

Antiplatelet therapy in ischemic stroke and transient ischemic attack

Suppata Maytharakcheep, MD*, Thanaboon Worakijthamrongchai, MD*

**Department of Neurology, Prasat Neurological Institute, Bangkok 10400 Thailand*

Abstract

Stroke is a leading cause of serious long-term disability and mortality worldwide. In Thailand, the prevalence of stroke is estimated to be 2.7% among elders (aged more than 65 years old)¹. Antiplatelet therapy has been used as a key component in management of non-cardioembolic stroke and transient ischemic attack (TIA). There are various types of antiplatelet agents that had been studied including monotherapy and combination-therapy. The aim of this topic is to summarize the clinical evidences of five antiplatelet agents including aspirin, aspirin-dipyridamole, clopidogrel, ticagrelor, and cilostazol that are the most mentioned in current practice guidelines and in stroke congress.

Keywords: ischemic stroke, TIA, antiplatelet (J Thai Stroke Soc. 2020;19(2):31-44)

Corresponding author: **Suppata Maytharakcheep, MD** (Email: circulerr@gmail.com)

Received 25 July 2019 Revised 20 August 2020 Accepted 20 August 2020

ยาด้านเกล็ดเลือดในโรคสมองขาดเลือด และภาวะสมองขาดเลือดชั่วคราว

พญ.สุพพดา เมธารักษ์ชีพ*, นพ.ธนบูรณ์ วรกิจธำรงค์ชัย*

*กลุ่มงานประสาทวิทยา สถาบันประสาทวิทยา กรุงเทพมหานคร 10400 ประเทศไทย

บทคัดย่อ

โรคหลอดเลือดสมองเป็นสาเหตุสำคัญของการเกิดความพิการและการเสียชีวิตทั่วโลก ในประเทศไทยพบความชุกของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองประมาณร้อยละ 2.7 ในผู้สูงอายุ (อายุมากกว่า 65 ปี)¹ ยาด้านเกล็ดเลือดนับเป็นหนึ่งในยารักษาหลักในการให้การดูแลรักษาผู้ป่วยหลอดเลือดสมองกลุ่ม non-cardioembolic และในภาวะสมองขาดเลือดชั่วคราว ยาด้านเกล็ดเลือดหลายชนิดถูกนำมาศึกษาทั้งในลักษณะยาเดี่ยว (Monotherapy) และการให้ยาร่วม (Combination therapy) บทความถูกเขียนขึ้นเพื่อรวบรวม และสรุปหลักฐานทางการแพทย์ของยาด้านเกล็ดเลือด ได้แก่ aspirin, aspirin-dipyridamole, clopidogrel, ticagrelor และ cilostazol ซึ่งเป็นยาด้านเกล็ดเลือดที่ถูกกล่าวถึงในแนวทางปฏิบัติทั้งในประเทศไทยและต่างประเทศ

คำสำคัญ: โรคหลอดเลือดสมอง, ภาวะสมองขาดเลือดชั่วคราว, ยาด้านเกล็ดเลือด (J Thai Stroke Soc. 2020;19(2):31-44)

บทนำ

โรคหลอดเลือดสมอง (Stroke) นับเป็นสาเหตุสำคัญของการเกิดทุพพลภาพและการเสียชีวิตของประชากรทั่วโลก จากข้อมูลทางระบาดวิทยาในประเทศไทยในปีค.ศ. 2011 พบความชุกของโรคหลอดเลือดสมองประมาณ 2.7% ในประชากรสูงอายุ¹ ผู้ป่วยส่วนใหญ่ราวร้อยละ 70-80 เป็นกลุ่มโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือด (Ischemic stroke) ทั้งนี้สาเหตุของโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดอาจแบ่งประเภทตามเกณฑ์ของ TOAST classification ได้แก่ 1.Large-artery atherosclerosis 2.Cardioembolism 3.Small-vessel occlusion 4.Stroke of other determined etiology และ 5.stroke of undetermined etiology² ซึ่งในกลุ่ม Non-cardioembolic stroke นั้น ยาด้านเกล็ดเลือดนับเป็นส่วนหนึ่งของการรักษาที่สำคัญทั้งในระยะเฉียบพลันและการป้องกันการเกิดโรคซ้ำในระยะยาว

กลไกการออกฤทธิ์ของยาด้านเกล็ดเลือด

ยาด้านเกล็ดเลือดมีกลไกการออกฤทธิ์หลายตำแหน่ง โดยหลักการคือเพื่อลดการทำงานของเกล็ดเลือด แบ่งตามกลไกการออกฤทธิ์ ได้แก่

1. กลุ่มที่ยับยั้ง Cyclooxygenase (COX inhibitors) ได้แก่

- Aspirin เป็น irreversible non-selective COX inhibitor

- Trifusal เป็น irreversible COX-1 inhibitor

2. กลุ่ม P2Y₁₂ receptor blockade : ยากลุ่มนี้ส่วนมากเป็นอนุพันธ์ของ Thienopyridine (Thienopyridine derivatives) ขัดขวางการทำงานของ Adenosine diphosphate (ADP) P2Y₁₂ receptor ได้แก่

- กลุ่มที่ตัวยาเป็น Prodrug ได้แก่ Clopidogrel Ticlopidine

- กลุ่มที่ตัวยาเป็น Active agent ได้แก่ Ticagrelor

3. กลุ่ม Phosphodiesterase inhibitors ได้แก่

- PDE3 inhibitor ได้แก่ Cilostazol

- PDE5 inhibitor ได้แก่ Dipyridamole

4. TXA₂ receptor antagonist ได้แก่ Terutoban

5. GP IIb/IIIa antagonist ได้แก่ abciximab eptifibatide และ tirofiban

ยาด้านเลือดและหลักฐานทางการแพทย์ในโรคสมองขาดเลือด

ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดกลุ่ม Non-cardioembolic stroke นั้น ยาด้านเกล็ดเลือดนับเป็นยาหลักในการรักษาทั้งในระยะเฉียบพลัน (Acute management) และใช้ในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำ (Secondary prevention) ในที่นี้จะกล่าวถึงยาด้านเกล็ดเลือดที่มีหลักฐานชัดเจนในโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือด และถูกกล่าวถึงในแนวทางปฏิบัติทั้งในต่างประเทศและในประเทศไทย ได้แก่ Aspirin, Aspirin-dipyridamole, Clopidogrel, Ticagrelor และ Cilostazol

Aspirin

Aspirin ออกฤทธิ์ยับยั้งการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด (Platelet aggregation) โดยออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ Cyclooxygenase (COX-1) แบบถาวร (irreversible) ทำให้ระดับของ Thromboxane A₂ ลดลง ยาออกฤทธิ์ 30-40 นาที และเนื่องจากจับ COX แบบถาวร ดังนั้นหากหยุดยาจึงต้องรอ 7-10 วัน จนกว่าจะเกิดการสร้างเกล็ดเลือดใหม่ จึงสามารถทำหัตถการได้ Aspirin นับเป็น First-line drug ของยาด้านเกล็ดเลือดที่ใช้ในโรคสมองขาดเลือดในระยะเฉียบพลัน มีหลักฐานทางการแพทย์ที่สนับสนุน ได้แก่

The international Stroke Trial (IST) ในปี ค.ศ.1997 ศึกษาในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบจำนวน 19,435 คน เปรียบเทียบประสิทธิภาพการให้ Aspirin 300 มิลลิกรัม ภายใน 48 ชั่วโมง เทียบกับการไม่ได้รับยาดังกล่าว เมื่อติดตามที่ระยะเวลา 6 เดือน พบว่าการให้ยา Aspirin สามารถลดจำนวนผู้ป่วย

ที่เกิดหลอดเลือดสมองขาดเลือดซ้ำหรือเสียชีวิตได้ 11 คน หากรักษาด้วยวิธีนี้ 1,000 คน³

Chinese Acute Stroke Trial (CAST) ในปี ค.ศ.1997 ศึกษาในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบ จำนวน 21,106 คน เปรียบเทียบประสิทธิภาพการให้ Aspirin 160 มิลลิกรัม ภายใน 48 ชั่วโมงเทียบกับยาหลอก ติดตามไป 4 สัปดาห์ พบว่า Aspirin สามารถลดจำนวนผู้ป่วยที่เกิด nonfatal stroke หรือเสียชีวิต ในระยะเวลาได้ 6.8 คน หากรักษาด้วยวิธีนี้ 1,000 คน⁴

ต่อมาจึงมีการวิเคราะห์ร่วมกัน (Combined analysis of IST and CAST) ตีพิมพ์โดย American stroke Association (AHA) ในปี ค.ศ.2000 ศึกษาในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบ จำนวน 40,000 คน เปรียบเทียบประสิทธิภาพการให้ Aspirin 160-300 มิลลิกรัม ภายใน 48 ชั่วโมง เทียบกับยาหลอกหรือการไม่ได้รับยาต้านเกล็ดเลือด พบว่าการให้ยา Aspirin สามารถลดจำนวนผู้ป่วยที่เกิดหลอดเลือดสมองขาดเลือดหรือเสียชีวิตได้ 9 คน หากรักษาด้วยวิธีนี้ 1,000 คน⁵

จากการศึกษาดังกล่าวข้างต้น จึงเป็นที่มาของการแนะนำให้ Aspirin 160-300 มิลลิกรัม ภายใน 24 - 48 ชั่วโมงหลัง onset ในผู้ป่วย Acute ischemic stroke และสำหรับในผู้ป่วยที่ให้ IV alteplase แนะนำให้เลื่อนการให้ยา Aspirin ออกไป 24 ชั่วโมง (Class I; Level of evidence A) อ้างอิงตาม AHA/ASA Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke ปี ค.ศ.2019⁶

ในแง่ของการให้ในระยะยาวเพื่อ Long-term effects หรือการให้เพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำ (Secondary prevention) ได้มีการศึกษา Meta-analysis ปีค.ศ.2009 ในผู้ป่วย 6,170 คน พบว่าการให้ยา Aspirin สามารถลดการเกิด serious vascular events ได้ร้อยละ 19 (95%CI, 7-25%) โดยสามารถลดการเกิดโรคหลอดเลือดสมองได้ร้อยละ 17 (95%CI, 4-28%) และหากเจาะจงเป็นกลุ่ม Probable ischemic stroke และ Definite ischemic stroke สามารถลดได้ร้อยละ 22 (p=0.001) และร้อยละ 21 (p=0.05) ตามลำดับ อย่างไรก็ตาม การให้ยา Aspirin สามารถเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดสมองแตก (Hemorrhagic stroke)

(Relative risk, 1.9; 95%CI 1.06-3.44) และการเกิดเลือดออกในทางเดินอาหาร (Relative risk, 2.69; 95%CI 1.25-5.76) แต่เมื่อวิเคราะห์ Net risk-benefit ratio แล้ว พบว่าการให้ยา Aspirin มีประโยชน์มากกว่า⁷ สำหรับขนาดยา Aspirin ที่ใช้มีการศึกษาตีพิมพ์ใน ค.ศ.2002 โดยแนะนำให้ใช้ Low dose aspirin 75 - 150 มิลลิกรัมต่อวัน⁸ เนื่องจากพบว่าขนาดยาที่มากกว่า 75 มิลลิกรัมสามารถลดอัตราการเกิด Vascular events ได้อย่างมีนัยสำคัญ อีกทั้งปริมาณยาที่มากขึ้นเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกและแผลในกระเพาะ ซึ่งใน Topical Review เรื่องยาต้านเกล็ดเลือดในผู้ป่วยสมองขาดเลือดและ Transient ischemic attack (TIA) ตีพิมพ์ใน AHA journal ปี ค.ศ.2019⁹ ยังคงกล่าวถึงการศึกษาใน ค.ศ.2002 นี้เช่นกัน สำหรับในแนวทางปฏิบัติ AHA/ASA Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack ใน ปี ค.ศ.2014 ได้แนะนำให้มีการใช้ Aspirin 75 - 325 มิลลิกรัมต่อวัน (Class I; Level of evidence A) สำหรับ Secondary stroke prevention¹⁰

นอกจากนี้หากพิจารณาในแง่ของ Stroke Etiology ยังมีการแนะนำให้แนะนำให้ Aspirin 325 มิลลิกรัมต่อวัน สำหรับผู้ป่วย Ischemic stroke หรือ TIA ที่มีสาเหตุจาก 50-99% Major intracranial arterial stenosis (Class I; Level of evidence B)¹⁰

Aspirin-dipyridamole

Dipyridamole ออกฤทธิ์ลดการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดผ่านหลายกลไก แต่กลไกหลัก คือ การขัดขวางการทำงานของ Platelet cAMP-phosphodiesterase โดยเป็น PDE5 inhibitor

Dipyridamole มักถูกใช้ร่วมกับ Aspirin เป็น Dual antiplatelet therapy (DAPT) ในโรคสมองขาดเลือดและ Transient ischemic attack (TIA) มีการศึกษาที่สนับสนุนมากมาย ทั้งนี้ไม่พบการศึกษาในแง่ของการให้ใน Acute stroke treatment สำหรับการให้ในกรณี Secondary stroke prevention มีการศึกษาที่สนับสนุน ดังนี้

ESPS-2 ในปี ค.ศ.1996 ศึกษาในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบใน 3 เดือน จำนวน 6,602 คน เปรียบเทียบประสิทธิภาพการให้ยา 4 กลุ่ม ได้แก่

- 1) Aspirin 25 มิลลิกรัม วันละสองครั้ง
- 2) Dipyridamole 200 มิลลิกรัม วันละสองครั้ง
- 3) Aspirin 25 มิลลิกรัม วันละสองครั้ง ร่วมกับ Dipyridamole 200 มิลลิกรัม วันละสองครั้ง
- 4) ยาหลอก (Placebo)

จากการศึกษาพบว่า การให้ยาในกลุ่มที่ 3 สามารถลดการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง และการเสียชีวิตได้มากที่สุด (Relative risk reduction เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มยาหลอกเท่ากับร้อยละ 20.3 ถึงร้อยละ 45.2)¹¹

ESPRIT ในปี ค.ศ.2006 ศึกษาในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบใน 6 เดือน จำนวน 2,739 คน เปรียบเทียบประสิทธิภาพการให้ยา Aspirin 30-325 มิลลิกรัม ร่วมกับ Dipyridamole 200 มิลลิกรัม วันละสองครั้ง เทียบกับการให้ Aspirin 30-325 มิลลิกรัม พบว่าในกลุ่มแรกที่ใช้ Dual antiplatelets สามารถลดอัตราการเกิดเสียชีวิตจาก Vascular causes และโรคหลอดเลือดสมองได้มีประสิทธิภาพเหนือกว่ากลุ่มที่ให้ Aspirin อย่างเดียว (Hazard Ratio, 0.80; 95%CI, 0.66-0.98) และไม่เพิ่ม Major bleeding complication (Hazard Ratio, 0.67; 95%CI, 0.44-1.03)¹²

Aspirin-dipyridamole meta-analysis ในปี ค.ศ.2008 วิเคราะห์ข้อมูลจาก ESPS-2 และ ESPRIT กล่าวโดยสรุป พบว่าการให้ Aspirin ร่วมกับ Dipyridamole มีประสิทธิภาพในการลดการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง โรคเส้นเลือดหัวใจตีบและการเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือด ได้ดีกว่าเทียบกับการให้ Aspirin เพียงอย่างเดียว (Relative risk, 0.82; 95%CI, 0.74-0.91)¹³

การศึกษา PROFESS ในปี ค.ศ.2008 ศึกษาในผู้ป่วย Recent ischemic stroke ใน 90 วัน จำนวน 20,332 คน เปรียบเทียบ Aspirin-dipyridamole กับ Clopidogrel โดยมี Primary outcome เป็นการเกิดโรคหลอดเลือดสมองซ้ำและ Secondary outcome เป็นผลรวมของการเกิด Serious vascular events ได้แก่ โรคหลอดเลือดสมอง, โรคหัวใจขาดเลือด และการเสียชีวิต จากการศึกษพบว่า มีประสิทธิภาพใกล้เคียงกันในการลดการเกิดเส้นเลือดสมองตีบ (Hazard

ratio, 1.01; 95%CI, 0.92-1.11) และ Vascular events (Hazard ratio, 0.99; 95%CI, 0.92-1.07) ทั้งนี้ในกลุ่ม Aspirin-dipyridamole ยังพบ Major hemorrhagic complication (Hazard ratio, 1.15; 95%CI, 1.00-1.32) และ Intracranial hemorrhage (Hazard ratio, 1.42; 95%CI, 1.11-1.83) มากกว่า¹⁴

อย่างไรก็ดี ถึงแม้การใช้ Aspirin ร่วมกับ Dipyridamole จะมีประสิทธิภาพสูงสามารถลดการเกิดโรคหลอดเลือดสมองได้ทัดเทียมหรืออาจเหนือกว่าการให้ Aspirin เพียงอย่างเดียว แต่มีผลข้างเคียง ได้แก่ อาการปวดศีรษะ และยาต้องรับประทานวันละสองรอบ จึงเป็นสาเหตุให้ผู้ป่วยกินยาไม่ต่อเนื่อง เกิดปัญหา Poor compliance ยาจึงไม่เป็นที่นิยม

กล่าวโดยสรุป ใน Early Management ใน Guidelines ปี ค.ศ.2019 ไม่ได้กล่าวถึงการให้ยา Aspirin-dipyridamole แต่ในแง่ของ Long-term secondary stroke prevention ในผู้ป่วย TIA หรือ ischemic stroke ใน AHA/ASA Guidelines ปี ค.ศ.2014 แนะนำให้ใช้ Aspirin 25 มิลลิกรัม วันละสองครั้ง ร่วมกับ extended-release dipyridamole 200 มิลลิกรัม วันละสองครั้ง (Class I ; Level of evidence B) ได้¹⁰

Clopidogrel

เป็นยากลุ่ม Thienpyridine derivatives เป็น Prodrug ซึ่ง metabolite ของยา ยับยั้งการจับของ Adenosine diphosphate กับ P2Y₁₂ Receptor มีผลให้ลด Platelet aggregation สำหรับปริมาณที่ใช้ใน Acute setting ได้แก่ Loading dose 300-600 มิลลิกรัม เพื่อให้ออกฤทธิ์อย่างรวดเร็ว มีการศึกษาให้ในกรณี Long-term effects ทั้งในการให้แบบ Monotherapy และ Combination therapy ในแง่ของการใช้ เป็น Monotherapy มีหลักฐานทางเภสัชวิทยาที่สนับสนุน ได้แก่

CAPRIES trial ในปี ค.ศ.1996 ศึกษาในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบ จำนวน 19,185 คน เปรียบเทียบประสิทธิภาพการให้ Clopidogrel 75 มิลลิกรัม เทียบกับ Aspirin 325 มิลลิกรัม พบว่าสามารถลดอัตราการเกิดโรคหลอดเลือดสมองได้อย่างมีนัยสำคัญ (Relative risk reduction, 7.3%; p=0.26)¹⁵

สำหรับการใช้เป็น Long-term dual combination ระหว่าง Aspirin กับ Clopidogrel ไม่พบว่าช่วยลดอัตราการเกิดเส้นเลือดสมองตีบได้อย่างมีนัยสำคัญ ทั้งยังเพิ่มอัตราการเลือดออก โดยมีการศึกษารูปแบบ Randomized controlled trial (RCT) ที่ให้ผลการศึกษาไปในทางเดียวกัน ได้แก่

- MATCH trial ในปี ค.ศ.2004 เปรียบเทียบ Aspirin ร่วมกับ Clopidogrel เปรียบเทียบกับ Clopidogrel โดยมี Primary outcome เป็นผลรวมของการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง โรคหัวใจขาดเลือด การเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือด ผลการศึกษาไม่พบว่ามีแตกต่างกัน (Relative risk reduction, 6.4%; 95%CI, -4.6 -16.3) และกลุ่มที่ให้ Aspirin ร่วมกับ clopidogrel ยังพบ Life-threatening bleeding มากกว่า (Absolute risk increase, 1.3%; 95%CI, 0.6-1.9)¹⁶

- CHARISMA ในปี ค.ศ.2006 เปรียบเทียบ Aspirin/Clopidogrel กับ Aspirin โดยมี Primary outcome เช่นเดียวกับใน MATCH trial ผลการศึกษาไม่พบการให้ยา 2 กลุ่ม ให้ผลที่แตกต่างกัน (Relative risk, 0.93%; 95%CI, 0.83-1.05; p=0.22) และกลุ่มที่ให้ Aspirin ร่วมกับ clopidogrel ยังพบ Severe bleeding มากกว่า (Relative risk, 1.25%; 95%CI, 0.97-1.61, p=0.09)¹⁷

- SPS3 ในปี ค.ศ.2012 เปรียบเทียบ Aspirin/ Clopidogrel กับ Aspirin พบว่าลดการเกิดโรคหลอดเลือดสมองซ้ำไม่แตกต่างกัน (Hazard ratio, 0.92; p=0.48) และกลุ่ม combination therapy ยังเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด Major hemorrhage (Hazard ratio, 1.97; p<0.001)¹⁸

อย่างไรก็ดี มีการศึกษาที่สนับสนุนว่าการใช้ Combination therapy อาจมีประโยชน์ในการลดการเกิดเส้นเลือดสมองตีบซ้ำในผู้ป่วยเส้นเลือดสมองตีบที่มีความเสี่ยงสูงบางกลุ่ม ได้แก่

CARESS Trial ในปี ค.ศ.2005 ศึกษาในผู้ป่วยที่มี Symptomatic carotid stenosis พบว่าการให้การละลายลิ่มเลือด Aspirin ร่วมกับ Clopidogrel มีประสิทธิภาพสูงกว่าการให้ Aspirin เพียงอย่างเดียว ในการลดการเกิด Asymptomatic embolism โดย

วัดจาก Doppler MES detection (Relative risk reduction 39.8%; 95%CI, 13.8-58.0, p=0.0046)¹⁹

CLAIR study ในปี ค.ศ.2010 ศึกษาในผู้ป่วยที่มี Symptomatic carotid stenosis และผู้ป่วย Symptomatic cerebral stenosis พบว่าการให้ยาต้านเกล็ดเลือด Aspirin ร่วมกับ Clopidogrel มีประสิทธิภาพสูงกว่าการให้ Aspirin เพียงอย่างเดียว ในการลดการเกิด Microembolic signals (Relative risk reduction 42.4%; 95%CI, 4.6-65.2, p=0.025)²⁰

ในปี ค.ศ.2011 มีการตีพิมพ์ SAMMPRIS Trial ศึกษาในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดที่มี Intracranial arterial stenosis พบว่าการใช้ยาละลายลิ่มเลือดแบบ Combination therapy ได้แก่ Aspirin 325 ร่วมกับ Clopidogrel 75 mg เป็นเวลา 90 วัน ร่วมกับการควบคุมปัจจัยเสี่ยงอย่างเคร่งครัดสามารถลดการเกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดได้ดีกว่ากลุ่มที่ให้การรักษาด้วย PTAS (Percutaneous transluminal angioplasty and stenting) ร่วมด้วย โดยเมื่อติดตามไป 30 วัน พบการเกิดโรคหลอดเลือดสมองหรือการเสียชีวิต 14.4% ในกลุ่ม PTAS และ 5.3% ในกลุ่มที่ให้ medical treatment เพียงอย่างเดียว (p=0.002) จนทำให้การศึกษาต้องยุติก่อนกำหนด²¹

ต่อมาได้มีการศึกษาที่สร้างความเปลี่ยนแปลงแนวทางการปฏิบัติ ทำให้การให้ยาต้านเกล็ดเลือดแบบ Combination therapy เข้ามามีบทบาทใน Acute stroke and TIA management ได้แก่

CHANCE trial ในปี ค.ศ.2013 เป็นการศึกษาในผู้ป่วยชาวจีนที่มาด้วย Minor stroke หรือ Transient ischemic attack จำนวน 5,170 คน เปรียบเทียบการใช้ Combination Therapy เป็นเวลา 21 วัน ได้แก่ Aspirin ร่วมกับ Clopidogrel ภายใน 24 ชั่วโมงแรก หลังจากที่มีอาการเปรียบเทียบกับให้ยา Aspirin เพียงชนิดเดียว และวัด Primary outcome ที่ 90 วัน ผลการศึกษาพบว่าอัตราการเกิดโรคหลอดเลือดสมองในกลุ่มที่ได้รับยา Aspirin ร่วมกับ Clopidogrel พบร้อยละ 8.2 และกลุ่มที่ได้รับยา Aspirin เพียงอย่างเดียวพบร้อยละ 11.7 (Hazard ratio, 0.68; 95%CI 0.57-0.81, p<0.001)²²

POINT study ในปี ค.ศ.2018 ศึกษาในผู้ป่วยชาวตะวันตกที่มาด้วย Minor stroke หรือ High risk transient ischemic attack จำนวน 4,881 คน เปรียบการใช้ Aspirin ร่วมกับ Clopidogrel เป็นเวลา 90 วัน โดยให้ยาภายใน 24 ชั่วโมงแรกหลังจากที่มีอาการเปรียบเทียบกับให้ยา Aspirin เพียงชนิดเดียว ผลการศึกษาพบว่าอัตราการเกิด Major ischemic events ในกลุ่มที่ได้รับยา Aspirin ร่วมกับ Clopidogrel พบร้อยละ 5 และกลุ่มที่ได้รับยา Aspirin ร่วมกับยาหลอกพบร้อยละ 6.5 (Hazard ratio, 0.7; 95%CI 0.59–0.95, p=0.02) อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้พบว่าเกิดผลข้างเคียง Major hemorrhage ได้มากกว่ากลุ่มที่ใช้ Aspirin เพียงชนิดเดียว (Hazard ratio, 2.32; 95%CI 1.10–4.87, p=0.02)²³

ต่อมาจึงได้มีการศึกษาวิเคราะห์ข้อมูลการศึกษา CHANCE และ POINT ตีพิมพ์ในปี ค.ศ.2019 ศึกษาหาเวลาที่เหมาะสมในการให้ Dual antiplatelet ได้แก่ การให้ Clopidogrel ร่วมกับ Aspirin ในผู้ป่วยกลุ่ม Minor stroke และ High-risk TIA โดยมี Primary outcome เป็นการเกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือด, หัวใจขาดเลือด และการเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือด ผลการศึกษาพบว่า 21 วัน เป็นระยะเวลาที่มีประโยชน์สูงสุด (0–21 วันพบ Hazard ratio, 0.65; 95%CI, 0.50–0.85; p=0.0015 เทียบกับ 22–90 วัน พบ Hazard ratio, 1.38; 95%CI, 0.81–2.35; p=0.24) และไม่เพิ่มความเสี่ยงในการเกิด Major hemorrhage (0–21 วันพบ 95%CI –0.52–0.10% เทียบกับ 22–90 วัน พบ 95%CI –1.00% to –0.08%)²⁴

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาการใช้ Triple antiplatelets ในการศึกษา TARDIS ตีพิมพ์ปี ค.ศ.2018 ศึกษาในผู้ป่วย Ischemic stroke หรือ TIA จำนวน 3,096 คน เปรียบเทียบระหว่างการให้ Intensive antiplatelet therapy ได้แก่ Aspirin Clopidogrel และ Dipyridamole เทียบกับ Guideline-based therapy ได้แก่ Clopidogrel หรือ Aspirin-dipyridamole ซึ่งพบว่าการใช้ Intensive antiplatelet therapy ไม่ช่วยลดการเกิดเส้นเลือดสมองตีบซ้ำ (Adjusted common odds ratio[cOR], 0.90; 95%CI, 0.67–1.20; p=0.47)

และเพิ่มความเสี่ยงของ Major bleeding (Adjusted cOR 2.54, 95%CI 2.05–3.16, p<0.0001)²⁵

จากการศึกษาดังกล่าวข้างต้น ใน AHA/ASA Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke ปี ค.ศ.2019⁶ กล่าวว่า

- ผู้ป่วยที่มาด้วย Minor noncardioembolic acute ischemic stroke (NIHSS ≤ 5) แนะนำให้ Dual antiplatelet ได้แก่ Aspirin ร่วมกับ Clopidogrel ภายใน 24 ชั่วโมงหลังเกิดอาการและให้ต่อเนื่อง 21 วัน มีประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิดหลอดเลือดสมองตีบซ้ำ (Recurrent ischemic stroke) ในเวลา 90 วัน นับจาก onset (Class I; Level of evidence A)

- ผู้ป่วยที่มาด้วย noncardioembolic acute ischemic stroke นั้น การให้ Triple antiplatelet therapy ได้แก่ Aspirin ร่วมกับ Clopidogrel และ Dipyridamole เป็นอันตราย เพิ่มความเสี่ยงภาวะเลือดออก จึงไม่ควรให้ (Class III; B–R)

สำหรับการใช้ Clopidogrel ในแง่ของ Secondary prevention ใน AHA/ASA Guidelines ปี ค.ศ.2014¹⁰ กล่าวว่า

- การให้ Dual antiplatelet ได้แก่ Aspirin และ Clopidogrel หลังจากเกิด minor stroke หรือ TIA ต่อเนื่องเป็นเวลา 2 – 3 ปี เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออก จึงไม่แนะนำใน Routine long-term secondary prevention (Class III; Level of evidence A)

- พิจารณาให้ Clopidogrel 75 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นยาทางเลือกในการใช้เป็น secondary prevention (Class IIa; Level of evidence B) รวมถึงในกรณีผู้ป่วยแพ้ยา Aspirin

- ในกลุ่ม Intracranial atherosclerosis อาจพิจารณาให้ Clopidogrel 75 มิลลิกรัมต่อวัน เสริมจากการให้ Aspirin เป็นระยะเวลา 90 วัน ในผู้ป่วย recent stroke หรือ TIA ภายใน 30 วัน ที่มีสาเหตุจาก 70–99% Major intracranial artery stenosis (Class IIb ; Level of evidence B)

Ticagrelor

Ticagrelor ขัดขวางการจับ P2Y₁₂ Receptor แบบ Reversible จึงทำให้ลดการเกิด Platelet

aggregation ออกฤทธิ์แบบ Short acting จึงต้องให้ยาวันละสองครั้ง ในแง่ของการให้ยาละลายลิ้มเลือดในระยะเฉียบพลัน มีการศึกษาทางการแพทย์ แต่ไม่พบนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่

SOCRATES trial ตีพิมพ์ ปี ค.ศ.2016 ศึกษาในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบกลุ่ม Nonsevere ischemic stroke หรือ High-risk TIA จำนวน 13,199 คน เปรียบเทียบประสิทธิภาพการให้ Ticagrelor 180 มิลลิกรัม load ตามด้วย 90 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง ภายใน 24 ชั่วโมง เทียบกับการได้รับยา Aspirin 300 มิลลิกรัม load ตามด้วย 100 มิลลิกรัมต่อวัน ติดตาม Primary outcome ได้แก่ Recurrent stroke, myocardial infarction และการอัตราเสียชีวิตที่ 90 วัน จากการศึกษาไม่พบว่า Ticagrelor เหนือกว่า Aspirin (Hazard ratio, 0.89; 95%CI, 0.78–1.01; p=0.07) แต่ในแง่ของ Safety พบว่าการเกิด Major bleeding ไม่แตกต่างกัน (Hazard ratio, 0.83; p=0.45)²⁶

ต่อมาได้มีการตีพิมพ์ Subgroup analysis จาก SOCRATES trial พบว่าหากเจาะจงเฉพาะในกลุ่มประชากรที่เคยได้รับ Aspirin มาก่อนพบว่า Ticagrelor อาจมีประสิทธิภาพสูงกว่า Aspirin ในการลด Primary outcome โดยในการศึกษาพบว่าในกลุ่มที่เคยได้ aspirin มาก่อนพบ Hazard ratio, 0.76; 95%CI, 0.61–0.95; p=0.02 และกลุ่มที่ไม่เคยได้รับ aspirin มาก่อนพบ Hazard ratio, 0.96; 95%CI, 0.0.82–1.12; p=0.59²⁷ ดังนั้นจึงเป็นที่มาของ THALES trial

THALES trial ตีพิมพ์ในปีค.ศ.2020 เป็น Randomized, double-blind, placebo-controlled trial ศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการให้ยา Ticagrelor ร่วมกับยา Aspirin ต่อเนื่องเป็นเวลา 30 วันเปรียบเทียบกับให้ Aspirin กับยาหลอก Primary outcome ได้แก่ ผลรวมของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดหรือการเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือด จากการศึกษาพบว่าอัตราการเกิด Primary-outcome events ในกลุ่ม combination therapy ร้อยละ 5.5 และกลุ่มที่ได้ Aspirin ร่วมกับยาหลอกพบร้อยละ 6.6 (Hazard ratio, 0.83; 95% CI, 0.71–0.96; p=0.02) ทั้งนี้พบ severe bleeding

ในกลุ่ม combination therapy ร้อยละ 0.5 มากกว่าในกลุ่ม aspirin monotherapy พบร้อยละ 0.1 (p=0.001)²⁸

แนวทางปฏิบัติในปัจจุบัน ตาม AHA/ASA Guidelines ปีค.ศ.2019 จึงไม่แนะนำให้ Ticagrelor ทดแทนการให้ Aspirin ใน Acute treatment ในผู้ป่วย Minor stroke (Class III; Level of evidence B–R) เนื่องจากการศึกษาพบว่า Ticagrelor ไม่มีประสิทธิภาพเหนือ Aspirin อย่างไรก็ตาม อาจพิจารณาเป็นตัวเลือกในกลุ่มที่มีข้อห้ามในการใช้ยา Aspirin เนื่องจากมี Safety profile ไม่แตกต่างกัน⁶

Cilostazol

Cilostazol ออกฤทธิ์จำเพาะต้านเอนไซม์ Phosphodiesterase III (PDE-III inhibitor) เพิ่ม cyclic AMP ทำให้ลดการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด และช่วยซ่อมแซม Endothelial cell function การศึกษาวิจัยของยานี้ในผู้ป่วยชาวเอเชียโดยประเทศญี่ปุ่นเป็นหลัก ซึ่งมีความชุกของการเกิดภาวะเลือดออกในสมองมากกว่าชาวตะวันตก ในแง่ของการให้ยาละลายลิ้มเลือดในระยะเฉียบพลัน มีหลักฐานทางการแพทย์ ได้แก่

CAIST Trial ในปี ค.ศ.2011 เป็นการศึกษา Randomized Double-blind non-inferiority trial ศึกษาในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบ จำนวน 458 คน เปรียบเทียบประสิทธิภาพการให้ Cilostazol 200 มิลลิกรัมภายใน 48 ชั่วโมง เปรียบเทียบกับ Aspirin 300 มิลลิกรัม ติดตามที่ 90 วัน พบว่าเกิด Cardiovascular events ร้อยละ 3 ในกลุ่มที่ใช้ยา Cilostazol และร้อยละ 4 ในกลุ่มที่ใช้ยา Aspirin (p=0.41) ทั้งนี้ผลข้างเคียงเลือดออก (Bleeding complication) ไม่แตกต่างกัน (Cilostazol 11%, aspirin 13%, p=0.43)²⁹

ในแง่ของ Secondary stroke prevention มีหลักฐานที่สนับสนุน ได้แก่

CSPS ในปี ค.ศ.2000 ศึกษาในผู้ป่วยเส้นเลือดสมองตีบ จำนวน 1,095 คน เปรียบเทียบประสิทธิภาพการให้ยา Cilostazol 200 มิลลิกรัม เทียบกับการให้ยาหลอก พบว่าสามารถลดการเกิด Recurrent stroke ได้อย่างมีนัยสำคัญ (Relative-risk reduction, 41.7%; 95%CI, 10.3–62.9%, p=0.0127) ในแง่ความ

ปลอดภัย ไม่พบอัตราการเกิดผลข้างเคียงแตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาและกลุ่มที่ไม่ได้รับยา³⁰

CSPS 2 trial ในปี ค.ศ.2010 เป็นการศึกษา Non-inferiority trial ในผู้ป่วยเส้นเลือดสมองตีบ Non-cardioembolic stroke จำนวน 2,757 คน เปรียบเทียบประสิทธิภาพการให้ยา Cilostazol 200 มิลลิกรัม เทียบกับการให้ยา Aspirin 81 มิลลิกรัม ติดตามที่ 1-5 ปี (mean follow-up 29 months, SD 16) พบว่า Cilostazol มีประสิทธิภาพเหนือกว่า Aspirin ในการลดการเกิด Recurrent stroke (Hazard ratio, 0.734; 95%CI, 0.564-0.981; $p=0.0357$) และยังเกิด Hemorrhagic events ได้แก่ cerebral hemorrhage, subarachnoid hemorrhage และภาวะเลือดออกที่ต้อมนอนโรงพยาบาลน้อยกว่า (Hazard ratio, 0.458; 95%CI, 0.296-0.711; $p=0.0004$)³¹

สำหรับการศึกษา Cilostazol ในผู้ป่วยกลุ่ม Intracranial stenosis ได้แก่

TOSS I ในปี ค.ศ.2005 ศึกษาในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบกลุ่ม Intracranial stenosis จำนวน 135 คน เปรียบเทียบประสิทธิภาพการให้ Cilostazol 200 มิลลิกรัมร่วมกับ Aspirin 100 มิลลิกรัม เทียบกับการได้รับยา Aspirin 100 มิลลิกรัม เพียงอย่างเดียว วัดผลที่เวลา 6 เดือนโดย Primary outcome วัดจาก progression of symptomatic stenosis ใน MRA และ Secondary outcome วัดจาก Transcranial doppler (TCD) ผลจากการศึกษานี้ ไม่พบการเกิดโรคหลอดเลือดสมองในทั้งสองกลุ่ม และพบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ Cilostazol ร่วมกับ Aspirin มี Progression ของ Symptomatic intracranial stenosis ร้อย 6.7 ในขณะที่กลุ่มที่ได้ Aspirin อย่างเดียวพบร้อยละ 24.4 จึงสรุปได้ว่าการให้ยา Cilostazol เสริมจาก aspirin สามารถชะลอ Progression ของ Symptomatic intracranial stenosis ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.008$)³²

ต่อมา TOSS II ในปี ค.ศ.2011 ศึกษาในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบกลุ่ม Intracranial stenosis จำนวน 457 คน เปรียบเทียบประสิทธิภาพการให้ Cilostazol 200 มิลลิกรัม ร่วมกับ Aspirin 75-125 มิลลิกรัม เทียบกับการได้รับยา Clopidogrel

75 มิลลิกรัม ร่วมกับ Aspirin 75-125 มิลลิกรัม วัดผลที่เวลา 7 เดือน โดย Primary outcome วัดจาก Progression of symptomatic stenosis ใน MR Angiogram และ Secondary outcome วัดจาก MRI ดู new lesion รวมถึงการเกิด Cardiovascular events จากการศึกษานี้พบว่า การให้ Cilostazol ร่วมกับ Aspirin มีประสิทธิภาพไม่แตกต่างกับการให้ Clopidogrel ร่วมกับ Aspirin ในการชะลอ Progression ของ Symptomatic intracranial stenosis (Odds ratio, 0.61; $p=0.092$) และในแง่ของการป้องกันการเกิด Cardiovascular events และอุบัติการณ์เกิด Major hemorrhagic complication พบว่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน ($p=0.312$ และ $p=0.163$ ตามลำดับ)³³

PICASSO trial ตีพิมพ์ในปี ค.ศ.2018 ทำการศึกษาในผู้ป่วยเส้นเลือดสมองตีบชาวเอเชียที่มีความเสี่ยงในการเกิดเส้นเลือดสมองแตก โดยมีประวัติว่าเคยมีเลือดออกในสมองหรือตรวจพบ Multiple microbleeds มากกว่าเท่ากับ 2 ตำแหน่งขึ้นไป จำนวน 1,534 คน พบว่ายา Cilostazol ประสิทธิภาพลดการเกิด Cardiovascular events ไม่ด้อยกว่ายา Aspirin (Hazard ratio, 0.80; 95%CI 0.57-1.11; non-inferiority $p=0.0077$; superiority $p=0.18$) และอัตราการเกิดโรคหลอดเลือดสมองแตกไม่แตกต่างกันทางสถิติ (Hazard ratio, 0.65; 97.5%CI 0.27-1.57; $p=0.55$)³⁴

CSPS.com study ในปี ค.ศ.2019 ทำการศึกษาในผู้ป่วย High risk non-cardioembolic stroke จำนวน 1,884 คน ที่ตรวจพบ intracranial artery หรือ extracranial artery stenosis มากกว่าเท่ากับ 50% หรือมีปัจจัยเสี่ยงมากกว่าเท่ากับ 2 ข้อ การศึกษานี้เป็น open-label, randomized controlled trial แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 4 กลุ่ม กลุ่มที่ให้ Monotherapy 2 กลุ่ม ได้แก่ Aspirin 81-100 มิลลิกรัม หรือ Clopidogrel 50-75 มิลลิกรัม และ กลุ่มที่ให้ Dual therapy อีก 2 กลุ่ม ได้แก่ การให้ Cilostazol 200 มิลลิกรัม ร่วมกับ Aspirin หรือ Clopidogrel ในปริมาณยาเท่ากับกลุ่ม monotherapy ผลการศึกษาพบว่า การให้ Dual therapy ทั้ง 2 กลุ่ม มีประสิทธิภาพลดการเกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดได้ดีกว่ากลุ่ม

monotherapy อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Hazard ratio, 0.49;95%CI, 0.31–0.76; p=0.001) และอุบัติการณ์เกิด severe or life-threatening bleeding ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (Hazard ratio, 0.66; 95%CI, 0.27–1.60, p=0.35)³⁵

ใน AHA/ASA Guideline ปีค.ศ.2019 ยังไม่ได้กล่าวถึงยา Cilostazol ใน Acute stroke management ทั้งนี้ อาจเนื่องจากการศึกษาทำในประชากรเอเชีย สำหรับในแง่ Secondary stroke prevention นั้นใน AHA/ASA Guideline ปีค.ศ.2014 ได้กล่าวว่า สำหรับผู้ป่วย Ischemic stroke หรือ TIA ที่มีสาเหตุจาก 50–99% Major intracranial arterial stenosis นั้น ยังไม่มีข้อมูลเพียงพอในการให้คำแนะนำการใช้ยาละลายลิ่มเลือด Clopidogrel Aspirin-dipyridamole และ Cilostazol (Class IIb; Level of evidence C)¹⁰ ทั้งนี้เนื่องจากมีข้อมูลใหม่จากหลายการศึกษาที่ถูกตีพิมพ์ภายหลัง Guidelines ทั้งฉบับนี้

ยาต้านเกล็ดเลือดชนิดอื่นที่ไม่ได้มีใช้ใน Ischemic stroke ในปัจจุบัน ได้แก่ Ticlopidine กลไกเช่นเดียวกับ Clopidogrel มีการศึกษาที่รับรองในแง่ Long-term monotherapy ได้แก่ CATS ในปี ค.ศ.1989³⁶ ในอดีตมีการใช้และถูกเขียนในแนวทางปฏิบัติในหลายประเทศ แต่ปัจจุบันถูกถอนออกเนื่องจากมีผลข้างเคียงรุนแรง ได้แก่ Aplastic anemia, agranulocytosis, thrombocytopenia purpura เป็นต้น³⁷ สำหรับยาต้านเกล็ดเลือดเลือด Trifusal, Terutroban และ Prasugrel จากการศึกษาไม่พบว่ามีประสิทธิภาพเหนือ Aspirin ในการลดการเกิดเส้นเลือดสมองตีบ

ในกรณีที่ผู้ป่วยที่ใช้ยาต้านเกล็ดเลือดแล้ว แต่ยังมีการเกิด Recurrent ischemic stroke ใน AHA/ASA Guidelines ปี ค.ศ.2014¹⁰ ได้ให้คำแนะนำว่าในผู้ป่วยที่ได้รับยา Aspirin แล้วยังเกิด Ischemic stroke หรือ TIA ซ้ำนั้น ยังไม่มีหลักฐานเพียงพอว่าการปรับเพิ่มปริมาณยา Aspirin มีประโยชน์ในการรักษา ทั้งนี้ มักพิจารณาเปลี่ยนชนิดยาต้านเกล็ดเลือด อย่างไรก็ตามยังไม่มีหลักฐานเพียงพอว่าการเปลี่ยนยาต้านเกล็ดเลือดหรือการให้ยาต้านเกล็ดเลือดชนิดอื่น

เสริมเป็น Combination therapy นั้นมีประโยชน์ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ (Class IIb; Level of evidence C) ต่อมา มีการศึกษา Systemic Review และ Meta-analysis ในปีค.ศ.2017 ในผู้ป่วยเกิด Ischemic stroke ซ้ำ (Breakthrough stroke) ขณะที่ยังใช้ยา Aspirin monotherapy พบว่า การให้ยาต้านเกล็ดเลือดชนิดอื่นเสริมกับ Aspirin หรือการเปลี่ยนชนิดยาต้านเกล็ดเลือดอาจสามารถลดการเกิด Vascular events ได้ทั้งคู่โดยเฉพาะในการตั้งแต่วินาทีแรกๆ หลังจากเกิดอาการ³⁸ นอกจากนี้หากพิจารณาถึง Stroke etiologies ในกลุ่มผู้ป่วย Moderate to severe intracranial หรือ extracranial artery stenosis ยังมีการศึกษา CSPS.com study ในปี ค.ศ.2019 ดังที่กล่าวไปแล้ว ที่พบว่า การให้ Dual therapy ได้แก่ การให้ Cilostazol ร่วมกับ Aspirin หรือ Clopidogrel มีประสิทธิภาพลดการเกิดเส้นเลือดสมองตีบได้ดีกว่ากลุ่ม monotherapy อย่างมีนัยสำคัญ

อย่างไรก็ดี ใน AHA/ASA Guidelines ล่าสุด ค.ศ.2019 กล่าวว่า สำหรับผู้ป่วยที่ใช้ยา Aspirin แล้ว เกิด Acute ischemic stroke นั้น การปรับเพิ่มโดสยา Aspirin หรือการเปลี่ยนชนิดยาต้านเกล็ดเลือด เพื่อคาดหวังประโยชน์ในแง่ Secondary stroke prevention นั้น ประโยชน์ยังไม่ชัดเจน (Class IIb; B–R)⁶

GIIb/IIIa receptor antagonists

สำหรับกลุ่มยาต้านเกล็ดเลือด ที่ออกฤทธิ์ต้าน GIIB/IIIa Receptor ได้แก่ Tirofiban, Eptifibatide และ abciximab มีข้อมูลสรุป ตาม AHA/ASA Guidelines ค.ศ.2019 ดังนี้⁶

- การฉีดยา Tirofiban หรือ Eptifibatide เข้าทางเส้นเลือดร่วมกับการให้ IV alteplase ยังไม่มีข้อมูลชัดเจน (Class IIb,B–R)

- ไม่ควรฉีดยา Abciximab เข้าทางเส้นเลือดร่วมกับการให้ IV alteplase เนื่องจากอาจเป็นอันตรายแก่ผู้ป่วย (Class III:Harm,B–R)

องค์ความรู้ใหม่

กล่าวโดยสรุป การให้ยาต้านเกล็ดเลือดมีความสำคัญในการดูแลรักษาผู้ป่วยสมองขาดเลือด Non-cardioembolic ischemic stroke ตั้งแต่อดีต

จนถึงปัจจุบัน ยาต้านเกล็ดเลือด Aspirin นับเป็น First-line drug แต่ก็ไม่สามารถป้องกันการเกิด Recurrent stroke ได้ทั้งหมด หลักฐานในปัจจุบันพบว่า การใช้ Dual antiplatelets เข้ามามีบทบาทมากขึ้น ทั้งในแง่ของ Acute treatment และ Long-term prevention อีกทั้งในกรณีที่ผู้ป่วยแพ้ยาหรือมีข้อห้ามในการใช้ Aspirin นั้น ยาต้านเกล็ดเลือดอื่นที่มีหลักฐานอาจถูกพิจารณานำมาใช้ทดแทน นอกจากนี้การค้นหาคาเหตุการเกิดสมองขาดเลือด (Stroke etiologies) ของผู้ป่วยแต่ละราย นับเป็นข้อมูลที่สำคัญยิ่งในการพิจารณาเลือกต้านเกล็ดเลือดแต่ละชนิดได้อย่างเหมาะสม

1. การให้ยาต้านเกล็ดเลือดใน Acute treatment

- Aspirin 160–300 mg (Class I,A) [*IST, CAST*]

- Dual antiplatelets ได้แก่ การให้ Aspirin ร่วมกับ Clopidogrel นาน 21–90 วัน ใน Minor stroke หรือ High risk TIA (Class IIa,B–R) [*CHANCE, POINT*]

- ไม่แนะนำ Ticagrelor ก่อนการเลือกใช้ Aspirin แต่อาจพิจารณาในกรณีที่ผู้ป่วยมีข้อห้ามในการใช้ยา Aspirin (Class III,B–R) [*SOCRATES*]

- ยังไม่มีหลักฐานการใช้ยาต้านเกล็ดเลือดชนิดอื่นในรูปแบบ Monotherapy ในระยะ Acute treatment

2. การให้ยาต้านเกล็ดเลือดใน Long-term prevention

- Aspirin 50–325 มิลลิกรัมต่อวัน (Class I,A) [*ATC-3 meta-analysis*]

- Aspirin 25 มิลลิกรัม ร่วมกับ extended-dipyridamole 200 mg วันละสองครั้ง (Class I,B) [*PRoFESS*]

- Clopidogrel 75 มิลลิกรัมต่อวัน (Class IIa,B) [*PRoFESS*]

- ไม่แนะนำ Dual antiplatelet ได้แก่ Aspirin ร่วมกับ Clopidogrel (Class III,A) [*MATCH, SPS, CHARISMA*]

3. การให้ยาต้านเกล็ดเลือดอิงตามกลไกการเกิดโรค

- Severe major intracranial artery stenosis (70–99%) พิจารณาการให้ clopidogrel 75 มิลลิกรัม เสริมจากการให้ Aspirin นาน 90 วัน (Class IIb, Level B) [*SAMMPRIS, CLAIR*]

- Major intracranial artery stenosis (50–99%) แนะนำให้ใช้ Aspirin 325 มิลลิกรัมต่อวันมากกว่าการใช้ Warfarin (Class I, Level B) [*WASID*]

- Symptomatic carotid stenosis พิจารณาการให้ clopidogrel 75 มิลลิกรัม เสริมจากการให้ Aspirin นาน 90 วัน [*CARESS, CLAIR*]

- High risk stroke ได้แก่ กลุ่มที่มี Intracranial artery stenosis (> 50%) หรือ extracranial stenosis (> 50%) หรือมีปัจจัยเสี่ยงมากกว่า 2 ข้อ พิจารณาให้ Cilostazol 200 มิลลิกรัมร่วมกับ Aspirin 81–100 มิลลิกรัม หรือ Clopidogrel 50–75 มิลลิกรัม 3–6 เดือน (ยังไม่ถูกกล่าวถึงใน AHA/ASA guideline) [*CSPS.COM*]

บทสรุป

ยาต้านเกล็ดเลือดนับเป็นหนึ่งในการรักษาหลักในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดกลุ่ม Non-cardioembolic stroke มีบทบาททั้งในระยะเฉียบพลัน (Acute management) และป้องกันการกลับเป็นซ้ำ (Secondary prevention) การเลือกยาต้านเกล็ดเลือดที่เหมาะสมอ้างอิงตามข้อมูลจากหลักฐานทางการแพทย์จะช่วยให้การรักษาของประสาทแพทย์เป็นไปได้อย่างมีประสิทธิภาพ และเกิดประโยชน์สูงสุดแก่ผู้ป่วย

เอกสารอ้างอิง

1. Hanchaiphiboolkul S, Pongvarin N, Nidhinandana S, Suwanwela NC, Puthkhao P, Towanabut S, et al. Prevalence of stroke and stroke risk factors in Thailand: Thai Epidemiologic Stroke (TES) Study. *J Med Assoc Thai*. 2011;94(4):427–36.
2. Adams HP, Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24(1):35–41.
3. Group ISTC. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet*. 1997;349(9065):1569–81.
4. Zheng-Ming C. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. *Lancet*. 1997;349(9066):1641–9.
5. Chen ZM, Sandercock P, Pan HC, Counsell C, Collins R, Liu LS, et al. Indications for early aspirin use in acute ischemic stroke : A combined analysis of 40 000 randomized patients from the chinese acute stroke trial and the international stroke trial. On behalf of the CAST and IST collaborative groups. *Stroke*. 2000;31(6):1240–9.
6. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019;50(12):e344–e418.
7. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009;373(9678):1849–60.
8. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324(7329):71–86.
9. Hackam DG, Spence JD. Antiplatelet Therapy in Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack. *Stroke*. 2019;50(3):773–8.
10. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45(7):2160–236.
11. Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci*. 1996;143(1–2):1–13.
12. Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ, Algra A. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367(9523):1665–73.
13. Halkes PH, Gray LJ, Bath PM, Diener HC, Guiraud-Chaumeil B, Yatsu FM, et al. Dipyridamole plus aspirin versus aspirin alone in secondary prevention after TIA or stroke:

- a meta-analysis by risk. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(11):1218–23.
14. Sacco RL, Diener H-C, Yusuf S, Cotton D, Ôunpuu S, Lawton WA, et al. Aspirin and Extended-Release Dipyridamole versus Clopidogrel for Recurrent Stroke. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(12):1238–51.
 15. CAPRIE Steering Committee. 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.
 16. 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.
 17. Bhatt DL, Fox KAA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al. Clopidogrel and Aspirin versus Aspirin Alone for the Prevention of Atherothrombotic Events. *New England Journal of Medicine*. 2006;354(16):1706–17.
 18. Benavente OR, Hart RG, McClure LA, Szychowski JM, Coffey CS, Pearce LA. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. *N Engl J Med*. 2012;367(9):817–25.
 19. 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.
 20. 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.
 21. Chimowitz MI, Lynn MJ, Derdeyn CP, Turan TN, Fiorella D, Lane BF, et al. Stenting versus Aggressive Medical Therapy for Intracranial Arterial Stenosis. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(11):993–1003.
 22. Wang Y, Wang Y, Zhao X, Liu L, Wang D, Wang C, et al. Clopidogrel with Aspirin in Acute Minor Stroke or Transient Ischemic Attack. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(1):11–9.
 23. Johnston SC, Easton JD, Farrant M, Barsan W, Conwit RA, Elm JJ, et al. Clopidogrel and Aspirin in Acute Ischemic Stroke and High-Risk TIA. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(3):215–25.
 24. Johnston SC, Amarenco P, Albers GW, Denison H, Easton JD, Evans SR, et al. Ticagrelor versus Aspirin in Acute Stroke or Transient Ischemic Attack. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(1):35–43.
 25. Bath PM, Woodhouse LJ, Appleton JP, et al. Antiplatelet therapy with aspirin, clopidogrel, and dipyridamole versus clopidogrel alone or aspirin and dipyridamole in patients with acute cerebral ischaemia (TARDIS): a randomised, open-label, phase 3 superiority trial. *Lancet*. 2018;391(10123):850–859. doi:10.1016/S0140-6736(17)32849-0
 26. Johnston SC, Elm JJ, Easton JD, et al. Time Course for Benefit and Risk of Clopidogrel and Aspirin After Acute Transient Ischemic

- Attack and Minor Ischemic Stroke. *Circulation*. 2019;140(8):658–664.
27. Wong KSL, Amarenco P, Albers GW, Denison H, Easton JD, Evans SR, et al. Efficacy and Safety of Ticagrelor in Relation to Aspirin Use Within the Week Before Randomization in the SOCRATES Trial. *Stroke*. 2018;49(7):1678–85.
 28. Johnston SC, Amarenco P, Denison H, Evans SR, Himmelmann A, James S, et al. Ticagrelor and Aspirin or Aspirin Alone in Acute Ischemic Stroke or TIA. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(3):207–17.
 29. Lee YS, Bae HJ, Kang DW, Lee SH, Yu K, Park JM, et al. Cilostazol in Acute Ischemic Stroke Treatment (CAIST Trial): a randomized double-blind non-inferiority trial. *Cerebrovasc Dis*. 2011;32(1):65–71.
 30. Gotoh F, Tohgi H, Hirai S, Terashi A, Fukuuchi Y, Otomo E, et al. Cilostazol stroke prevention study: A placebo-controlled double-blind trial for secondary prevention of cerebral infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2000;9(4):147–57.
 31. 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.
 32. Kwon SU, Cho YJ, Koo JS, Bae HJ, Lee YS, Hong KS, et al. Cilostazol prevents the progression of the symptomatic intracranial arterial stenosis: the multicenter double-blind placebo-controlled trial of cilostazol in symptomatic intracranial arterial stenosis. *Stroke*. 2005;36(4):782–6.
 33. Kwon SU, Hong K-S, Kang D-W, Park J-M, Lee J-H, Cho Y-J, et al. Efficacy and Safety of Combination Antiplatelet Therapies in Patients With Symptomatic Intracranial Atherosclerotic Stenosis. *Stroke*. 2011;42(10):2883–90.
 34. Kim BJ, Lee EJ, Kwon SU, Park JH, Kim YJ, Hong KS, et al. Prevention of cardiovascular events in Asian patients with ischaemic stroke at high risk of cerebral haemorrhage (PICASSO): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2018;17(6):509–18.
 35. Toyoda K, Uchiyama S, Yamaguchi T, Easton JD, Kimura K, Hoshino H, et al. Dual antiplatelet therapy using cilostazol for secondary prevention in patients with high-risk ischaemic stroke in Japan: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet Neurology*. 2019;18(6):539–48.
 36. Gent M, Blakely JA, Easton JD, Ellis DJ, Hachinski VC, Harbison JW, et al. The Canadian American Ticlopidine Study (CATS) in thromboembolic stroke. *Lancet*. 1989;1(8649):1215–20.
 37. Love BB, Biller J, Gent MJDS. Adverse Haematological Effects of Ticlopidine. 1998;19(2):89–98.
 38. Lee M, Saver JL, Hong K-S, Rao NM, Wu Y-L, Ovbiagele B. Antiplatelet Regimen for Patients With Breakthrough Strokes While on Aspirin. *Stroke*. 2017;48(9):2610–3.