

# เล่าเรื่อง Stroke News

นพ.ชัชชนนท์ กัมทรทิพย์

แพทย์ประจำบ้านต่อยอดสาขาโรคหลอดเลือดสมอง  
ศูนย์ความเป็นเลิศด้านหลอดเลือดสมอง  
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

Intracranial atherosclerotic disease (ICAD) เป็นสาเหตุของ ischemic stroke ที่พบบ่อยในกลุ่มประเทศแถบเอเชีย นอกจากนี้ยังส่งผลให้เกิด recurrent episode ของ ischemic symptom ได้บ่อยสูงถึง 12-50% ต่อปี ดังนั้นการป้องกันการเกิดซ้ำจึงมีความสำคัญ

จากแนวทางปฏิบัติของ American Heart association/ American Stroke association ในปี 2021.<sup>1</sup> ได้แนะนำให้ใช้ aspirin 325 mg/day เพื่อป้องกันการเกิด transient ischemic attack (TIA) และ/หรือ ischemic stroke และลดอัตราการเสียชีวิต ในกรณีที่พบการตีบ 50-99% ใน major intracranial artery (COR I, LOE B) หากพบระดับความตีบที่รุนแรงมากยิ่งขึ้น โดยพบการตีบ 70-99% ใน major intracranial artery สามารถเพิ่ม clopidogrel 75 mg/day เป็นเวลา 90 วัน เพื่อช่วยลดการเกิด TIA และ/หรือ ischemic stroke ได้ (COR 2a, LOE B) โดยมีที่มาจากการศึกษาหลักคือ Stenting versus Aggressive Medical Therapy for Intracranial Arterial Stenosis (SAMMPRIS).<sup>2</sup> ลงตีพิมพ์ใน New England Journal of Medicine ในปี 2011 โดยการศึกษาทำในกลุ่มผู้ป่วย ischemic stroke และ/หรือ TIA ที่เกิดจาก ICAD โดยพบการตีบ 70-99% โดยแบ่งกลุ่มผู้ป่วยโดยการสุ่มออกเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่กลุ่มที่ได้รับการทำ percutaneous transluminal angioplasty with stent (PTAS) โดยใช้ Wingspan stent system ร่วมกับ Aggressive medical therapy (AMT) เทียบกับกลุ่มที่ได้รับ aggressive medical therapy เพียงอย่างเดียว ซึ่งในกลุ่ม aggressive medical therapy ได้รับยาต้านเกล็ดเลือดสองตัว ได้แก่ aspirin 325 mg ต่อวัน ร่วมกับ clopidogrel 75 mg ต่อวัน และให้ Dual antiplatelet therapy (DAPT) เป็นระยะเวลา 90 วัน การศึกษานี้ได้สิ้นสุดก่อนกำหนด โดยผลลัพธ์ (primary outcome) ได้แก่ ภาวะ stroke และการเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือด (vascular death) ในช่วง 30 วัน พบว่า ในกลุ่ม PTAS มีอุบัติการณ์เกิดผลลัพธ์ 14.7% เมื่อเทียบกับกลุ่ม AMT 5.8% (P=0.002) ทำให้การรักษากลุ่มคนไข้ ICAD ในปัจจุบันยังคงยึดการรักษาโดยใช้ยาเป็นหลัก หากมีการเกิดเป็นซ้ำ (recurrent ischemic stroke) ในตำแหน่งรอยโรคเดิม และสามารถควบคุมปัจจัยเสี่ยงทั้งหมดได้แล้ว สามารถพิจารณาทำ angioplasty with stent ได้ (COR 2b, LOE C)

จากการศึกษา SAMMPRIS ที่ประสบความสำเร็จในการแสดงถึงประสิทธิภาพของ wingspan stent system นำไปสู่การวิเคราะห์ที่หลากหลาย ถึงแนวทางในการคัดเลือกผู้ป่วย ระยะเวลา กลไกที่ทำให้เกิด ischemic stroke รวมไปถึงลักษณะรอยโรคในหลอดเลือด ทั้งนี้

ในปี 2022 ได้มีการศึกษา Randomized control trial ขนาดใหญ่จากประเทศจีน Effect of stenting Plus Medical Therapy vs Medical Therapy Alone on Risk of Stroke and Death in Patients with Symptomatic Intracranial Stenosis (*The CASSISS Randomized Clinical Trial*).<sup>3</sup> ลงตีพิมพ์ในวารสาร JAMA ได้มีการตั้งเกณฑ์คัดเลือกผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา และอาศัยข้อผิดพลาดจากการศึกษาก่อน โดยคัดเลือกผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น TIA หรือ ischemic stroke ต้องมี modified Rankin scale 0-2 อยู่ในช่วง 3 สัปดาห์ หลังจากเกิดเหตุ และมี major intracranial artery stenosis 70-99% และกลไกการเกิด ischemic event นั้นต้องเกิดจาก A to A embolism และ/หรือ Hemodynamic compromised และคัดผู้ป่วยในกลุ่ม perforator disease ออกทั้งหมด กลุ่มคนไข้ได้รับการสุ่มโดยได้รับการรักษาโดยใช้ PTAS ยังเป็น Wingspan stent system เหมือนกับการศึกษาก่อน ร่วมกับ AMT แต่มีความแตกต่างเล็กน้อย โดย CASSISS ใช้ aspirin 100 mg ต่อวัน ร่วมกับ clopidogrel 75 mg ต่อวัน ให้ DAPT เป็นระยะเวลา 90 วัน และไม่อนุญาตให้โหลด antiplatelet ก่อนทำหัตถการ และการควบคุมปัจจัยเสี่ยงอื่น โดยอ้างอิงจากแนวทางปฏิบัติโรคหลอดเลือดสมองตีบ AHA/ASA 2014 เทียบกับ AMT อย่างเดียว มี composite primary outcome คือ stroke ภายใน 30 วันแรก เสียชีวิตภายใน 30 วันแรก และ stroke ใน vascular territory เดิมที่เกิด ischemic event ในช่วง 30 วันถึง 1 ปี

การศึกษารวบรวมคนไข้ทั้งหมด 358 คน แบ่งออกเป็นสองกลุ่ม 176 คนในกลุ่ม PTAS และ 182 คนในกลุ่ม AMT อายุเฉลี่ย 56.7 ปี ในกลุ่ม PTAS และ 55.9 ปีในกลุ่ม AMT เพศชาย 72.7% ในกลุ่ม PTAS และ 74.2% ในกลุ่ม AMT ประชากรจีนอื่น 97.7% และ 98.4% ในกลุ่ม PTAS และ AMT ตามลำดับ ischemic event แบ่งเป็น TIA 49.4% และ 42.3% ใน PTAS และ AMT และ Ischemic stroke 50.6% ในกลุ่ม PTAS (A to A embolism 64%, Hemodynamic 20.2% และ mixed mechanism 15.7%) และ 57.7% ในกลุ่ม AMT (A to A embolism 55.2%, Hemodynamic 21.0% และ mixed mechanism 23.8%) มีตำแหน่ง

รอยโรคที่ Middle cerebral artery M1 36.9% basilar artery 28.4% intracranial vertebral artery 26.1% และ intracranial internal carotid artery 8.5% ในกลุ่ม PTAS และ Middle cerebral artery M1 43.4% basilar artery 28.6% intracranial vertebral artery 18.7% และ intracranial internal carotid artery 9.3% ในกลุ่ม AMT ระยะเวลานับตั้งแต่มีอาการจนถึงการสุ่มคัดเลือก 34.5 วัน ในกลุ่ม PTAS และ 36 วันในกลุ่ม AMT ค่าเฉลี่ยของความรุนแรงในการตีบ 78.5% ในกลุ่ม PTAS และ 76.6% ในกลุ่ม AMT โดยรวมไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติทั้งสองกลุ่ม

ผลรวมของผลลัพธ์ (Composite primary outcome) ได้แก่ stroke ภายในระยะ 30 วัน อัตราการเสียชีวิตที่ 30 วัน และ ischemic stroke ใน vascular territory ที่มีรอยโรคเดิม ที่ระยะเวลา 30 วันถึง 1 ปี พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยยะทางสถิติทั้งสองกลุ่ม 8% ในกลุ่ม PTAS และ 7.2% ในกลุ่ม AMT Hazard ratio (HR) 1.1 95% confidence interval (95%CI) 0.52 – 2.35 หากมาดูผลลัพธ์ในช่วง 30 วันแรก ได้แก่ Stroke และ อัตราการเสียชีวิต พบว่า เกิดทั้งหมด 5.1% และ 2.2% ใน PTAS และ AMT ตามลำดับ ส่วนการเกิดซ้ำของ ischemic stroke ในตำแหน่งรอยโรคเดิม ที่ 30 วันถึง 1 ปี เกิด 2.8% และ 5.0% ใน PTAS และ AMT ตามลำดับ อัตราการเกิด recurrent stroke ในตำแหน่งโรคเดิม ที่ 2 ปี (9.9% ใน PTAS และ 9.0% ใน AMT) และ 3 ปี (11.3% ใน PTAS และ 11.2% ใน AMT) พบว่าไม่ได้แตกต่างกัน ในส่วนของการเกิดภาวะแทรกซ้อน พบว่าในกลุ่ม PTAS 2.8% เกิด disabling stroke 2.1% เกิด symptomatic intracranial hemorrhage 1.1% เสียชีวิตจาก stroke ที่ 30 วัน ส่วนในกลุ่ม AMT 1.1% เกิด disabling stroke ใน 30 วัน จากข้อมูลการศึกษา CASSISS ได้นำเอาจุดตัดจากการศึกษา intracranial stent ก่อนหน้ามาปรับใช้ ทั้งในแง่ระยะเวลาหลังเกิด ischemic event และกลไกที่ทำให้เกิด stroke แต่อย่างไรก็ตามการรักษา ICAD ด้วย Wingspan stent system ก็ยังไม่สามารถแสดงให้เห็นถึงประโยชน์ที่เหนือกว่าการรักษาด้วย medical therapy ในปัจจุบัน

อย่างไรก็ตามจากการศึกษา SAMMPRIS พบว่า มีผลแทรกซ้อนจากการทำหัตถการสูงถึง 14.7%

เป็นเหตุทำให้การศึกษาถูกหยุดก่อนกำหนด แต่ในการศึกษา **CASSISS** ทางผู้วิจัยสามารถแก้ปัญหานี้ได้ดี สามารถลดผลแทรกซ้อนจากการทำหัตถการเหลือ 5.1% เท่านั้น แต่นั่นก็ยังไม่เพียงพอที่จะทำให้ Wingspan stent system ได้รับการยอมรับในการรักษา severe ICAD ได้อย่างที่หวังไว้ อย่างไรก็ตามหากตามไปดูผลการศึกษาช่วงพ้น 30 วันแรกไปแล้วไปจนถึง 1 ปี จะเห็นได้ว่า อัตราการเกิด recurrent stroke ในตำแหน่งเดิม 2.8% ในกลุ่ม PTAS เมื่อเทียบกับ 5.0% ในกลุ่ม AMT แต่ผลดังกล่าวเห็นได้ชัดเพียงแคปีแรกเท่านั้น เมื่อตามการศึกษาไปที่ 2 และ 3 ปี อัตราการเกิด recurrent stroke นั้นไม่ได้ต่างกัน ทั้งนี้การทำ angioplasty with stent อาจจะได้ประโยชน์ในกลุ่มที่มี recurrent stroke จุดเดิมซ้ำ ๆ และเกิดบ่อยโดยที่ระยะห่างกันไม่นานหรือไม่ อาจจะต้องรอการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

### สรุป

การรักษา TIA และ ischemic stroke จาก severe ICAD ที่มีการตีบ 70-99% ยังคงใช้การรักษาด้วย aggressive medical therapy เป็นหลัก ถึงแม้จะมีการคัดเลือกคนไข้ที่มีแนวโน้มจะได้ประโยชน์จากการ angioplasty with stent แล้วก็ตาม เนื่องจากยาในปัจจุบันสามารถช่วยลดอุบัติการณ์การเกิด cardiovascular event ได้ดีกว่าก่อน คงต้องดูการศึกษาต่อ ๆ ไปอีกว่า จะสามารถวิเคราะห์ข้อผิดพลาด เพื่อนำไปปรับใช้เพื่อทำให้ angioplasty with stent ในกลุ่มคนไข้ ICAD ได้ประโยชน์มากขึ้นหรือไม่ในอนาคต

### เอกสารอ้างอิง

1. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, Cockroft KM, Gutierrez J, Lombardi-Hill D, et al. 2021 Guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack; A guideline from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. Lippincott Williams and Wilkins; 2021. p.E364-467.

2. Chimowitz MI, Lynn MJ, Derdeyn CP, Turan TN, Fiorella D, Lane BF, et al. Stenting versus Aggressive Medical Therapy for Intracranial Arterial Stenosis. New England Journal of Medicine. 2011 Sep 15;365(11):993-1003.

3. Gao P, Wang T, Wang D, Liebeskind DS, Shi H, Li T, et al. Effect of Stenting Plus Medical Therapy vs Medical Therapy Alone on Risk of Stroke and Death in Patients With Symptomatic Intracranial Stenosis: The CASSISS Randomized Clinical Trial. JAMA. 2022 Aug 9;328(6):534-42.

ตารางที่ 1. Baseline Characteristic.

Characteristic	No. (%)	
	Percutaneous trans luminal angioplasty and stenting group (N = 176)	Medical therapy alone group (N = 182)
Age, mean (SD), y	56.7 (9.4)	55.9 (9.8)
Sex		
Male	128 (72.7)	135 (74.2)
Female	48 (27.3)	47 (25.8)
Ethnicity		
Han	172 (97.7)	179 (98.4)
Non-Han	4 (2.3)	3 (1.6)
Medical history		
Hypertension	117 (66.5)	125 (68.7)
Diabetes	57 (32.4)	44 (24.2)
Coronary artery disease	19 (10.8)	19 (10.4)
Lipid disorder	18 (10.2)	21 (11.5)
Peripheral artery disease	0 (0.0)	1 (0.5)
Receiving antiplatelet therapy prior to latest qualifying event	49 (27.8)	48 (26.4)
Receiving statin therapy prior to latest qualifying event	19 (10.8)	20 (11.0)
Alcohol history		
Former	25 (14.2)	22 (12.1)
Current	30 (17.0)	32 (17.6)
Smoking history		
Former	39 (22.2)	38 (20.9)
Current	41 (23.3)	50 (27.5)
Qualifying event		
TIA	87 (49.4)	77 (42.3)
Stroke	89 (50.6)	105 (57.7)
Artery to artery embolism	57 (64.0)	58 (55.2)
Hemodynamic compromise	18 (20.2)	22 (21.0)
Mixed mechanism	14 (15.7)	25 (23.8)
Time form latest ischemic stroke to randomization, median (IQR), d	34.5 (27.0-65.5)	36.0 (28.0-68.0)
TIA	33.0 (25.0-52.0)	33.0 (28.0-57.0)
Stroke	38.0 (27.0-75.0)	40.0 (29.0-72.0)
Symptomatic qualifying artery		
Middle cerebral artery (M1)	65 (36.9)	79 (43.4)
Basilar artery	50 (28.4)	52 (28.6)
Intracranial vertebral artery	46 (26.1)	34 (18.7)
Intracranial internal carotid artery	15 (8.5)	17 (9.3)
Stenosis of symptomatic qualifying artery		
% Stenosis, median (IQR)	78.5 (74.1-82.6)	76.6 (73.2-80.9)
Distribution, % stenosis		
70-79	105 (59.7)	130 (71.4)
80-89	65 (36.9)	46 (25.3)
90-99	6 (3.4)	6 (3.3)
NIHSS score, median (IQR)	0.0 (0.0-1.0)	0.0 (0.0-1.0)
mRS score, median (IQR)	0.0 (0.0-1.0)	0.0 (0.0-1.0)

ตัวย่อ: mRS, modified Rankin Scale; NIHSS, National Institutes of Health Stroke scale; TIA, transient ischemic attack.