเกล็ดเลือดใน 24 ชั่วโมงแรกหลังได้รับยาละลายลิ่มเลือด)

2) การศึกษาส่วนใหญ่วัดผลที่เกิดโรคหลอดเลือดสมองหรือ composite outcome (โรคหลอดเลือดสมองขาดเลือด กล้ามเนื้อหัวใจตาย และการเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือด) ไม่ได้วัดผลที่การฟื้นตัวที่ดี

3) การศึกษาที่ใช้ยาด้านเกล็ดเลือด 2 ตัว (clopidogrel ร่วมกับ low-dose aspirin) หรือ high-potency antiplatelet เช่น ticagrelor จะ ‘include’ ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลันที่มีความรุนแรงของโรคน้อย (NIHSS ≤ 3 หรือ 5) หรือผู้ป่วย TIA และการวัดผลจะติดตามภายใน 3 เดือน ดังนั้นในการนำไปใช้ควรใช้ในผู้ป่วยที่

มีความรุนแรงของโรคน้อยเช่นกันและไม่ควรใช้ยาต้านเกล็ดเลือดร่วมกัน 2 ตัวเกิน 3 เดือน (ถ้าไม่มีข้อบ่งชี้อื่น ๆ ร่วมด้วย)

แนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลัน

1. ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลันที่มีข้อบ่งชี้และไม่มีข้อห้ามในการได้รับยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ ควรได้รับยาดังกล่าว แม้ว่าจะพิจารณาให้การรักษาโดยการใส่สายสวนหลอดเลือด (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐาน I, Class I, level of evidence A)²

2. ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลันที่เหมาะสมกับการได้รับการรักษาโดยการใส่สายสวนหลอดเลือด ควรมีคุณสมบัติครบตามเกณฑ์ทั้ง 7 ข้อดังนี้² (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐาน I, Class I, level of evidence A)

2.1. มี mRS 0-1 ก่อนมีอาการโรคหลอดเลือดสมองครั้งนี้

2.2. ได้รับยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำภายใน 4.5 ชั่วโมงหลังเกิดอาการ

2.3. อาการดังกล่าวเกิดจากหลอดเลือด internal carotid artery (ICA) หรือ middle cerebral artery (MCA) ส่วนต้น (M1) อุดตัน

2.4. อายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป

2.5. คะแนน NIHSS ≥ 6

2.6. คะแนน ASPECTS ≥ 6

2.7. ได้รับการรักษาโดยการใส่สายสวนหลอดเลือด (groin puncture) ภายใน 6 ชั่วโมงหลังเกิดอาการ

3. การรักษาโดยการใส่สายสวนหลอดเลือดควรใช้ stent retrievers มากกว่า MERCI device (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐาน I, Class I, level of evidence A) การใช้สายสวนหลอดเลือดอื่นๆ นอกจาก stent retrievers อาจจะเหมาะสมในบางกรณี² (น้ำหนักคำแนะนำ +/-, คุณภาพหลักฐาน II, Class IIb, level of evidence B)

ทั้งนี้การการักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลันโดยการใส่สายสวนหลอดเลือด

(Endovascular Treatments in Patients with Acute Ischemic Stroke) เป็นทางเลือกหนึ่งในการรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองระยะเฉียบพลัน ที่สามารถทำในสถาบันที่มีศักยภาพเพียงพอ ในโรงพยาบาลที่รักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองระยะเฉียบพลันด้วยการใส่สายสวนหลอดเลือดไม่ได้ ควรรักษาผู้ป่วยตามมาตรฐานการรักษาร่วมในปัจจุบัน

4. ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลันที่ไม่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำหรือไม่ได้รับการรักษาโดยการใส่สายสวนหลอดเลือดควรได้รับยา aspirin 325 มิลลิกรัมภายใน 24-48 ชั่วโมงหลังเกิดอาการ (Class I recommendation, level of evidence A)¹⁶

5. อาจพิจารณาการให้ยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel ภายใน 24 ชั่วโมงในผู้ป่วย minor stroke หรือ transient ischemic attack (TIA) โดยให้คู่กันประมาณ 90 วัน (Class IIb recommendation, level of evidence B)¹⁷ (เนื่องจากคำแนะนำการให้ยา aspirin ร่วมกับ clopidogrel นั้นอ้างอิงจากการศึกษา CHANCE¹³ ซึ่งศึกษาในผู้ป่วย TIA หรือ minor stroke (NIHSS ≤ 3) โดยให้ยา clopidogrel 300 มิลลิกรัม ตามด้วย clopidogrel 75 มิลลิกรัม ต่อวัน ร่วมกับยาแอสไพริน 75 มิลลิกรัมต่อวัน (ในช่วง 21 วันแรกหลังเกิดอาการ) ดังนั้น ในกรณีที่แพทย์ต้องการให้ควรให้ตาม regimen ของการศึกษาของ CHANCE ไปก่อนจนกว่าจะมีผลการศึกษายืนยันประโยชน์เพิ่มขึ้นมา ซึ่งขณะนี้กำลังมีการศึกษา POINT¹⁵ ดำเนินการอยู่

สรุป

เนื่องจากผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลันส่วนน้อยที่มาเร็วและไม่มีข้อห้ามในการได้รับการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำหรือร่วมกับการรักษาโดยการใส่สายสวนหลอดเลือด ดังนั้นการรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลันด้วยยาด้านเกล็ดเลือดยังมีบทบาทอยู่ในปัจจุบัน โดยจากผลการศึกษาส่วนใหญ่พบว่ายาด้านเกล็ดเลือดช่วยลดอัตราการเกิดโรคหลอดเลือดสมองซ้ำได้

เอกสารอ้างอิง

1. Dharmasaroja PA. Controversies of thrombolytic therapy in acute ischemic stroke. *J Thai Stroke Soc* 2016; 15: 75–81.
2. Dharmasaroja PA, Ratanakorn D, Nidhinandana S, et al. Thai guidelines of endovascular treatment in patients with acute ischemic stroke. *J Thai Stroke Soc* 2016; 15: S1–S29.
3. Patrano C, Collier B, Dalen JE, et al. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects. *Chest* 2001; 119: 39S–63S.
4. Dharmasaroja PA. Aspirin and clopidogrel resistance. In Dharmasaroja PA, ed. *Ischemic Stroke*. Bangkok, Jarunsanitwongkanpim 2012; 179–194.
5. Mega JL, Simon T. Pharmacology of antithrombotic drugs: an assessment of oral antiplatelet and anticoagulant treatments. *Lancet* 2015; 386: 281–291.
6. Dharmasaroja PA. Prevention of ischemic stroke. In Dharmasaroja PA, ed. *Ischemic Stroke*. Bangkok, Jarunsanitwongkanpim 2012; 213–258.
7. Jainan W, Vilaichone RK. Effects of the CYP2C19 genetic polymorphism on gastritis, peptic ulcer disease, peptic ulcer bleeding and gastric cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 10957–10960.
8. The International Stroke Trial (IST). A randomized trial of aspirin, subcutaneous heparin, both or neither among 19435 patients with acute ischemic stroke. *Lancet* 1997; 349: 1561–81.
9. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. CAST: randomized placebo-controlled trial of early aspirin use in 20000 patients with acute ischemic stroke. *Lancet* 1997; 349: 1641–9.
10. Klijn CJM, Hankey GJ. Management of acute ischemic stroke: new guidelines for the American Stroke Association and European Stroke Initiative. *Lancet Neurol* 2003; 2: 698–701.
11. Dengler R, Diener HC, Schwartz A, et al. Early treatment with aspirin plus extended-release dipyridamole for transient ischaemic attack or ischaemic stroke within 24 h of symptom onset (EARLY trial): a randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *Lancet Neurol* 2010; 9: 159–166.
12. Kennedy J, Hill MD, Ryckborst K, et al. Fast assessment to stroke and transient ischaemic attack to prevent early recurrence (FASTER): a randomised controlled pilot trial. *Lancet Neurol* 2007; 6: 961–969.
13. Wang Y, Wang Y, Zhao X, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2013; 369: 11–19.
14. Johnston SC, Amarenco P, Albers GW, et al. Ticagrelor versus aspirin in acute stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2016; 375: 35–43.
15. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00991029> เข้าถึง website เมื่อ 30 มีนาคม 2559
16. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013; 44: 870–947.
17. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014; 45: 2160–236.

บทคัดย่อ

การรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลันที่มาพบแพทย์ในเวลาอันรวดเร็ว มีข้อบ่งชี้และไม่มีข้อห้ามในการได้รับยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ ควรได้รับการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ ซึ่งอาจให้ร่วมกับการทำหัตถการใส่สายสวนลากลิ่มเลือดในกรณีที่อาการเกิดจากหลอดเลือดเส้นใหญ่อุดตัน แต่อย่างไรก็ตามผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่ได้รับการรักษาดังกล่าว ดังนั้น การให้ยาต้านเกล็ดเลือดในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลันจึงยังมีบทบาทสำคัญอยู่ แนวทางการรักษาปัจจุบันแนะนำให้ใช้ยาแอสไพรินในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดภายใน 24 ชั่วโมงหลังเกิดอาการ ผลการศึกษาพบว่า การให้ยาแอสไพรินร่วมกับยาโคลพิโดเกรลมีประสิทธิภาพเหนือกว่ายาแอสไพริน ในการลดการเกิดโรคหลอดเลือดสมองซ้ำในช่วงระยะแรกของการดำเนินโรค ปัจจุบันจึงอาจให้ยาแอสไพริน ขนาดน้อยร่วมกับยาโคลพิโดเกรลในกลุ่มผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่มีความรุนแรงน้อยหรือมีอาการชั่วคราว ภายใน 24 ชั่วโมง (แต่การให้ยาต้านเกล็ดเลือด 2 ตัวในระยะเฉียบพลันไม่ควรใช้นานเกิน 3 เดือน จากหลักฐานการศึกษาในปัจจุบัน)

คำสำคัญ: ยาต้านเกล็ดเลือด, โรคหลอดเลือดสมอง