

เล่าเรื่อง Stroke News

นพ. วรุตม์ สุทธิคณิง*

*โรงพยาบาลศิริราชปิยมหาราชการุณย์

ในช่วงหลายปีที่ผ่านมา มีความพยายามในการพัฒนาการรักษาภาวะโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลัน ไม่ว่าจะเป็นงานวิจัยเกี่ยวกับชนิดและสูตรการให้ยาต้านเกล็ดเลือด (antiplatelet therapy), การให้ระยะเวลาการยา anticoagulant ที่เหมาะสมหลังการเกิดโรค, ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ (intravenous thrombolysis, IVT) หรือการทำหัตถการลากลิ่มเลือดผ่านสายสวนหลอดเลือด (endovascular thrombectomy, EVT) ในรายที่มีข้อบ่งชี้ ในส่วนของการให้ยาต้านเกล็ดเลือด ข้อมูลงานวิจัยในช่วงหลังมักมุ่งเน้นไปที่การใช้ยาต้านเกล็ดเลือดสองชนิด (dual antiplatelet therapy, DAPT) ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองเฉียบพลันที่มีความรุนแรงน้อย (minor stroke, National Institutes of Health Stroke Scale หรือ NIHSS ไม่เกิน 3-5 คะแนน) หรือกลุ่ม high-risk transient ischemic attack (TIA) ไม่ว่าจะเป็นงานวิจัย CHANCE¹, CHANCE-2², INSPIRES³, POINT⁴, THALES⁵ ซึ่งข้อมูลจากงานวิจัย INSPIRES หรือ MATCH⁶ พบว่าการให้ยาต้านเกล็ดเลือด DAPT ในระยะยาวกลับเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกรุนแรง ถึงอย่างไรก็ดี ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบยังคงมีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดโรคหลอดเลือดสมองตีบซ้ำโดยเฉพาะอย่างยิ่งในช่วงปีแรก^{7, 8} ในช่วงหลังจึงมีแนวคิดของการใช้ยาต้านเกล็ดเลือดที่ coagulation cascade ร่วมกับยาต้านเกล็ดเลือด (dual pathway inhibition) เพื่อลดความเสี่ยงการเกิดโรคซ้ำ บนพื้นฐานที่ต้องไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกเป็นที่มาของการพัฒนายากลุ่ม anti-factor XI/XIa inhibitor ซึ่งเป็นยาที่ออกฤทธิ์ที่ intrinsic pathway ของ coagulation cascade⁹ ในบทความนี้ผู้เขียนจะยังไม่เขียนรายละเอียดถึงทฤษฎีและกลไกของยากลุ่มนี้ หากมีโอกาสผู้เขียนมีความตั้งใจจะเขียนบทความอย่างละเอียดแยกจากบทความนี้ในโอกาสถัดไป

กลับมาที่งานวิจัย OCEANIC-STROKE¹⁰

เป็นงานวิจัย randomized controlled trial ที่รวบรวมคนไข้กว่า 702 โรงพยาบาล จาก 37 ประเทศทั่วโลก โดยจะต้องเป็นผู้ป่วยผู้ใหญ่อายุไม่น้อยกว่า 18 ปี ที่ถูกวินิจฉัยว่าเป็น acute non-cardioembolic ischemic stroke ที่มี NIHSS ไม่เกิน 15 คะแนน หรือ high-risk TIA ที่มี ABCD2 score 6 หรือ 7 คะแนน ผู้ป่วยทั้งหมดมีอาการแสดงภายใน 72 ชั่วโมง ผู้ป่วยสามารถทำการรักษาตามมาตรฐานได้ ไม่ว่าจะเป็นการให้ IVT และ/หรือ EVT หรือการให้ยาต้านเกล็ดเลือด ไม่ว่าจะเป็น 1 หรือ 2 ชนิดตามข้อบ่งชี้ (single antiplatelet therapy, SAPT หรือ DAPT ตามลำดับ) ร่วมกับมีข้อใดข้อหนึ่งในสามข้อนี้ คือ (1) acute non-lacunar infarct, (2) มีประวัติหลักฐานของ atherosclerosis เช่น coronary artery disease (CAD), peripheral arterial disease (PAD), carotid stenosis มากกว่าหรือเท่ากับ 50%, หรือ (3) มีหลักฐานภาพทางรังสีวิทยาที่บ่งบอกถึง atherosclerosis ไม่ว่าจะเป็น extracranial vessels, intracranial vessels หรือ aortic arch และรอยโรคดังกล่าวไม่ได้จำเป็นต้องเป็นเหตุของภาวะโรคหลอดเลือดสมองในครั้งนี้ ผู้ป่วยที่เข้าร่วมวิจัยจะถูกแบ่งเป็นสองกลุ่ม ในกลุ่มแรก จะได้ยา asundexian ขนาด 50 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง ในขณะที่กลุ่มเทียบจะได้ยาหลอก ส่วน exclusion criteria คือผู้ป่วยที่มีประวัติ atrial fibrillation, มีข้อบ่งชี้ของการใช้ยา anticoagulant, มีภาวะ active bleeding ซึ่งรวมถึง parenchymal hemorrhage หรือภาวะโรคหลอดเลือดสมองนี้เกิดจากเหตุปัจจัยจำเพาะบางชนิด เช่นภาวะลิ่มหัวใจติดเชื้ออักเสบจากเชื้อแบคทีเรีย หากผู้ป่วยเข้าร่วมวิจัยแล้ว ในภายหลังมีเหตุต้องใช้ยาต้านเกล็ดเลือด จะถูกทำการรักษาแบบเปิด และหยุดยา asundexian หรือยาหลอก

Primary efficacy outcome ของงานวิจัยนี้คือการเกิดโรคหลอดเลือดสมองตีบซ้ำ (first occurrence of ischemic stroke) และ primary safety outcome คือการเกิด major bleeding ตามนิยามของ International

Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) ส่วน secondary safety outcomes ได้แก่ major bleeding or clinically relevant non-major bleeding, clinically relevant non-major bleeding (CRNM bleeding), symptomatic intracranial hemorrhage, hemorrhagic stroke, fatal bleeding และ minor bleeding ทั้งนี้ secondary efficacy outcomes สามารถดูได้ตาม **Table 1**.

งานวิจัยได้เก็บรวบรวมคนไข้เข้ามาแบ่งกลุ่มได้ทั้งสิ้น 12,327 คน ในช่วงเดือนมกราคม พ.ศ.2566 ถึงเดือนกุมภาพันธ์ พ.ศ.2568 ซึ่งตรงตามเกณฑ์สถิติวิจัยที่คำนวณไว้ก่อนหน้านี้ 12,300 คน โดยคาดการณ์ว่าจะเกิดโรคหลอดเลือดสมองตีบราว 6.3% ต่อปี หรือราว 830 ราย, two-sided type I error 5% และ 90% power for hazard ratio 0.8 งานวิจัยมีค่ามัธยฐานของการติดตามการรักษาราว 1.5 ปี (IQR 1, 2 ปี) จากตารางข้อมูลพื้นฐานพบว่าผู้ป่วยมีอายุเฉลี่ย 68 ปี ราวหนึ่งในสี่มีอายุเกิน 75 ปี เป็นผู้หญิงประมาณหนึ่งในสาม สองในสามของผู้ป่วยที่เข้าร่วมงานวิจัยเป็นคนผิวขาว และมีผู้ป่วยเชื้อชาติเอเชียถึงประมาณ 28% ส่วนน้อยเป็นคนผิวดำ (6.6%) ผู้ป่วยเกือบทั้งหมด (94.7%) ถูกวินิจฉัยเป็นโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลัน ส่วนน้อยเป็นกลุ่ม TIA ผู้ป่วย 27.4% ได้รับ IVT และหรือ EVT และเข้าร่วมงานวิจัย หากแบ่งสาเหตุการเกิดโรคหลอดเลือดสมองตาม TOAST Classification จะพบว่า 42.8% เป็น large vessel atherosclerosis, 22.6% ถูกวินิจฉัยเป็นกลุ่ม small vessel disease และราว 30% เป็นกลุ่ม undetermined cause ผู้ป่วยส่วนมาก (62.5%) ได้รับการรักษาเป็น DAPT regimen ในส่วนของ stroke severity ประเมินโดย NIHSS พบว่าค่ามัธยฐานอยู่ที่เพียง 2 คะแนน มีคนไข้เพียงราว 6-8% ที่มี NIHSS อยู่ในช่วง 8-15 คะแนน และไม่มีกลุ่มผู้ป่วยที่มี stroke severity ที่รุนแรง (NIHSS >15) เลยตามข้อกำหนดงานวิจัยข้างต้น

ผลงานวิจัยพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา asundexian มีอุบัติการณ์การเกิดโรคหลอดเลือดสมองตีบที่ 6.2% ซึ่งน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกที่ 8.4% อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (cause-specific hazard ratio 0.74, 95% confidence interval 0.65-0.84); $p<0.001$) number needed to treat (NNT) เท่ากับ 53 นอกจากนี้ยัง

มี secondary efficacy outcomes ที่มีความแตกต่างจากยาหลอกคือ any stroke; death from cardiovascular causes, myocardial infarction (MI) or stroke; death from any cause, MI or stroke ตามรายละเอียดใน **Table 1**. และ **Figure 1**. เป็นที่น่าสังเกตว่ายา asundexian ไม่ได้ลดความเสี่ยง ischemic stroke ในช่วง 90 วันแรกเทียบกับยาหลอก (3% เทียบ 3.5% ตามลำดับ cause-specific HR 0.84 (0.69-1.02); $p=0.08$) ดังแสดงใน **Figure 1**.

ในส่วนของ secondary outcomes พบว่าการให้ยา asundexian ร่วมกับการรักษามาตรฐานด้วยยาต้านเกล็ดเลือด ไม่ได้เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออก ทั้งในแง่ของ major bleeding ที่เป็น primary safety outcome (1.9% ในกลุ่ม asundexian เทียบ 1.7% กลุ่มยาหลอก cause-specific HR 1.1 (0.85-1.44); $p=0.46$) หรือ secondary safety outcomes ทั้งหมด ภาพรวมสอดคล้องกับงานวิจัย phase 2 study ของยา asundexian ทั้ง PACIFIC-Stroke และ PACIFIC-AF ที่พบว่ายา asundexian มีความปลอดภัย ไม่ได้เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออก (major or CRNM bleeding)

Table 1. ผลการวิจัยเบื้องต้น primary outcomes

Outcome	Asundexian (6162) No. of Patients (%)	Placebo (6165) No. of Patients (%)	Cause-Specific Hazard Ratio (95% CI)	P Value
Primary efficacy outcome				
Ischemic stroke	384 (6.2)	518 (8.4)	0.74 (0.65–0.84)	<0.001
Secondary efficacy outcomes				
Any stroke	404 (6.6)	545 (8.8)	0.74 (0.65–0.84)	<0.001
Death from cardiovascular causes, myocardial infarction, or stroke	568 (9.2)	685 (11.1)	0.83 (0.74–0.92)	<0.001
Death from any cause, myocardial infarction, or stroke	649 (10.5)	757 (12.3)	0.85 (0.77–0.95)	0.003
Ischemic stroke in the first 90 days	183 (3.0)	218 (3.5)	0.84 (0.69–1.02)	0.08
Disabling or fatal stroke	128 (2.1)	185 (3.0)	0.69 (0.55–0.87)	–
Death from any cause	248 (4.0)	253 (4.1)	0.98 (0.83–1.17)	–
Transient ischemic attack	124 (2.0)	145 (2.4)	0.86 (0.67–1.09)	–
Exploratory efficacy outcome				
Death from cardiovascular causes	148 (2.4)	163 (2.6)	0.91 (0.73–1.14)	–

Figure 1. ภาพแสดง primary efficacy outcome of first occurrence recurrent ischemic stroke และ secondary efficacy outcome ในแง่ของการเกิด recurrent ischemic stroke ในช่วง 90 วันแรก (ดัดแปลงจากภาพงานวิจัยต้นฉบับ¹⁰)

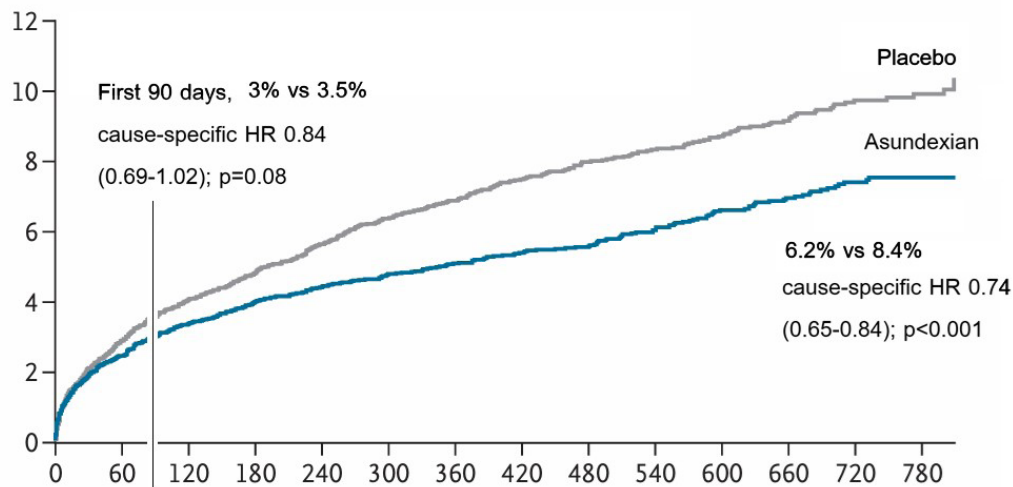


Table 2. Subgroup analysis of the primary efficacy outcome (ดัดแปลงจากงานวิจัยต้นฉบับ¹⁰)

Subgroup	Asundexian no. of events/total no. of patients (%)	Placebo no. of events/total no. of patients (%)	Cause-Specific Hazard Ratio (95% CI)
Overall	384/6162 (6.2)	518/6165 (8.4)	0.74 (0.65–0.84)
Age			
<65 yr	128/2313 (5.5)	176/2308 (7.6)	0.73 (0.58–0.92)
65–75 yr	152/2318 (6.6)	197/2318 (8.5)	0.76 (0.61–0.94)
>75 yr	104/1531 (6.8)	145/1539 (9.4)	0.72 (0.56–0.92)
Sex			
Female	114/2063 (5.5)	159/2047 (7.8)	0.70 (0.55–0.89)
Male	270/4099 (6.6)	359/4118 (8.7)	0.75 (0.64–0.88)
Race			
White	235/4105 (5.7)	314/4078 (7.7)	0.74 (0.63–0.88)
Black	8/143 (5.6)	25/139 (18.0)	0.28 (0.13–0.62)
Asian	123/1721 (7.1)	156/1742 (9.0)	0.79 (0.63–1.01)
Other	18/193 (9.3)	23/206 (11.2)	0.86 (0.47–1.60)
Acute nonlacunar infarct on imaging of head			
No	193/3173 (6.1)	266/3158 (8.4)	0.72 (0.60–0.86)
Yes	191/2989 (6.4)	252/3007 (8.4)	0.76 (0.63–0.92)
Type of index event			
Ischemic stroke	358/5839 (6.1)	485/5838 (8.3)	0.73 (0.64–0.84)
TIA	26/323 (8.0)	33/325 (10.2)	0.83 (0.49–1.38)
Stroke subtype			
Large-artery atherosclerosis	203/2512 (8.1)	247/2484 (9.9)	0.82 (0.68–0.98)
Small-vessel occlusion	59/1290 (4.6)	90/1349 (6.7)	0.68 (0.49–0.94)
Stroke of other determined cause	9/161 (5.6)	13/188 (6.9)	0.84 (0.36–1.96)
Stroke of undetermined cause	83/1786 (4.6)	127/1710 (7.4)	0.61 (0.46–0.81)
Cardioembolism	4/89 (4.5)	8/107 (7.5)	0.58 (0.17–1.95)
Intravenous thrombolysis or endovascular therapy for index stroke			
Intravenous thrombolysis only	54/1146 (4.7)	99/1168 (8.5)	0.54 (0.39–0.75)
Endovascular therapy only	11/202 (5.4)	13/169 (7.7)	0.71 (0.32–1.57)
Intravenous thrombolysis and endovascular therapy	9/260 (3.5)	18/256 (7.0)	0.50 (0.22–1.11)
Neither intravenous thrombolysis nor endovascular therapy	284/4231 (6.7)	355/4245 (8.4)	0.80 (0.69–0.94)
NIHSS score for index stroke at randomization			
≤3	240/4087 (5.9)	321/4079 (7.9)	0.74 (0.63–0.87)
4–7	95/1385 (6.9)	130/1375 (9.5)	0.73 (0.56–0.95)
≥8	23/365 (6.3)	33/382 (8.6)	0.71 (0.41–1.20)
Planned dual antiplatelet therapy with aspirin and a P2Y12 inhibitor			
No	119/2303 (5.2)	174/2312 (7.5)	0.68 (0.54–0.86)
Yes	265/3859 (6.9)	344/3853 (8.9)	0.77 (0.65–0.90)

0.20 1.00 2.00
Asundexian Better Placebo Better

Subgroup analysis แสดงผลตามตาราง **Table 2**. โดยภาพรวม กลุ่มที่ได้ยา asundexian มี primary efficacy outcome ที่ดีกว่ายาหลอก เช่น กลุ่มย่อยจำแนกตามเพศ, ช่วงอายุ, การได้ยา SAPT หรือ DAPT, ผลตรวจทางรังสีที่ไม่ว่าจะมีลักษณะรอยโรค non-lacunar infarct หรือไม่ก็ตาม, กลุ่ม stroke subtype ที่เป็น large vessel atherosclerosis หรือ small vessel disease หรือ stroke of undetermined cause

นอกเหนือจากนี้ ผล subgroup analysis ในผู้ป่วยที่ถูกวินิจฉัยเข้าเกณฑ์ embolic stroke of undetermined source (ESUS) ที่งานประชุม International Stroke Conference (ISC) 2026 ซึ่งมีผู้ป่วยอยู่ราว 920 คนต่อกลุ่ม นำมาประเมิน พบว่ากลุ่มผู้ป่วย ESUS ที่ได้รับยา asundexian เทียบยาหลอก มีแนวโน้มการเกิด ischemic stroke event น้อยกว่า HR 0.53 (0.37–0.78) และไม่เพิ่มความเสี่ยงการเกิด major bleeding, HR 1.11 (0.54–2.27) จากข้อมูลดังกล่าว อาจเป็นโอกาสในการพัฒนางานวิจัยต่อยอดในอนาคตในกลุ่มผู้ป่วย ESUS ซึ่งเคยมีความพยายามนำผู้ป่วยกลุ่มนี้มาให้ยากลุ่ม Direct oral anticoagulant (DOACs) เช่น rivaroxaban (NAVIGATE ESUS¹³), dabigatran (RE-SPECT ESUS¹⁴), apixaban (ATTICUS¹⁵) โดยทั้งหมดไม่สามารถแสดงประสิทธิภาพที่เหนือกว่าการให้ยาต้านเกล็ดเลือดตามมาตรฐานในการลดความเสี่ยงการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง

อาจมีข้อสังเกตจากผู้เขียนเพิ่มเติม เช่น subgroup ของเชื้อชาติ เนื่องจากประชากรส่วนใหญ่เป็นคนผิวขาว ในกลุ่มคนผิวดำมีสัดส่วนในงานวิจัยเพียง 2% รวมไปถึงกลุ่มคนเชื้อชาติเอเชียที่อาจมี stroke etiology ในสัดส่วนที่อาจแตกต่างจากชนชาติอื่น ใน subgroup analysis พบไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยยะเทียบกับกลุ่มยาหลอก หรือในกรณี subgroup analysis จำแนกตามความรุนแรงของอาการโรคหลอดเลือดสมอง (NIHSS) จะพบว่าในกลุ่มที่มี NIHSS ตั้งแต่ 8 คะแนนขึ้นไป มีสัดส่วนที่ค่อนข้างน้อยเพียง 6% และไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติระหว่างสองกลุ่ม ในงานวิจัยนี้ยังไม่มีข้อมูลรายละเอียดเกี่ยวกับขนาดของสมองที่ขาดเลือดจากการตรวจทางรังสีวิทยา ซึ่งการใช้

ยา asundexian อาจมีผลต่อความเสี่ยงการเกิดเลือดออกในสมองโดยเฉพาะส่วนที่ได้รับความเสียหาย รวมไปถึงอัตราการถอนตัวจากงานวิจัยที่ค่อนข้างสูงถึง 26% เหล่านี้ (ซึ่งไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้ยาหลอก) นอกเหนือไปจากข้อสังเกตข้างต้น เนื่องจากยาในกลุ่ม factor XI หรือ factor XIa inhibitor เป็นยาที่ค่อนข้างใหม่ ยังไม่มีข้อมูลหรือการศึกษาในเรื่องของสารต้านฤทธิ์ยา กลุ่มนี้ จึงอาจมีประเด็นความปลอดภัยเช่นในกรณีผู้ป่วยมีภาวะแทรกซ้อน ส่งผลให้เลือดออกรุนแรง หรือมีการผ่าตัดความเสียหายสูงแบบเร่งด่วนเฉียบพลัน

กล่าวโดยสรุปงานวิจัย OCEANIC-STROKE นี้แสดงถึงประสิทธิภาพของยา asundexian ซึ่งสามารถให้ร่วมกับการรักษามาตรฐานในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันที่ไม่ได้เกิดจากภาวะลิ่มเลือดอุดตันจากหัวใจ ในการลดความเสี่ยงการเกิดโรคหลอดเลือดสมองตีบซ้ำ และมีความปลอดภัยสูง ไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออก และยังสามารถให้ร่วมกับยาด้านเกล็ดเลือดในระยะยาวได้อย่างปลอดภัย ในปัจจุบันยังไม่ได้มีคำแนะนำจากแนวทางเวชปฏิบัติเกี่ยวกับยาดังกล่าว และยังไม่ได้มีการนำมาใช้ในทางเวชปฏิบัติ แต่จากข้อมูลงานวิจัย ผู้เขียนมีความเชื่อมั่นว่ามีโอกาสจะได้ใช้ยาในกลุ่มนี้ในอนาคตอันใกล้

นอกจากนี้ ยังมีงานวิจัยยา milvexian ซึ่งเป็นยากลับเดียวกับ asundexian ทั้ง LIBREXIA-AF¹⁶ และ LIBREXIA-STROKE¹⁷ โดยงานวิจัยแรกเป็นการเทียบประสิทธิภาพการใช้ยา milvexian กับยากลับ DOACs ในการป้องกันการเกิดภาวะลิ่มเลือด ซึ่งคล้ายกับงานวิจัย OCEANIC-AF ที่ตีพิมพ์ไปก่อนหน้านี้ ในขณะที่งานวิจัยหลังมีลักษณะการวิจัยคล้ายกับ OCEANIC-STROKE เช่นกัน ทั้งสองคาดว่าจะแล้วเสร็จและตีพิมพ์ในช่วงปลายปีนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Wang Y, Wang Y, Zhao X, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2013;369(1):11–19.
2. Xie X, Jing J, Meng X, et al. Dual Antiplatelet Therapies and Causes in Minor Stroke or Transient Ischemic Attack: A Prespecified Analysis in the CHANCE-2 Trial. *Stroke*. 2023;54(9):2241–2250.

3. Gao Y, Pan Y, Han S, et al. Rationale and design of a randomised double-blind 2×2 factorial trial comparing the effect of a 3-month intensive statin and antiplatelet therapy for patients with acute mild ischaemic stroke or high-risk TIA with intracranial or extracranial atherosclerosis (INSPIRES). *Stroke Vasc Neurol*. 2023;8(3):249–258.
4. Johnston SC, Easton JD, Farrant M, et al. Clopidogrel and Aspirin in Acute Ischemic Stroke and High-Risk TIA. *N Engl J Med*. 2018;379(3):215–225.
5. Johnston SC, Amarenco P, Denison H, et al. Ticagrelor and Aspirin or Aspirin Alone in Acute Ischemic Stroke or TIA. *N Engl J Med*. 2020;383(3):207–217.
6. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, 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):331–337.
7. Writing Committee for the PERSIST Collaborators, Khan F, Yogendrakumar V, et al. Long-Term Risk of Stroke After Transient Ischemic Attack or Minor Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA*. 2025;333(17):1508–1519.
8. Mohan KM, Wolfe CD, Rudd AG, Heuschmann PU, Kolominsky-Rabas PL, Grieve AP. Risk and cumulative risk of stroke recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2011;42(5):1489–1494.
9. Hsu C, Hutt E, Bloomfield DM, Gailani D, Weitz JI. Factor XI Inhibition to Uncouple Thrombosis From Hemostasis: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(6):625–631.
10. Sharma M, Dong Q, Hirano T, et al. Asundexian for Secondary Stroke Prevention. *N Engl J Med*. 2026;394(15):1467–1479.
11. Shoamanesh A, Mundl H, Smith EE, et al. Factor XIa inhibition with asundexian after acute non-cardioembolic ischaemic stroke (PACIFIC-Stroke): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet*. 2022;400(10357):997–1007.
12. Piccini JP, Caso V, Connolly SJ, et al. Safety of the oral factor XIa inhibitor asundexian compared with apixaban in patients with atrial fibrillation (PACIFIC-AF): a multicentre, randomised, double-blind, double-dummy, dose-finding phase 2 study. *Lancet*. 2022;399(10333):1383–1390.
13. Hart RG, Sharma M, Mundl H, et al. Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med*. 2018;378(23):2191–2201.
14. Diener HC, Sacco RL, Easton JD, et al. Dabigatran for Prevention of Stroke after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med*. 2019;380(20):1906–1917.
15. Geisler T, Keller T, Martus P, et al. Apixaban versus Aspirin for Embolic Stroke of Undetermined Source. *NEJM Evid*. 2024;3(1):EVIDoa2300235.
16. Jain SS, Mahaffey KW, Pieper KS, et al. Milvexian vs apixaban for stroke prevention in atrial fibrillation: The LIBREXIA atrial fibrillation trial rationale and design. *Am Heart J*. 2024;277:145–158.
17. Weitz JI, Harrington RA; LIBREXIA Program Executive Council. Rationale for the milvexian dosing in the phase 3 LIBREXIA program. *J Thromb Haemost*. 2026;24(6):2158–2169.