เล่าเรื่อง Stroke News

นพ. ธีรภาพ กิจจาวิจิตร
โรงพยาบาลพญาไท 1
อาจารย์พิเศษ ศูนย์โรคหลอดเลือดสมอง
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

Thrombolysis before Thrombectomy — To Be or DIRECT-MT?

Endovascular thrombectomy with or without intravenous alteplase in acute stroke

คำถามว่าการรักษา acute ischemic stroke กรณีที่มีหลอดเลือดสมองใหญ่อุดตัน (large vessel occlusion LVO) กรณีมาภายใน 4.5 ชั่วโมง จะสามารถทำการรักษาสวนหลอดเลือด mechanical thrombectomy (MT) เลย เหมือนการทำ primary PCI ในผู้ป่วย ST-elevation acute coronary syndrome ได้หรือไม่ การศึกษา Direct MT ซึ่งตีพิมพ์ลงใน NEJM เดือน พฤกษาคม 2020 มีคำตอบ

การรักษาสวนหลอดเลือด mechanical thrombectomy (MT) เป็นการรักษามาตรฐานในผู้ป่วยที่มีหลอดเลือดสมองใหญ่อุดตัน (LVO) อนึ่ง การให้ยาละลายลิ่มเลือด (Alteplase (tPA)) ในช่วง 4.5 ชั่วโมงแรก ยังเป็นมาตรฐานในการรักษาในช่วง 4.5 ชั่วโมงแรก ซึ่งผลของ tPA ทำให้สามารถเปิดหลอดเลือด และสลายลิ่มเลือดที่ไปอุดหลอดเลือดส่วนปลาย แต่การให้ tPA มีข้อจำกัดในการเปิดหลอดเลือดขนาดใหญ่ และมีโอกาสที่จะเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการมีเลือดออก การศึกษานี้จึงเปรียบเทียบการสวนหลอดเลือด (MT) อย่างเดียว เทียบกับการให้ยาละลายลิ่มเลือดก่อนตามด้วยการสวนหลอดเลือด (combined tPA + MT)

ประชากรศึกษา (Patient) ผู้ป่วย 656 รายที่เข้าเกณฑ์ อายุ 18 ปี ขึ้นไป วินิจฉัย acute ischemic stroke โดยมี NIHSS >= 2 ภายใน 4.5 hr ที่มี ICA. MCA M1, M2 occlusion จากการทำ CTA โดยที่ ASPECTS score สูง มีเกณฑ์การคัดออก ได้แก่ มีภาวะทุพพลภาพเดิมอยู่ก่อนแล้ว (MRS > 2) หรือมีข้อห้ามของการให้ tPA ทำการศึกษาช่วง 2/2018-7/2019 ใน 41 โรงพยาบาลศูนย์ประเทศจีนที่มีประสบการณ์การทำ MT อย่างน้อย 30 เคส ต่อปี โดยการสุ่มแบ่งกลุ่มให้คละกันพอดี (1:1)

ตัวแปรที่ทำการศึกษา (Intervention) ทำ ให้การรักษาโดย MT (alone) 327 ราย มี Door to groin puncture เฉลี่ย 84 นาที ใช้ stent retrievers เป็นหลัก (95%) แต่อาจมี aspiration ตาม หรือ IA thrombolytic เพิ่มในบางราย

ตัวแปรเปรียบเทียบ (Comparator) ให้การรักษาโดย tPA 329 ราย แล้วตามด้วยการทำ MT ซึ่งเป็นการรักษามาตรฐานในปัจจุบัน โดยมี Door to tPA เฉลี่ย 59 นาที และ Door to groin puncture 85.5 นาที

ผลการศึกษา (Outcome) ผลลัพธ์หลัก (primary outcome) วิเคราะห์ตาม per protocol ซึ่งมี loss follow up กลุ่มละ 1 คน วัดประเมิน mRS (modified Rankin Scale) โดย adjust ร่วมกับ age, baseline NIHSS, mRS ก่อนเกิด stroke, cerebral collateral blood flow และ time from stroke onset to randomization ได้ค่า adjusted odds ratio 1.07 (95%), 0.81–1.43 P=0.02 ผลคือ MT (alone) non inferiority และ ผลลัพธ์รอง (secondary outcome) แบ่งออกเป็น 3 ประเด็น ได้แก่

– clinical outcome เปรียบเทียบ median mRS ที่ 90 วัน NIHSS ที่ 24 ชั่วโมง และวันที่ 5–7 และ Barthel Index ที่ระดับ 95–100 คะแนน โดยทั้งหมดนี้ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

– imaging outcome เปรียบเทียบความสำเร็จของการเปิดหลอดเลือดก่อนการทำ MT พบว่ากลุ่มที่ไม่ได้ให้ tPA ด้อยกว่า (MT alone 8(2.4%) เทียบกับ tPA+MT 23(7%) OR 0.33(014–0.74)) แต่การเปิดหลอดเลือดสำเร็จ (eTICI 2b,2c,3) อัตราการเปิดหลอดเลือดสำเร็จที่ 24 และ 72 ชั่วโมง ปริมาตรของเนื้อสมองขาดเลือดไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

– safety outcome เปรียบเทียบ mortality ที่ 90 วัน asym/symptomatic ICH serious adverse events และ procedural complications ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

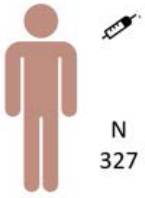
อภิปรายผลการศึกษา (discussion)

การศึกษาเป็น prospective, randomized, open-label trial with blinded ทำโดย multi-center จากการออกแบบการศึกษาเหมาะสมที่จะนำมาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของการรักษา โดยเป็นการเปรียบเทียบแบบ non-inferiority แต่การศึกษานี้กำหนด non-inferiority margin ค่อนข้างกว้าง ซึ่งสำหรับภาวะ emergency condition ควรมี margin อีกประเด็นหนึ่งคือ การที่ผู้ป่วยได้ tPA และต่อด้วยการทำ MT เลยโดย tPA ยังไม่หมดถึง 86.5% ปัญหาตรงนี้อาจจะบดบังประสิทธิภาพของ tPA

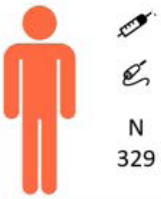
ผลการศึกษา primary outcome วัด mRS ที่ 90 วัน ผลเทียบ MT กับ tPA + MT (adjusted OR 1.07 95%CI 0.81–1.4 P=0.04 for non-inferiority) ประเมินโดยการตรวจและสัมภาษณ์ทางโทรศัพท์แล้วเอาข้อมูลที่ได้จากแบบประเมินมาตรวจสอบโดยผู้ทำการศึกษา mRS ที่ได้จะมา adjust กับ factor อื่นๆดังที่กล่าวไปแล้ว ใช้การ shift analysis ระหว่าง mRS ไม่ได้วัดจาก favorable/functional independence (mRS 0–2) โดยร้อยละของประชากรถ้าวัดจาก mRS 0–2 กลุ่มที่ทำ MT (alone) จะอยู่ที่ 36.5% กลุ่ม tPA + MT จะอยู่ที่ 36.8% แต่ถ้าเทียบกับการศึกษาอื่นๆ เช่น control arm ของ EXTEND-IA TNK (tPA + MT) ได้ mRS 0–2 อยู่ที่ 50% และกลุ่มที่ได้ tenecteplase อยู่ที่ 64% ส่วน secondary outcome successful ของ reperfusion กลุ่มให้ยา tPA ดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อัตราสำเร็จของการเปิดหลอดเลือดหลังทำ intervention ที่ 24 และ 72 ชั่วโมง น้อยกว่าแต่ยังไม่ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การนำมาประยุกต์ใช้ (Application) แม้ว่าการสวนหลอดเลือด (MT) เป็นการรักษามาตรฐานในผู้ป่วยที่มีหลอดเลือดสมองใหญ่อุดตัน (LVO) และถ้าสามารถทำพร้อมกับการให้ยาละลายลิ่มเลือด tPA น่าจะเป็นผลดี แต่ในทางปฏิบัตินั้นด้วยสถานพยาบาลที่ยังไม่สามารถทำ MT ได้ ยังต้องมีการส่งต่อ การรอตรวจทางรังสีวินิจฉัย การให้ tPA ก่อนทำ MT น่าจะมีประโยชน์มากกว่าในกรณีที่ยังไม่สามารถทำ MT ได้เลยในทันที

Direct MT NEJM 2020 **Chinese** **Non-inf trial** **Multi-center/prospective**	**P – ischemic stroke in 4.5 hr** (18+,NIHSS>=2,ICA/MCA M1-2) **I – MT** (stent retrievers) **C – tPA + MT** (standard dose rtpa based on guideline AHA/ASA 2015 **O – mRS 90d adjOR 1.07 (0.81-1.4) non-inferiority**



	MT	rtPA+MT
Age	69 (61-76)	69 (61-76)
NIHSS	17 (12-21)	17 (14-22)
ICA	112/320	114/326
M1,M2	161,42	178,33



outcome	MT VS rtpa+MT	result
Median mRS 90d	1.07 (0.81-1.40)	Non-inferiority
mRS 0 to 2	0.97 (0.68-1.37)	Non-significant
Recanalization at 24-72 hr	0.71 (0.42-1.20)	Lower percentage

Conclusion - within 20% of confidence, Chinese patients with LVO in 4.5 hrs, MT alone was noninferior to rtPA+MT regard to functional outcome