

Endovascular Treatment in Patients with Acute Ischemic Stroke

ศ.พญ.พรภัทร ธรรมสโรช

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์
มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

Pornpatr (A.) Dharmasaroja, M.D.

Department of Internal Medicine,
Faculty of Medicine,
Thammasat University

Abstract

Patients with acute large middle cerebral artery or internal carotid artery infarction have poor prognosis and high mortality rate. Although intravenous recombinant-tissue-plasminogen activator (rt-PA) is the only treatment recommended in eligible patients within 4.5 hours of stroke onset, the benefit in patients with severe stroke is moderate. Recent studies showed the benefit in terms of higher rate of favorable outcome and lower mortality in patients who received intravenous rt-PA and endovascular treatment, using stent-retriever devices, as compared to standard treatment. However, patients in those trials were carefully selected. Most trials required CT, CTA or CTP in patients' selection. Patients with small infarct core, salvageable brain tissue, moderate to good collateralization, and occluded M1, M2 or ICA who received intravenous rtPA and early endovascular treatment had better outcome as compared to standard treatment or intravenous rt-PA treatment alone. (*J Thai Stroke Soc 2015; 14 (3): 124-134.*)

Keywords: endovascular treatment, mechanical thrombectomy, thrombolysis, acute stroke

โรคหลอดเลือดสมองเป็นโรคที่พบได้บ่อย และเป็นโรคที่ทำให้ผู้ป่วยพิการหรือเสียชีวิตเป็นอันดับต้นๆ ของประเทศและของโลก จึงเป็นที่มาของการพัฒนาการรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันระยะเฉียบพลันอย่างต่อเนื่อง โดยปัจจุบันมุ่งเน้นเปิดหลอดเลือดสมองที่อุดตัน (recanalization) ตั้งแต่ระยะแรกๆ เพื่อให้เลือดกลับไปเลี้ยงสมอง (reperfusion) ส่วนที่ยังไม่ตายแต่ขาดเลือดอยู่ (penumbra) ซึ่งมีหลายวิธีดังต่อไปนี้ การให้ยาละลายลิ่มเลือด alteplase หรือ recombinant-tissue-plasminogen activator (rt-PA) ทางหลอดเลือดดำ การให้ละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดแดง (intra-arterial thrombolysis) หรือการใช้อุปกรณ์ลากลิ่มเลือด (mechanical thrombectomy) ที่อุดตันหลอดเลือดสมอง ในบทความนี้จะกล่าวถึง Endovascular treatment ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันระยะเฉียบพลัน

ข้อจำกัดของการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ

จากผลการศึกษาการให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันระยะเฉียบพลันพบว่าผู้ป่วยจำนวนหนึ่งถึงแม้ว่าได้รับยาแล้วอาการก็ไม่ดีขึ้น โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความรุนแรงของโรคสูงที่เกิดจากหลอดเลือดสมองเส้นใหญ่อุดตันหรือตีบมาก จากการศึกษาด้วยการตรวจ transcranial Doppler¹ พบว่า ถ้าตำแหน่งของหลอดเลือดสมองที่อุดตันอยู่ที่ส่วนต้นโอกาสการเปิดหลอดเลือดด้วยยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำก็น้อยลงจากการตรวจด้วย transcranial Doppler ที่ 2 ชั่วโมงหลังการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำพบว่าอัตรา complete recanalization ร้อยละ 44, 29 และร้อยละ 10 ในกรณีที่พบตำแหน่งอุดตันอยู่ที่ distal middle cerebral artery, proximal middle cerebral artery และ terminal internal carotid artery ตามลำดับ

ข้อจำกัดที่สำคัญของการรักษาด้วยการให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำคือประสิทธิภาพในการเปิดหลอดเลือดสมองที่อุดตันต่ำ (โดยเฉพาะในตำแหน่งหลอดเลือดสมองส่วนต้น) ดังนั้นจึงมีการคิดค้นวิธีการรักษาด้วย endovascular treatments ซึ่งได้แก่การให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดแดง หรือการใช้อุปกรณ์ลากลิ่ม

เลือด เพื่อหวังผลเปิดหลอดเลือดที่อุดตันในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันระยะเฉียบพลัน

การศึกษา Endovascular treatments หรือ Intra-arterial treatment ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันระยะเฉียบพลัน

- การศึกษาเปรียบเทียบ Endovascular treatment กับการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ หรือการรักษามาตรฐาน

การศึกษา 3 randomized clinical trials ใหญ่ (IMS-III², SYNTHESIS³, และ MR-RESCUE⁴) ที่ตีพิมพ์ในช่วงปี พ.ศ. 2556 ซึ่งเป็นการศึกษาเปรียบเทียบการรักษา endovascular treatment กับการรักษาโดยให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ โดยผลการศึกษาทั้ง 3 การศึกษาไม่พบว่า endovascular treatment ให้ผลการรักษาดีกว่าการให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ

การศึกษา IMS-III² เป็นการศึกษาในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันระยะเฉียบพลันที่มีอาการภายใน 3 ชั่วโมง (ที่มีความรุนแรงของโรควัดโดย NIHSS ≥ 10 หรือ 8,9 ที่มีหลอดเลือดสมองเส้นใหญ่อุดตันร่วมด้วย) เปรียบเทียบผลการรักษาการให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำตามด้วย endovascular treatment (434 คน) กับการให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำอย่างเดียว (222 คน) โดยการตรวจ angiography ต้องเริ่มภายใน 5 ชั่วโมงและควรเสร็จภายใน 7 ชั่วโมงหลังเกิดอาการ การศึกษาต้องยุติก่อนแผนเดิมเนื่องจากผลการวิเคราะห์เบื้องต้นไม่พบประโยชน์ใน active treatment arm ผู้ป่วยที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำตามด้วย endovascular treatment มีผลการรักษาที่ดี (วัดโดย mRS0-2 ที่ 90 วัน) ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับกลุ่มที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำอย่างเดียว ((ร้อยละ 40.8 เทียบกับร้อยละ 38.7, 95%CI -6.1 ถึง 9.1) โดยที่ทั้งสองกลุ่มไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในอัตราการเสียชีวิต (ร้อยละ 19.1 เทียบกับร้อยละ 21.6, p-value =0.52) และอัตราการเกิดเลือดออกในสมองที่ทำให้อาการแย่ลง (ร้อยละ 6.2 เทียบกับร้อยละ 5.9, p-value = 0.83)

การศึกษา SYNTHESIS³ ศึกษาในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันระยะเฉียบพลันที่มีอาการ

ภายใน 4.5 ชั่วโมง เปรียบเทียบผลการรักษา endovascular treatment (181 คน) กับการให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำอย่างเดียว (181 คน) โดยในการศึกษานี้ ระยะเวลาเฉลี่ย (median time) ที่ผู้ป่วยได้รับ endovascular treatment เท่ากับ 3.75 ชั่วโมงและในกลุ่มที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำเท่ากับ 2.75 ชั่วโมง พบว่า ที่ 3 เดือน ผู้ป่วยที่ได้รับ endovascular treatment มีผลการรักษาที่ดี (วัดโดย mRS0-1) ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำอย่างเดียว (ร้อยละ 30.4 เทียบกับ ร้อยละ 34.8, p-value = 0.16) พบเลือดออกในสมองที่ทำให้อาการแย่งไม่แตกต่างกัน (ร้อยละ 6 ในทั้งสองกลุ่ม)

การศึกษา **MR RESCUE**⁴ เป็นการศึกษาโดยประยุกต์ใช้การตรวจพบทางรังสีที่สามารถวัด infarct core และ penumbra ได้ โดยศึกษาในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันระยะเฉียบพลัน (large-vessel, anterior circulation strokes) ที่มีอาการภายใน 8 ชั่วโมง เปรียบเทียบผลการรักษา endovascular treatment (ใช้ Merci หรือ Penumbra system) กับการรักษามาตรฐานทางยาอย่างเดียว นอกจากนี้ยังวิเคราะห์ผลการรักษาในกรณีที่พบลักษณะทางภาพรังสีเป็นแบบ 'favorable penumbra pattern' คือพบ predicted infarct core ขนาด ≤ 90 มิลลิเมตร และมีสัดส่วนของ predicted infarct เทียบกับ penumbra \leq ร้อยละ 70 เทียบกับ non-penumbra pattern ในผู้ป่วย 118 คน โดยระยะเฉลี่ยที่เข้ารับการศึกษาคือ 5.5 ชั่วโมง และผู้ป่วยร้อยละ 58 มีลักษณะ favorable penumbra pattern วัดผลการรักษาวัดที่ค่าเฉลี่ยของ mRS ของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มซึ่งไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่มที่ได้รับ endovascular treatment และกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ standard treatment (3.9 เทียบกับ 3.9, p-value = 0.99) และพบว่าในผู้ป่วยที่มี favorable penumbra pattern การรักษาด้วย endovascular ไม่ได้ผลดีกว่าการได้รับ standard treatment (3.9 เทียบกับ 3.4, p-value = 0.23) หรือกลุ่มที่ nonpenumbra pattern (4.0 เทียบกับ 4.4, p-value=0.32)

ดังจะเห็นได้ว่าการศึกษาทั้งสามไม่พบประโยชน์ของการรักษา endovascular treatment มากกว่าการได้รับการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ ซึ่งจากการวิเคราะห์ลงในรายละเอียดของแต่ละการศึกษา

พบว่า การศึกษา IMS-III และ SYNTHESIS ไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับ vascular status ในผู้ป่วยหลายราย ระยะเวลาจากเริ่มการตรวจ neuroimaging จนถึงเปิดหลอดเลือดนานเกินไป และเนื่องจากการรวบรวมผู้ป่วยเข้ามาในการศึกษาใช้เวลาหลายปี (5-7 ปี) ผู้ป่วยบางรายไม่ได้รับการตรวจหลอดเลือดก่อนได้รับ endovascular treatment และบางส่วนใช้อุปกรณ์ในการลากลิ่มเลือดรุ่นเก่า ซึ่งอาจส่งผลให้ผลการรักษาด้วย endovascular treatment ไม่ดีตามที่คาดไว้ ในการศึกษา MR RESCUE นั้นใช้อุปกรณ์ลากลิ่มเลือดรุ่นเก่าและ ระยะเวลาในการทำ endovascular treatment ช้า (ระยะเวลาจาก imaging จนได้รับการ embolectomy ใช้เวลาประมาณ 5.3 ± 1.6 ชั่วโมง) แต่ผลการวิเคราะห์เพิ่มเติมพบการศึกษาดังกล่าวช่วยให้รู้ว่า 1.โอกาสที่จะได้ผลการรักษาที่ลดลง ร้อยละ 12-15 ทุก 30 นาทีที่ผ่านไป (ระยะเวลาที่ทำให้เกิด reperfusion ช้าไป 30 นาที)⁵ 2.การพบลักษณะ favorable penumbra pattern หลัง 3 ชั่วโมงไปแล้วอาจบ่งถึงการที่มี vigorous collateral vessels หรือสามารถทนต่อภาวะขาดเลือดจากหลอดเลือดอุดตัน เพิ่มโอกาสการเกิด spontaneous recanalization และผลการรักษาที่ดี และจาก IMS III พบว่าการพบลักษณะ robust angiographic collateral สัมพันธ์กับการมีผลการรักษาที่ดีที่ 90 วัน⁶ ดังนั้นการประเมิน collateral circulation อาจมีความจำเป็นในการเลือกผู้ป่วยที่จะได้ประโยชน์จาก endovascular treatment การศึกษาต่อๆมาจึงได้มีการปรับปรุงแนวทางในขบวนการ endovascular treatment ให้รวดเร็วขึ้น และเลือกทำในผู้ป่วยที่มี small infarct core และมี good collateralization ดังการศึกษาที่จะกล่าวต่อไป

• **การศึกษาเปรียบเทียบ Endovascular treatment หรือ Intra-arterial treatment ที่ทำอย่างรวดเร็ว ร่วมกับการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ เปรียบเทียบกับการรักษามาตรฐาน**

ล่าสุดเพิ่งมีการตีพิมพ์ผลการศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิภาพของ endovascular treatment ในการรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันระยะเฉียบพลันที่ให้ผลการรักษาดีกว่าการให้ยาละลายลิ่มเลือดอย่างเดียว

การศึกษา **Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke in Netherlands (MR CLEAN)**⁷ เป็น

การศึกษาผลการรักษาในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองระยะเฉียบพลันที่เกิดจากหลอดเลือดส่วนต้นใน anterior circulation อุดตันที่สามารถได้รับการรักษา endovascular treatment ภายใน 6 ชั่วโมงหลังเกิดอาการ (500 คน) โดยเปรียบเทียบ endovascular treatment (233 คน, median age 65.8, median NIHSS 17, median ASPECTS 9) กับการรักษามาตรฐาน (267 คน, median age 65.7, median NIHSS 18, median ASPECTS 9)

- ผู้ป่วยส่วนใหญ่ในทั้งสองกลุ่ม (445 คน (ร้อยละ 89)) ได้รับความเสียหายเล็กน้อยทางหลอดเลือดดำก่อน randomization

- Retrieval stents ถูกใช้ในทั้งสองกลุ่ม endovascular treatment ร้อยละ 89

- ระยะเวลาตั้งแต่มีอาการจนเข้ารับการรักษา randomization ไม่แตกต่างกัน (204 นาทีและ 196 นาที) และระยะเวลาจากเริ่มมีอาการจนเริ่มทำการหัตถการในกลุ่ม endovascular treatment คือ 260 นาที

- ผลการเปิดหลอดเลือด (recanalization) ในกลุ่มที่ได้รับการ endovascular treatment มากกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษามาตรฐาน (ร้อยละ 75.4 เทียบกับ ร้อยละ 32.9, OR 6.27, 95%CI 4.03 - 9.74)

- ผลการศึกษาพบว่าผลการรักษาที่ดี (วัดโดย mRS 0-2) ในกลุ่มที่ได้รับการ endovascular treatment พบมากกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษามาตรฐาน (ร้อยละ 32.6 เทียบกับ ร้อยละ 19.1, OR 2.05, 95%CI 1.36 - 2.71) โดยไม่มีความแตกต่างในอัตราการเสียชีวิตและการเกิดเลือดออกในสมองที่ทำให้มีอาการแย่ลง

- ในส่วนของภาวะแทรกซ้อน พบ new ischemic stroke ใน different vascular territory ภายใน 90 วันในกลุ่มที่ได้รับการ endovascular บ่อยกว่า (ร้อยละ 5.6 เมื่อเทียบกับร้อยละ 0.4 ในกลุ่มที่ได้รับการรักษามาตรฐาน)

- ภาวะแทรกซ้อน procedure-related complications พบ distal embolization ร้อยละ 8.6 (20/233 คน), vessel dissections (4 คน) ร้อยละ 1.7 และ vessel perforation ในผู้ป่วย 2 ราย (ร้อยละ 0.9)

การศึกษา **Endovascular Treatment for Small Core and Anterior Circulation Proximal Occlusion with Emphasis on Minimizing CT to Recanalization Times (ESCAPE)**⁸ ศึกษาในผู้ป่วยโรค

หลอดเลือดสมองที่เกิดจากหลอดเลือดส่วนต้นและ anterior circulation อุดตันภายใน 12 ชั่วโมง ร่วมกับมี small infarct core (ASPECTS 6-10 แต้ม) และ CTA พบ moderate to good collateral circulation (filling of \geq 50% of middle cerebral artery pial arterial circulation) โดยเปรียบเทียบ endovascular treatment (165 คน, median age 71, median NIHSS 16, median ASPECTS 9) และกลุ่มควบคุม (150 คน, median age 70, median NIHSS 17, median ASPECTS 9) การศึกษานี้ยุติก่อนแผนเนื่องจากภาวะแทรกซ้อนพบประโยชน์ของ endovascular treatment ชัดเจน

- ผู้ป่วยส่วนใหญ่ในทั้งสองกลุ่ม (กลุ่ม endovascular treatment; ร้อยละ 72.7, median stroke onset to rt-PA 110 นาที และกลุ่มควบคุม; ร้อยละ 78.7, median stroke onset to rt-PA 125 นาที) ได้รับความเสียหายเล็กน้อยทางหลอดเลือดดำก่อน randomization

- ในกลุ่ม endovascular treatment ใช้ retrieval stent ร้อยละ 86.1 (โดยร้อยละ 77 ใช้ Solitaire stent) เป็นอุปกรณ์ลากลิ่มเลือด ระยะเวลาจากอาการถึง first reperfusion เฉลี่ย 241 นาที ระยะเวลาจากเริ่ม CT ถึง first reperfusion 84 นาที และระยะเวลาจาก groin puncture ถึง first reperfusion 30 นาที ซึ่งเป็นระยะเวลาที่เร็วมากเมื่อเทียบกับการศึกษาที่ผ่านมา (โดยในผู้ป่วยจำนวนหนึ่งได้รับ groin puncture ขณะที่ได้รับ iv alteplase ยังไม่หมดและเปิดหลอดเลือดได้สำเร็จก่อน alteplase หมด)

- อัตราการเปิดหลอดเลือดและเกิด successful reperfusion (วัดโดย Thrombolysis in Cerebral Infarction (TICI) score of 2b หรือ 3 หรือพบ complete filling of the expected vascular territory) พบในผู้ป่วย ร้อยละ 72.4 ใน endovascular group และร้อยละ 31 ในกลุ่มควบคุม

- ผลการรักษาที่ดี ที่ 90 วัน (วัดโดย mRS 0-2) ในกลุ่มที่ได้รับการ endovascular treatment พบมากกว่ากลุ่มควบคุม (ร้อยละ 53 เทียบกับ ร้อยละ 29.3, OR 1.8,

95%CI 1.4 - 2.4, p-value < 0.001) อัตราการเสียชีวิตในกลุ่ม endovascular treatment พบน้อยกว่ากลุ่มควบคุม (ร้อยละ 10.4 เทียบกับ ร้อยละ 19, OR 0.5, 95%CI 0.3 – 1.0, p-value = 0.04) และโดยไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในการเกิดเลือดออกในสมองที่ทำให้มีอาการแยลง (ร้อยละ 3.6 เทียบกับ ร้อยละ 2.7, OR 1.4, 95%CI 0.4 – 4.7, p-value = 0.75)

-ภาวะแทรกซ้อน procedure-related complications พบในผู้ป่วย 18 ราย โดย 4 รายเป็น serious complications (hematoma at access site 3 ราย และ perforation of middle cerebral artery 1 ราย)

การศึกษา **Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits- Intra-Arterial (EXTEND-IA)⁹** ศึกษาในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่มี internal carotid artery หรือ middle cerebral artery อุดตันและได้รับยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำภายใน 4.5 ชั่วโมง ร่วมกับตรวจพบลักษณะดังต่อไปนี้จากการตรวจ CT perfusion : พบ ischemic penumbra และมี infarct core ขนาดน้อยกว่า 70 มิลลิลิตร เปรียบเทียบผลการรักษาโดย endovascular thrombectomy ด้วย Solitaire stent retriever (35 คน, median age 68.6, median NIHSS 17, median stroke onset to hospital arrival 78 นาที) กับกลุ่มควบคุม (35 คน, median age 70.2, median NIHSS 13, median stroke onset to hospital arrival 80 นาที) วัดผล reperfusion ที่ 24 ชั่วโมงและ early neurological improvement (NIHSS ลดลง ≥ 8 แต้ม) การศึกษานี้ยุติก่อนแผนเนื่องจากวิเคราะห์พบประโยชน์ของ endovascular treatment ชัดเจน

- ในกลุ่ม endovascular treatment ระยะเวลาที่เริ่ม endovascular treatment ประมาณ 210 นาทีจากเริ่มมีอาการ ผู้ป่วยจะได้รับการทำ endovascular treatment พร้อมกับการได้รับยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ โดยไม่ต้องรอดูผลของการให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ โดยอัตรา successful revascularization หลังสิ้นสุดการทำหัตถการพบร้อยละ 86 (วัดจาก restoration of flow มากกว่าร้อยละ 50 ของ stroke-affected territory)

- จากการตรวจ CT perfusion ก่อนได้รับ endovascular treatment พบ ปริมาตร infarct core ในกลุ่มที่ได้รับ endovascular treatment ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม (18.9 มิลลิลิตร เทียบกับ 19.6 มิลลิลิตร) และขนาด penumbra ไม่แตกต่างกัน (105 มิลลิลิตร เทียบกับ 116 มิลลิลิตร) (โดยการศึกษาตัดผู้ป่วยออกร้อยละ 25 เนื่องจากผล CT perfusion ไม่เข้าตามเกณฑ์ที่ได้ตั้งไว้)

- พบสัดส่วนของสมองขาดเลือดที่ reperfusion ที่ 24 ชั่วโมงพบในกลุ่มที่ได้รับ endovascular treatment มากกว่ากลุ่มควบคุม (ร้อยละ 100 เทียบกับร้อยละ 37, p-value < 0.001)

- early neurological improvement พบในกลุ่ม endovascular treatment มากกว่ากลุ่มควบคุม (ร้อยละ 80 เทียบกับ ร้อยละ 37, p-value =0.002) และผลการรักษาที่ดี (วัดโดย mRS 0-2) ที่ 90 วันก็พบมากกว่าในกลุ่ม endovascular treatment (ร้อยละ 71 เทียบกับ ร้อยละ 40, p-value =0.01) โดยไม่พบความแตกต่างในอัตราการเสียชีวิตและเลือดออกในสมองที่ทำให้มีอาการแยลง

การศึกษา **Randomized Trial of Revascularization with Solitaire FR Device versus Best Medical Therapy in the Treatment of Acute Stroke Due to Anterior Circulation Large Vessel Occlusion Presenting within Eight Hours of Symptom Onset (REVASCAT)¹⁰** ศึกษาในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่สามารถได้รับการรักษาภายใน 8 ชั่วโมงหลังเกิดอาการ อายุ 18-85 ปี มี proximal anterior circulation อุดตัน และมี NIHSS ≥ 6 แต้ม โดย exclude ผู้ป่วยที่พบลักษณะรอยโรคสมองตายขนาดใหญ่ (วัดโดย ASPECT น้อยกว่า 7 แต้มจากภาพ non-contrast CT หรือน้อยกว่า 6 แต้มจาก diffusion-weighted MRI) เปรียบเทียบผลการรักษาโดย endovascular thrombectomy ด้วย Solitaire stent retriever (103 คน, median age 65.7, median NIHSS 17, median ASPECTS 7.0, median stroke onset to randomization 223 นาที) กับกลุ่มควบคุม (103 คน, median age 67.2, median NIHSS 17, median ASPECTS 8.0, median stroke onset to randomization 226 นาที) วัดผล global disability score (โดย modified Rankin Scale) ที่ 90 วัน การศึกษานี้ยุติก่อนแผน

เนื่องจากการวิเคราะห์พบประโยชน์ของ endovascular treatment ชัดเจน

- ในกลุ่ม endovascular treatment ระยะเวลาที่เริ่ม endovascular treatment ประมาณ 269 นาทีจากเริ่มมีอาการ ผู้ป่วยได้รับยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ 70 คน (ร้อยละ 68) โดยเริ่มได้รับยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ 118 นาที จากเริ่มมีอาการ และ median time จากเริ่มมีอาการจน revascularization เท่ากับ 355 นาที

- ในกลุ่มควบคุม ผู้ป่วยได้รับยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ 80 คน (ร้อยละ 78) โดยเริ่มได้รับยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ 105 นาที จากเริ่มมีอาการ

ผลการศึกษาพบว่า ผลการรักษาที่ดี (วัดโดย mRS 0-2) ที่ 90 วันพบมากกว่าในกลุ่ม endovascular treatment (ร้อยละ 43.7 เทียบร้อยละ 28.2, OR 2.1 (95% CI 1.1-4.0) โดยไม่พบความแตกต่างในอัตราการเสียชีวิต (ร้อยละ 18.4 เทียบกับร้อยละ 15.5 ในกลุ่มควบคุม, $p=0.60$) และเลือดออกในสมองที่ทำให้มีอาการแย่ลง (ร้อยละ 1.9 ในทั้งสองกลุ่ม)

การศึกษา **Solitaire With the Intension For Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment (SWIFT PRIME) trial**¹¹ ศึกษาในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่มี intracranial internal carotid artery หรือ middle cerebral artery ส่วน M1 อุดตันและไม่พบรอยโรคสมองตายขนาดใหญ่ (จากการตรวจ CT perfusion ที่พบลักษณะ small core of infarct และ large hypoperfused tissue) ได้รับหรือกำลังได้รับยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ และสามารถได้รับการรักษา endovascular treatment ภายใน 6 ชั่วโมงหลังเกิดอาการ เปรียบเทียบผลการรักษาโดย endovascular thrombectomy ด้วย stent retriever (98 คน, median age 65, median NIHSS 17, median ASPECTS 9.0, median stroke onset to start of intravenous t-PA 111 นาที) กับกลุ่มควบคุม (98 คน, median age 66.3, median NIHSS 17, median ASPECTS 9.0, median stroke onset to start of intravenous t-PA 117 นาที) วัดผล global disability score (โดย modified Rankin Scale) ที่ 90 วันการศึกษาขึ้นก่อนแผนเนื่องจากกรณีพบ

ประโยชน์ของ endovascular treatment ชัดเจน

- ในกลุ่ม endovascular treatment ระยะเวลาที่เริ่ม endovascular treatment ประมาณ 224 นาทีจากเริ่มมีอาการ ผู้ป่วยทุกรายได้รับยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ โดยอัตรา reperfusion หลังสิ้นสุดการทำหัตถการพบร้อยละ 88 (วัดจาก reperfusion อย่างน้อยร้อยละ 50 และ TICI 2b หรือ 3)

ผลการศึกษาพบว่า ผลการรักษาที่ดี (วัดโดย mRS 0-2) ที่ 90 วันพบมากกว่าในกลุ่ม endovascular treatment (ร้อยละ 60 เทียบร้อยละ 35, OR 1.7 (95% CI 1.23-2.33, p -value < 0.001) โดยไม่พบความแตกต่างในอัตราการเสียชีวิต (ร้อยละ 9 เทียบกับร้อยละ 12 ในกลุ่มควบคุม, $p=0.5$) และเลือดออกในสมองที่ทำให้มีอาการแย่ลง (ร้อยละ 0 เทียบกับร้อยละ 3 ในกลุ่มควบคุม, p -value=0.12)

ดังจะเห็นได้ว่าในผลการศึกษา MR CLEAN, ESCAPE, EXTEND-IA, REVASCAT และ SWIFT PRIME นั้นพบว่าในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่เกิดจาก internal carotid artery หรือ middle cerebral artery อุดตัน และที่มี infarct core เล็ก การรักษาด้วยการให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำร่วมกับ endovascular treatment (ด้วย stent retriever devices) มีประสิทธิภาพในการเปิดหลอดเลือดและทำให้ reperfusion ได้ดีกว่าการรักษามาตรฐานหรือการให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำอย่างเดียว รวมถึงผลการรักษาที่ 3 เดือนดีกว่า (ตารางที่ 1 และ 2) แต่การทำ endovascular treatment จำเป็นต้องทำอย่างรวดเร็ว ต้องมี multidisciplinary team มี neurointerventionists ที่พร้อมให้การรักษาทันที และการบริหารจัดการ ขบวนการหรือขั้นตอนการรักษาอย่างมีประสิทธิภาพ

ตารางที่ 1 Inclusion Criteria ของการศึกษาศึกษา

	MR CLEAN ⁷ (N=500)	ESCAPE ⁸ (N=315)	EXTEND-IA ⁹ (N=70)	REVASCAT ¹⁰ (N=206)	SWIFT PRIME ¹¹ (N=196)
ระยะเวลาจากเริ่มมีอาการถึงได้ รับการรักษา	ภายใน 6 ชั่วโมง	ภายใน 12 ชั่วโมง	ผู้ป่วยที่ได้รับการละลายลิ่มเลือด ทางหลอดเลือดดำภายใน 4.5 ชั่วโมง	ภายใน 8 ชั่วโมง	ผู้ป่วยที่ได้รับการละลายลิ่มเลือด ทางหลอดเลือดดำและสามารถ เริ่ม endovascular treatment ภายใน 6 ชั่วโมง
อายุผู้เข้าร่วมการศึกษา	อายุ ≥ 18 ปี	adults (no upper-age limit)	no age restriction	18-85 ปี	18-80 ปี ¹²
NIHSS	≥ 2 แต้ม	N/A	no clinical severity restriction	≥ 6 แต้ม	8-29 แต้ม ¹²
ตำแหน่งหลอดเลือดที่อุดตัน	Proximal, anterior circulation arteries (ICA, M1, M2, A1 or A2)	Proximal, anterior circulation arteries (ICA, M1, M2)	Proximal, anterior circulation arteries (ICA, M1, M2)	Proximal, anterior circulation arteries (ICA, M1, M2)	Proximal, anterior circulation arteries (ICA, M1, M2)
Imaging selection	-	CT, multiphase CTA: small infarct core, (ASPECTS 6-10), moderate to good collateral- ization	CT perfusion: infarct core <70 ml and salvageable brain tis- sue	CT: small infarct core (ASPECTS 7-10) or DWI-MRI (ASPECTS 6-10)	CT perfusion: small infarct core (<50 ml) and salvageable brain tissue
Devices in Endovascular arm	Retrievable stent ร้อยละ 89	Retrievable stent ร้อยละ 86	Solitaire stent retriever ร้อยละ 100	Solitaire stent retriever ร้อยละ 100	Solitaire stent retriever ร้อยละ 100

ตารางที่ 2 ผลการรักษาด้วย Combination of endovascular treatment and intravenous tPA

	MR CLEAN ⁷ (N=500)		ESCAPE ⁸ (N=315)		EXTEND-IA ⁹ (N=70)		REVASCAT ¹⁰ (N=206)		SWIFT PRIME ¹¹ (N=196)	
	Control (N=267)	IAT* (N=233)	Control (N=150)	IAT* (N=165)	Control (N=35)	IAT* (N=35)	Control (N=103)	IAT* (N=103)	Control (N=98)	IAT* (N=98)
Median NIHSS (range)	18 (14-21)	17(14-22)	17(12-20)	16(13-20)	13(9-19)	17(13-20)	17(12-19)	17(14-20)	17(13-19)	17(13-20)
Intravenous tPA (%)	91%	87%	79%	73%	100%	100%	78%	68%	100%	100%
median time from stroke onset to iv tPA (minutes)	87	85	125	110	145	127	105	118	117	111
median time from stroke onset to groin puncture (minutes)		260		185		210		269		224
Reperfusion rate; TICl 2B/3 (%)		59%		72%		86%		66%		88%
mRS 0-2 at 90 days (%)	19%	33%	29%	53%	40%	71%	28%	44%	36%	60%
symptomatic ICH (%)	6.4%	7.7%	2.7%	3.6%	6%	0	1.9%	1.9%	3%	0
mortality (%)	22%	21%	19%	10%	20%	9%	16%	18%	12%	9%
Device complications ¹³		Emboli 13		Perforation 1		Perforation1, Emboli 2		Perforation 5, Emboli 5		Subarachnoid hemorrhage 4

(*IAT=intraarterial treatment (endovascular treatment))

ข้อจำกัดในการนำ *Endovascular treatments* มาประยุกต์ใช้ในประเทศไทย

1. ปัจจุบันในประเทศไทยโรงพยาบาลที่มีศักยภาพ ในการให้การรักษาด้วย *endovascular treatments* ได้ตลอด 24 ชั่วโมง มีจำนวนน้อยและส่วนใหญ่อยู่ในกรุงเทพมหานคร หรือโรงเรียนแพทย์ระดับมหาวิทยาลัย ดังนั้นการประยุกต์ใช้จึงอาจกระจุกตัวอยู่ในบางพื้นที่

2. จำนวนประสาทแพทย์ที่เชี่ยวชาญโรคหลอดเลือดสมอง และ *neurointerventionists* (ซึ่งอาจเป็นรังสีแพทย์ ประสาทแพทย์ ประสาทศัลยแพทย์ที่ผ่านการฝึกฝนและมีความชำนาญในการทำ *endovascular treatments*) มีจำนวนน้อยเมื่อเทียบกับผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองจำนวนมากและมีแนวโน้มที่จะเพิ่มขึ้นในอนาคต นอกจากนี้ยังรวมถึงบุคลากรทางการแพทย์อื่นๆที่มีจำนวนจำกัด เช่น พยาบาล ที่มีความรู้และความสามารถช่วยแพทย์ในห้อง *catheterization laboratory* จึงจำเป็นต้องมีการเพิ่มการฝึกแพทย์เฉพาะทางและบุคลากรทางการแพทย์ดังกล่าว ให้ทันกับความต้องการที่เพิ่มขึ้น

3. ค่า *stent retriever devices* มีราคาแพงมาก ทำให้ผู้ป่วยหลายรายที่น่าจะได้รับประโยชน์จากการรักษาเสียโอกาสที่จะได้รับการรักษาดังกล่าว

4. จากข้อมูลการศึกษาที่พบประโยชน์จากการให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ ร่วมกับ *endovascular treatment* นั้น ถึงแม้ว่าใน *inclusion criteria* ของการศึกษานั้นจะรวบรวมผู้ป่วยที่มีอาการภายใน 6-12 ชั่วโมง แต่จากรายละเอียดข้อมูลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยได้รับการรักษาที่รวดเร็วมก เช่น ระยะเวลาจากเริ่มมีอาการจนได้รับยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ 85-145 นาที แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยต้องมาถึงโรงพยาบาล ภายใน 1-2 ชั่วโมงหลังมีอาการ เนื่องจากเมื่อผู้ป่วยมาถึงจำเป็นต้องได้รับการตรวจประเมินจากแพทย์ส่งตรวจ lab และ CT brain เบื้องต้นเพื่อนำข้อมูลทั้งหมดมาพิจารณาว่าควรให้การรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดหรือไม่ (ซึ่งปกติจะใช้เวลาประมาณ 30-60 นาที แล้วแต่ประสิทธิภาพในขบวนการ 'stroke fast track' ของแต่ละโรงพยาบาล) ซึ่งเวชปฏิบัติที่ผู้ป่วยที่มีอาการเข้าได้ *acute large middle cerebral artery infarct* มีประมาณ

ร้อยละ 13 จากผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันระยะเฉียบพลันทั้งหมด¹⁴ และมีเพียงร้อยละ 15 ของผู้ป่วยที่มี *acute large middle cerebral artery infarct* ที่มาพบแพทย์ภายใน 2 ชั่วโมง ดังนั้นในการประยุกต์ใช้ *endovascular treatment* ร่วมกับการให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำให้ผู้ป่วยจำเป็นต้องเลือกผู้ป่วยให้เหมาะสมเพื่อให้ได้ผลการรักษาที่ดีตามต้องการ

เนื่องจากการรักษาด้วย *endovascular treatment* เป็นการรักษาที่ใหม่ที่เพิ่งได้รับการยอมรับถึงประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วย ดังนั้นในการจะนำไปใช้ในผู้ป่วยชาวไทยหรือคนไทยจำเป็นต้องมีการเก็บข้อมูลผลการรักษาเพื่อนำมาวิเคราะห์ว่าได้ผลดี และอัตราภาวะแทรกซ้อนต่ำ เทียบได้กับผลการศึกษาในผู้ป่วยชาวตะวันตกหรือไม่ เนื่องจากผู้ป่วยชาวเอเชียมีลักษณะบางอย่างที่แตกต่างจากผู้ป่วยชาวตะวันตก เช่น ในผู้ป่วยเอเชียพบความชุกของหลอดเลือดอกในสมองพบได้บ่อยกว่า หรือตำแหน่งของหลอดเลือดตีบพบในสมอง (*intracranial stenosis*) บ่อยกว่า ดังนั้นผลการรักษาดังกล่าวอาจได้ผลแตกต่างจากการศึกษาดังกล่าวข้างต้น

สรุปจากหลักฐานทางการแพทย์ปัจจุบันพบว่าผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่เกิดจากหลอดเลือด *proximal, anterior circulation* อุดตัน และมีรอยโรคสมองตายขนาดเล็ก มี *collateral circulation* ที่ดี การรักษาด้วย *endovascular treatment* โดยใช้ *stent retriever devices* ร่วมกับการให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ มีประโยชน์ช่วยลดความพิการ และอัตราการตายในผู้ป่วยได้เมื่อเทียบกับการรักษามาตรฐาน

เอกสารอ้างอิง

1. Saqqur M, Uchino K, Demchuk AM, et al. Sited of arterial occlusion identified by transcranial Doppler predicts the response to intravenous thrombolysis for stroke. *Stroke* 2007;38:948-954.
2. Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med* 2013; 368: 893-903.
3. Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, et al. Endovascular treatment for acute ischemic stroke.

- N Engl J Med 2013; 368: 904-913.
4. Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, et al. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med* 2013; 368: 914-923.
 5. Khatri P, Yeatts SD, Mazighi M, et al. Time to angiographic reperfusion and clinical outcome after acute ischemic stroke: an analysis of data from the interventional management of stroke (IMS III) phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014; 13: 567-574.
 6. Gomis M, Davalos A. Recanalization and reperfusion therapies of acute ischemic stroke: what have we learned, what are the major research questions, and where are we headed? *Front Neurol* 2014; 5: 1-12.
 7. Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372:11-20.
 8. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372: 1019-1030.
 9. Campbell BCV, Mitchell PJ, Kleinig TJ, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med* 2015; 372: 1009-1018.
 10. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015 April 17. [Epub ahead of print] PMID: 25882510
 11. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, et al. Stent-Retriever Thrombectomy after intravenous t-PA vs t-PA alone in Stroke. *N Engl J Med* 2015 April 17. [Epub ahead of print] PMID:25882376
 12. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, et al. SolitaireTM with the intention for thrombectomy as primary endovascular treatment for acute ischemic stroke (SWIFT PRIME) trial: protocol for a randomized, controlled, multicenter study comparing the Solitaire revascularization device with IV tPA with IV tPA alone in acute ischemic stroke. *Int J Stroke* 2015;10:439-448.
 13. Grotta JC, Hacke W. Stroke neurologist's perspective on the new endovascular trials. *Stroke* 2015; 46: 1447-1452.
 14. Dharmasaroja PA, Muengtaweepongsa S, Pattaraarchachai J. Clinical course, prognostic factors and long-term outcomes of malignant middle cerebral artery infarction patients in the modern era. *Neurol India* 2015 (in press)

บทคัดย่อ

ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่เกิดจากหลอดเลือดมีดเดิลซีรีบรอลหรืออินเทอร์นอลแครอติดอูตตันมีผลการรักษาที่ไม่ดีและอัตราการเสียชีวิตสูง ถึงแม้ว่าปัจจุบันการให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำจะเป็นวิธีรักษาที่แนะนำในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองระยะเฉียบพลันที่มาพบแพทย์ภายใน 4.5 ชั่วโมง แต่ผลการรักษาในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่มีอาการรุนแรงยังให้ผลการรักษาไม่ดีเท่าที่ควร การศึกษาปัจจุบันพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยการให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำร่วมกับการรักษาด้วยการใส่สายสวนโดยใช้สแตนท์รีทรีเวอร์มีผลการรักษาที่ดีกว่าและอัตราการเสียชีวิตต่ำกว่าการรักษามาตรฐานปัจจุบัน แต่อย่างไรก็ตามผู้ป่วยในการศึกษาดังกล่าวถูกเลือกเข้าการศึกษาอย่างระมัดระวัง ด้วยการใช้ออกซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง เอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองหลอดเลือด หรือเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองเพอร์ฟิวชันในการช่วยเลือกผู้ป่วยที่เหมาะสม พบว่าผู้ป่วยที่มีลักษณะรอยโรคสมองตายขนาดเล็ก มีรอยโรคสมองขาดเลือดเหลืออยู่ มีหลอดเลือดมีดเดิลซีรีบรอลหรืออินเทอร์นอลแครอติดอูตตัน การรักษาด้วยการให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำร่วมกับการรักษาด้วยการใส่สายสวนมีผลการรักษาที่ดีกว่าการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำอย่างเดียว

คำสำคัญ: การเปิดหลอดเลือดโดยใส่สายสวน, ยาละลายลิ่มเลือด, โรคหลอดเลือดสมอง