

Advancements in Stroke Medicine: Exploring the Multifaceted Role of Cytoprotective Drugs and Reviewing the Multifaceted Role of DL-3-n-butylphthalide in acute ischemic stroke.

Waratchaya Walailaksanaporn, MD, MSc*, Assoc. Prof. Aurauma Chutinet, MD**

**Fellowship in Stroke/Vascular Neurology, Chulalongkorn Stroke Center of Excellence, Division of Neurology, King Chulalongkorn Memorial Hospital, Bangkok 10330 Thailand*

***Division of Neurology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University and King Chulalongkorn Memorial Hospital, Bangkok 10330 Thailand*

Abstract

In the contemporary landscape of medical science, the treatment of acute ischemic stroke, aiming to restore blood supply to the brain either through thrombolytic agents or endovascular procedures, has achieved significant progress and standardization. In this context, the role of cytoprotective drugs, designed to prevent injury and facilitate brain cell recovery, warrants renewed consideration. Additionally, an understanding of the sequential processes led by ischemic stroke, encompassing various facets of neural damage, such as neuroinflammation, oxidative and nitrosative stress, blood-brain barrier dysfunction, and vasogenic edema, extends beyond neuronal cell injury alone. This broadened perspective underscores the significance of comprehending disease mechanisms and appreciating the potential benefits of cytoprotective drugs in acute ischemic stroke treatment. Particularly, cytoprotective drugs with pleiotropic mechanism of action have emerged as promising candidates. This article provides an overview of cytoprotective drugs and reviews the literature on DL-3-n-butylphthalide, a pleiotropic cytoprotective drug, in the clinical setting. We discuss the mechanisms of action, therapeutic benefits, and precautions in drug administration. Additionally, we explore distinctions between DL-3-n-butylphthalide and other cytoprotective agents, along with pertinent comparative efficacy data for currently used cytoprotective drugs.

Keywords: Cytoprotective drugs, Pleiotropic effect, DL-3-n-butylphthalide (NBP), Ischemic stroke (J Thai Stroke Soc. 2024;23(3): 29–36)

Corresponding author **Waratchaya Walailaksanaporn, MD, MSc*** (Email: Waratchaya.walai@gmail.com)

Received 3 January 2024 Revised 27 March 2024 Accepted 10 April 2024

ความก้าวหน้าทางการแพทย์ในโรคหลอดเลือดสมอง: บทบาทของยาป้องกันการทำลายและช่วยฟื้นฟูเซลล์สมองและบทบาทของยารักษาโรคหลอดเลือดสมอง DL-3-n-butylphthalide ในการรักษาโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลัน

พญ.วรัชยา วลัยลักษณ์ภรณ์*, รศ (พิเศษ) พญ.อรุมา ชูดิเนตร**

*แพทย์ประจำบ้านต่อยอด อนุสาขาสรีรวิทยา โรคหลอดเลือดสมองและการตรวจหลอดเลือดสมองด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง ศูนย์ความเป็นเลิศทางการแพทย์ด้านโรคหลอดเลือดสมองแบบครบวงจร สาขาประสาทวิทยา รพ.จุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย กรุงเทพมหานคร 10330 ประเทศไทย

**สาขาประสาทวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และโรงพยาบาล จุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย กรุงเทพมหานคร 10330 ประเทศไทย

บทคัดย่อ

ด้วยความก้าวหน้าทางการแพทย์ในปัจจุบัน ในยุคที่การรักษาเพื่อให้เลือดกลับไปถึงสมองทั้งโดยการให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำและ/หรือการนำลิ่มเลือดออกผ่านสายสวนหลอดเลือดมีความก้าวหน้าและเป็นมาตรฐานการรักษาแล้วนั้น บทบาทของการใช้ยาป้องกันการทำลายและช่วยฟื้นฟูเซลล์สมองในฐานะยาเสริมย่อมควรได้รับการพิจารณาประโยชน์ใหม่ ประกอบกับการเข้าใจกระบวนการการเกิดโรคหลอดเลือดสมองซึ่งเป็นกระบวนการต่อเนื่อง และมีองค์ประกอบของการบาดเจ็บของสมองที่หลากหลาย ทั้งการอักเสบของระบบประสาท ภาวะ oxidative และ nitrosative stress ความผิดปกติของแนวกั้นระหว่างเลือดกับสมอง รวมไปถึงภาวะสมองบวมประเภท vasogenic edema มากกว่าการบาดเจ็บของเซลล์ประสาทเพียงอย่างเดียว ทำให้เข้าใจการรักษาตามกลไกการเกิดโรคและเข้าใจประโยชน์ของยาป้องกันการทำลายและช่วยฟื้นฟูเซลล์สมองมากขึ้น โดยเฉพาะยาป้องกันการทำลายและช่วยฟื้นฟูเซลล์สมองประเภทออกฤทธิ์หลายกลไก ในบทความนี้จะกล่าวถึงภาพรวมของยาป้องกันการทำลายและช่วยฟื้นฟูเซลล์สมอง และบทบาทของยารักษาโรคหลอดเลือดสมอง DL-3-n-butylphthalide (NBP) ซึ่งเป็นยาป้องกันการทำลายและช่วยฟื้นฟูเซลล์สมองประเภทออกฤทธิ์หลายกลไก ในแง่ข้อมูลการศึกษาทางคลินิก กลไกการออกฤทธิ์ของยา ประโยชน์ของยา ข้อควรระวังในการใช้ยา ความแตกต่างของยา NBP จากยาป้องกันการทำลายและช่วยฟื้นฟูเซลล์สมองอื่น และข้อมูลเชิงประจักษ์ที่แสดงการเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยา cytoprotective drug ชนิดอื่นที่มีใช้ในปัจจุบัน

คำสำคัญ: ยาป้องกันการทำลายและช่วยฟื้นฟูเซลล์สมอง, ยาที่ออกฤทธิ์หลายกลไก, DL-3-n-butylphthalide, NBP, ยาเอ็นบีพี, โรคหลอดเลือดสมองขาดเลือด (J Thai Stroke Soc. 2024;23(3): 29-36)

บทนำ

แม้ปัจจุบันการรักษาให้เลือดกลับไปเลี้ยงสมอง (reperfusion) โดยการให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ (thrombolysis) และ/หรือการนำลิ่มเลือดออกผ่านสายสวนหลอดเลือด (thrombectomy) ถือว่าเป็นวิธีการรักษาหลักในการรักษาโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลัน กลับพบว่ากว่าร้อยละ 50 ของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษา ยังคงไม่ได้รับประโยชน์จากการรักษาดังกล่าว แม้เริ่มการรักษาในระยะเวลาที่เหมาะสม1 จึงเกิดคำถามเพิ่มเติมว่า ยาป้องกันการทำลายและช่วยฟื้นฟูเซลล์สมอง (cytoprotective drug) มีบทบาทเพิ่มเติมจากการรักษามาตรฐานดังกล่าวหรือไม่

ที่มาและความสำคัญ

ยาป้องกันการทำลายและช่วยฟื้นฟูเซลล์สมองหลังได้รับบาดเจ็บจากโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลันที่มีการกล่าวถึงในปัจจุบัน ได้แก่ Cerebrolysin (จากการศึกษา CERELYSE และ C-REGS 2 trial) edaravone dextroborneol (จากการศึกษา TASTE trial) nerinetide (จากการศึกษา ESCAPE-NA1 trial) และ DL-3-n-butylphthalide (NBP) (จากการศึกษา BAST trial) เป็นต้น

ด้วยข้อมูลปัจจุบันสามารถแบ่งยา cytoprotective drug ตามกลไกการออกฤทธิ์ป้องกัน² ดังนี้

1. ภาวะ oxidative และ nitrosative stress
2. ความผิดปกติของแนวกันระหว่างเลือดกับสมองและภาวะสมองบวมประเภท vasogenic edema
3. การสร้างใหม่ของระบบประสาท
4. การอักเสบของระบบประสาท
5. กลไกอื่น ๆ เช่น systemic hemodynamics, excitotoxicity, additional compounds

1.ภาวะ oxidative และ nitrosative stress

กระบวนการต่อเนื่องในเนื้อสมองส่วน penumbra หลังการเกิดหลอดเลือดสมองขาดเลือด ได้แก่ การลดลงของ Adenosine TriPhosphate (ATP), การสูญเสียสมดุลของประจุบริเวณเยื่อหุ้มเซลล์ และท้ายที่สุดเกิดกระบวนการสร้างอนุมูลอิสระ reactive oxygen species (ROS) การสะสมสารพิษจาก nitric oxide

synthase (NOS) และ nitric oxide (NO) ส่งผลให้แนวกันระหว่างเลือดกับสมอง (blood brain barrier) เสียหาย และเกิดการบาดเจ็บตามมาของไมโทคอนเดรียและ DNA ซึ่งเป็นกระบวนการสำคัญท้ายที่สุด ที่ทำให้เนื้อสมองส่วน penumbra กลายเป็นส่วน necrosis ยาที่ออกฤทธิ์ผ่านกลไก oxidative and nitrosative stress ที่มีการกล่าวถึงในปัจจุบัน ได้แก่ ยา edaravone ยา glyceryl trinitrate transdermal และ uric acid เป็นต้น

2.ความผิดปกติของแนวกันระหว่างเลือดกับสมอง (blood brain barrier dysfunction) และภาวะสมองบวมประเภท vasogenic edema

Blood-brain barrier ที่เสียไปจากพยาธิสภาพหลังการเกิดหลอดเลือดสมองขาดเลือด ส่งผลให้การซึมผ่านผนังหลอดเลือดเพิ่มขึ้น (increase vascular permeability) ส่งผลให้องค์ประกอบน้ำเลือดจาก vascular compartment ออกนอกหลอดเลือดไปอยู่ใน intercellular spaces และเกิด vasogenic edema ในบริเวณสมองที่ขาดเลือดตามมา นอกจากสารน้ำที่เป็นองค์ประกอบของน้ำเลือด ยังมี inflammatory cell และ cytokine หลายชนิดที่เร่งเพิ่มกระบวนการบาดเจ็บของเนื้อสมองที่ขาดเลือด เสริมไปจากการบาดเจ็บจาก vasogenic edema ด้วย

ยาที่ออกฤทธิ์ผ่านกลไกความผิดปกติของแนวกันระหว่างเลือดกับสมองและภาวะสมองบวมประเภท vasogenic edema ที่มีการกล่าวถึงในปัจจุบัน ได้แก่ ยา albumin ยา citicoline และยา imatinib เป็นต้น อย่างไรก็ตาม ในปัจจุบันยังไม่พบว่ายาททั้งสามชนิดที่ออกฤทธิ์ผ่านกลไกนี้ มีประสิทธิภาพในการเพิ่มความสามารถของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง (วัดผล functional outcome ด้วย The National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), modified Rankin Scale (mRS) หรือ Barthel Index (BI))

3. การสร้างใหม่ของระบบประสาท (neuroregeneration)

แม้ว่าเซลล์ประสาทที่เจริญเต็มที่แล้วจะไม่แบ่งตัว แต่องค์ความรู้ในปัจจุบันพบว่ายังมีการสร้างเซลล์ประสาทขึ้นมาใหม่หลังคลอดได้ โดยพบว่าในสมองของมนุษย์ มี neurogenic zone ทั้งหมด 3 ตำแหน่ง ได้แก่

1. subventricular zone ที่อยู่บริเวณ lateral ventricle
2. subgranular zone ที่อยู่บริเวณ dentate gyrus 3. posterior periventricular zone เมื่อสมองได้รับการบาดเจ็บ จะเกิดการกระตุ้น neuronal precursor cells ให้สร้างใหม่และงอกเข้าหาตำแหน่งรอยโรคอย่างช้าๆ ถึงแม้ว่าการกระตุ้น neuronal precursor cells ดังกล่าว จะไม่สามารถทำให้การทำงานของสมองกลับมาสู่ภาวะปกติได้เต็มที่ แต่การเร่งกระบวนการดังกล่าวย่อมสามารถช่วยฟื้นฟูการทำงานของสมองให้ดีขึ้นได้

ยาที่ออกฤทธิ์ผ่านกลไกการสร้างใหม่ของระบบประสาทที่มีการกล่าวถึงในปัจจุบัน ได้แก่ ยา cerebrolysin ยา NBP ยา human chorionic gonadotropin (hCG) และยา neurotrophin เป็นต้น

4. การอักเสบของระบบประสาท (neuroinflammation)

เมื่อเกิดภาวะสมองขาดเลือด กระบวนการอักเสบที่เกิดขึ้น ประกอบด้วยเซลล์และสารอักเสบหลายชนิด ที่เข้ามามีบทบาทต่อเนื่อง หลายขั้นตอน เปลี่ยนแปลงไปตามแต่ละระยะของการตายของเนื้อสมอง เกิดการตอบสนองทั้งจาก innate และ adaptive immune response

ในระยะต้น: เมื่อเกิดการอุดตันของหลอดเลือด จะเกิด shear stress ไปกระตุ้นกระบวนการแข็งตัวของเลือด ทั้งเกล็ดเลือด และ oxidative stress ทำให้เกิดการหลั่งสารอักเสบ เกิดการรั่วของ blood brain barrier และเกิดการเคลื่อนตัวของเซลล์เม็ดเลือดขาวเข้ามายังบริเวณเนื้อสมองที่บาดเจ็บ ก่อให้เกิดกระบวนการอักเสบเพิ่ม เกิดการบาดเจ็บเพิ่มเติมของเซลล์ประสาทบริเวณนั้นอีก

ระยะต่อมา: 24 ชั่วโมงหลังจากการอุดตันของหลอดเลือด กระบวนการ adaptive immune response จะเข้ามามีบทบาทในการนำ T cell เข้ามาในบริเวณสมองที่ได้รับบาดเจ็บ และเกิดการหลั่ง cytokine หลายชนิด ก่อให้เกิดกระบวนการอักเสบเพิ่ม และเกิดการบาดเจ็บเพิ่มเติมของเซลล์ประสาทบริเวณนั้นมากขึ้นอีก

ในระยะท้ายของการอักเสบ: 2-3 วันหลังจากการอุดตันของหลอดเลือด จะเกิดการนำ specific T cell (Th1 หรือ 17, Th2, และ Treg) และ B cell เข้ามาในบริเวณสมองที่ได้รับบาดเจ็บ ก่อให้เกิดการอักเสบ

และบาดเจ็บเพิ่มเติมของเซลล์ประสาทบริเวณนั้นมากขึ้นอีกตามลำดับ

ดังนั้นจะเห็นว่าการรักษาเพื่อลดการอักเสบฟื้นฟูการทำงานของสมองจากภาวะสมองขาดเลือดนั้นไม่ควรมุ่งเพียงแต่จัดการ innate immune response เท่านั้น การจัดการ adaptive immune response ก็มีผลช่วยลดการอักเสบ และช่วยฟื้นฟูการทำงานของสมองได้ด้วย

ยาที่ออกฤทธิ์ผ่านกลไก neuroinflammation ที่มีการกล่าวถึงในปัจจุบัน ได้แก่ ยา natalizumab ยา fingolimod ยา atorvastatin และยา simvastatin เป็นต้น

5. กลไกอื่น ๆ เช่น systemic hemodynamics, excitotoxicity, additional compounds

ซึ่งจะขอไม่กล่าวรายละเอียดในที่นี้

จากกลไกที่หลากหลายของกระบวนการบาดเจ็บของเนื้อสมองหลังการเกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือด จึงเชื่อว่าการใช้ยาที่ออกฤทธิ์หลายกลไก (pleiotropic effect) น่าจะมีประโยชน์มากกว่าการรักษาฟื้นฟูการบาดเจ็บของสมองด้วยกลไกเดียว³

ยา DL-3-n-butylphthalide คือยาอะไร

DL-3-n-butylphthalide (NBP) คือสารสกัดสังเคราะห์จากเมล็ดขึ้นฉ่าย (chinese celery) ชื่อทางวิทยาศาสตร์ เรียกว่า Apium graveolens แม้กลไกการออกฤทธิ์ในการช่วยป้องกันและฟื้นฟูการบาดเจ็บของเนื้อสมองหลังการเกิดภาวะสมองขาดเลือดยังไม่แน่ชัด แต่เชื่อว่าเกี่ยวข้องกับ กระบวนการต้านการอักเสบ (anti-inflammation) กระบวนการต้านอนุมูลอิสระ (antioxidation) กระบวนการต้านการตายของเซลล์ประสาท (anti-apoptosis) และการสร้างหลอดเลือดใหม่ของหลอดเลือดระดับจุลภาค (microcirculation reconstruction)

ข้อมูลการศึกษาทางคลินิกล่าสุดของยา DL-3-n-butylphthalide

จากการทบทวนอย่างเป็นระบบและการ

วิเคราะห์ห่อภิมาณที่รวบรวมข้อมูล การทดลองสุ่มแบบ มีกลุ่มควบคุม (Randomized Clinical Trial; RCT) เกี่ยวกับการใช้ยา NBP ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลัน ตั้งแต่ปี 2005–2022⁴ พบจำนวนทั้งสิ้น 8,747 ราย พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา NBP (รูปแบบฉีด รูปแบบแคปซูล หรือรูปแบบฉีดและแคปซูลในลำดับต่อมา) มีผลลัพธ์รวม (composite outcome) ของอัตราการตายและอัตราการทุพพลภาพที่ต้องพึ่งพาต่ำกว่ากลุ่มยาหลอก (risk ratio 0.59, 95%CI 0.42 to 0.83; 260 participants; 2 studies) มีอัตราการตายต่ำกว่ากลุ่มยาหลอก (risk ratio 0.32, 95%CI 0.13 to 0.75; 2,287 participants; 10 studies) มี mRS BI และ NIHSS ที่ดีกว่ากลุ่มยาหลอก (mean difference -0.80, 95% CI -0.88 to -0.72; 568 participants; 4 studies) (mean difference 11.08, 95%CI 9.10 to 13.05; 2,968 participants; 22 studies) (mean difference -3.39, 95%CI -3.76 to -3.03; 7,283 participants; 46 studies) ตามลำดับ โดยไม่พบผลข้างเคียงที่แตกต่างกันระหว่างการใช้ยา NBP และการใช้ยาหลอก

จากการศึกษา Randomized Clinical Trial ล่าสุดตีพิมพ์ในวารสาร JAMA Neurology ปี 2023 (BAST trial)⁵ ทำการศึกษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลันที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดแดงและ/หรือการนำลิ่มเลือดออกผ่านสายสวนหลอดเลือด จำนวนทั้งสิ้น 1,216 ราย (607 รายได้รับยา NBP และ 609 รายได้รับยาหลอก) โดยมีเกณฑ์การคัดเลือกผู้เข้าร่วมการวิจัย คือ อายุมากกว่า 18 ปี mRS ก่อนเกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดอยู่ในช่วง 0–1 NIHSS อยู่ระหว่าง 4–25 คะแนน และสามารถเริ่มยา NBP ได้ภายใน 6 ชั่วโมง (ผลลัพธ์ประชากรที่อยู่ในการศึกษา มี Onset to drug administration อยู่ที่ 203–310 นาทีในกลุ่มที่ได้รับยา NBP และ 209–310 นาทีในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก) เมื่อเปรียบเทียบความสามารถภายหลังการฟื้นฟูสภาพ ณ 90 วัน ซึ่งวัดจาก mRS ระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา NBP กับยาหลอก พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา NBP แบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ขนาด 100 มิลลิกรัมต่อครั้ง เป็นจำนวน 2 ครั้งต่อวัน เป็นเวลา 14 วัน และบริหารยาต่อแบบทาน ด้วยแคปซูลยา NBP ขนาด 0.2 กรัม 3 มื้อต่อวันเป็นเวลาต่อเนื่องจนครบทั้ง

สิ้น 90 วัน มีการฟื้นฟูสภาพ ณ 90 วันที่ดีกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 56.7 เทียบกับ ร้อยละ 44.0 ตามลำดับ) (odds ratio 1.70; 95%CI 1.35 to 2.14; $P < 0.001$) อีกทั้งยังพบว่าผลลัพธ์นั้นสอดคล้องกัน ในทุกระดับความรุนแรงของโรคหลอดเลือดสมองเริ่มต้น [กลุ่มที่ความรุนแรงของโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดน้อย (NIHSS 4–7) ปานกลาง (NIHSS 8–14) และมาก (NIHSS 15–25)] โดยไม่พบผลข้างเคียงที่แตกต่างกันระหว่างการใช้ยา NBP และการใช้ยาหลอก

ประโยชน์ของยา DL-3-n-butylphthalide ที่ช่วยป้องกันการทำลายและช่วยฟื้นฟูเซลล์สมอง

ประโยชน์ของยา DL-3-n-butylphthalide ที่ช่วยป้องกันการทำลายและช่วยฟื้นฟูเซลล์สมองหลังได้รับบาดเจ็บจากภาวะหลอดเลือดสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลันที่กล่าวถึง ได้แก่⁵

1. ช่วยลดการเปลี่ยนแปลงของเนื้อสมองจาก penumbra เป็น ischemic core โดยเฉพาะเมื่อได้รับยาตั้งแต่แรกวินิจฉัย (ในการศึกษา BAST trial กลุ่มที่ได้รับยา NBP พบว่าระยะเวลา Onset to drug administration อยู่ที่ 203–310 นาที)
2. ช่วยลดผลข้างเคียงของการรักษาให้เลือดกลับไปเลี้ยงสมอง เมื่อการเปิดหลอดเลือดสมองสำเร็จ เช่น การบาดเจ็บของสมองจากการรักษาให้เลือดกลับไปเลี้ยงสมอง (reperfusion injury) และ blood brain barrier disruption

กลไกการออกฤทธิ์ของยา DL-3-n-butylphthalide

กลไกที่เกี่ยวข้องกับการออกฤทธิ์ของยา NBP ในการป้องกันการทำลายและช่วยฟื้นฟูเซลล์สมองหลังได้รับบาดเจ็บจากโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลัน สรุปได้ดังนี้^{4, 5}

1.การอักเสบของระบบประสาท (neuroinflammation) มีงานวิจัยรายงานว่ายา NBP สามารถยับยั้งกระบวนการอักเสบและยับยั้งการหลั่งของ cytokine ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบได้

2.ภาวะ oxidative stress และ การตายของเซลล์ประสาท (neuron apoptosis) มีงานวิจัยรายงานว่ายา NBP สามารถลด ischemic-induced oxidative

impairment และการตายของเซลล์ประสาทได้⁷

3. การไหลเวียนของหลอดเลือดระดับจุลภาค (microcirculation) มีงานวิจัยรายงานว่ายา NBP สามารถเพิ่มการแสดงออกของ Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) ซึ่งเป็นสารสำคัญในการเสริมสร้างการสร้างหลอดเลือดใหม่ และยังพบว่ามีการเพิ่มจำนวนของหลอดเลือดฝอยในบริเวณที่ขาดเลือดได้⁸

4. การสร้างหลอดเลือดที่ช่วยนำเลือดไปเลี้ยงบริเวณเนื้อเยื่อสมองที่ขาดเลือดจากโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลัน (collateral circulation facilitation) มีงานวิจัยรายงานว่ายา NBP สามารถก่อให้เกิดการสร้างใหม่ของหลอดเลือดขนาดเล็กรอบบริเวณที่ขาดเลือด ซึ่งเป็นส่วนช่วยให้การไหลเวียนเลือดมายังบริเวณเนื้อสมองที่ขาดเลือดเพิ่มขึ้น⁹

5. การลดขนาดของบริเวณเนื้อสมองที่ขาดเลือด (cerebral infarct zone diminuation) มีงานวิจัยใน animal models รายงานว่ายา NBP สามารถลดขนาดของบริเวณที่ขาดเลือดและลดภาวะสมองบวมในหนูทดลองที่ได้รับการทำให้ middle cerebral artery อุดตันได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ^{7, 10}

6. การเปลี่ยนแปลงของ microglia phenotype (facilitating M2 polarization of microglia) มีงานวิจัยใน animal models รายงานว่ายา NBP สามารถทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของ microglia phenotype ในหนูทดลองที่ได้รับการทำให้ middle cerebral artery อุดตันได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยพบการเปลี่ยนแปลงของ anti-inflammatory M2 microglia (CD206/Iba-1 marker) ในลักษณะ hypertrophic morphology และมี process ที่หนาตัวขึ้น ส่วน pro-inflammatory M1 microglia (CD16/32/Iba-1 marker) พบลดลง ซึ่งบ่งบอกถึงประสิทธิภาพของยา NBP ในลักษณะ protective effect ในเนื้อสมองที่ได้รับการบาดเจ็บจากการขาดเลือด¹⁰

บทวิเคราะห์ความแตกต่างของยา DL-3-n-butylphthalide จากยาป้องกันการทำลายและช่วยฟื้นฟูเซลล์สมองอื่น

ทางผู้วิจัย BAST trial ได้สรุปถึงเหตุผลที่ทำให้ยา NBP นั้นประสบผลสำเร็จแตกต่างจากการ

ศึกษาในกลุ่ม neuroprotective drugs อื่นที่ผ่านมา คือ ยา NBP จัดว่าเป็นยาป้องกันการทำลายและช่วยฟื้นฟูเซลล์สมองประเภทออกฤทธิ์หลายกลไก ที่ไม่เพียงเจาะจงกลไกการรักษาเพียงกลไกเดียว แต่สามารถออกฤทธิ์ที่หลายกลไก สอดคล้องกับกลไกการเกิดพยาธิสภาพของเนื้อสมองที่ได้รับบาดเจ็บจากการขาดเลือดไปเลี้ยงซึ่งเป็นกระบวนการต่อเนื่อง ตั้งแต่การลด ischemic core ก่อนถึงโรงพยาบาล จนถึงหลังได้รับการรักษาให้เลือดกลับไปเลี้ยงสมอง โดยการให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดแดงและ/หรือการนำลิ่มเลือดออกผ่านสายสวนหลอดเลือดแล้ว ก็สามารถช่วยป้องกันการเกิด reperfusion injury ได้ต่อเนื่อง⁵

ข้อควรระวังในการใช้ยา DL-3-n-butylphthalide

จากการทบทวนอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์หือภิมานที่ได้รวบรวมข้อมูล Randomized Controlled Trial ของ 31 การศึกษาพบว่า มีอุบัติการณ์ของภาวะตับอักเสบ ผื่น และอาการทางเดินอาหารเพิ่มขึ้นในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา NBP อย่างไรก็ตามจากการศึกษา Randomized Controlled Trial ล่าสุดโดย Wang et al. ในปี 2023 ไม่พบความแตกต่างของอุบัติการณ์ดังกล่าวระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา NBP กับกลุ่มควบคุม^{4, 5}

ข้อมูลเชิงประจักษ์ที่แสดงการเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยา cytoprotective drug ที่ใช้ในปัจจุบัน

การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพในการลดภาวะทุพพลภาพหลังการเกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลันระหว่างยา DL-3-n-butylphthalide และยา cerebrolysin

จากการสืบค้นเมื่อกันยายน ปี 2566 พบหนึ่งการศึกษาประเภท Randomized Controlled Trial ซึ่งทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลันระดับความรุนแรงปานกลาง (NIHSS 6-25) ทั้งหมด 60 ราย เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยา cerebrolysin และ ยา NBP เพิ่มเติมไปจากการรักษาด้วยวิธีมาตรฐาน ในการลดภาวะทุพพลภาพหลังการเกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลัน โดยแบ่งกลุ่มผู้ป่วยออกเป็นสามกลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับยา cerebrolysin 20 ราย กลุ่ม

ที่ได้รับยา NBP 20 ราย และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก 20 ราย โดยเริ่มใช้ยาแบบฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำภายใน 12 ชั่วโมงนับจากการเกิดอาการ เป็นระยะเวลา 10 วัน และวัดผลการศึกษาด้วย NIHSS และ BI scores ณ วันที่ 11 และ 21 ของการศึกษา ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้รับยา cerebrolysin และยา NBP มีการฟื้นตัวที่ดีกว่ากลุ่มยาหลอก โดยค่า NIHSS และ BI scores ที่ วันที่ 10 และ วันที่ 21 ของทั้งสองกลุ่มการรักษาดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ ผลการศึกษายังชี้ให้เห็นความน่าสนใจอีกประการ กล่าวคือ เมื่อทำการเปรียบเทียบผลการรักษาระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา cerebrolysin และกลุ่มที่ได้รับยา NBP พบว่าในกลุ่มที่ได้รับยา NBP ค่า NIHSS ลดลงมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยา cerebrolysin แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ บ่งบอกว่ากลุ่มที่ได้รับยา NBP นำมีการฟื้นตัวที่ดีกว่ากลุ่มที่ได้รับยา cerebrolysin¹¹

การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพในการลดภาวะทุพพลภาพหลังการเกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลันระหว่างยา DL-3-n-butylphthalide และยา edaravone

จากการสืบค้นเมื่อกันยายน ปี 2566 พบหนึ่งการศึกษาประเภท comparative study ซึ่งทำการศึกษาในหนูทดลองที่ถูกทำให้เกิดภาวะหลอดเลือดสมอง middle cerebral artery อุดตัน เพื่อเปรียบเทียบ neurological deficit cerebral blood flow และ cerebral infarct area ระหว่างหนูสามกลุ่ม ได้แก่ หนูที่ได้รับยา NBP หนูที่ได้รับยา edaravone และหนูกลุ่มควบคุม¹² พบว่า 1.) หนูกลุ่มที่ได้รับยาทั้งสองกลุ่มมี neurological score ดีกว่าหนูกลุ่มควบคุม (วัดตามเกณฑ์ของงานวิจัย โดย Shah และคณะ¹³ โดยคะแนนความทุพพลภาพ ตั้งแต่ 0-4; 0 คือไม่มีภาวะทุพพลภาพ; 1 คือมีรยางค์ 1 รยางค์อ่อนแรง; 2 คือสามารถวิ่งป้อนจักรได้โดยร่างกาย 1 ข้าง; 3 คือไม่สามารถลงน้ำหนักลงบนข้างที่อ่อนแรง; 4 คือไม่มีการเคลื่อนไหว) 2.) หนูกลุ่มที่ได้รับยาทั้งสองกลุ่มมี infarct area ขนาดเล็กกว่าหนูกลุ่มควบคุม โดยหนูกลุ่มที่ได้รับยา NBP มี infarct area ขนาดเล็กกว่าหนูกลุ่มที่ได้รับยา edaravone และ 3.) หนูกลุ่มที่ได้รับยาทั้งสองกลุ่มมี cerebral blood flow restoration มากกว่าหนูกลุ่มควบคุม โดยหนูกลุ่มที่ได้รับยา NBP มี

cerebral blood flow restoration มากกว่าหนูกลุ่มที่ได้รับยา edaravone นอกจากประสิทธิภาพของยาทั้งสามด้านที่กล่าวไป พบว่าหนูกลุ่มที่ได้รับยาทั้งสองกลุ่มยังได้ประโยชน์ในแง่ neuroinflammation โดยพบการลดลงของ cytokine และการลดลงของ oxidative stress อันบ่งชี้ถึงประโยชน์ด้าน cytoprotection อีกด้วย อย่างไรก็ตามจากการสืบค้น ยังไม่พบการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพในการลดภาวะทุพพลภาพหลังการเกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลันระหว่างยา NBP และยา edaravone ในกลุ่มผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองระยะขาดเลือด

ข้อมูลทางคลินิกของยาป้องกันการทำลายและช่วยฟื้นฟูเซลล์สมองในปัจจุบัน

ตาม AHA/ASA guideline: guideline for early management of patients with acute ischemic stroke ปี 2019 ยาป้องกันการทำลายและช่วยฟื้นฟูเซลล์สมองยังไม่ได้ได้รับการรองรับเป็นมาตรฐานการรักษาในปัจจุบัน [COR III: no benefit, LOE A]¹⁴ ด้วยข้อมูลสนับสนุนคำแนะนำ ได้แก่ FAST-MAG trial (ปี 2014) ที่พิสูจน์ว่าการให้ยาแมกนีเซียมแบบฉีดในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลันแบบก่อนถึงโรงพยาบาล (prehospital magnesium infusion) ไม่พบความแตกต่างในการแสดงประสิทธิภาพป้องกันการทำลายและช่วยฟื้นฟูเซลล์สมอง และ ALIAS trial (ปี 2016) ที่พิสูจน์ว่าการให้ยา albumin ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลันไม่พบความแตกต่างในการแสดงประสิทธิภาพป้องกันการทำลายและช่วยฟื้นฟูเซลล์สมอง

อย่างไรก็ตาม การศึกษาส่วนมากที่ผ่านมา รวมถึง 2 การศึกษาที่อ้างอิงใน ASA/ASA guideline ปี 2019 ข้างต้นนั้น ล้วนทำในกลุ่มผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลันที่ไม่ได้รับการรักษาให้เลือดกลับไปเลี้ยงสมอง โดยการให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดแดงและ/หรือการนำลิ่มเลือดออกผ่านสายสวนหลอดเลือดทั้งสิ้น ดัง Xiong และคณะ ได้สรุปเหตุผลที่อาจอธิบายได้เกี่ยวกับความล้มเหลวของการทดลองยา cytoprotection ที่ผ่านมา ไว้ใน Circulation Research ของ American Heart Association ปี 2022¹⁵ มีใจความสำคัญดังนี้ ในการทดลองทางคลินิก

1.) ผู้ป่วยได้รับยาล่าช้าจากเวลาที่เกิดอาการ 2.) ยังไม่มีการนำเทคโนโลยีภาพเอกซเรย์ที่ก้าวหน้ามาใช้ ทำให้ไม่สามารถประเมินสมองส่วน penumbra ได้แม่นยำเท่าปัจจุบัน 3.) ไม่มีการเลือกใช้ยา cytoprotective ที่เหมาะสมกับผู้ป่วย เช่น การใช้ยา cytoprotective ในกลุ่มผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองอุดตันชั่วคราว (temporary occlusion model) โดยการวัดผล ไม่มีการแยกกลุ่มระหว่างผู้ป่วยที่มีหลอดเลือดตีบ/อุดตันชั่วคราวหรือถาวร 4.) การใช้ขนาดยาที่ไม่เหมาะสม โดยมักใช้ขนาดยาที่ต่ำกว่าข้อกำหนดการวิจัย เนื่องจากข้อกังวลเกี่ยวกับความปลอดภัยของยา 5.) การใช้ยา cytoprotective แบบดั้งเดิมที่ออกฤทธิ์ผ่านกลไกจำเพาะกลไกเดียวเท่านั้น 6.) ขนาดการศึกษาเล็กเกินกว่าจะพบความแตกต่างระหว่างกลุ่มผู้ป่วยได้ 7.) ผู้ป่วยกลุ่มโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดขนาดเล็ก (lacunar stroke) มักถูกรวมเข้าในการศึกษาด้วย แม้ว่าจะไม่มีการศึกษาประสิทธิภาพยา cytoprotective เหล่านี้ในชั้นพรีคลินิกมาก่อน

บทสรุป

จะเห็นได้ว่าด้วยความก้าวหน้าทางการแพทย์ในปัจจุบัน เมื่อการรักษาเพื่อให้เลือดกลับไปเลี้ยงสมองด้วยการให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำและ/หรือการนำลิ่มเลือดออกผ่านสายสวนหลอดเลือด ได้ก้าวหน้าและเป็นมาตรฐานการรักษาแล้วนั้น บทบาทของการใช้ยาป้องกันการทำลายและช่วยฟื้นฟูเซลล์สมองในฐานะยาเสริมย่อมควรได้รับการพิจารณาประโยชน์ใหม่ โดยเฉพาะยาป้องกันการทำลายและช่วยฟื้นฟูเซลล์สมองประเภทออกฤทธิ์หลายกลไก โดยแก้จุดอ่อน ของงานวิจัยทางคลินิกเดิม และพิจารณาแนวทางในการศึกษาวิจัยขั้นพรีคลินิกใหม่ เช่น การให้ยา pleiotropic cytoprotective drug ในกลุ่มผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขนาดใหญ่อุดตัน (large vessel occlusion) ตั้งแต่แรกวินิจฉัยก่อนการส่งต่อผู้ป่วยไปยังโรงพยาบาลขนาดใหญ่ที่สามารถทำการนำลิ่มเลือดออกผ่านสายสวนหลอดเลือด เพื่อลดขนาดของ infarct core ซึ่งอาจจะมีประโยชน์อย่างยิ่งในกลุ่มผู้ป่วยที่เป็น fast progressor และยังคงมีประโยชน์ต่อเนื่องในการเพิ่มความสามารถการฟื้นฟูสภาพภายหลังการขาดเลือด เพื่อลดภาวะทุพพลภาพและลดภาวะพึ่งพาของผู้ป่วย ดังกลไกการออกฤทธิ์ของยาที่ได้กล่าวไป

เอกสารอ้างอิง

- Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet*. 2016;387(10029):1723–1731.
- Mulder IA, van Bavel ET, de Vries HE, Coutinho JM. Adjunctive cytoprotective therapies in acute ischemic stroke: a systematic review. *Fluids Barriers CNS*. 2021;18(1):46.
- Savitz SI, Baron JC, Fisher M; STAIR X Consortium. Stroke Treatment Academic Industry Roundtable X: Brain Cytoprotection Therapies in the Reperfusion Era. *Stroke*. 2019;50(4):1026–1031.
- Wang H, Ye K, Li D, Liu Y, Wang D. DL-3-n-butylphthalide for acute ischemic stroke: An updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Pharmacol*. 2022;13:963118.
- Wang A, Jia B, Zhang X, et al. Efficacy and Safety of Butylphthalide in Patients with Acute Ischemic Stroke: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2023;80(8):851–859.
- Yang M, Dang R, Xu P, et al. DL-3-n-Butylphthalide improves lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior in rats: involvement of Nrf2 and NF- κ B pathways. *Psychopharmacology (Berl)*. 2018;235(9):2573–2585.
- Zheng B, Zhou Y, Zhang H, et al. DL-3-n-butylphthalide prevents the disruption of blood-spinal cord barrier via inhibiting endoplasmic reticulum stress following spinal cord injury. *Int J Biol Sci*. 2017;13(12):1520–1531.
- Chen XQ, Qiu K, Liu H, He Q, Bai JH, Lu W. Application and prospects of butylphthalide for the treatment of neurologic diseases. *Chin Med J (Engl)*. 2019;132(12):1467–1477.
- Tan Z, Zhao Y, Yang W, He S, Ding Y, Xu A. Efficacy and Safety of Adherence to dl-3-n-Butylphthalide Treatment in Patients with Non-disabling Minor Stroke and TIA—Analysis from a Nationwide, Multicenter Registry [published correction appears in *Front Neurol*. 2021 Nov 23;12:800494]. *Front Neurol*. 2021;12:720664.
- Li F, Ma Q, Zhao H, et al. L-3-n-Butylphthalide reduces ischemic stroke injury and increases M2 microglial polarization. *Metab Brain Dis*. 2018;33(6):1995–2003.
- Xue LX, Zhang T, Zhao YW, Geng Z, Chen JJ, Chen H. Efficacy and safety comparison of DL-3-n-butylphthalide and Cerebrolysin: Effects on neurological and behavioral outcomes in acute ischemic stroke. *Exp Ther Med*. 2016;11(5):2015–2020.
- Zhang H, Wang L, Zhu B, et al. A comparative study of the neuroprotective effects of dl-3-n-butylphthalide and edaravone dextroboonol on cerebral ischemic stroke rats. *Eur J Pharmacol*. 2023;951:175801.
- Shah ZA, Namiranian K, Klaus J, Kibler K, Doré S. Use of an optimized transient occlusion of the middle cerebral artery protocol for the mouse stroke model [published correction appears in *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2009 Mar–Apr;18(2):171]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2006;15(4):133–138.
- Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, 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 [published correction appears in *Stroke*. 2019 Dec;50(12):e440–e441]. *Stroke*. 2019;50(12):e344–e418.
- Xiong Y, Wakhloo AK, Fisher M. Advances in Acute Ischemic Stroke Therapy. *Circ Res*. 2022;130(8):1230–1251.