

เล่าเรื่อง Stroke News

นพ.วสันต์ อัครธนะวัฒน์

ศูนย์ความเป็นเลิศทางการแพทย์ด้านโรคหลอดเลือดสมองแบบครบวงจร โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
สภากาชาดไทย

สวัสดีผู้อ่านทุกท่านครับ อย่างที่ทราบกันว่า ปัจจุบันการรักษาผ่านสายสวนหลอดเลือด (endovascular treatment) เป็นการรักษามาตรฐาน ในการรักษาโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่เกิดจากการอุดตันของหลอดเลือดแดงใหญ่ (large vessel occlusion)¹ แต่มีประเด็นสำคัญเรื่องหนึ่งที่เกิดขึ้นมากในช่วงนี้คือ การรักษาผ่านสายสวนหลอดเลือดในผู้ป่วยที่มีขนาดของเนื้อสมองตายขนาดใหญ่ (large core infarction) ซึ่งมี ASPECTS score 3-5 หรือ core volume ≥ 50 มล. จะได้ประโยชน์หรือไม่ รวมทั้งมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะแทรกซ้อนมากเพียงใด ผมจึงขอยกการศึกษาที่เป็น randomized controlled trial (RCT) ที่ได้ตีพิมพ์ออกมาแล้ว 3 การศึกษา คือ RESCUE-Japan LIMIT, SELECT2, ANGEL-ASPECT และงานวิจัยที่เป็น systemic review and meta-analysis มาสรุปให้ในส่วนที่สำคัญ ดังนี้

การศึกษา The Recovery by Endovascular Salvage for Cerebral Ultra-Acute Embolism-Japan Large Ischemic Core Trial (RESCUE-Japan LIMIT trial)² ซึ่งเป็น multicenter, open-label, randomized clinical trial ที่ทำการวิจัยจากโรงพยาบาลในประเทศญี่ปุ่นจำนวน 45 โรงพยาบาล ตีพิมพ์ในปี 2022 รวบรวมผู้ป่วยสมองขาดเลือดจำนวน 203 ราย ที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี ประเมิน modified Rankin Scale (mRS) ก่อนที่จะมีอาการของสมองขาดเลือดได้ 0-1 มีคะแนน NIHSS ≥ 6 และมี Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) 3-5 จากการตรวจ computed tomography (CT) หรือ diffusion-weighted magnetic resonance imaging (MRI) ร่วมกับมีการอุดตันของ internal carotid artery (ICA) หรือส่วนต้นของ middle cerebral artery (M1 segment) จากการตรวจ CTA หรือ MRA โดยผู้ป่วยจะได้รับการรักษาภายใน 6 ชั่วโมง เนื่องจากในช่วงของการวิจัยนี้ โรงพยาบาลส่วนใหญ่ในประเทศญี่ปุ่น ไม่ได้มีการใช้ perfusion imaging ดังนั้นหากรักษาในช่วง 6-24 ชั่วโมง ผู้ป่วยจึงจะต้องได้รับการตรวจ MRI แล้วไม่พบความผิดปกติใหม่ใน fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) จึงจะเข้าร่วมในงานวิจัยได้ ในรายที่สามารถให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ (intravenous tPA) ได้ จะให้ในขนาด 0.6 มก./กก. สุ่มแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่รับการรักษาผ่านสายสวนหลอดเลือดร่วมกับให้ยา (endovascular-therapy group) และกลุ่มที่รักษาด้วยยา (medical-care group) วัดผลลัพธ์หลักโดยใช้ modified Rankin Scale (mRS) 0-3 ที่ 90 วัน ส่วน safety

outcome วัดจากการเกิด symptomatic intracranial hemorrhage (sICH) ระดับ PH2 (ขนาดก้อนเลือดอย่างน้อย 30% ของบริเวณที่สมองขาดเลือด ร่วมกับมีการกดเบียดเนื้อสมอง) ที่อาการแย่ลงโดยมีการเพิ่มขึ้นของคะแนน NIHSS อย่างน้อย 4 คะแนน ในช่วงเวลา 48 ชั่วโมง ผลลัพธ์ด้านความปลอดภัยอื่น ๆ ได้แก่ การเกิดเลือดออกในสมอง (any intracranial hemorrhage) ภายใน 48 ชั่วโมง อัตราการตายภายใน 90 วัน อัตราการเกิดซ้ำใน 90 วัน และการผ่าตัด decompressive craniectomy ภายใน 7 วัน ผลการศึกษาพบว่า อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยคือ 76 ปี เป็นผู้หญิง 44.3% ค่ามัธยฐานของคะแนน NIHSS แรกรับคือ 22 และค่ามัธยฐานของ ASPECT score คือ 3 มีการอุดตันของหลอดเลือด ICA 47.3% การอุดตันของหลอดเลือด MCA ในส่วน M1 segment 70.9% และเป็นที่น่าสนใจว่ามี tandem lesion ถึงเกือบ 20% ในทั้งสองกลุ่ม ผลลัพธ์การรักษาพบว่า กลุ่มที่รักษาผ่านสายสวนหลอดเลือดร่วมกับให้ยา มีผลการรักษาที่ดีกว่าในกลุ่มที่รักษาด้วยยาเพียงอย่างเดียว อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยวัดจาก mRS 0-3 ที่ 90 วัน (31.0% vs. 12.7%, RR 2.43, 95% CI 1.35-4.37) โดยในกลุ่มที่รักษาผ่านสายสวนหลอดเลือดจะเกิดภาวะแทรกซ้อน sICH สูงกว่ากลุ่มที่รักษาด้วยยา (9% vs. 4.9%, RR 1.84, 95% CI 0.64-5.29) และภาวะเลือดออกในสมองสูงกว่ากลุ่มที่รักษาด้วยยา (58% vs. 31.4%, RR 1.84, 95% CI 1.33-2.58) แต่ก็ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งการศึกษาดังกล่าวก็แสดงให้เห็นว่า การรักษาโรคสมองขาดเลือดที่มีเนื้อสมองตายขนาดใหญ่ด้วยการรักษาผ่านสายสวนหลอดเลือด ให้ผลลัพธ์การรักษที่ดีกว่าการรักษาด้วยยาเพียงอย่างเดียว โดยมีเลือดออกในสมองมากกว่าแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ข้อสังเกตคือ งานวิจัยนี้รวบรวมข้อมูลเฉพาะในโรงพยาบาลประเทศญี่ปุ่น ขนาดของยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำที่ใช้มีขนาดต่ำกว่าที่ใช้ในประเทศไทย คือ 0.6 มก/กก. และการประเมินเนื้อสมองตายด้วยการใช้ ASPECTS เพียงอย่างเดียวซึ่งหากประเมินด้วย CT หรือ MRI ก็อาจจะให้ค่าที่แตกต่างกัน รวมทั้งอาจมีปัญหาเรื่อง interrater variability ซึ่งอาจแก้ไขได้ด้วยการใช้ automated software เข้ามาช่วย

การศึกษา Randomized Controlled Trial to Optimize Patient's Selection for Endovascular

Treatment in Acute Ischemic Stroke (SELECT2)³ เป็น phase 3, international, randomized, open-label clinical trial with adaptive enrichment design and blinded end-point assessment⁴. ที่เก็บข้อมูลวิจัยจาก 31 โรงพยาบาลในประเทศสหรัฐอเมริกา แคนาดา ยุโรป ออสเตรเลีย และนิวซีแลนด์ รวบรวมผู้ป่วยที่มีอายุ 18 ถึง 85 ปี ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคสมองขาดเลือดที่เกิดจากการอุดตันของหลอดเลือด ICA (cervical หรือ intracranial) หรือ M1 segment ของหลอดเลือด MCA ภายใน 24 ชั่วโมงหลังเกิดอาการ ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับการตรวจ non-contrast CT ร่วมกับ CT perfusion หรือ diffusion-weighted MRI โดยเนื้อสมองตายขนาดใหญ่จะพิจารณาจาก non-contrast CT ASPECT score 3-5 หรือ ischemic-core volume (relative cerebral blood flow < 30% จาก CT perfusion หรือ apparent diffusion coefficient value of less than $620 \times 10^{-6} \text{ mm}^2 \text{ per second}$ โดยใช้ RAPID automated software) ≥ 50 มล. ทำการสุ่มผู้ป่วยออกเป็นสองกลุ่มคือ กลุ่มที่รักษาผ่านสายสวนหลอดเลือดร่วมกับ การให้ยา (thrombectomy group) และกลุ่มที่รักษาด้วยยา (medical-cared group) วัดผลลัพธ์เป็น mRS ที่ 90 วัน และ functional independence (mRS 0-2 ที่ 90 วัน) ผลการวิจัยพบว่า มีผู้ป่วยเข้าร่วมวิจัยจำนวน 352 คน แบ่งเป็น thrombectomy group จำนวน 178 คน medical-cared group จำนวน 174 คน อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยคือ 66.5 ปี ค่ามัธยฐานของคะแนน NIHSS แรกรับคือ 19 ระยะเวลามัธยฐานตั้งแต่เกิดอาการจนถึงเข้าร่วมงานวิจัยคือ 9.31 ชั่วโมง และค่ามัธยฐานของ ASPECTS คือ 4 ค่าเฉลี่ย ischemic-core volume 80 มล. อัตราส่วนความน่าจะเป็นทั่วไป (generalized odds ratio) ที่มีการเปลี่ยนแปลงของ mRS ที่ดีขึ้นคือ 1.51 (95% CI, 1.20-1.89; $P < 0.001$) functional independence ที่ 90 วัน ใน thrombectomy group คือ 20.3% และ medical-cared group คือ 7% (relative risk, 2.97; 95% CI, 1.60 - 5.51) อัตราการเสียชีวิตและ sICH ไม่แตกต่างกันในทั้งสองกลุ่ม แต่ใน thrombectomy group พบว่าเกิด ภาวะแทรกซ้อนจากการทำหัตถการ ได้แก่ arterial access-site complications 3%, vessel perforation 4%, dissection 6% ข้อจำกัดของงานวิจัยนี้คือ การหยุดงานวิจัยก่อนกำหนดเนื่องจากผลการวิจัย

RESCUE-Japan LIMIT trial ออกมาว่า การรักษาผ่านสายสวนหลอดเลือดมีประโยชน์ในการรักษาสมองขาดเลือดที่มีเนื้อสมองตายขนาดใหญ่

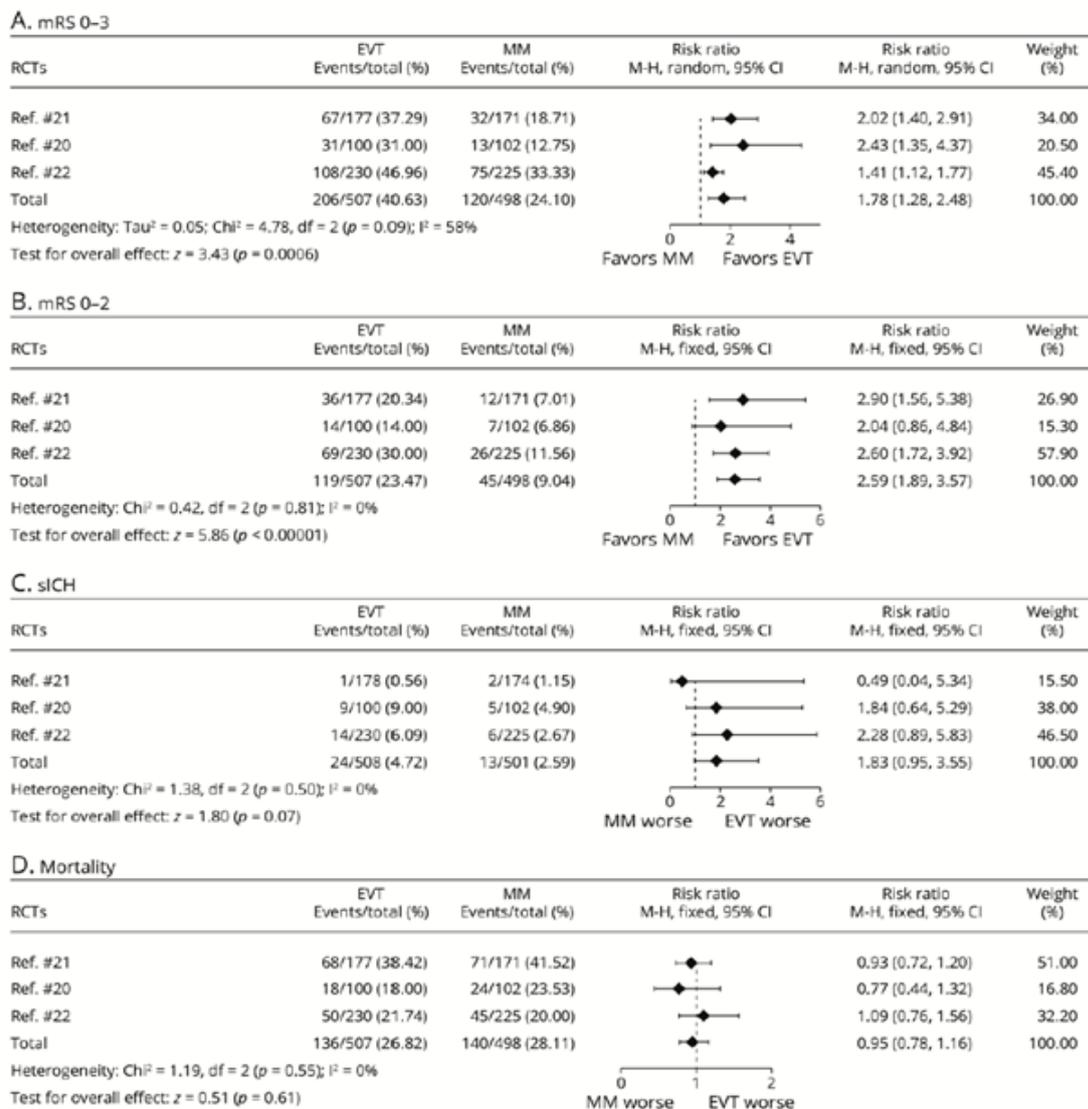
การวิจัย The current Endovascular Therapy in Acute Anterior Circulation Large Vessel Occlusive Patients with a Large Infarct Core (ANGEL-ASPECT)⁵ trial เป็นงานวิจัย multicenter, randomized, open label clinical trial with blinded end-point assessment ทำการศึกษาในศูนย์โรคหลอดเลือดสมองแบบครบวงจร จำนวน 46 แห่งในประเทศจีน ทำการศึกษาผู้ป่วยอายุ 18 ถึง 80 ปี ที่มี prestroke mRS 0-1 เกิดอาการสมองขาดเลือดภายใน 24 ชั่วโมง มีคะแนน NIHSS 6-30 ตรวจพบการอุดตันของหลอดเลือด MCA ส่วนต้น (initial segment) หรือ/และ หลอดเลือดแดง ICA ในส่วน intracranial segment เกณฑ์ภาพถ่ายทางรังสีคือ ASPECTS 3-5 จากการตรวจ non-contrast CT ภายใน 24 ชั่วโมงหลังเกิดอาการ, ASPECTS 0-2 จากการตรวจ non-contrast CT และ infarct-core volume 70-100 มล. ภายใน 24 ชั่วโมงหลังเกิดอาการ, ASPECTS > 5 จากการตรวจ non-contrast CT และ infarct-core volume 70-100 มล. ภายใน 6-24 ชั่วโมงหลังเกิดอาการ โดยใช้การประเมินจาก RAPID software (iSchemaView) วัดผลลัพธ์หลักจากการรักษา โดยประเมิน mRS ที่ 90 วัน และการเปลี่ยนแปลงของสัดส่วนคะแนน mRS ที่ 90 วัน ของทั้งสองกลุ่มผลลัพธ์ด้านความปลอดภัยประเมินจากการเกิด sICH ภายใน 48 ชั่วโมง การวิจัยได้หยุดก่อนกำหนด หลังการทำ second interim analysis เนื่องจากพบว่าการรักษาผ่านสายสวนหลอดเลือดมีประสิทธิภาพ ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วย 456 รายเข้าร่วมในการวิจัย แบ่งเป็น endovascular-therapy group จำนวน 231 คน และ medical-management group จำนวน 225 คน พบว่า ในกลุ่ม endovascular-therapy มีการเปลี่ยนแปลงการกระจายของคะแนนการประเมิน mRS หลังการรักษา 90 วัน ดีขึ้นกว่าในกลุ่ม medical-management (generalized odds ratio, 1.37; 95% CI, 1.11 - 1.69; P = 0.004) โดยเกิด sICH ในกลุ่ม endovascular-therapy 6.1% และในกลุ่ม medical-management 2.7% (relative risk, 2.07; 95% CI, 0.79 - 5.41; P = 0.12) เกิดเลือด

ออกในสมอง (any intracranial hemorrhage) ภายใน 48 ชั่วโมงในกลุ่ม endovascular-therapy 49.1% และในกลุ่ม medical-management 17.3% (relative risk, 2.71; 95% CI, 1.91 to 3.84; P<0.001) การผ่าตัด hemispherectomy ในกลุ่ม endovascular-therapy สูงกว่าในกลุ่ม medical-management (7.4% vs. 3.6%; relative risk, 1.92; 95% CI, 0.78 - 4.73; P = 0.15) อัตราตายภายใน 90 วัน ไม่แตกต่างกันทั้งสองกลุ่ม (21.7% ใน endovascular-therapy group และ 20% ใน medical-management group)

การศึกษา Mechanical Thrombectomy for Large Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis⁶ ได้รวบรวมข้อมูลจาก 3 RCTs ช้างต้น และ 10 cohort studies พบว่า การรักษาผ่านสายสวนหลอดเลือดมีประโยชน์ในการรักษาผู้ป่วยที่มีเนื้อสมองตายขนาดใหญ่ โดยมี independent ambulation (mRS ที่ 90 วัน 0-3: RR 1.78, 95% CI 1.28 2.48, P < 0.001) and functional independence (mRS 0-2; RR 2.59, 95% CI 1.89 - 3.57, P < 0.001) โดยไม่ได้เพิ่มความเสี่ยงของการเกิด symptomatic intracranial hemorrhage (sICH: RR 1.83, 95% CI: 0.95 - 3.55, P = 0.07) และ early mortality (RR 0.95, 95% CI 0.78 1.16, P = 0.61) ดังแสดงในรูปที่ 1.

จากการศึกษาที่ได้กล่าวมาทั้งหมด พอจะสรุปได้ว่าการรักษาผ่านสายสวนหลอดเลือดในผู้ป่วยที่มีเนื้อสมองตายขนาดใหญ่ (large core infarction) มีประโยชน์ในการช่วยให้การฟื้นตัวทางสมองดีขึ้นมากกว่าการรักษาด้วยยาเพียงอย่างเดียว โดยมีการเกิด sICH และ mortality rate ไม่ต่างกันในทั้งสองกลุ่ม แต่ก็มีข้อสังเกตในเรื่องการฟื้นตัวที่ยังมีโอกาสที่จะเป็น functional dependence อยู่ ความเสี่ยงในการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการทำหัตถการ รวมทั้งความคุ้มทุนในการรักษาคงต้องรอผลเพิ่มเติมจากการศึกษาที่กำลังดำเนินการวิจัยอยู่ ได้แก่ LASTE (NCT03811769), TESLA (NCT03805308) และ TENSION (NCT03094715) ดังนั้นการตัดสินใจให้การรักษาผ่านสายสวนหลอดเลือดในผู้ป่วยกลุ่มนี้คงต้องพิจารณาความเหมาะสมและความเสี่ยงในการรักษาในแต่ละราย รวมทั้งการให้ข้อมูลการรักษา ความเสี่ยงให้ญาติรับทราบและร่วมตัดสินใจที่มีความสำคัญเป็นอย่างยิ่ง

รูปที่ 1. Forest plots of RCTs about A) independent ambulation ($mRS \leq 3$) B) functional independence ($mRS \leq 2$) C) incidence of symptomatic intracranial hemorrhage (sICH, per study definition) definition), and D) mortality



Ref. #20 Endovascular Therapy for Acute Stroke with a Large Ischemic Region. N Engl J Med 2022

Ref. #21 Trial of Endovascular Thrombectomy for Large Ischemic Strokes. N Engl J Med 2023

Ref. #22 Trial of Endovascular Therapy for Acute Ischemic Stroke with Large Infarct. N Engl J Med 2023

เอกสารอ้างอิง

1. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2019;50(12):e344-e418.
2. Yoshimura S, Uchida K, Sakai N, Yamagami H, Inoue M, Toyoda K, et al. Randomized Clinical Trial of Endovascular Therapy for Acute Large Vessel Occlusion with Large Ischemic Core (RESCUE-Japan LIMIT): Rationale and Study Protocol. Neurol Med Chir (Tokyo). 2022;62(3):156-64.
3. Sarraj A, Hassan AE, Abraham MG, Ortega-Gutierrez S, Kasner SE, Hussain MS, et al. Trial of Endovascular Thrombectomy for Large Ischemic Strokes. N Engl J Med. 2023;388(14):1259-71.
4. Sarraj A, Hassan AE, Abraham M, Ribo M, Blackburn S, Chen M, et al. A randomized controlled trial to optimize patient's selection for endovascular treatment in acute ischemic stroke (SELECT2): Study protocol. Int J Stroke. 2022;17(6):689-93.
5. Huo X, Ma G, Tong X, Zhang X, Pan Y, Nguyen TN, et al. Trial of Endovascular Therapy for Acute Ischemic Stroke with Large Infarct. N Engl J Med. 2023;388(14):1272-83.
6. Li Q, Abdalkader M, Siegler JE, Yaghi S, Sarraj A, Campbell BCV, et al. Mechanical Thrombectomy for Large Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. Neurology. 2023.