

Controversies of thrombolytic therapy in acute ischemic stroke

ศ.พญ.พรภัทร ธรรมสโรช

หน่วยประสาทวิทยา

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์

มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

Professor Pornpatr A. Dharmasaroja, M.D.

Division of Neurology,

Department of Internal Medicine,

Faculty of Medicine,

Thammasat University

Abstract

Intravenous thrombolysis is approved to treat eligible patients with acute ischemic stroke. However, some controversies remain. Whether efficacy is outweighed risks of the treatment in particular groups of the patients such as those with severe or very mild severities of stroke or very old patients or wake-up stroke, is still debated. Most patients with severe stroke had major artery occlusion. Intravenous thrombolysis has limited efficacy in recanalization. Recently, combination of intravenous thrombolysis and endovascular treatment showed higher rates of recanalization and provided better clinical outcomes than those with intravenous thrombolysis alone. This would be another, better option in treatment of patients with acute severe ischemic stroke. More evidences have shown the benefit of intravenous thrombolysis in patients with very old (> 80 years old) in term of clinical outcomes as compared to those without treatment. There are ongoing studies looking for the benefit of intravenous thrombolysis in patients with very mild stroke or wake-up stroke. (*J Thai Stroke Soc.* 2016; 15 (2): 75–81.)

บทนำ

การให้ยาละลายลิ่มเลือด (Fibrinolytic drug) ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบและอุดตัน (ตามข้อบ่งชี้และไม่มีข้อห้ามในการได้รับยา) ที่มีอาการภายใน 4.5 ชั่วโมง พบว่ามีประโยชน์ช่วยเพิ่มอัตราการฟื้นตัวหรือลดความพิการที่เกิดจากโรคหลอดเลือดสมองอย่างชัดเจนเมื่อเทียบกับการไม่ได้รับยาละลายลิ่มเลือด แต่อย่างไรก็ตามยังมีข้อถกเถียงถึงประโยชน์ที่จะได้รับเมื่อเทียบกับความเสี่ยงที่อาจจะเกิดขึ้นจากการได้รับยาละลายลิ่มเลือดในผู้ป่วยบางกลุ่มเช่น ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่มีความรุนแรงของโรคมก หรือกลุ่มที่มีอาการน้อยหรือกลุ่มผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 80 ปี หรือกลุ่มที่มีอาการตั้งแต่ตื่นนอน (wake-up stroke) ในบทความนี้จะกล่าวถึงประเด็นดังกล่าวโดยอ้างอิงหลักฐานทางการแพทย์ที่

มีเพิ่มขึ้นในปัจจุบัน ทั้งนี้ผู้อ่านควรพิจารณาข้อดีและข้อเสีย ความหนักแน่นของหลักฐานทางการแพทย์ก่อนนำไปประยุกต์ใช้ในผู้ป่วยต่อไป

ข้อบ่งชี้และข้อห้ามในการให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ

American Stroke Association¹ ได้ให้คำแนะนำให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป ตรวจพบความผิดปกติชัดเจน (*Ischemic stroke causing measurable deficit*) และมีอาการภายใน 3 ชั่วโมง (Class I recommendation, Level of evidence A) โดยมีข้อห้ามในการให้ยาละลายลิ่มเลือดดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ข้อห้ามในการให้ยาละลายลิ่มเลือด¹

Exclusion criteria	Relative exclusion criteria
➤ Significant head trauma or prior stroke in previous 3 months ➤ Symptoms suggest subarachnoid hemorrhage ➤ Arterial puncture at noncompressible site in previous 7 days ➤ History of previous intracranial hemorrhage, Intracranial neoplasm, arteriovenous malformation, or aneurysm ➤ Recent intracranial or intraspinal surgery ➤ Elevated blood pressure (systolic >185 mm Hg or diastolic >110 mm Hg) ➤ Active internal bleeding ➤ Acute bleeding diathesis ➤ Platelet count <100 000/mm3 ➤ Heparin received within 48 hours, resulting in abnormally elevated aPTT greater than the upper limit of normal ➤ Current use of anticoagulant with INR >1.7 or PT >15 seconds ➤ Current use of direct thrombin inhibitors or direct factor Xa inhibitors with elevated sensitive laboratory tests (such as aPTT, INR, platelet count, and ECT; TT; or appropriate factor Xa activity assays) ➤ Blood glucose concentration <50 mg/dL (2.7 mmol/L) ➤ CT demonstrates multilobar infarction (hypodensity >1/3 cerebral hemisphere)	➤ Recent experience suggests that under some circumstances—with careful consideration and weighting of risk to benefit—patients may receive fibrinolytic therapy despite 1 or more relative contraindications. Consider risk to benefit of IV rtPA administration carefully if any of these relative contraindications are present: ➤ Only minor or rapidly improving stroke symptoms (clearing spontaneously) ➤ Pregnancy ➤ Seizure at onset with postictal residual neurological impairments ➤ Major surgery or serious trauma within previous 14 days ➤ Recent gastrointestinal or urinary tract hemorrhage (within previous 21 days) ➤ Recent acute myocardial infarction (within previous 3 months)

ในกรณีที่ให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดที่มีอาการช่วง 3-4.5 ชั่วโมง (Class A recommendation, Level of evidence B) โดยในกรณีที่ให้ยาในช่วงเวลา 3-4.5 ชั่วโมง นั้น มีข้อห้าม **Relative exclusion** criteria ที่เพิ่มมาอีก 4 ข้อดังนี้ 1) อายุมากกว่า 80 ปี 2) อาการรุนแรง (วัดโดย NIHSS > 25) 3) รับประทานยาต้านการแข็งตัวของเลือด (oral anticoagulant) 4) ประวัติเป็นโรคเบาหวาน ร่วมกับโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดมาก่อน

ข้อดีและข้อเสียของการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือด

จากการศึกษา Meta-analysis และ Systemic review² ที่รวบรวมการศึกษาเปรียบเทียบผลการรักษาของยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำกับยาหลอก 12 การศึกษา (จำนวนผู้ป่วย 7,012 คน) พบว่าการได้รับยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำพบอัตราการฟื้นตัวได้ดี (วัดโดย modified Rankin Scale (MRS) 0-1 หมายถึง ไม่มีความผิดปกติทางระบบประสาทหลงเหลืออยู่ หรือ มีเหลือเล็กน้อยแต่สามารถทำกิจวัตรประจำวันได้ปกติ) มากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (OR 1.29, 95%CI 1.16-1.43, p-value < 0.0001) หรือ การให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำภายใน 3 ชั่วโมง เพิ่มการฟื้นตัวดี 87 คนต่อการรักษา 1000 คน โดยอัตราการเสียชีวิตไม่ลดลงอย่างชัดเจน (OR 1.06, 95%CI 0.94-1.2, p-value =0.33) เนื่องจากการให้ยาละลายลิ่มเลือดเพิ่มความเสี่ยงของเลือดออกในสมองที่ทำให้มีอาการผู้ป่วยแย่ลง (symptomatic intracerebral hemorrhage) ประมาณร้อยละ 2.4-6.8

การให้ยาละลายลิ่มเลือดในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดที่มีอาการรุนแรง

การวิเคราะห์ผลการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลันพบว่า อาการโรคหลอดเลือดสมองที่รุนแรงสัมพันธ์กับผลการรักษาที่ไม่ดี การเสียชีวิตและการเกิด symptomatic intracerebral hemorrhage¹ หลังได้รับยา ยกตัวอย่างการศึกษาผลการรักษาการให้ยาละลาย

ลิ่มเลือดในผู้ป่วยชาวไทย³ โดยศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 197 คน พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 47 มีผลการรักษาที่ดีที่ 3 เดือน (วัดโดย MRS 0-1) พบ symptomatic intracerebral hemorrhage ร้อยละ 4.3 และผู้ป่วยร้อยละ 12 เสียชีวิต โดยการวิเคราะห์ multivariate analysis พบว่า อาการรุนแรง (วัดโดย National Institute of Health Stroke Scale ; NIHSS $\geq$ 15) สัมพันธ์กับการเสียชีวิต (OR 5.8, 95%CI 1.3-26.9, p-value= 0.022)

ทั้งนี้ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดที่มีอาการรุนแรง (NIHSS $\geq$ 10) นั้น ร้อยละ 80 พบว่าเกิดจากหลอดเลือดเส้นใหญ่อุดตัน⁴ ซึ่งการให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำสามารถเปิดหลอดเลือด (recanalization) ได้จำกัด การศึกษาโดยการตรวจ Transcranial Doppler⁵ การให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำเปิดหลอดเลือดได้ ร้อยละ 44, 29 และ ร้อยละ 10 ในกรณีที่ตำแหน่งหลอดเลือดอุดตันอยู่ที่ distal middle cerebral artery, proximal middle cerebral artery และ terminal internal carotid artery ตามลำดับ ซึ่งอาจอธิบายผลการรักษาที่ไม่ดีในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง

ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดที่มีอาการรุนแรงเมื่อเปรียบเทียบกับผลการรักษาระหว่างการได้รับยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำกับไม่ได้รับยาพบว่า ในกรณีที่ไม่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดแล้ว ผู้ป่วยเหล่านี้มีผลการรักษาที่แย่กว่ามาก การศึกษา Meta-analysis⁶ ที่รวบรวมการศึกษาผลการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดเทียบกับยาหลอก 9 การศึกษา (จำนวนผู้ป่วย 6,756 คน) ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความรุนแรงของโรคหลอดเลือดสมองมาก ผลการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำดีกว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

- กลุ่มที่มี NIHSS 16-21 ผลการฟื้นตัว (MRS0-1) พบได้เป็นสัดส่วนที่สูงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา (77/662; ร้อยละ 11.6 เทียบกับ 55/671; ร้อยละ 8.2, OR 1.50, 95%CI 1.03-2.17)

- กลุ่มที่มี NIHSS $\geq$ 22 ผลการฟื้นตัว (MRS0-1) ก็พบได้เป็นสัดส่วนที่สูงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา (22/309; ร้อยละ 7.1 เทียบกับ 8/313; ร้อยละ 2.6, OR 3.25, 95%CI 1.42-7.47)

แต่เป็นที่น่าสังเกตว่าถึงแม้ว่าผลการรักษาด้วยการให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่มีอาการรุนแรงจะดีกว่าการที่ไม่ได้รับยา แต่ผลการฟื้นฟูตัวก็พบได้เป็นสัดส่วนที่ต่ำ (ร้อยละ 7-12 จาก Meta-analysis⁶ ข้างต้น) ปัจจุบันการรักษาด้วยการให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำร่วมกับการกลืนเลือด (mechanical thrombectomy) ได้รับการพิสูจน์ถึงประสิทธิภาพในการรักษาว่าเหนือกว่าการให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำอย่างเดียว และ American Stroke Association⁷ เพิ่งออกคำแนะนำในเรื่องดังกล่าวดังนี้

- ผู้ป่วยที่มีลักษณะดังต่อไปนี้ endovascular therapy ด้วย stent retriever มีประโยชน์ (Class I recommendation, Level of evidence A)

1) prestroke MRS score 0-1

2) ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลันที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำภายใน 4.5 ชั่วโมงหลังจากเริ่มมีอาการ

3) สาเหตุเกิดจากหลอดเลือด internal carotid artery หรือ middle cerebral artery ส่วนต้นอุดตัน

4) อายุ ≥ 18 ปี

5) มีความรุนแรงของโรควัดโดย NIHSS ≥ 6

6) ผลการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองพบรอยโรคสมองตายน้อย วัดด้วย Alberta Stroke Program Early CT score (ASPECTS) ได้เต็ม ≥ 6 และ

7) การรักษาด้วย endovascular treatment เริ่มภายใน 6 ชั่วโมงจากเวลาเริ่มมีอาการ

ดังนั้นในผู้ป่วยกลุ่มที่มีอาการรุนแรงถึงแม้ว่าการให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำให้ผลการรักษาที่ดีเป็นสัดส่วนต่ำกว่ากลุ่มที่มีอาการรุนแรงน้อยกว่า แต่อย่างไรก็ตามเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยาละลายลิ่มเลือด ผลการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดดีกว่าอย่างชัดเจน ในกรณีที่ผู้ป่วยมีหลอดเลือดเส้นใหญ่อุดตันและสามารถได้รับการทำ endovascular treatment ได้ การให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำร่วมกับการ endovascular treatment ก็ให้ผลการรักษาดีกว่าการได้รับยาละลายลิ่มเลือดอย่างเดียว

การให้ยาละลายลิ่มเลือดในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดที่มีอาการน้อย

ยังมีข้อถกเถียงถึงการให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลันที่มีอาการน้อย (ส่วนใหญ่หมายถึง NIHSS < 4) ซึ่งผู้ป่วยเหล่านี้ส่วนใหญ่มีการดำเนินโรคที่ดี หรือมีผลการฟื้นฟูตัวดีแม้ในกรณีที่ไม่ได้รับยาละลายลิ่มเลือด และเนื่องจากการให้ยาละลายลิ่มเลือดนั้นเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดเลือดออกในสมองตามหลังการให้ยา ดังนั้นการให้ยาจึงต้องคำนึงถึงประโยชน์ที่จะได้รับเมื่อเทียบกับความเสี่ยงที่อาจจะพบได้

อย่างไรก็ตามผู้ป่วยที่มีอาการน้อยส่วนหนึ่งอาจมีความผิดปกติอื่นๆก็เป็นอาการที่อาจทำให้ดำเนินชีวิตประจำวันลำบากเช่น อาการความผิดปกติที่มีผลต่อการเดิน การใช้ภาษา (isolated aphasia) หรือการมองเห็น (isolated hemianopia) และผู้ป่วยที่มีอาการน้อย (minor stroke) หรืออาการดีขึ้นเร็ว (rapid improving stroke symptoms) เหล่านี้ที่ไม่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำประมาณ 1/3 อาการแย่ลงและมีผลการรักษาที่ไม่ดีในตอนท้าย ซึ่งในกลุ่มที่มีอาการแย่ลงส่วนหนึ่งนั้น เกิดจากการมี persistent large-artery occlusion¹

Khatri P และคณะ⁸ ได้ทำการศึกษาที่เป็น post hoc analysis โดยเลือกผู้ป่วยกลุ่มที่มีอาการน้อย (NIHSS ≤ 5) จากการศึกษา IST-3 จำนวน 106 คน พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ มีผลการรักษาที่ดี (วัดโดย Oxfordshired Handicap Score; OHS 0-2) มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 84 เทียบกับร้อยละ 65, OR 3.31, 95%CI 1.24-8.79) ปัจจุบันกำลังมีการศึกษาที่เป็น prospective study (การศึกษา phase II PRISMS) อยู่

ขณะนี้การให้ยาละลายลิ่มเลือดในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการน้อย ยังมีข้อถกเถียงถึงประโยชน์ที่จะได้รับเมื่อเทียบกับความเสี่ยงที่อาจจะเกิดขึ้น ซึ่งต้องการศึกษาเพิ่มเติม แต่ในกรณีที่เกิดจาก major artery occlusion (ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีแนวโน้มที่จะมีอาการแย่ลงได้) อาจพิจารณาให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ

การให้ยาละลายลิ่มเลือดในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดที่อายุมากกว่า 80 ปี

ปัจจุบันในบางประเทศยังจำกัดการให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 80 ปี เนื่องจากผลการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำในกลุ่มผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลันที่มีอายุมากกว่า 80 ปี ให้ผลการรักษาที่แย่กว่ากลุ่มผู้ป่วยอายุน้อยกว่า จากการศึกษาของผู้เขียนในกลุ่มผู้ป่วยชาวไทย^{9,10} ที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำพบอัตราผลการรักษาที่ดีที่ 3 เดือน (วัดโดย MRS 0-1) เท่ากับ ร้อยละ 59, 50, 37 และ 43 ในผู้ป่วยอายุ ≤ 60 ปี, 61-70 ปี, 71-80 ปี และมากกว่า 80 ปีตามลำดับ แต่เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยในกลุ่มอายุเดียวกันที่ไม่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดแล้วนั้น พบว่ากลุ่มที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำให้ผลการรักษาที่ดีกว่าโดยเฉพาะในกรณีที่ให้ยาภายใน 3 ชั่วโมงจากเริ่มมีอาการ

การศึกษา Meta-analysis⁶ ได้วิเคราะห์ผลการรักษาในกลุ่มผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 80 ปี พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดมีผลการรักษาที่ดี (วัดโดย MRS 0-1 ที่ 3-6 เดือน) มากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา (155/879 คน; ร้อยละ 17.6 เทียบกับ 112/850 คน; ร้อยละ 13.2, OR 1.56, 95% CI 1.17-2.08)

การให้ยาละลายลิ่มเลือดในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดในผู้ป่วยที่มีอาการตั้งแต่ตื่นนอน (Wake-Up Stroke)

ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลันที่มีอาการตั้งแต่ตื่นนอนหรือ 'wake-up stroke' นั้น ปัจจุบันยังไม่มีข้อบ่งชี้ในการได้รับยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ เนื่องจากไม่ทราบเวลาเกิดอาการที่ชัดเจนในผู้ป่วยในทางปฏิบัติในกรณีที่ไม่ทราบเวลาเกิดอาการที่ชัดเจน จะใช้เวลาที่พบผู้ป่วยมีอาการปกติครั้งสุดท้าย ('last seen normal') เป็นเวลาที่ช่วยตัดสินใจว่าควรได้รับการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดหรือไม่

ปัจจุบันมีข้อมูลการศึกษาในผู้ป่วย wake-up stroke มากขึ้น ซึ่งอาจส่งผลให้มีการปรับเปลี่ยนแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยในอนาคต ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองประมาณร้อยละ 25 เกิดอาการในช่วงหลับ¹¹ และ

มีการพัฒนาใช้เทคนิคทำให้เกิดภาพทางรังสีวิทยา เช่น multimodal computed tomography (MCT) หรือ การตรวจ magnetic resonance imaging (MRI) ดู DWI-FLAIR mismatch ทำให้เราเห็นภาพ infarct core และบริเวณ penumbra ได้ ดังนั้นอาจใช้ภาพทางรังสีวิทยา (imaging selection) ในการคัดเลือกผู้ป่วยที่ยังอาจได้ประโยชน์จากการให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำอยู่

การศึกษาเปรียบเทียบผลการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่มาพบแพทย์ภายใน 3 ชั่วโมงหลังมีอาการ¹² พบลักษณะ early ischemic signs ในผู้ป่วย wake-up stroke เป็นสัดส่วนเทียบเคียงได้กับผู้ป่วยที่มาภายใน 3 ชั่วโมงหลังจากเริ่มมีอาการ ดังนั้นผู้ป่วย wake-up stroke จำนวนหนึ่งน่าจะเกิดอาการภายใน 3 ชั่วโมง การศึกษาโดยใช้การตรวจ MRI พบว่าถ้าพบลักษณะ DWI-FLAIR mismatch¹³ (พบรอยโรคที่ increased intensity จาก DWI แต่ไม่รอยโรคนั้นจาก FLAIR series) สัมพันธ์กับรอยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดที่เกิดขึ้นภายใน 2-3 ชั่วโมงแรกหลังเกิดอาการ

มีรายงาน case series ถึงผลการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วย wake-up stroke พบว่าได้ผลเทียบเคียงกับผู้ป่วยที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดที่รู้เวลาเกิดเหตุชัดเจน โดยไม่พบว่าเพิ่มอัตราการเกิดเลือดออกในสมองหลังได้รับยา¹¹ แต่อย่างไรก็ตามในรายงานการศึกษาดังกล่าวส่วนใหญ่ใช้ image selection ร่วมด้วยในการคัดเลือกผู้ป่วยที่มีแนวโน้มว่าจะได้รับประโยชน์จากการให้ยาละลายลิ่มเลือด ขณะนี้การศึกษา prospective studies กำลังดำเนินการอยู่ โดยการศึกษา WAKE UP ใช้ DWI-FLAIR mismatch ในการช่วยคัดเลือกผู้ป่วย และ EXTEND ใช้เอกซเรย์คอมพิวเตอร์หรือ MRI ที่สามารถตรวจหา penumbra ได้ในการช่วยคัดเลือกผู้ป่วย ซึ่งต้องรอผลข้อมูลการศึกษาที่จะออกในอนาคต

สรุป

การให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลันที่มีอาการภายใน 4.5 ชั่วโมงสามารถเพิ่มผลการรักษาที่ดีที่สุด แม้ในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงหรืออายุมาก (ในกรณีที่ไม่มีความขัดแย้งในการให้ยา) แต่ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการน้อยหรือกลุ่ม wake-up stroke ยังจำเป็นต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมว่าการให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำมีประโยชน์มากกว่าความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการให้ยาหรือไม่

เอกสารอ้างอิง

1. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, et al. 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* 2013; 44: 870–947.
2. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, et al. Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012; 379: 2364–2372.
3. Dharmasaroja PA, Dharmasaroja P, Muengtawepong S. Outcomes of Thai patients with acute ischemic stroke after intravenous thrombolysis. *J Neurol Sci* 2011; 300: 74–77.
4. Fischer U, Arnold M, Nedeltchev K, et al. NIHSS score and arteriographic findings in acute ischemic stroke. *Stroke* 2005; 36: 2121–2125.
5. Saqqur M, Uchino K, Demchuk AM, et al. Site of arterial occlusion identified by transcranial Doppler predicts the response to intravenous thrombolysis for stroke. *Stroke* 2007; 38: 948–954.
6. Emberson J, Lees KR, Lyden P, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomized trials. *Lancet* 2014; 384: 1929–1935.
7. 2015 American Heart Association/ American Stroke Association focused update of the 2013 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke regarding endovascular treatment: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/ American Stroke Association. *Stroke* 2015; 46: 3020–3035.
8. Khatri P, Tayama D, Cohen G, et al. Effect of intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator in patients with mild stroke in the third International Stroke Trial-3: Post Hoc Analysis. *Stroke* 2015; 46: 2325–2327.
9. Dharmasaroja PA, Muengtawepong S, Dharmasaroja P. Intravenous thrombolysis in Thai patients with acute ischemic stroke: role of aging. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2003; 22: 227–231.
10. Dharmasaroja PA, Muengtawepong S, Pattaraarchachai J, Dharmasaroja P. Stroke outcomes in Thai elderly patients treated with and without intravenous thrombolysis. *Neurol Int* 2013; 5: e15.
11. Rimmele DL, Thomalla G. Wake-up stroke: clinical characteristics, imaging findings, and treatment option– an update. *Front Neurol* 2014; 26: 35.
12. Silva GS, Lima FO, Camargo EC, et al. Wake-up stroke: clinical and neuroimaging characteristics. *Cerebrovasc Dis* 2010; 29: 336–342.
13. Huisa BN, Liebeskind DS, Raman R, et al. Diffusion-weighted imaging–fluid attenuated inversion recovery mismatch in nocturnal stroke patients with unknown time of onset. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013; 22: 927–977.

บทคัดย่อ

การรักษาด้วยการให้ยาละลายลิ่มเลือดในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองระยะเฉียบพลันที่มีข้อบ่งชี้เป็นการรักษามาตรฐานที่ยอมรับในปัจจุบัน แต่อย่างไรก็ตามยังมีข้อถกเถียงถึงการรักษาดังกล่าวว่าจะได้ประโยชน์มากกว่าความเสี่ยงที่จะพบจากการรักษาหรือไม่ในผู้ป่วยบางกลุ่ม ได้แก่กลุ่มที่มีความรุนแรงของโรคสูง หรือกลุ่มที่รุนแรงน้อย หรือกลุ่มที่อายุมากกว่า 80 ปี หรือกลุ่มที่ตื่นมาแล้วพบว่ามีอาการ ผู้ป่วยที่มีความรุนแรงของโรคสูงส่วนใหญ่เกิดจากหลอดเลือดเส้นใหญ่อุดตัน ซึ่งการให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำสามารถเปิดหลอดเลือดได้ในอัตราจำกัด ปัจจุบันการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำร่วมกับลากลิ้มเลือดพบว่าเปิดหลอดเลือดได้มากกว่าและให้ผลการรักษาที่ดีกว่า ดังนั้นในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองระยะเฉียบพลันที่มีความรุนแรงของโรคสูงที่สามารถได้รับการรักษาด้วยการให้ยาพร้อมกับลากลิ้มเลือดจึงเป็นหนึ่งในมาตรฐานการรักษาในปัจจุบัน มีข้อมูลการศึกษาในผู้ป่วยสูงอายุ (มากกว่า 80 ปี) เพิ่มขึ้น พบว่า การรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำมีประสิทธิภาพดีกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษาดังกล่าว ในส่วนของการให้ยาละลายลิ่มเลือดในผู้ป่วยที่มีความรุนแรงของโรคน้อยหรือกลุ่มที่ตื่นมาพร้อมกับอาการโรคหลอดเลือดสมองกำลังมีการศึกษาอยู่