Endovascular Treatment for Large Arterial Ischemic Stroke in Thailand at Present and Future

สุรศักดิ์ โกมลจันทร์,
ยอดขวัญ วัฒนะเสน,
ศิริรัตน์ คุณวุฒิดี

บทคัดย่อ

การรักษาโรคหลอดเลือดสมองอุดตันหรือตีบตันมีความก้าวหน้ามากขึ้นทั้งด้านการวินิจฉัย การรักษา การป้องกันการกลับเป็นซ้ำ โดยเฉพาะการรักษาหลอดเลือดสมองอุดตันในระยะเฉียบพลัน 20 กว่าปีที่ผ่านมามีจุดก้าวกระโดดอยู่สองครั้งนับจากครั้งแรกที่มีการใช้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำสำหรับโรคหลอดเลือดสมองอุดตันระยะเฉียบพลันและล่าสุดการรักษาโรคนี้ผ่านสายสวนหลอดเลือดแดงสำหรับหลอดเลือดขนาดใหญ่ที่อุดตันซึ่งได้รับการพิสูจน์และใช้ในทางปฏิบัติมาแล้วเกือบห้าปี และจากความรู้ที่ได้ตามมาหลังจากงานวิจัยต่างๆ ที่แสดงผลดีของการรักษาหลอดเลือดสมองอุดตันเฉียบพลันโดยผ่านสายสวนหลอดเลือดนี้น่าจะเปิดให้เห็นภาพของแนวทางการรักษาให้มีประสิทธิภาพดีขึ้นไปอีกในอนาคต การปรับใช้การรักษาชนิดนี้เข้ากับบริบทในประเทศไทยต้องพิจารณาอย่างรอบคอบที่สุดให้เกิดประโยชน์กับผู้ป่วยและเป็นไปตามเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข

บทนำ

การรักษาโรคหลอดเลือดแดงของสมองอุดตันระยะเฉียบพลันมีความก้าวหน้าจากอดีตไปอย่างมาก เริ่มต้นจากปี ค.ศ. 1995 หรือ 20 กว่าปีก่อน ได้มีการใช้ยาในกลุ่ม fibrinolytic ชื่อ alteplase ให้ผ่านหลอดเลือดดำได้ผลดีในการรักษาผู้ป่วยหลอดเลือดแดงของสมองอุดตันภายในช่วง 3 ชั่วโมงหลังเกิดอาการ จากนั้นผลจากการศึกษาของ ECASS III ก็ทำให้เพิ่มเวลาที่สามารถให้ยาไปได้ถึง 4.5 ชั่วโมงหลังเกิดอาการ แต่กระนั้นประสิทธิภาพในการรักษาของการให้ยาในช่วงเวลา 3-4.5 ชั่วโมงนั้นก็น้อยกว่าการได้ยาภายใน 3 ชั่วโมงหลังมีอาการ

อย่างไรก็ตามการให้ยาละลายลิ่มเลือด alteplase นั้นเองก็มีประสิทธิภาพจำกัดอยู่บ้างคือยาอาจจะไม่สามารถละลายลิ่มเลือดหรือเปิดหลอดเลือดที่อุดตัน (recanalization) ได้ถ้าลิ่มเลือดที่อุดตันนั้นมีความยาว

สุรศักดิ์ โกมลจันทร์, ยอดขวัญ วัฒนะเสน, ศิริรัตน์ คุณวุฒิดี
กลุ่มงานประสาทวิทยา สถาบันประสาทวิทยา สถาบันประสาทวิทยา

ผู้รับพิจารณาบทความ:
สุรศักดิ์ โกมลจันทร์ กลุ่มงานประสาทวิทยา
สถาบันประสาทวิทยา เขตพญาไท กทม
E-mail address: skomonch@gmail.com

มากกว่า 8 mm[1] ดังนั้นถ้าเกิดมีลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดแดงขนาดใหญ่ เช่น ที่ตำแหน่ง internal carotid หรือ proximal middle cerebral artery ย่อมมีโอกาสสูงที่ขนาดหรือปริมาตรของลิ่มเลือดที่อุดตันจะมีขนาดใหญ่ และโอกาสที่จะเปิดหลอดเลือดที่อุดตันตรงตำแหน่งนี้ด้วยยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำแต่อย่างเดียวอาจได้ผลเพียง ร้อยละ 10-25[1] เท่านั้น หรือถ้าส่วนประกอบของลิ่มเลือดที่อุดตันไม่ใช่ fibrin แต่เป็นอย่างอื่นเช่น cholesterol emboli, calcified emboli ยา alteplase ก็จะไม่สามารถออกฤทธิ์ละลายได้ตามกลไกการออกฤทธิ์ fibrinolytic ของยา จนมาถึงช่วง 4-5 ปีที่ผ่านมานี้เอง การรักษาโรคหลอดเลือดแดงของสมองอุดตันระยะเฉียบพลันก็มีความก้าวหน้าเพิ่มขึ้นไปอีก มีการรักษาที่ได้ผลมากขึ้นไปกว่าเดิม มีงานวิจัยต่างๆ ที่ให้ข้อมูลเชิงบวกเพิ่มขึ้นอย่างมาก

ขณะที่การรักษาโรคของหลอดเลือดหลายชนิดด้วยวิธีการรักษาผ่านสายสวนหลอดเลือดหรือที่เรียกว่า endovascular treatment ค่อยๆ พัฒนาขึ้นมาเรื่อยๆ และเป็นที่ยอมรับในปัจจุบันว่าเป็นหนึ่งในการรักษาที่มาตรฐานสำหรับโรคหลอดเลือดชนิดต่างๆ

สำหรับโรคหลอดเลือดสมองโดยเฉพาะโรคหลอดเลือดแดงขนาดใหญ่ของสมองอุดตันระยะเฉียบพลันหรือ large arterial occlusion (LVO) ก็มีคำถามว่า endovascular treatment นี้จะสามารถมาใช้ได้ผลดีเหมือนกับที่ได้ผลกับ acute myocardial ischemia ได้เหมือนกันหรือเปล่า เพราะที่ผ่านมาการรักษาโรคหลอดเลือดสมองอุดตันระยะเฉียบพลันนั้นการให้ยา thrombolytic อย่าง alteplase เราก็เดินรอยตามการใช้ยา thrombolytic อย่าง streptokinase ใน acute myocardial ischemia มาแล้วเช่นเดียวกัน

จนมาถึงปี ค.ศ. 2015 งานวิจัย MRCLEAN[2] ที่ได้ปรับปรุงข้อบกพร่องต่างๆ ที่เกิดขึ้นจากการศึกษาก่อนหน้าที่ไม่ได้ผลกลายเป็นงานวิจัยชิ้นแรกที่แสดงให้เห็นว่าการรักษาโรคหลอดเลือดแดงของสมองอุดตันระยะเฉียบพลันด้วยอุปกรณ์ผ่านสายสวนหลอดเลือดแดงร่วมกันกับการให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำเปรียบเทียบกับการให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำอย่างเดียวในการรักษา acute large arterial occlusion (LVO) ของ anterior circulation นั้นให้ผลการรักษาที่ดีกว่าการใช้ยาแต่เพียงอย่างเดียว จากนั้นผลการศึกษาในทำนองเดียวกันก็ออกตามกันมาจากงานวิจัย EXTEND IA, ESCAPE, REVASCAT, SWIFT-PRIME รวมทั้งในเอเชียงานวิจัย EAST[3] จากประเทศจีนก็ให้ผลออกมาเช่นเดียวกันกับ MRCLEAN แม้ว่าพยาธิสภาพของหลอดเลือดที่อุดตันอาจจะมีความแตกต่างกันอยู่บ้างก็ตาม

ข้อมูลที่ได้จากงานวิจัยทั้งหมดข้างต้นนั้นเลยทำให้ endovascular treatment กลายมาเป็นมาตรฐานปัจจุบันสำหรับการรักษาหลอดเลือดแดงสมองขนาดใหญ่อุดตันระยะเฉียบพลันในแนวทางปฏิบัติสำหรับรักษาโรคหลอดเลือดแดงของสมองอุดตันระยะเฉียบพลันในหลายที่ทั้งใน American Stroke Association, European Stroke Guideline, ญี่ปุ่น เกาหลีใต้รวมทั้งในประเทศไทยแนวทางปฏิบัติก็ได้มีการกำหนดแนวทางออกมาแล้วเช่นกันตั้งแต่ปี พ.ศ. 2559 ซึ่งเป็นการทำงานร่วมกันระหว่างสมาคมหลอดเลือดสมองไทยและสมาคมรังสีร่วมรักษาระบบประสาทและมีการปรับปรุงเพิ่มเติมอีกครั้งในปี พ.ศ. 2562 หลังจากที่มีข้อมูลออกมาเพิ่มจากงานวิจัย DAWN[4] และ DEFUSE3[5] ที่แสดงผลว่า endovascular treatment อาจได้ประโยชน์ในผู้ป่วยบางคนที่มีอาการมานานกว่า 6 ชั่วโมง ซึ่งจะได้กล่าวต่อไป

มีการศึกษาแบบ Meta-analysis ต่อมาที่ชื่อ HERMES[6] ซึ่งได้รวบรวมคนไข้ทั้งหมดจากการศึกษาที่ประสบความสำเร็จทั้งหมดดังกล่าวข้างต้นทั้ง 5 trials มาทำการวิเคราะห์และคำนวณทางสถิติอีกที ได้ค่า number needed to treat ออกมาให้เห็นว่าการรักษาด้วยวิธีการ endovascular treatment นี้อาจจะช่วยผู้ป่วยได้ประมาณหนึ่งในสามคนที่เป็น acute large vessel occlusion ให้กลับมาปกติหรือใกล้เคียงปกติได้ (number needed to treat ได้เท่ากับ 2.6)

ในบทความนี้จะขอกล่าวถึงจุดหลักๆ คือ ข้อบ่งชี้ในการทำ endovascular treatment การตัดสินใจคัดเลือกผู้ป่วยเข้ารับการรักษา ข้อผิดพลาดต่างๆ ที่อาจจะเกิดขึ้นในแต่ละขั้นตอนซึ่งเป็นประเด็นหลักของบทความนี้ เสริมด้วยข้อมูลเกี่ยวกับปัจจัยที่ส่งผลต่อผลการรักษา

รวมไปถึงอนาคตของ endovascular treatment ในโรคหลอดเลือดแดงของสมองอุดตันระยะเฉียบพลันและการนำมาใช้ในประเทศไทย

ข้อบ่งชี้ในการทำ Endovascular treatment

หลักทั่วไปใน guideline มาตรฐานส่วนใหญ่นั้นแนะนำให้พิจารณาทำ mechanical thrombectomy หรือ endovascular treatment ถ้ามีหลอดเลือดแดงในส่วนของ anterior circulation ขนาดใหญ่อุดตัน เช่น มีอุดตันที่ internal carotid, proximal middle cerebral artery, M1 segment โดยผู้ป่วยจะต้องมี :

1) มีอาการมาไม่เกิน 6 ชั่วโมง

2) Modified Rankin Scale ก่อนหน้าที่จะมี stroke ต้องปกติหรือใกล้เคียงปกติ

3) ผู้ป่วยต้องมีอายุมากกว่า 18 ปี

สำหรับผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 80 ปีแต่ function status ยังดีอยู่ไม่ได้เป็นข้อห้ามในการรักษาและสุดท้ายสำคัญที่จะต้องมีคือ

4) ASPECTS score เท่ากับหรือมากกว่า 6

Time based or tissue based?

เกิดคำถามตามมาบ่อยๆ ว่าผู้ป่วยจะต้องมีอาการมาไม่เกิน 6 ชั่วโมงเท่านั้นใช่ไหม จึงเป็น candidate สำหรับ endovascular treatment? จากความรู้ที่เพิ่มขึ้นเกี่ยวกับ collateral circulation หรือการไหลเวียนของเลือดจากหลอดเลือดข้างเคียงที่เป็นตัวสำคัญที่จะคอยชะลอไม่ให้เนื้อสมองตาย ในระยะหลังๆ มานี้ให้ข้อมูลกับเราว่าผู้ป่วยแต่ละคนนั้นมี physiology ของ collateral circulation ที่แตกต่างกัน บางคนดี บางคนมีพอประมาณและบางคนก็ไม่มีเลย[7] ทำให้เมื่อมีการอุดตันของหลอดเลือดแดงแล้วปริมาตรของ penumbra ซึ่งเป็นส่วนของสมองที่ยังไม่ตายและกำลังต้องการเลือดกลับมาเลี้ยงคืนอีกครั้งของแต่ละคนนั้นมีเหลืออยู่ไม่เท่ากันเมื่อเวลาผ่านไป ดังนั้นในคนที่มี collateral circulation ไม่ดีหรือไม่มี กลุ่มนี้แม้มาถึงโรงพยาบาลเร็ว กระบวนการจาก ischemia กลายเป็น infarct ก็เกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว (กลุ่มนี้เรียกว่า fast progressors) ทำให้ปริมาตรของ penumbra เมื่อมาถึงโรงพยาบาลเหลืออยู่น้อยมากจนทำให้การรักษา recanalization ด้วย endovascular treatment หรือแม้แต่ thrombolysis ก็อาจจะไม่ได้ประโยชน์ ขณะที่ผู้ป่วยบางคนที่มีอาการมาใกล้ๆ หรือเกินกว่า 6 ชั่วโมงหลังเกิดอาการ แต่ด้วย collateral circulation ที่ดี กลุ่มนี้กลับจะมีปริมาตร infarct core ไม่มากและปริมาตรของ penumbra ยังคงเหลืออยู่เป็นปริมาณมาก (กลุ่มนี้เรียกว่า slow progressors) ดังนั้นอย่างน้อยจากความรู้เรื่อง collateral circulation นี้เองการตัดสินใจให้การรักษาจึงพิจารณาเป็นแต่ละราย โดยดูที่ penumbra tissue ที่เหลือร่วมกับดูปริมาตรของ infarct core ที่เกิดขึ้น ซึ่งจะดูจาก CT หรือ MRI เป็นหลัก ไม่ได้ยึดตายตัวกับเวลา และหลักการนี้เป็นหลักการที่สำคัญในปัจจุบันสำหรับการตัดสินใจคัดเลือกผู้ป่วยเข้ารับการรักษาด้วย endovascular treatment แต่อย่างไรก็ตามการรักษานั้นถ้าเปิดหลอดเลือดที่อุดตันได้เร็วที่สุดเท่าไรก็ย่อมได้ผลที่ดีกว่าแน่นอน

ข้อมูลภาคปฏิบัติที่สนับสนุนแง่คิด tissue based ที่สำคัญมาจากผลการศึกษาของงานวิจัยชื่อ DAWN และ DEFUSE3 ที่แสดงให้เห็นว่า endovascular treatment สามารถใช้ได้กับการอุดตันของหลอดเลือดแดงขนาดใหญ่ของ anterior circulation ที่เป็นมาเกินกว่า 6 ชั่วโมงแต่ยังไม่เกิน 16-24 ชั่วโมง โดยทั้งนี้จะต้องคัดเลือกผู้ป่วยเข้ารับการรักษาที่มีปริมาตรของ penumbra และ infarct core ที่เหมาะสมตามเกณฑ์ของงานวิจัยดังกล่าวข้างล่างด้วย คือ

Study	DAWN	DEFUSE3
Mismatch	One of the following:	All of the following:
	Group A:>80 ปี, NIHSS≥10, INFARCT<21cc	- Infarct volume <70 cc
	Group B:<80 ปี, NIHSS≥10, INFARCT<31 cc	- NIHSS ≥ 6
	Group C:<80 ปี, NIHSS≥20, INFARCT31-50 cc	- Ratio of ischemic tissue volume to infarct volume ≥ 1.8
		- Absolute penumbra volume ≥ 15 cc หรือ Tmax > 6 วินาที
Time since last known well	6-24 ชม	6-16 ชม

ซึ่งทั้ง DAWN และ DEFUSE3 จะใช้โปรแกรม RAPID software ที่มีราคาสูงในการคำนวณปริมาตร infarct และ/หรือ penumbra ส่วนในไทยมีโปรแกรมนี้ใช้เพียงบางแห่ง อย่างไรก็ดีสำหรับงานวิจัย DAWN ยังมีบางส่วนที่ใช้ clinical-infarct mismatch ดังนั้นในทางปฏิบัติส่วนใหญ่แล้ว ในไทยสำหรับสถานที่ไม่มี RAPID software จึงพิจารณาประเมินคนไข้จากการประยุกต์ใช้ clinical-infarct mismatch เป็นหลัก และจากผลการศึกษาทั้งสองนี้เองทำให้แนวทางปฏิบัติของ American Stroke Association 2019 ล่าสุดปรับระยะเวลาให้สามารถทำ endovascular treatment ได้ในผู้ป่วยที่มาเกิน 6 ชั่วโมง แต่ยังไม่เกิน 24 ชั่วโมง โดยต้องเข้าเกณฑ์ที่กล่าวไว้ดังตารางข้างบน (6-16 ชั่วโมงเป็น class I, A แต่ 16-24 ชั่วโมงจะเป็น class IIA,B-R)

หมายเหตุ Class I หมายถึงแนะนำให้ทำ มีประโยชน์ และควรทำและ level of evidence A มาจาก meta-analysis ของการศึกษา randomized clinical trials ที่มีคุณภาพหลายการศึกษา หรือจาก registry studies ที่มีคุณภาพสูง

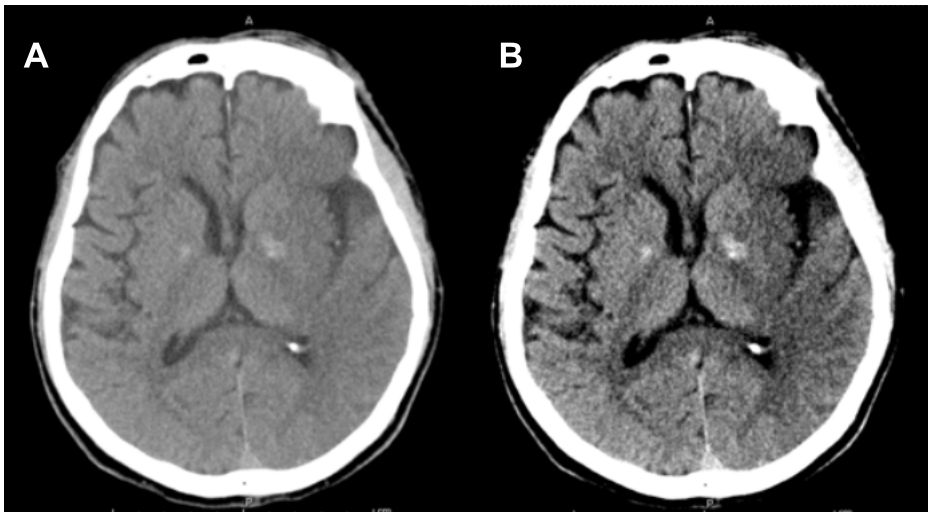
Class IIA หมายถึงการรักษาน่าจะมีประโยชน์และ/หรือสมเหตุสมผลและ level of evidence B-R ข้อมูลได้มาจาก ≥1 การศึกษาแบบ randomized clinical trials หรือ meta-analysis ที่มีคุณภาพปานกลาง

ข้อผิดพลาด (pitfalls) ในขั้นตอนการคัดเลือกผู้ป่วยส่งต่อสำหรับ endovascular treatment ที่สำคัญและพบบ่อย

จากข้อบ่งชี้ของการคัดเลือกผู้ป่วยเข้ารับการรักษาหรือส่งต่อจำเป็นต้องทราบอย่างน้อยสองข้อหลัก คือ

1) ASPECTS score เพื่อประเมินว่า infarct tissue หรือปริมาตรของ infarct มีมากน้อยแล้วเพียงใดด้วยการใช้ CT brain

ข้อผิดพลาดที่พบเห็น คือ ประเมิน ASPECTS score ไม่ถูก ดังนั้นเพื่อลดความผิดพลาดให้น้อยที่สุดก่อน ดู CT ทุกครั้งอาจต้องปรับ window settings เอง (window width & window level) ตัวอย่างเช่น ให้เป็น window width ที่ 35 และ window level ที่ 35 เพื่อให้สามารถแยกดูชั้นของ grey และ white matter ให้ชัดเจนยิ่งขึ้น ทั้งนี้จะทำให้สามารถดู early ischemic change ได้ดีขึ้น จากนั้นก็นับ ASPECTS score ซึ่งต้องฝึกฝนการให้คะแนนมาก่อนจนชำนาญ เพราะสถานการณ์จริงที่เร่งรีบถ้าไม่ฝึกเตรียมความพร้อมอาจให้คะแนนพลาดได้ รวมทั้งการดูภาพผ่านจอมือถือ หรือ telemedicine รูปแบบอื่นที่ไม่สามารถปรับ window settings ได้ก็อาจประเมินคะแนนผิดได้ด้วยเช่นกัน



ภาพแสดง CT brain ก่อน (A) และหลัง (B) การปรับ window settings แสดงให้ถึง early ischemic change ที่เห็นได้ชัดขึ้นหลังปรับว่ามี hypodensity ตลอดแนวของ left middle cerebral artery territory

ส่วนตัว ASPECTS score นี้เอง โดยหลักการเหมือนจะเป็นระบบการให้คะแนนที่ง่าย เพราะใช้เพียงแค่ CT brain ที่น่าจะมีเกือบทุกโรงพยาบาลหลัก แต่ในความเป็นจริงในทางปฏิบัติการประเมิน ASPECTS score ก็ยังมีข้อจำกัดอยู่บ้างบางประการ เช่น

1.1 ถ้าคนไข้เคยมี infarct เก่าอยู่ตรงบริเวณนั้นแล้ว และมี encephalomalacic change และครั้งนี้กลับเป็นซ้ำในตำแหน่งเดิมหรือใกล้เคียงหรือคนไข้ที่มี chronic cerebral small vessel disease และมี periventricular white matter hypodensity อยู่ก่อนแล้ว การให้คะแนนตรงจุดนั้นจะลำบากมาก เพราะ hypodensity มันจะดูกลืนกันไปหมด ทำให้แยกไม่ออกระหว่างรอยโรคเก่า รอยโรคใหม่ กรณีแบบนี้ MRI diffusion weighted imaging จะให้ข้อมูลที่ถูกต้องกว่า

1.2 ASPECTS score ใช้ประเมินกับ middle cerebral artery occlusion เท่านั้น แต่ถ้าเป็น internal carotid occlusion ซึ่งจะมีทั้ง anterior และ middle cerebral artery ischemia หรือ infarct ก็ไม่ทราบว่าจะให้คะแนนอย่างไร ผลการรักษาจะแตกต่างกันหรือไม่ถ้ามี infarction ในส่วนของ anterior cerebral artery ร่วมด้วย

1.3 บางตำแหน่ง เช่น ตรง internal capsule ก็อาจจะดู early ischemic sign ยากหรือบางทีการให้คะแนน ASPECTS score ว่ามันเป็นระหว่าง 5 หรือ 6 ดีเอาเข้าจริงๆ จุดนี้ก็ตัดสินกันได้ยาก เพราะถ้าเราให้คะแนนผิดตรงจุดนี้เพียงนิดเดียวจาก 5 เป็น 6 จะกลายเป็นว่าเอาคนที่ไม่เข้าเกณฑ์มาทำหรือในทางกลับกันถ้าให้คะแนนผิดจาก 6 เป็น 5 ก็จะตัดโอกาสได้รับการรักษาของผู้ป่วยไป

2) ผู้ป่วยต้องเป็น stroke ที่เกิดจาก large arterial occlusion เท่านั้น ซึ่งต้องดูจาก angiogram ไม่ว่าจะเป็น CT angiogram, MR angiogram หรือตรงมาทำ digital subtraction angiogram เลย ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับสถานการณ์และความพร้อม ตรงจุดโรงพยาบาลแรกรับที่ไม่สามารถทำ angiogram ก็ต้องเริ่มต้นที่ CT brain แล้วประเมิน ASPECTS score ว่าเข้าเกณฑ์หรือไม่ ร่วมกันกับการตรวจร่างกายเพื่อวิเคราะห์ว่าผู้ป่วยเป็น large arterial occlusion หรือไม่ โดยมี score ต่างๆ เป็นตัวช่วยคาดคะเนว่าจะเป็น large arterial occlusion หรือไม่ สำหรับ prediction of large vessel occlusion score ที่สำคัญ เช่น NIHSS, VAN, RACE โดยทั่วไป score เหล่านี้จะมี false positive หรือ over diagnosis ค่อนข้างมาก สำหรับ NIHSS ที่เราใช้กันอยู่ประจำ ถ้าได้คะแนน ≥ 7 ขึ้นไป ก็ให้สงสัยว่าผู้ป่วยอาจมีการอุดตันของหลอดเลือดขนาดใหญ่ ควรพิจารณา endovascular treatment พร้อมกันกับให้ยา thrombolytic ถ้าไม่มีข้อห้ามของการให้ยาละลายลิ่มเลือดแล้วส่งต่อไปยังโรงพยาบาลที่สามารถทำได้ให้เร็วที่สุด แต่อย่างไรก็ตามบางครั้งก็พบว่าการอุดตันของหลอดเลือดขนาดใหญ่ในบางครั้ง NIHSS score ก็อาจจะต่ำกว่า 7 ได้เช่นกัน สำหรับโรงพยาบาล center ที่รับผู้ป่วยส่งต่อเข้ามาทำ endovascular treatment ก็อาจต้องยอมรับว่าย่อมมีโอกาสที่จะรับผู้ป่วยที่ไม่ใช่ large vessel occlusion จริงๆ เข้ามา ถ้าอาศัยข้อมูลจากการประเมินด้วยการใช้ score เพียงอย่างเดียว ปัจจุบันในต่างประเทศได้เริ่มมีการพัฒนาอุปกรณ์ที่ช่วยแพทย์ในจุดแรกรับในการประเมินว่ามี large arterial occlusion หรือไม่ โดยไม่ต้องอาศัย angiogram

สำหรับตัว NIHSS เองก็มีข้อบกพร่องในการใช้ประเมินผู้ป่วยด้วยเช่นกัน ได้แก่

1) ในทางปฏิบัติผู้ป่วยที่มีการอุดตันของหลอดเลือดที่สมองด้านขวามักจะได้คะแนนน้อยกว่าความเป็นจริง ทำให้อาจคิดได้ว่าผู้ป่วยไม่มีปัญหาของหลอดเลือดขนาดใหญ่ เพราะการให้คะแนน NIHSS สำหรับ cortex ของสมองด้านขวามีเพียงแค่ประเมินด้วย visual field และ extinction and inattention เท่านั้นขณะที่ cortex ของสมองด้านซ้ายมีการประเมินและให้คะแนนด้วย visual field, questions, commands และ best language ทำให้ถ้าเปรียบเทียบปริมาณของสมองขาดเลือดของทั้งสองข้างที่เท่ากันอาจพบได้ว่าคะแนน NIHSS ของการขาดเลือดของสมองด้านขวาจะดูน้อยกว่าคะแนน NIHSS ในการประเมินการขาดเลือดของสมองด้านซ้าย

2) นอกจากนี้ NIHSS ยังเป็นระบบการประเมินความรุนแรงที่ไม่ค่อยดีในการประเมิน ischemia ของหลอดเลือดส่วน posterior circulation

จากข้อจำกัดทั้งสองดังกล่าวนี้ของการใช้ NIHSS ประเมินอาการผู้ป่วยอาจทำให้เราประเมินความรุนแรงของ stroke ต่ำกว่าความเป็นจริง และทำให้ไม่ค่อยคิดถึง large arterial occlusion ก็เป็นได้

นอกจากนี้ใน CT brain ถ้าพบ hyperdense MCA sign ชัดเจน ควรทำการวัดความยาวของ clot ถ้าวัดได้ยาวกว่าหรือเท่ากับ 8 mm กรณีแบบนี้อย่างที่กล่าวมาไว้แล้วเบื้องต้น โอกาสที่จะเปิดหลอดเลือดที่อุดตันด้วยยา alteplase นั้นอาจจะไม่มาก ควรคิดถึงการรักษาหรือพิจารณาส่งต่อเพื่อ endovascular treatment ไว้ล่วงหน้าด้วยเช่นกัน

ข้อผิดพลาดที่สำคัญอีกหนึ่งข้อ พบค่อนข้างบ่อยและอาจทำให้ผลการรักษาไม่ได้ผลดีคือการรอดูอาการคนไข้ large vessel occlusion หลังจากให้ยา alteplase ว่าจะดีขึ้นหรือไม่ เมื่อไม่ดีขึ้นจึงพิจารณา endovascular treatment ซึ่ง American Stroke Association Guideline[8] ล่าสุดแนะนำไว้ว่าให้ใช้การ drip and ship ในกรณีแบบนี้เลย คือ ให้ยาแล้วส่งต่อมายังศูนย์ที่สามารถทำ endovascular treatment เลย เพราะจะยิ่งช้ามากขึ้นเนื้อสมองอาจขาดเลือดเพิ่มขึ้นถ้ารอจนกว่าจะทราบว่ายาไม่สามารถเปิดหลอดเลือดจึงตัดสินใจเคลื่อนย้ายผู้ป่วย (Class III,B-R)

หมายเหตุ Class III คือไม่แนะนำให้รอและในบางรายอาจทำให้เกิดอันตราย และ level of evidence B-R ข้อมูลได้มาจาก ≥1 การศึกษาแบบ randomized clinical trials, meta-analysis ที่มีคุณภาพปานกลาง

ตัวอย่างการคัดเลือกและส่งต่อผู้ป่วย

ผู้ป่วยชาย อายุ 46 ปี มีอาการแขนขวาอ่อนแรง ชา พูดไม่ได้ทันทีขณะรับประทานอาหารเป็นมา 3 ชั่วโมง ก่อนมาโรงพยาบาล ตรวจร่างกายแรกรับพบว่ามี aphasia, right facial weakness, right hemiparesis grade I, right hemisensory loss, NIHSS 13

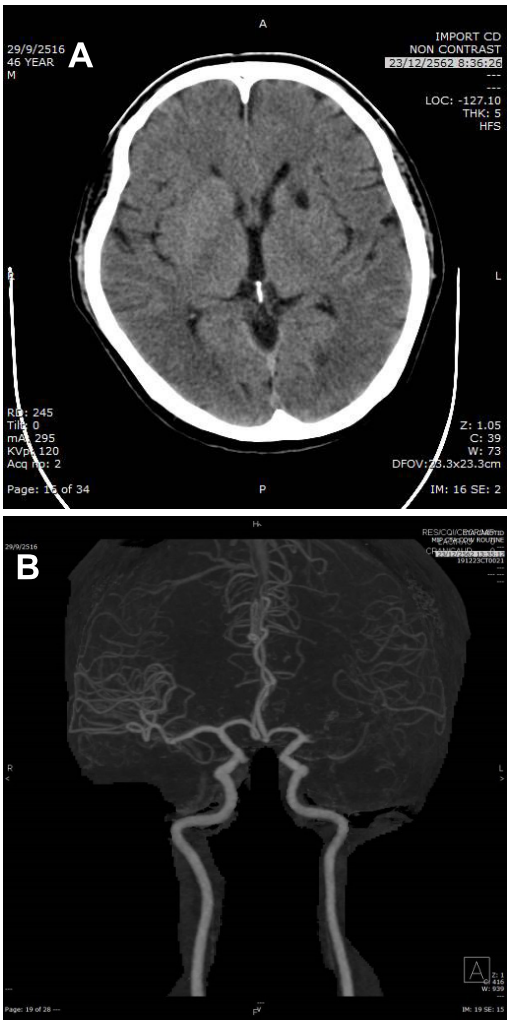
EKG พบ atrial fibrillation, rate 57 beats/min

CT brain ไม่พบลักษณะของ new hypodensity หรือ hyperdensity ใน brain parenchyma

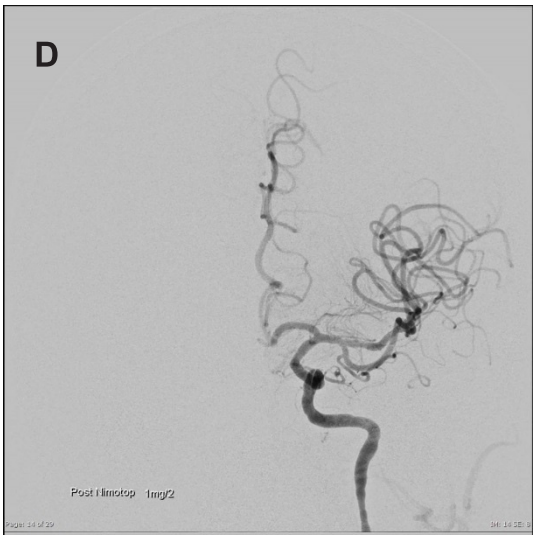
ผู้ป่วยได้รับยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำและได้รับการส่งตัวเพื่อพิจารณา endovascular treatment ต่อทันที

ภาพแสดงขั้นตอนการรักษา

A) CT brain ที่โรงพยาบาลแรกรับแสดงให้เห็นว่าไม่มี new hypodensity และ hyperdensity ใน brain parenchyma รวมทั้งไม่มี hyperdensity ในชั้นของ subarachnoid

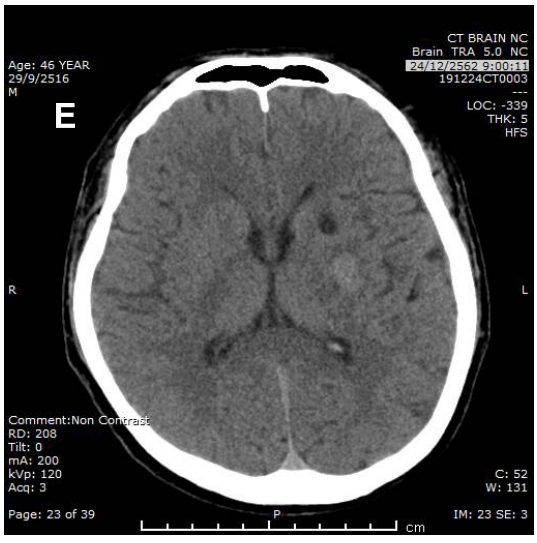


B) CTA brain ที่สถาบันประสาทพบว่าผู้ป่วยมี left proximal middle cerebral artery occlusion



C) Left internal carotid angiogram ก่อนทำ endovascular treatment แสดงให้เห็น left proximal middle cerebral artery occlusion, M1 segment เหมือนกันกับ CT angiogram

D) Left internal carotid angiogram หลังทำ endovascular treatment ด้วยเทคนิค aspiration แสดง successful complete recanalization, TICI3



E) Follow CT brain ที่ 24 hour หลังทำ endovascular treatment แสดงให้เห็น mixed hypodensity and slight hyperdensity at left lentiform nucleus ซึ่งน่าจะมี infarct เล็กน้อยบริเวณ lentiform nucleus ซึ่งเป็นตำแหน่งที่ไม่มี collateral circulation และ hyperdensity ที่เห็นเกิดจาก staining ของ contrast media ผู้ป่วยได้รับการส่งตัวกลับไปรักษาต่อโรงพยาบาลใกล้บ้านในวันที่สามหลังทำ endovascular treatment ด้วย NIHSS 2

Endovascular treatment คืออะไรและทำอย่างไร

เชิงเทคนิคมีรายละเอียดค่อนข้างมาก จึงขอกล่าวเป็นสังเขป endovascular treatment จะหมายถึงหัตถการที่ทำผ่านสายสวนหลอดเลือดแดงในการเปิดหลอดเลือดแดงของสมองที่อุดตัน ซึ่งต้องเป็นหลอดเลือดขนาดใหญ่และเนื้อสมองส่วนที่เลี้ยงโดยหลอดเลือดนั้นยังไม่ขาดเลือดจนเซลล์สมองตาย ในงานวิจัยที่ได้ผลทั้งหมดข้างต้นส่วนใหญ่หมายถึงการใช้เครื่องมือประเภทขดลวดค้ำยัน stent retriever ที่มีลักษณะเป็นตาข่ายขดลวดขนาดเล็กสอดผ่านสายสวนหลอดเลือดแดงที่สอดผ่านสายสวนนำอีกทีหนึ่ง โดยสายสวนนำนี้มักจะแทงผ่าน sheath ตรง femoral artery เป็นส่วนใหญ่ โดยต้องควบคุมให้สายสวนหลอดเลือดไปตรงจุดที่มีลิ่มเลือดอุดตันจากนั้นจึงตามด้วยการใส่ขดลวดค้ำยัน stent re-

triever แล้วจึงทำการกางขดลวดที่มีลักษณะเป็นตาข่ายนี้ จากนั้นก็รอให้ขดลวด stent retriever จับตัวกับลิ่มเลือดประมาณ 5 นาที จากนั้นจึงทำการลากลิ่มเลือดที่จับตัวกับ stent retriever ออกมาพร้อมกันกับตัว stent ด้วยเทคนิคนี้ข้อมูลจากงานวิจัยส่วนใหญ่จะให้ผลในการเปิดหลอดเลือดที่อุดตันได้ประมาณ ร้อยละ 59-86[2] เทียบกับการให้ alteplase ทางหลอดเลือดดำอย่างเดียวที่ได้ผลประมาณ ร้อยละ 10-25

เทคนิคอื่นที่ตามมาภายหลังเกิดจากมีการพัฒนาสายสวนอีกประเภทให้นิ่ม หน้าตัดกว้าง ทำให้ใช้เป็นสายสวนหลอดเลือดที่สามารถดูดลิ่มเลือดออกมาด้วยเครื่องดูดสุญญากาศหรือหลอด syringe เรียกการทำแบบนี้ว่า ADAPT technique

If effective for the west, how is it about for east?

จากเทคนิคดังกล่าวข้างต้นที่ประสบความสำเร็จในการรักษาน่าจะเหมาะสมสำหรับการอุดตันหลอดเลือดที่เกิดจากลิ่มเลือดจากหัวใจหรือจากหลอดเลือด internal carotid artery ส่วนคอ ในคนเอเชียพยาธิสภาพของการอุดตันของหลอดเลือดอาจเกิดจากกลไกอื่นด้วย เช่น intracranial atherosclerosis แล้วมี plaque rupture ซึ่งพบอุบัติการณ์ได้ประมาณ ร้อยละ 40 กรณีเช่นนี้เทคนิคในการเปิดหลอดเลือดอาจจะต้องใช้การถ่างขยายหลอดเลือดที่ตีบด้วยสายสวนที่มีลูกโป่งตรงปลายหรือเรียกว่า balloon angioplasty หรืออาจให้ยาต้านเกร็ดเลือดกลุ่ม glycoprotein IIB/IIIA antagonist ทางหลอดเลือดหรือทั้งสองอย่างร่วมกัน การศึกษา EAST ที่ทำในประเทศจีนได้ศึกษาผู้ป่วย acute large vessel occlusion จำนวน 140 คนในที่นี้พบว่ามี 30 คนมีสาเหตุจาก intracranial atherosclerosis ผลการศึกษาพบว่า endovascular treatment ด้วยเทคนิคที่กล่าวข้างต้นนั้นให้ผลหลังการรักษาไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญไม่ว่าจะเป็นสาเหตุการอุดตันที่เกิดจากลิ่มเลือดจากหัวใจหรือจาก intracranial atherosclerosis ดังนั้นการเปิดหลอดเลือดที่อุดตันทั้งสาเหตุที่เกิดจากลิ่มเลือดอุดตันหรือจะเป็นจาก plaque rupture ถ้าเนื้อสมองที่ขาดเลือดยังไม่เปลี่ยนกลายเป็น infarct ก็น่าที่จะให้ผลการรักษาไม่แตกต่างกัน

Outcome predictors

หลังจาก endovascular treatment หรือ mechanical thrombectomy ได้นำมาใช้ในการรักษา acute large vessel occlusion ข้อมูลจากการศึกษาต่างๆ พบว่าผลการรักษามีโอกาสออกมาดี ถ้าประกอบไปด้วยปัจจัยต่างๆ เหล่านี้ ซึ่งสามารถแบ่งออกเป็นปัจจัยด้านต่างๆ ดังตาราง

Vessel related factors	Infarct related factors	ปัจจัยอื่นๆ
Intracranial proximal artery occlusion	Small infarct volume	Treatment without general anesthesia
Low amount of intracranial carotid artery calcification	Large at risk territory	Complete recanalization with first device pass
Dense middle cerebral artery sign		
Early recanalization		
Absence of multiple vessel occlusions		
Good mTICI score (2b-3)	Diffusion weighted imaging volume <70 ml	Age
Good collateral		

หมายเหตุ : Modified treatment in cerebral ischemia score (mTICI) เป็นการประเมินผลการเปิดหลอดเลือดที่อุดตันโดย endovascular treatment แบ่งผลการเปิดหลอดเลือดที่อุดตันได้ออกเป็น

- grade 0: no perfusion
- grade 1: antegrade reperfusion past the initial occlusion, but limited distal branch filling with little or slow distal reperfusion
- grade 2
  - o grade 2a: antegrade reperfusion of less than half of the occluded target artery previously ischemic territory (e.g. in one major division of the middle cerebral artery (MCA) and its territory)
  - o grade 2b: antegrade reperfusion of more than half of the previously occluded target artery ischemic territory (e.g. in two major divisions of the MCA and their territories)
- grade 3: complete antegrade reperfusion of the previously occluded target artery ischemic territory, with absence of visualized occlusion in all distal branches

ขณะเดียวกันปัจจัยที่อาจทำให้การทำ endovascular treatment ไม่ได้ผล เช่น มี Tandem lesion คือ มีทั้ง proximal internal carotid และ middle cerebral artery occlusion พร้อมกัน ลิ่มเลือดที่อุดตันอยู่ค่อนข้างนานก่อนทำการรักษา ลิ่มเลือดแบบนี้จะเริ่มมี fibrin เข้ามาสะสมในตัวลิ่มเลือดมากขึ้นทำให้ยึดติดเกาะกับผนังหลอดเลือดแน่นมากขึ้นอาจทำให้ไม่สามารถลากหรือดูดลิ่มเลือดออกได้ รูปร่างหรือปริมาณของลิ่มเลือดก็อาจมีผลต่อการรักษาเช่นกัน เช่น ลิ่มเลือดที่เป็นแง่งไปตามลักษณะของหลอดเลือดตรงตำแหน่ง MCA bifurcation ทำให้การรักษายาก การอุดตันหลอดเลือดที่เกิดจากสาเหตุอื่น เช่น in-situ thrombosis ซึ่งพบบ่อยในคนเอเชียถึง ร้อยละ 40-50 intracranial dissection และ vasculitis

ข้อแทรกซ้อนของ endovascular treatment ที่อาจเกิดขึ้นได้ ได้แก่ new territory cerebral infarct, vasospasm, vessel perforation, dissection, subarachnoid hemorrhage, access site hematoma, visual loss, parenchymal hemorrhage, trapped thrombectomy device ในหลอดเลือด

Angiographic result and clinical outcome gap

มีข้อแตกต่างที่น่าสังเกตอย่างหนึ่งคือ ในงานวิจัยส่วนใหญ่ทั้งหมดข้างต้นแสดงผลการเปิดหลอดเลือดที่อุดตันด้วย endovascular treatment ค่อนข้างไปทางสูง คือ ประมาณ ร้อยละ 67-86[2] ขณะที่ clinical outcome เมื่อประเมินที่เวลาสามเดือนโดยวัดด้วย modified Rankin scale พบว่ากลับได้ประมาณ ร้อยละ 32.6-71.4 ตรงนี้ยังไม่มีคำตอบที่ชัดเจนว่าทำไมตัวเลขจึงไม่ใกล้เคียงกัน ทั้งนี้มีสมมุติฐานว่าอาจเกิดจากระหว่างทำ endovascular treatment มี microemboli ไปยังส่วน distal circulation และมีผลต่อ microcirculation หรือมีกระบวนการ ischemic cascade ที่ยังคงดำเนินต่อไปผ่านกลไกของ excitatory neurotransmitters, apoptosis และ neuroinflammation แม้ว่าจะสามารถเปิดหลอดเลือดหลักได้แล้วก็ตาม ดังนั้นการศึกษาที่จะเกิดขึ้นต่อมาในอนาคตน่าจะให้ความรู้ความเข้าใจในส่วนนี้มากขึ้น

Future of mechanical thrombectomy

ปัจจุบันงาน endovascular treatment สำหรับผู้ป่วย acute large vessel occlusion ในอาเซียนเติบโตมากขึ้นตามลำดับ เป็นที่น่าแปลกใจไม่น้อยว่าจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีการนี้ในสิงคโปร์และเวียดนาม[9] มีมากกว่าประเทศไทยพอสมควรทีเดียว สำหรับความชุกของโรคหลอดเลือดสมองรวมทุกชนิดในประเทศไทยพบว่ามีประมาณ 18.8 ต่อประชากรหนึ่งพันคน และจากการคำนวณอ้างอิงตามการประมาณการของ Rai et al.[10] ที่ว่าในประชากร 100,000 คนอาจมีโรคหลอดเลือดสมองอุดตันที่ต้องรักษาด้วย endovascular treatment ประมาณ 3-6 คนต่อหนึ่งแสนคนต่อปี ดังนั้นจำนวนผู้ป่วยในไทยที่จำเป็นต้องรักษาด้วยวิธีการนี้อาจสูงถึง 2000-4000 คนต่อปี ขณะที่ความเป็นจริงด้านงบ

ประมาณ ทรัพยากรบุคคล ระบบการส่งต่อและระบบ logistic อื่นๆ อาจจะยังเป็นอุปสรรคที่ต้องแก้ไขและปรับปรุงในส่วนที่สามารถปรับแก้ได้ อีกทั้งล่าสุดมีการระบาดของโรคติดเชื้อใหม่ Covid-19 ที่กระทบไปทั่วโลกและส่งผลต่อเศรษฐกิจในภาพรวม ทำให้อย่างน้อยการคัดเลือกผู้ป่วยเข้ารับการรักษาด้วย endovascular treatment จำเป็นต้องทำอย่างรอบคอบให้มากที่สุด

ในอนาคต endovascular treatment หรือ mechanical thrombectomy ในสากลคาดการณ์ว่าน่าจะมีความก้าวหน้าเพิ่มขึ้นไปอีกทั้งนี้เกิดจากการทำงานร่วมกับวิศวกรรมทางการแพทย์ การพัฒนาอุปกรณ์ต่างๆ ที่ใช้ในการรักษาน่าจะทำให้ในอนาคตผลการรักษามีประสิทธิภาพดีขึ้นและภาวะแทรกซ้อนต่างๆ ก็อาจจะน้อยลง ส่วนข้อบ่งชี้และบทบาทของการรักษานี้อาจจะขยายเพิ่มขึ้นอีกก็ได้ ซึ่งขณะนี้กำลังมีการศึกษา endovascular treatment ในผู้ป่วยที่มี ASPECTS score น้อยกว่า 6 (งานวิจัยที่กำลังทำอยู่ตอนนี้คือ IN EXTREMIS และ TENSION) ในผู้ป่วย basilar artery occlusion (งานวิจัยชื่อ BASICS) ศึกษาเปรียบเทียบระหว่างให้ยา alteplase ก่อนทำ endovascular treatment เปรียบเทียบกับ endovascular treatment อย่างเดียว (งานวิจัยชื่อ SWIFT DIRECT, MR CLEAN no IV และ safe DIRECT) และอาจมีการศึกษาในผู้ป่วยที่อาการเกินกว่า 24 ชั่วโมงหรืออาจมีการรักษาร่วมกันกับการให้ neuroprotective agent ชนิดต่างๆ ทางหลอดเลือดแดงซึ่งแต่เดิมเคยนำมาใช้ทางหลอดเลือดดำแล้วกลับไม่ได้ผลทั้งที่การใช้ในสัตว์ทดลองให้ผลการรักษาที่น่าพอใจ ทั้งหมดนี้หวังว่าผลงานวิจัยต่างๆ เหล่านี้ที่กำลังจะเกิดขึ้นอาจจะให้ข้อมูลหรือคำตอบกับเราอีกหลายเรื่องในภายภาคหน้า

สรุป

Endovascular treatment ประสบผลสำเร็จกับผู้ป่วยที่ acute ischemic stroke ที่เป็น large vessel occlusion โดยเฉพาะ anterior circulation และได้ผ่านการปฏิบัติจริงแล้วใน real world มาเกือบห้าปี อนาคตข้อบ่งชี้ของการทำ endovascular treatment อาจมีโอกาสที่จะขยายไปมากกว่านี้และอาจใช้ร่วมกันกับการรักษาแบบอื่น ความรู้ใหม่ทั้ง macro และ microcirculation, vascular engineering รวมทั้งการพัฒนาเทคโนโลยีของงานรังสีวิทยาและด้านสายสวนหลอดเลือด อาจจะช่วยพัฒนาให้ผลการรักษาได้ผลดียิ่งขึ้นไปอีก ส่วนในประเทศไทยก็คงต้องปรับให้เข้ากับปัจจัยทางสาธารณสุขที่มีอยู่รวมทั้งต้องมาคำนวณถึงข้อดีและข้อเสียทางเศรษฐศาสตร์ด้วยเช่นกัน เนื่องด้วยมีค่าใช้จ่ายสูงมากสำหรับการรักษาด้วยวิธีการนี้

Practical points

- Number needed to treat for endovascular treatment ใน acute cerebral infarct จาก large arterial occlusion ประมาณเท่ากับ 2.6
- สามารถให้การรักษา endovascular treatment ได้ในผู้ป่วยที่มีอาการเกินกว่า 6 ชั่วโมงแต่ไม่เกิน 24 ชั่วโมงโดยต้องคัดเลือกผู้ป่วยตามเกณฑ์ DAWN หรือ DEFUSE3 study
- กรณีสงสัย large arterial occlusion ไม่แนะนำให้ยา alteplase แล้วรอดูอาการ ควรให้ยาถ้าไม่มีข้อห้ามใดๆ แล้วพิจารณาตัดสินใจส่งต่อ center ที่ทำ endovascular treatment ได้

ขอขอบคุณอาจารย์นายแพทย์ สุชาติ หาญไชยพิบูลย์กุล ให้ความช่วยเหลือในการตรวจสอบบทความ

References

1. Riedel CH, Zimmermann P, Jensen-Kondering U, et al. The importance of size successful recanalization by intravenous thrombolysis in acute anterior stroke depends on thrombus length. Stroke 2011;42:1775-7.
2. 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.
3. Jia B, Feng L, Liebeskind DS, et al. Mechanical thrombectomy and rescue therapy for intracranial large artery occlusion with underlying atherosclerosis. J Neurointerv Surg 2018;10:746-50.

4. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, et al. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. N Engl J Med 2018;378: 11-21.
5. Albers GW, Marks MP, Kemp S, et al. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. N Engl J Med 2018;378:708-18.
6. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. Lancet 2016;387:1723-31.
7. Rocha M, Jovin TG. Fast versus slow progressors of infarct growth in large vessel occlusion stroke clinical and research implications. Stroke 2017;48:2621-7.
8. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, 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:e344-e418.
9. Ng JC, Churojana A, Pongpech S, et al. Current state of acute stroke care in Southeast Asian countries. Interv Neuroradiol 2019;25:291-6.
10. Rai AT, Seldon AE, Boo S, et al. A population-based incidence of acute large vessel occlusions and thrombectomy eligible patients indicates significant potential for growth of endovascular stroke therapy in the USA. J Neurointerv Surg 2017;9:722-6.