

เล่าเรื่อง Stroke News

อ.ดร.พญ.นฤพร กิจไพศาลรัตนหา
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สวัสดีท่านผู้อ่านทุกท่านค่ะ เวลาผ่านไปอย่างรวดเร็วและในตอนนี้เราก็เข้าสู่เดือนสุดท้ายของปีกันแล้วนะคะ ในปีนี้ถือเป็นปีที่ท้าทายสำหรับทุกคนด้วยสถานการณ์โควิด-19 ที่ส่งผลกระทบไปทั่วโลก ทำให้เราต้องปรับตัวกันหลายอย่างทั้งในวิถีการใช้ชีวิต รวมไปถึงการทำงาน แม้กระทั่งงานประชุมที่สำคัญในวงการโรคหลอดเลือดสมอง อย่างเช่น งานประชุม ESO-WSO 2020 ซึ่งเป็นงานประชุมที่ในปีนี้เป็นความร่วมมือระหว่าง European Stroke Organization และ World Stroke Organization ก็ได้ปรับมาเป็นรูปแบบ virtual conference โดยในปีนี้จะจัดในรูปแบบ virtual แต่ก็มี clinical trials ต่าง ๆ ที่น่าสนใจมานำเสนอมากมายเช่นเคย วันนี้จึงเป็นโอกาสอันดีที่ “เล่าเรื่อง Stroke News” จะขอหยิบยกหนึ่งใน clinical trial ที่น่าสนใจมานำเสนอให้ท่านผู้อ่านกันนะคะ

ยาด้านเกล็ดเลือด (antiplatelet) ถือเป็นหนึ่งในการรักษาหลักที่สำคัญของโรคหลอดเลือดสมองในกลุ่มของโรคสมองขาดเลือด ซึ่งในปัจจุบันยาด้านเกล็ดเลือดที่มีหลักฐานเชิงประจักษ์ว่ามีประโยชน์ในการใช้ป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดสมองมีเพียงไม่กี่ชนิด จึงทำให้มีความพยายามศึกษาถึงประสิทธิภาพของยาด้านเกล็ดเลือดชนิดใหม่ ๆ เพิ่มขึ้น

Ticagrelor เป็นยาด้านเกล็ดเลือดที่ออกฤทธิ์โดยการยับยั้ง P2Y₁₂ receptor โดยจับกับ receptor แบบ reversible และเป็นตัวที่สามารถออกฤทธิ์ได้โดยไม่ต้องถูกเปลี่ยนให้อยู่ในรูป active form ภายหลังจากการรับประทานยาซึ่งแตกต่างจากยา clopidogrel จึงได้มีความพยายามในการศึกษาประสิทธิภาพของการใช้ ticagrelor ในการป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดสมองซ้ำ โดยในการศึกษา Ticagrelor versus Aspirin in Acute Stroke or Transient Ischemic Attack (SOCRATES) ซึ่งเปรียบเทียบระหว่าง ticagrelor และ aspirin โดยมี primary outcome คือ การป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดสมองซ้ำ โรคหัวใจขาดเลือด หรือ การเสียชีวิตภายใน 90 วัน ภายหลังจากการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง ถึงแม้จะไม่พบว่า ticagrelor จะมีประสิทธิภาพเหนือกว่า aspirin ใน primary outcome แต่จากการวิเคราะห์ข้อมูลเพิ่มเติมใน secondary analysis พบว่า ticagrelor อาจลดความเสี่ยงในการเกิด major vascular events ในผู้ที่รับประทาน aspirin ภายใน 7 วันก่อนการเข้าร่วมในการศึกษา SOCRATES จึงนำมาสู่การศึกษาวิจัยที่จะนำมาเล่าให้ท่านผู้อ่านในวันนี้ค่ะ

Ticagrelor and Aspirin or Aspirin Alone in Acute Ischemic Stroke or TIA (THALES) เป็นการศึกษาชนิด randomized, placebo-controlled, double-blind โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาถึงประสิทธิภาพของการใช้ ticagrelor ร่วมกับ aspirin เทียบกับ aspirin เพียงอย่างเดียว ในการป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดสมองซ้ำ หรือ การเสียชีวิตภายในระยะเวลา 30 วัน โดยทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดที่มีระดับความรุนแรงน้อยถึงปานกลาง โดยมีคะแนน National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) ตั้งแต่ 5 คะแนนหรือต่ำกว่า หรือเป็นโรคสมองขาดเลือดชั่วคราว (Transient Ischemic Attack; TIA) ที่มีความเสี่ยงสูง โดยประเมินจากคะแนน ABCD² ตั้งแต่

6 คะแนนขึ้นไป หรือมี symptomatic intracranial หรือ extracranial arterial stenosis โดยมีความตีบของเส้นผ่านศูนย์กลางของหลอดเลือดตั้งแต่ร้อยละ 50 ขึ้นไป ในตำแหน่งที่สามารถอธิบายอาการสมองขาดเลือดชั่วคราวได้ โดยสาเหตุของโรคสมองขาดเลือดนี้ต้องไม่ได้มาจาก cardioembolic stroke และคัดเลือเฉพาะผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือด (thrombolysis) หรือ การใส่สายสวนหลอดเลือดเพื่อดึงลิ่มเลือด (mechanical thrombectomy) ซึ่งในการศึกษานี้ผู้ป่วยจะได้รับยาภายใน 24 ชั่วโมงหลังจากที่มีอาการ โดยจะได้รับ ticagrelor 90 มก. 2 เม็ด หรือ placebo ร่วมกับ aspirin ในขนาด 300-325 มก. ภายในวันแรกที่เข้าร่วมการวิจัย และจะได้รับ ticagrelor 90 มก. ทุก 12 ชั่วโมง หรือ placebo ร่วมกับ aspirin ในขนาด 75-100 มก. จนครบ 30 วัน

ตารางที่ 1. แสดงข้อมูลพื้นฐานผู้ป่วย (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง 3)

Characteristic	Ticagrelor-Aspirin (n=5,523)	Aspirin (n=5,493)
อายุ (ปี)	65.2±11.0	65.1±11.1
เพศหญิง - ราย (%)	2108 (38.2)	2171 (39.5)
เชื้อชาติ - ราย (%)		
- ผิวขาว	2973 (53.8)	2948 (53.7)
- ผิวดำ	21 (0.4)	32 (0.6)
- เอเชีย	2353 (42.6)	2339 (42.6)
- อื่นๆ	176 (3.2)	174 (3.2)
ความดันโลหิตสูง - ราย (%)	4298 (77.8)	4222 (76.9)
โรคเบาหวาน - ราย (%)	1589 (28.8)	1557 (28.3)
ประวัติการมีโรคสมองขาดเลือดในอดีต - ราย (%)	901 (16.3)	914 (16.6)
ประวัติการมีโรคสมองขาดเลือดชั่วคราวในอดีต - ราย (%)	275 (5.0)	240 (4.4)
จำนวนของผู้ป่วยที่อยู่ในการศึกษา		
- โรคสมองขาดเลือด	5032 (91.1)	4953 (90.2)
- โรคสมองขาดเลือดชั่วคราว	491 (8.9)	540 (9.8)
ABCD ² score		
- ≤5	60 (1.1)	71 (1.3)
- 6-7	431 (7.8)	469 (8.5)
NIHSS score		
- ≤3	3359 (60.8)	3312 (60.3)
- >3	1673 (30.3)	1641 (29.9)

การศึกษานี้มีผู้เข้าร่วมทั้งสิ้น 11,016 ราย มาจาก 28 ประเทศ โดยแบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับ ticagrelor-aspirin 5,523 ราย และ aspirin เพียงอย่างเดียว 5,493 ราย โดยผลการศึกษาในส่วนของ primary outcome พบว่า เกิดโรคหลอดเลือดสมองซ้ำหรือการเสียชีวิตภายในระยะเวลา 30 วัน ร้อยละ 5.5 ในกลุ่มที่ได้รับ ticagrelor-aspirin และร้อยละ 6.6 ในกลุ่มที่ได้รับ aspirin (hazard ratio 0.83; 95% CI 0.71–0.96; P=0.02) เมื่อพิจารณา secondary outcome พบว่าเกิดโรคสมองขาดเลือด ร้อยละ 5 ในกลุ่มที่ได้รับ ticagrelor-aspirin และร้อยละ 6.3 ในกลุ่มที่ได้รับ aspirin (hazard ratio 0.79; 95% CI 0.68–0.93; P=0.004) นอกจากนี้พบว่า overall disability โดยประเมินจากการมี modified Rankin

scale มากกว่า 1 คะแนน พบว่าคิดเป็นร้อยละ 23.8 ในกลุ่มที่ได้รับ ticagrelor-aspirin และร้อยละ 24.1 ในกลุ่มที่ได้รับ aspirin (hazard ratio 0.98; 95% CI 0.89–1.07; P=0.61) ในด้านความปลอดภัย พบว่า เกิดภาวะเลือดออกรุนแรง อ้างอิงตามการศึกษา The Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries (GUSTO) ร้อยละ 0.5 ในกลุ่มที่ได้รับ ticagrelor-aspirin และร้อยละ 0.1 ในกลุ่มที่ได้รับ aspirin (hazard ratio 3.99; 95% CI 1.74–9.14; P=0.001) และเกิดเลือดออกในสมองร้อยละ 0.4 ในกลุ่มที่ได้รับ ticagrelor-aspirin และร้อยละ 0.1 ในกลุ่มที่ได้รับ aspirin (hazard ratio 3.33; 95% CI 1.34–8.28; P=0.01)

ตารางที่ 2. แสดงผลการศึกษา (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง 3)

Outcome n (%)	Ticagrelor-Aspirin (n=5,523)	Aspirin (n=5,493)	Hazard Ratio (95%CI)	P-Value
Primary Outcome				
โรคหลอดเลือดสมองหรือการเสียชีวิต	303 (5.5)	362 (6.6)	0.83 (0.71–0.96)	0.02
- โรคหลอดเลือดสมอง	284 (5.1)	347 (6.3)	0.81 (0.69–0.95)	
- การเสียชีวิต	36 (0.7)	27 (0.5)	1.33 (0.81–2.19)	
Secondary Outcomes				
- โรคสมองขาดเลือด	276 (5.0)	345 (6.3)	0.79 (0.68–0.93)	0.004
- Overall disability	1282 (23.8)	1284 (24.1)	0.98 (0.89–1.07)	0.61
Safety Outcomes				
- ภาวะเลือดออกรุนแรง	28 (0.5)	7 (0.1)	3.99 (1.74–9.14)	0.001
- เลือดออกในสมอง	20 (0.4)	6 (0.1)	3.33 (1.34–8.28)	0.01

ดังนั้นในการศึกษานี้ได้แสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพของการใช้ ticagrelor ร่วมกับ aspirin ในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดที่ความรุนแรงน้อยถึงปานกลางและผู้ที่เป็นสมองขาดเลือดชั่วคราวที่มีความเสี่ยงสูง อย่างไรก็ตามพบว่า การใช้ ticagrelor ร่วมกับ aspirin ในกรณีนี้ เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกได้ ดังนั้นท่านผู้อ่านต้องพิจารณาถึงประโยชน์ที่จะได้รับพร้อมทั้งความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นก่อนการตัดสินใจเลือกให้ยาดังกล่าวให้กับผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดนะคะ

เอกสารอ้างอิง

1. Johnston SC, Amarenco P, Albers GW, Denison H, Easton JD, Evans SR, et al. Ticagrelor versus Aspirin in Acute Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med* (2016) 375:35–43.
2. 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) 49:1678–85.
3. 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. *N Engl J Med* (2020) 383:207–17.