

Optimal time to start non-vitamin K antagonist anticoagulants in acute ischemic stroke patients

Pongpat Vorasayan, MD*

**Comprehensive stroke center at King Chulalongkorn Memorial Hospital Neurology Unit,*

Department of Internal medicine King Chulalongkorn Memorial Hospital, Bangkok 10330 Thailand

Abstract

About 13–26% of ischemic stroke is caused by non-valvular atrial fibrillation (NVAf). Currently, there is no randomized-controlled trial (RCT) that supports when to start anticoagulant optimally. Risk of recurrent ischemic stroke is high within first few weeks of onset, however early starting anticoagulants increases risk of hemorrhagic transformation. Non-vitamin K antagonist anticoagulants (NOACs) which have been studied in the past 10 years have at least equal efficacy as warfarin in prevention of ischemic stroke caused by NVAf. Moreover, NOACs reduced cases of intracranial hemorrhage compared to warfarin. However, 4 landmark NOACs studies did not enroll acute ischemic stroke patients.

There are a few small trials studied risk and benefit of early starting NOACs in mild to moderate acute ischemic stroke from NVAf. The studies showed that early starting NOACs was less likely to increase risk of any intracranial hemorrhage. While starting NOACs later associated with increasing rate of recurrent ischemic stroke.

Currently, there are several ongoing randomized-controlled trials that have power to answer whether starting NOACs early or later after onset of acute ischemic stroke will be an ideal in terms of efficacy and safety.

Keywords: non-vitamin K antagonist anticoagulants (NOACs), non-valvular atrial fibrillation, acute ischemic stroke, cardioembolic stroke

(J Thai Stroke Soc. 2020;19(3):31–37)

Corresponding author: **Pongpat Vorasayan, MD** (Email: : pongpatv@yahoo.com)

Received 14 August 2020 Revised 7 October 2020 Accepted 1 December 2020

ระยะเวลาที่เหมาะสมในการเริ่มยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานที่ไม่ออกฤทธิ์ต้านวิตามินเค (NOACs) ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลัน

นพ.พงศ์ภัทร วรสายพันธ์*

*แพทย์ประจำศูนย์โรคหลอดเลือดสมองแบบครบวงจรแห่งโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

หน่วยประสาทวิทยา, แผนกอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์, กรุงเทพมหานคร 10330 ประเทศไทย

บทคัดย่อ

ร้อยละ 13-26 ของโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเกิดจากภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด non-valvular atrial fibrillation (NVAf) ปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลหรือการศึกษาที่สนับสนุนช่วงเวลาที่เหมาะสมในการเริ่มยาต้านการแข็งตัวของเลือด ถึงแม้ว่าความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดซ้ำจะสูงในช่วงแรก การให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดก็เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกในเนื้อสมองส่วนที่ขาดเลือด (hemorrhagic transformation) นั้นเช่นกัน ในช่วง 10 ปีที่ผ่านมาได้มีการศึกษาต่อต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานที่ไม่ออกฤทธิ์ต้านวิตามินเค (non-vitamin K antagonist oral anticoagulants, NOACs) ซึ่งมีประสิทธิภาพเทียบเคียงกับ warfarin ในการป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดจาก NVAf และลดความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกในสมองได้ อย่างไรก็ตามการศึกษาหลักของ NOACs นั้นไม่ได้ศึกษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลัน

มีการศึกษาขนาดเล็กศึกษาการให้ NOACs ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดความรุนแรงน้อยถึงปานกลางจาก NVAf พบว่าการให้ NOACs ในระยะแรกมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกในสมองน้อย ในขณะที่การเริ่มยาในระยะถัดมาจะเพิ่มการเกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดซ้ำ

ในปัจจุบันมีการศึกษา randomized-controlled trial ที่กำลังเก็บข้อมูล และมีขนาดใหญ่พอที่จะตอบคำถามเรื่องประสิทธิภาพ และความปลอดภัยของการเริ่ม NOACs ในช่วงแรกหลังจากเกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลัน

คำสำคัญ: ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานที่ไม่ออกฤทธิ์ต้านวิตามินเค, ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด non-valvular atrial fibrillation, โรคหลอดเลือดสมองขาดเลือด, โรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดจากลิ่มเลือดที่หัวใจ (J Thai Stroke Soc. 2020;19(3):31-37)

ระยะเวลาที่เหมาะสมในการเริ่มยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานที่ไม่ออกฤทธิ์ต้านวิตามินเค (NOACs) ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลัน

จากการศึกษา meta-analysis พบว่าการให้ unfractionated heparin หรือ low-molecular weight heparin (LMWH) ภายใน 48 ชั่วโมง ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดจากลิ่มเลือดที่หัวใจ (cardioembolic stroke) ไม่ได้ช่วยลดการเกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดซ้ำภายใน 7-14 วัน เมื่อเทียบกับ aspirin และยังไม่เพิ่มภาวะเลือดออกในสมอง (symptomatic intracranial bleeding) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ¹

ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2010 ได้มีการศึกษาเกี่ยวกับการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานที่ไม่ออกฤทธิ์ต้านวิตามินเค (non-vitamin K antagonist oral anticoagulants, NOACs) ได้แก่ dabigatran, apixaban, edoxaban และ rivaroxaban เปรียบเทียบกับยา warfarin ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด non-valvular atrial fibrillation (NVAF) พบว่า NOACs มีประสิทธิภาพในการป้องกันโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดหรือ systemic emboli มากกว่าหรือเทียบเท่ากับ warfarin ลดภาวะเลือดออกในสมองได้มากกว่า warfarin ประมาณร้อยละ 50 และยังสามารถลดอัตราการเสียชีวิตได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่การศึกษาทั้งหมดไม่ได้รวมผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลันภายใน 2 สัปดาห์แรก^{2, 3}

ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลันจากภาวะ NVAF นั้นมักพบเนื้อสมองขาดเลือดและตายเป็นปริมาณมาก เกิดสมองบวม และเกิดภาวะเลือดออกในเนื้อสมองที่ขาดเลือด (hemorrhagic transformation) รุนแรง ภายใน 1-4 วันแรกหลังจากเกิดอาการ ซึ่งเป็นผลมาจาก degradation of basal lamina and cellular matrix, loss of integrity of microvasculature และทำให้เกิด blood-brain barrier disruption ตามมา⁴⁻⁶

การศึกษานานใหญ่ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดพบอุบัติการณ์ของภาวะเลือดออก

ในเนื้อสมองที่ขาดเลือดประมาณร้อยละ 9 และปัจจัยเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกในเนื้อสมองที่ขาดเลือดนั้นก็คล้ายกับปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคสมองขาดเลือดซ้ำ ซึ่งได้แก่ large ischemic lesions, โรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดจากลิ่มเลือดที่หัวใจ และการให้การรักษาด้วย acute recanalization therapy⁷

การเริ่มยาต้านการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดจากลิ่มเลือดที่หัวใจ ในช่วงแรกหลังจากเกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลัน อาจจะเป็นสาเหตุของภาวะเลือดออกในเนื้อสมองที่ขาดเลือด และอาจทำให้อาการของผู้ป่วยแย่ลงได้ ด้วยเหตุนี้อาจทำให้แพทย์ผู้รักษาล่าช้าในการเริ่มยาต้านการแข็งตัวของเลือดออกไป⁷

ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษา randomized-controlled trial ถึงระยะเวลาที่เหมาะสมในการเริ่มยาต้านการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดจากลิ่มเลือดที่หัวใจระยะเฉียบพลัน บทความนี้ทบทวน สรุปการศึกษาและแนวทางการรักษาโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลัน ถึงระยะเวลาที่เหมาะสมในการพิจารณาให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด

แนวทางการรักษาโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลัน

แนวทางการรักษาโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลันในปัจจุบันให้คำแนะนำแตกต่างกันและไม่ได้เป็นไปในทางเดียวกันในการที่จะเริ่มยาต้านการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดจากลิ่มเลือดที่หัวใจระยะเฉียบพลันที่เกิดจาก NVAF

ปีค.ศ. 2016, 2018 European Heart Rhythm Association (EHRA) ได้เสนอ “1-3-6-12 days rule” เป็นแนวทางการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน โดยพิจารณาการให้ยาตามขนาดของเนื้อสมองขาดเลือด เช่น ผู้ป่วย transient ischemic attack (TIA) ให้พิจารณาให้ยา NOACs ภายในวันแรกหลังจากเกิดอาการ ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดที่มีเนื้อสมองตายขนาดเล็ก (minor stroke, NIHSS <8) ให้พิจารณาให้ยาหลังจาก

วันที่ 3 หลังจากเกิดอาการ ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดที่มีเนื้อสมองตายขนาดปานกลาง (moderate stroke, NIHSS 8-15) ให้พิจารณาให้ยา NOACs หลังจากวันที่ 6 หลังจากเกิดอาการ ในขณะที่โรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดที่มีเนื้อสมองขาดเลือดขนาดใหญ่ (NIHSS >15) ควรพิจารณาให้ยา NOACs หลังจากเกิดอาการ 2-3 สัปดาห์ และให้พิจารณาทำเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองซ้ำเพื่อประเมินภาวะภาวะเลือดออกในเนื้อสมองที่ขาดเลือดก่อนเริ่มให้ยา NOACs^{8, 9}

ปี ค.ศ. 2018, 2019 American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA) แนะนำให้เริ่มยาต้านการแข็งตัวของเลือดภายใน 4-14 วันหลังจากเกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลัน และอาจจะพิจารณาเลื่อนการให้ยาออกไปในกรณีที่ผู้ป่วยมีภาวะเลือดออกในเนื้อสมองที่ขาดเลือด โดยอ้างอิงจาก RAF study ซึ่งพบว่าการเริ่มให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดภายใน 4-14 วัน หลังจากเกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดสามารถลดการเกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือด, TIA, systemic emboli, symptomatic intracranial bleeding และ major extracranial bleeding ภายใน 90 วัน หลังจากเกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเมื่อเทียบกับการเริ่มให้ยาก่อน 4 วัน หรือภายหลังจาก 14 วัน^{10, 11}

Royal College of Physicians (UK) national clinical guideline for stroke ปีค.ศ. 2016 แนะนำว่าการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดอาจจะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกในเนื้อสมองที่ขาดเลือด จึงควรพิจารณาให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วย disabling ischemic stroke หลังจากเกิดอาการ 2 สัปดาห์ สำหรับผู้ป่วยที่เป็นโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดขนาดเล็ก และมีความเสี่ยงต่ำในการเกิดภาวะเลือดออกในเนื้อสมองที่ขาดเลือด อาจพิจารณาให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดเร็วขึ้นได้¹²

European Stroke Organization ปีค.ศ. 2016 แนะนำการเริ่มยาต้านการแข็งตัวของเลือด 4 วัน หลังจากเกิด mild stroke และ small infarcts size (≤ 1.5 cm) ผู้ป่วย moderate stroke และ medium infarcts size (lesion in a cortical superficial

branch of MCA or ACA or PCA, MCA deep branch, และ internal border zone) ให้พิจารณาเริ่มยาหลังจากเกิดอาการ 7 วัน ผู้ป่วย severe stroke และ large infarcts size (lesion involves complete territory of MCA, PCA, or ACA, more than one arterial territory) ให้พิจารณาเริ่มยาหลังจาก 14 วัน¹³

เกือบทุกแนวทางการรักษาโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดไม่แนะนำการให้ bridging treatment ด้วย LMWH ก่อนการเริ่มยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน ในขณะที่ UK guideline แนะนำให้เริ่ม aspirin ก่อนเริ่มยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน

การให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานในผู้ป่วย acute cardioembolic stroke

การเกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดซ้ำในช่วงแรกหลังจากเกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดจากลิ่มเลือดที่หัวใจระยะเฉียบพลัน พบอุบัติการณ์ร้อยละ 0.5-1.3^{1, 14} ต่อวันในช่วงสองสัปดาห์แรก ปัจจัยบางอย่าง เช่น อายุ เนื้อสมองขาดเลือดขนาดใหญ่ และ atrial enlargement เป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดซ้ำจาก atrial fibrillation¹⁵ ในขณะที่เนื้อสมองขาดเลือดขนาดใหญ่ และโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดจากลิ่มเลือดที่หัวใจเองก็เป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกในเนื้อสมองที่ขาดเลือดเช่นกัน⁷ ส่วน clinical scores เช่น CHA₂DS₂-VASc และ HAS-BLED ซึ่งช่วยในการประเมินการเกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดซ้ำจาก NVAF และประเมินความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกหลังจากได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดตามลำดับนั้น มักจะถูกใช้เพื่อประเมินความเสี่ยงในผู้ป่วยที่มี NVAF ในระยะยาว ไม่ได้ถูกออกแบบมาเพื่อประเมินผู้ป่วยที่มีโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลัน เพราะฉะนั้นสิ่งที่สำคัญ คือ การประเมินประโยชน์จากการเริ่มยาต้านการแข็งตัวของเลือดเพื่อป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดซ้ำและความเสี่ยงที่จะเกิด hemorrhagic transformation การเกิดเลือดออกในโพรงกะโหลกศีรษะ หรือการเกิดเลือดออกใน

ตำแหน่งอื่น เมื่อเริ่มยาต้านการแข็งตัวของเลือดเร็วในผู้ป่วยแต่ละราย

ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดจากลิ่มเลือดที่หัวใจที่เกิดจาก NVAf นั้น NOACs ซึ่งมีประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดซ้ำเทียบเท่ากับ warfarin และมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกในสมองน้อยกว่า warfarin จึงเป็นทางเลือกที่ดีในผู้ป่วยกลุ่มนี้

ในอดีตมีการศึกษาการใช้ unfractionated heparin หรือ LMWH เปรียบเทียบกับ aspirin หรือ placebo ภายใน 48 ชั่วโมงในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดจากลิ่มเลือดที่หัวใจระยะเฉียบพลันพบว่าผู้ป่วยที่ได้ unfractionated heparin หรือ LMWH ไม่ได้ลดการเกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดซ้ำภายใน 7-14 วัน (OR 0.68, 95% CI: 0.44-1.06, p=0.09) และยังเพิ่มภาวะเลือดออกในสมอง (symptomatic intracranial bleeding) เมื่อเทียบกับ aspirin หรือ placebo อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ¹

จาก RAF study ซึ่งเป็น prospective observational study ที่ AHA/ASA guideline อ้างอิงนั้น ศึกษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดที่มี NVAf พบว่ามีผู้ป่วยที่ได้รับ NOACs แค่เพียงร้อยละ 12.1 ในขณะที่อีกร้อยละ 62.3 ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดอื่น เช่น warfarin, unfractionated heparin หรือ LMWH จาก VISTA study พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ anticoagulant และ antiplatelet มี modified Rankin Scale (mRS) ที่ 90 วัน ดีกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับ antithrombotic agents รวมทั้งความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดซ้ำและ symptomatic intracranial hemorrhage ก็น้อยกว่า จากการศึกษานี้พบว่าการเกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดซ้ำและ symptomatic intracranial hemorrhage มีความเสี่ยงสูงที่สุดในช่วง 2 วันแรกหลังจากเกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือด¹⁵

การศึกษาของ Hong et al ศึกษาการให้ NOACs ในช่วงแรกหลังเกิดอาการโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือด ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดจากลิ่มเลือดที่หัวใจศึกษาผู้ป่วย 195 รายที่มี median NIHSS 2 (IQR 0-4) เปรียบเทียบการให้

rivaroxaban กับ warfarin โดยเริ่มให้ยาภายใน 5 วัน หลังจากเกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดขนาดเล็ก (less than a third of MCA territory, half of ACA, PCA, or half of one cerebellar hemisphere) และประเมินเนื้อสมองขาดเลือด หรือภาวะเลือดออกในสมองใหม่จากการตรวจติดตาม magnetic resonance imaging (MRI) ที่ 4 สัปดาห์ พบว่าไม่มีความแตกต่างกันในระหว่างผู้ป่วยสองกลุ่ม ในขณะที่ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ rivaroxaban มีระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลน้อยกว่ากลุ่มที่ได้ warfarin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ¹⁶

มีการศึกษา prospective observational study และ randomized-controlled trial ขนาดเล็ก 2-3 การศึกษา ศึกษาการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานในระยะแรกหลังเกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดจาก NVAf ได้แก่ NOACISP study¹⁷ ซึ่งศึกษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือด 204 ราย ผู้ป่วย 155 รายได้รับ NOACs ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ NOACs ร้อยละ 65 และ 35 ได้รับ NOACs ภายใน 7 วัน และหลังจาก 7 วันตามลำดับ หลังจากนั้นติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 3 เดือน primary outcome คือ อัตราการเกิดภาวะเลือดออกในสมอง และการเกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดซ้ำ median NIHSS เท่ากับ 4 ผู้ป่วย 1 รายในกลุ่มที่ได้รับ vitamin K antagonist (VKA) มีภาวะเลือดออกในโพรงกะโหลกศีรษะ ไม่พบความแตกต่างของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดซ้ำในกลุ่มที่ได้ NOACs ภายใน 7 วัน หรือช้ากว่า 7 วัน

การศึกษา SAMURAI-NVAf study¹⁸ ศึกษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดจาก NVAf 1165 ราย median NIHSS เท่ากับ 8 มัธยฐานของระยะเวลาที่เริ่ม NOACs คือ 4 วัน ติดตามผู้ป่วยที่รับประทานยา NOACs ไป พบว่า การให้ NOACs ในระยะแรกหลังจากเกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดไม่ได้ทำให้เกิดภาวะเลือดออกในสมองมากขึ้น

จากการศึกษา RAF, NOACISP, SAMURAI-NVAf และการศึกษาของ Hong et al¹⁶ ที่กล่าวไปแล้วนั้น ทั้งหมดสนับสนุนให้เริ่ม NOACs ในช่วงแรกหลังจากเกิดอาการโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดขนาดเล็กหรือความรุนแรงน้อย เนื่องด้วย

สามารถลดความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดซ้ำ ลดระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล และพบความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกในสมองน้อย

ในอนาคตกำลังจะมี randomized-controlled trials ศึกษาเปรียบเทียบการให้ NOACs ในช่วงแรกหลังจากเกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือด เปรียบเทียบกับการให้หลังจากนั้น เช่น ELAN (NCT03148457), OPTIMUS (EudraCT, 2018-00385938, UK), TIMING (NCT02961348), และ START (NCT03021928) ซึ่งจะช่วยตอบคำถามถึงเวลาที่เหมาะสมในการเริ่มยาป้องกันการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดจาก NVA

โดยสรุปการพิจารณาเริ่มยา NOACs ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดจาก NVA ควรพิจารณาปัจจัยต่าง ๆ เช่น ขนาดของเนื้อสมองขาดเลือด ความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดซ้ำ และความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกในผู้ป่วยแต่ละราย การศึกษาวิจัยในอดีตสนับสนุนการเริ่มยา NOACs เร็วในระยะแรกหลังจากเกิดอาการโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลันที่มีเนื้อสมองขาดเลือดขนาดเล็กถึงปานกลาง เพื่อป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดซ้ำ และมีความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกในโพรงกะโหลกศีรษะต่ำ ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลันที่มีเนื้อสมองขาดเลือดขนาดใหญ่ และไม่มีภาวะเลือดออกในเนื้อสมองที่ขาดเลือดอาจพิจารณาเริ่มยา NOACs ภายใน 7-14 วัน หลังจากเกิดอาการ ในกรณีที่เกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลัน และมีภาวะเลือดออกในเนื้อสมองที่ขาดเลือด ปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลชัดเจนที่สนับสนุนระยะเวลาที่เหมาะสมในการเริ่มยา อาจต้องเฝ้าระวังคอมพิวเตอร์สมองติดตามขนาดของเลือดในสมอง เพื่อเป็นข้อมูลความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกและพิจารณาการให้ยาต่อไป

References

1. Paciaroni M, Agnelli G, Micheli S, Caso V. Efficacy and safety of anticoagulant treatment in acute cardioembolic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke*. 2007;38(2):423-30.
2. Salazar CA, del Aguila D, Cordova EG. Direct thrombin inhibitors versus vitamin K antagonists for preventing cerebral or systemic embolism in people with non-valvular atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(3):CD009893.
3. Bruins Slot KM, Berge E. Factor Xa inhibitors versus vitamin K antagonists for preventing cerebral or systemic embolism in patients with atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;3:CD008980.
4. Heo JH, Lucero J, Abumiya T, Koziol JA, Copeland BR, del Zoppo GJ. Matrix metalloproteinases increase very early during experimental focal cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1999;19(6):624-33.
5. Montaner J, Molina CA, Monasterio J, Abilleira S, Arenillas JF, Ribo M, et al. Matrix metalloproteinase-9 pretreatment level predicts intracranial hemorrhagic complications after thrombolysis in human stroke. *Circulation*. 2003;107(4):598-603.
6. Kassner A, Merali Z. Assessment of Blood-Brain Barrier Disruption in Stroke. *Stroke*. 2015;46(11):3310-5.
7. Paciaroni M, Agnelli G, Corea F, Ageno W, Alberti A, Lanari A, et al. Early hemorrhagic transformation of brain infarction: rate, predictive factors, and influence on clinical outcome: results of a prospective multicenter study. *Stroke*. 2008;39(8):2249-56.

8. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893–962.
9. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018;39(16):1330–93.
10. 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.
11. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. 2018 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*. 2018;49(3):e46–e110.
12. Intercollegiate Stroke Working Party. National clinical guideline for stroke. 2016. <https://www.rcplondon.ac.uk/guidelines-policy/stroke-guidelines>
13. Ahmed N, Steiner T, Caso V, Wahlgren N, participants E-Ks. Recommendations from the ESO-Karolinska Stroke Update Conference, Stockholm 13–15 November 2016. *Eur Stroke J*. 2017;2(2):95–102.
14. Hart RG, Coull BM, Hart D. Early recurrent embolism associated with nonvalvular atrial fibrillation: a retrospective study. *Stroke*. 1983;14(5):688–93.
15. Paciaroni M, Agnelli G, Falocci N, Caso V, Becattini C, Marcheselli S, et al. Early Recurrence and Cerebral Bleeding in Patients With Acute Ischemic Stroke and Atrial Fibrillation: Effect of Anticoagulation and Its Timing: The RAF Study. *Stroke*. 2015;46(8):2175–82.
16. Hong KS, Kwon SU, Lee SH, Lee JS, Kim YJ, Song TJ, et al. Rivaroxaban vs Warfarin Sodium in the Ultra-Early Period After Atrial Fibrillation-Related Mild Ischemic Stroke: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2017;74(10):1206–15.
17. Seiffge DJ, Traenka C, Polymeris A, Hert L, Peters N, Lyrer P, et al. Early start of DOAC after ischemic stroke: Risk of intracranial hemorrhage and recurrent events. *Neurology*. 2016;87(18):1856–62.
18. Arihiro S, Todo K, Koga M, Furui E, Kinoshita N, Kimura K, et al. Three-month risk-benefit profile of anticoagulation after stroke with atrial fibrillation: The SAMURAI-Nonvalvular Atrial Fibrillation (NVAf) study. *Int J Stroke*. 2016;11(5):565–74.