

30 ปี การรักษาโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือด ย้อนอดีต ปัจจุบัน มุ่งสู่อนาคต

นพ.เกษมสิน ภาวะกุล

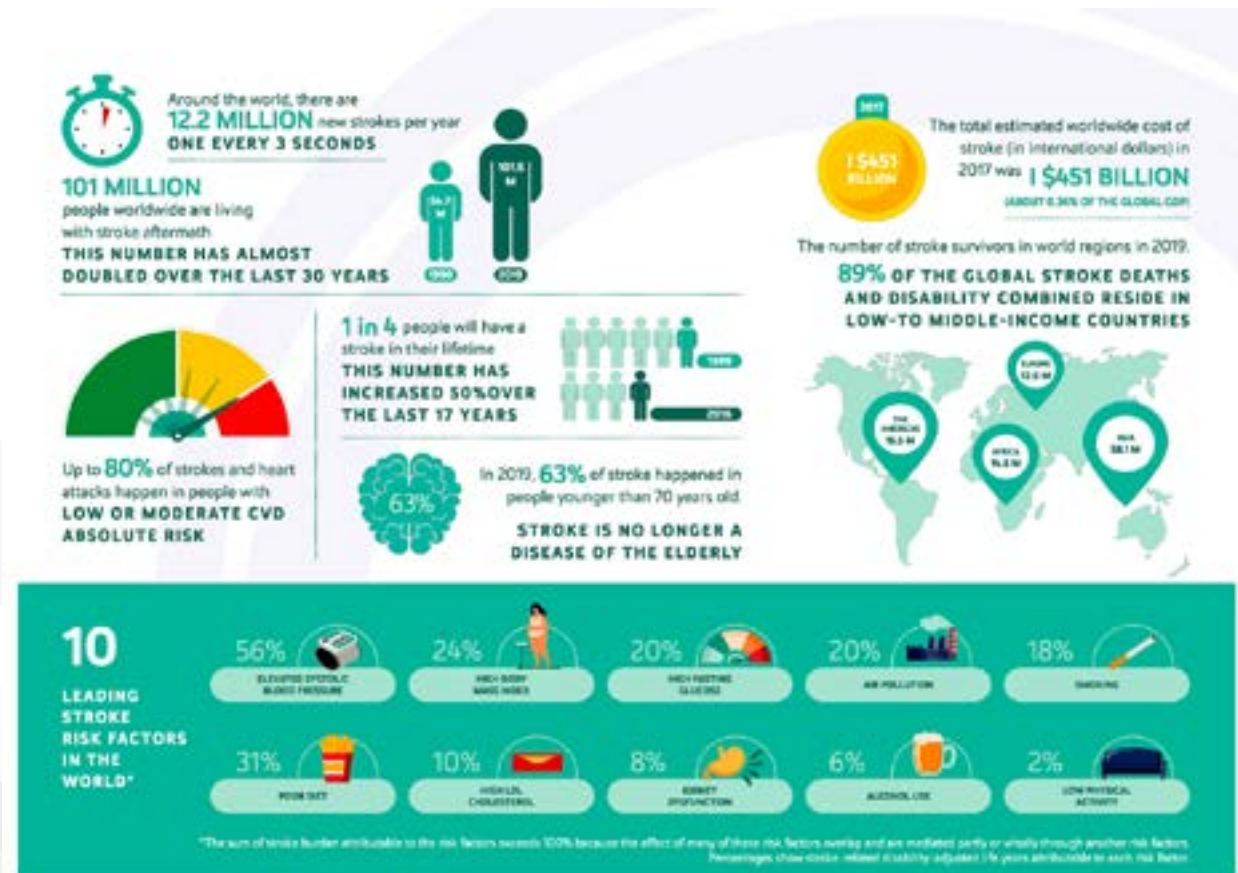
กลุ่มงานอายุรแพทย์ โรงพยาบาลขอนแก่น จังหวัดขอนแก่น

บทนำ

โรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดหรือ acute ischemic stroke เป็นสาเหตุหลักของความพิการและเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตทั่วโลกเป็นอันดับสองตามข้อมูลจากองค์การอนามัยโลก¹ พบว่าในปี ค.ศ. 2022 มีผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่เกิดขึ้นใหม่มากกว่า 12 ล้านราย และจากข้อมูลทางสถิติพบว่า ทุก 3 วินาทีจะมีผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองรายใหม่เกิดขึ้น เนื่องจากหลายประเทศในโลกเริ่มเข้าสู่สังคมวัยชรา ทำให้มีการคาดคะเนว่าโรคหลอดเลือดสมองจะเพิ่มขึ้นอย่างมาก

ในอนาคตอันใกล้ (รูปที่ 1)

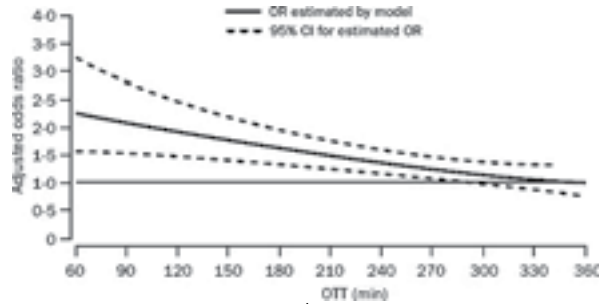
ตัวโรคหลอดเลือดสมองมักมีอาการเกิดขึ้นอย่างกะทันหันและมีความรุนแรง หากได้รับการรักษาที่ไม่ทันท่วงที จะทำให้ผู้ป่วยมีความพิการถาวรในระยะยาวและสร้างภาระต่อระบบสุขภาพ พยาธิสภาพของโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดที่เกิดจากการลดลงของการไหลเวียนเลือดไปเลี้ยงสมอง ส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงที่ระดับเซลล์และเซลล์ประสาทจะตายในที่สุด ถ้าการไหลเวียนของเลือดในสมองไม่ได้รับการฟื้นฟูได้ทันท่วงที²



รูปที่ 1 แสดงระบาดวิทยาโรคหลอดเลือดสมองของปี 2022 ข้อมูลจาก WHO fact sheet 2022

มาตรฐานหลักของการรักษาโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือด ในปัจจุบันคือการฟื้นฟูการไหลเวียนเลือดของหลอดเลือดสมอง (reperfusion therapy) สามารถทำได้ผ่านการให้ยา thrombolytic drugs ผ่านหลอดเลือดดำ (tissue plasminogen activator (tPA)) หรือโดยการสวนหลอดเลือดสมอง การให้ยา tPA ภายใน

4.5 ชั่วโมงหลังจากการเกิดโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดสามารถลดอัตราการเสียชีวิตและความพิการได้อย่างมีนัยสำคัญ แต่อย่างไรก็ตาม ประสิทธิภาพของยาจะลดลงอย่างรวดเร็วตามเวลาที่ผ่านไป (รูปที่ 2) และการให้ยายังมีความเสี่ยงในเกิดภาวะแทรกซ้อนจากเลือดออกโดยเฉพาะในสมองที่อาจทำให้เสียชีวิตหรือพิการมากขึ้นได้³



รูปที่ 2 1 อัตราส่วนความน่าจะเป็นของผลลัพธ์ที่ดีจากให้ยา rt-PA จะลดลงตามช่วงเวลาที่ผ่านไป
 ที่มา Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. Lancet 2004;363(9411):768-74

การสวนหลอดเลือดสมอง (mechanical thrombectomy) เป็นการรักษาโรคหลอดเลือดสมองด้วยวิธีใหม่ ที่มีประสิทธิภาพสูง ซึ่งเป็นการนำอุปกรณ์ stent retriever หรือ penumbra system ใส่เข้าไปในระบบหลอดเลือดสมองเพื่ออุดหรือดึงลิ่มเลือดในหลอดเลือดออกมา โดยได้แสดงประสิทธิภาพในการรักษาที่ดีและขยายเวลาการรักษาได้ถึง 24 ชั่วโมงหลังจากการเกิดอาการสำหรับกลุ่มผู้ป่วยบางกลุ่มที่ต้องมีการอุดตันของลิ่มเลือดในหลอดเลือดขนาดใหญ่ แต่อย่างไรก็ตาม การรักษาโดยวิธีนี้ต้องใช้แพทย์ที่มีทักษะได้รับการฝึกมาเฉพาะและทรัพยากรค่อนข้างมาก และต้องการโรงพยาบาลที่มีความพร้อมทั้งทีมและอุปกรณ์ในการรักษา⁴

ในปัจจุบัน แม้มีการรักษาเหล่านี้แต่ก็ยังพบว่ามีข้อจำกัด จากข้อมูลในประเทศไทยและต่างประเทศ มีผู้ป่วยเพียงร้อยละ 10 ที่มีโอกาสได้รับยาละลายลิ่มเลือด และประมาณร้อยละ 15-20 จากในต่างประเทศที่สามารถได้รับการรักษาด้วยการสวนโรคหลอดเลือดสมอง ยังมีผู้ป่วยที่ไม่สามารถรับการรักษาได้เพราะมีข้อห้ามการรักษา หรือมาโรงพยาบาลช้าเกินไป ดังนั้นยังมีความต้องการในการค้นหาวิธีการรักษาใหม่ เพื่อที่

สามารถใช้กับผู้ป่วยจำนวนมากขึ้น และเพิ่มช่วงเวลาในการรักษาที่ยาวขึ้น โดยมีความเสี่ยงน้อยลง

บทความนี้มีจุดมุ่งหมายในการสำรวจและแนะนำเกี่ยวกับการรักษาโรคหลอดเลือดสมองเฉียบพลันเริ่มตั้งแต่อดีต ประวัติศาสตร์การพัฒนารักษา ในช่วง 30 ปีที่ผ่านมา โดยเน้นที่ยาและวิธีการรักษาใหม่ที่มีโอกาสในการเปลี่ยนแปลงแนวทางการรักษาในอนาคต และเพิ่มคุณภาพชีวิตผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง โดยขอใช้ปีคริสต์ศักราชประกอบ เพื่อความเข้าใจง่ายขึ้น

การพัฒนารักษาโรคหลอดเลือดสมอง

ย้อนอดีต

ย้อนอดีตก่อนเริ่มมีค้นพบการรักษาโดยการให้ยาละลายลิ่มเลือดในปี ค.ศ.1995 ในยุคนั้น ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองทั้ง ischemic stroke หรือ hemorrhagic stroke ยังไม่มีวิธีการรักษาที่ได้ผลดี แม้จะมีการเริ่มให้ยา aspirin ตั้งแต่ก่อนปี 1998 ที่ FDA อนุญาตให้นำมาใช้รักษาในผู้ป่วยสมองชนิดขาดเลือดเฉียบพลันใน 48 ชั่วโมง โดยมีการศึกษาที่สนับสนุน คือ IST และ CAST trial^{5,6} พบว่าประสิทธิภาพในการรักษาในการป้องกันการเสียชีวิตหรือเกิดโรคซ้ำใน 14 วันอยู่เพียง 1 คน

ต่อการรักษา 79 คน (NNT=79) หรือในผู้ป่วย hemorrhagic stroke ก็ทำได้เพียง remove blood clot ทำให้ผู้ป่วยมีอัตราการเสียชีวิตและความพิการที่สูง ทำได้เพียงการทำกายภาพบำบัดร่วมกับการป้องกันการเกิดซ้ำ

การรักษาโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดเฉียบพลันปัจจุบัน

ในช่วง 30 ปีที่ผ่านมาได้มีการค้นพบการรักษาสำคัญที่มีประสิทธิภาพสำหรับโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดเฉียบพลัน ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงมุมมองต่อการรักษาโรค และเพิ่มโอกาสให้แก่ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองดังนี้ เราอาจแบ่งช่วงเวลาการพัฒนาได้ดังนี้

ปี ค.ศ. 1990: ยุคเริ่มต้นแห่งการให้ยาละลายลิ่มเลือด (Dawn of thrombolysis era)

ทศวรรษ ค.ศ. 1990 เป็นช่วงเวลาที่เกิดความก้าวหน้าสำคัญในการรักษาโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดเฉียบพลัน เนื่องจากการนำเสนอการใช้ยาละลายลิ่มเลือดในการรักษา โดยทดลองที่สำคัญในช่วงเวลานี้คือการทดลอง NINDS ในปี 1995 ซึ่งพิสูจน์ประสิทธิภาพของ ยา rt-PA ในการรักษาโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดเฉียบพลัน ด้วยวิธีการฉีดยาเข้าทางหลอดเลือดดำภายในเวลา 3 ชั่วโมง นับตั้งแต่เริ่มมีอาการ พบว่าการให้ยาสามารถฟื้นฟูอาการและลดความพิการได้อย่างมีนัยสำคัญพบว่าที่ 24 ชั่วโมงผู้ป่วยที่ได้รับยามีอาการที่ต่ำกว่าร้อยละ 30 และที่ 3 เดือนมีอาการปกติร้อยละ 50 เมื่อเทียบกับกลุ่มไม่ได้ยาที่ร้อยละ 39⁷ อย่างไรก็ตามการรักษาด้วย rt-PA มีข้อจำกัดที่สำคัญ คือมีระยะเวลาการรักษาที่แคบและมีความเสี่ยงของเลือดออกภายในกะโหลกสมองที่เป็นอันตราย นอกจากนี้ตัวยายังมีข้อจำกัดข้อห้ามในการใช้หลายประการ อาทิเช่น เคยมีเลือดออกในสมอง หรือเพิ่งเป็นโรคหลอดเลือดสมองตีบ มีภาวะเลือดออกง่ายและความดันโลหิตที่ไม่สามารถควบคุมได้ ซึ่งจำกัดการใช้ในผู้ป่วยหลายราย อย่างไรก็ตาม FDA หรือหน่วยงานอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาได้มีการรับรองยา rt-PA ให้ใช้ในการรักษาโรคหลอดเลือดสมองในปี 1996⁸

ปลายยุค 1990 : จุดเริ่มต้นของการรักษาด้วยวิธีการสวนหลอดเลือดสมอง (The emergence of endovascular procedure)

ในช่วงปลาย 1990s การรักษาโดยวิธีการสวนหลอดเลือดเริ่มได้รับความสนใจ มีการศึกษาชื่อ PRO-ACT II ได้แสดงให้เห็นถึงประโยชน์ของสวนหลอดเลือดสมองและให้ยาละลายลิ่มเลือดโดยตรง (intra-arterial thrombolysis) เมื่อเทียบกับการรักษาแบบพื้นฐานในผู้ป่วยที่มีการตีบตันที่หลอดเลือดสมอง middle cerebral artery (MCA) ซึ่งเป็นจุดเริ่มต้นพื้นฐานสำหรับการพัฒนาวิธีการสวนหลอดเลือดสมองด้วยอุปกรณ์ที่ดีขึ้น เทคนิคที่ดีขึ้นและการคัดเลือกผู้ป่วยที่เหมาะสมขึ้น ในอนาคต

ต้น 2000 : ยุคทองของการให้ยาละลายลิ่มเลือด (The Age of thrombolysis)

ในช่วงต้นของ 2000s rt-PA ได้กลายเป็นมาตรฐานในการรักษาโรคหลอดเลือดสมองเฉียบพลัน ถึงแม้จะมีข้อจำกัดหลายประการ ต่อมา จากการศึกษา ECASS III ในปี 2008¹⁰ ทำให้มีการรวบรวมข้อมูลและวิเคราะห์แบบ meta-analyses ทำให้ FDA และ American Heart Association ได้ประกาศขยายเวลาการรักษาด้วยยา rt-PA เพิ่มเป็นภายใน 4.5 ชั่วโมงหลังจากเริ่มมีอาการทางสมอง¹¹ ประโยชน์ของการให้ยาละลายลิ่มเลือดได้รับการยอมรับและใช้ในการรักษาอย่างแพร่หลาย แม้ยังมีข้อจำกัด เพราะระยะเวลาการรักษาที่สั้นและความเสี่ยงของภาวะแทรกซ้อนจากเลือดออกในสมอง ยังคงเป็นปัญหาใหญ่ในการให้ยาละลายลิ่มเลือด

ค.ศ. 2010 : การเริ่มต้นการรักษาด้วยการสวนหลอดเลือดสมองและดึงลิ่มเลือดออก (Emergence of Mechanical thrombectomy)

หลังจากการบุกเบิกการรักษาด้วย endovascular procedure กว่า 10 ปี การรักษาด้วยวิธีการสวนหลอดเลือดเริ่มได้รับการยอมรับในช่วงปี 2010 ต่อมา ในปี 2015 การศึกษาชื่อ MR CLEAN¹² ได้แสดงให้เห็นถึงประโยชน์ของการสวนหลอดเลือดที่เหนือกว่ายาละลายลิ่มเลือดอย่างเดียวในผู้ป่วยที่มีหลอดเลือดสมองเส้นใหญ่ หลังจากนั้นอีก 4 การศึกษาชื่อ ESCAPE, SWIFT PRIME, และ EXTEND-IA ยังช่วยยืนยันประโยชน์ของการรักษา นี้ นับเป็นการพลิกประวัติศาสตร์ของการรักษาโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดเฉียบพลัน เพราะสามารถช่วยชีวิตและลดความพิการได้มาก ทำให้การรักษาด้วยวิธีการสวนหลอดเลือดเป็นทางเลือกหลักสำหรับผู้ป่วยที่มีการตีบตัน

ของหลอดเลือดสมองขนาดใหญ่ ในปัจจุบัน¹³⁻¹⁸
ยุคเริ่มต้นแห่งการให้ยาละลายลิ่มเลือด

จุดเริ่มต้นงานวิจัยยา thrombolysis เริ่มต้นที่ยา streptokinase ซึ่งเป็นยาละลายลิ่มเลือดที่ไม่เจาะจง การศึกษา Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) ในปี 1985 ได้แสดงว่า streptokinase สามารถปรับปรุงผลลัพธ์ในการตีบของหลอดเลือดหัวใจโดยการฟื้นฟูการไหลเวียนของเลือดไปยังหัวใจได้¹¹ ด้วยสาเหตุพื้นฐานที่คล้ายกันใน AIS, ซึ่งคือการตีบที่หลอดเลือด ทำให้ดูเหมือนว่าการให้ยาละลายลิ่มเลือดสำหรับโรคหลอดเลือดสมองอุดตันจะมีความเป็นไปได้ จึงได้มีการศึกษา เพื่อทดสอบสมมติฐานนี้ ในการศึกษาชื่อ Multicentre Acute Stroke Trial-Europe (MAST-E) และ Multicentre Acute Stroke Trial-Italy (MAST-I) พบว่า streptokinase²⁰ สามารถส่งผลให้เกิด reperfusion ของหลอดเลือดสมองได้ แต่ก็มีความเสี่ยงของภาวะเลือดออกในสมองสูงมาก ทำให้การศึกษาถูกยุติในที่สุด ในภายหลังมีการค้นพบยา recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA), ซึ่งเป็นยาละลายลิ่มเลือดที่มีความ

เฉพาะเจาะจงมากขึ้นในการละลายไฟบรินของเลือด ในการศึกษา NINDS rt-PA Stroke Trial ในปี 1995 พบว่าการให้ยา rt-PA ภายใน 3 ชั่วโมงหลังจากเริ่มมีอาการโรคหลอดเลือดสมอง rt-PA สามารถปรับปรุงการฟื้นฟูสมรรถภาพทางสมองและลดการเกิดความพิการได้อย่างมีนัยสำคัญ⁷

ในปี 1996, จากความสำเร็จของผลจากการศึกษาจาก NINDS study FDA ได้อนุมัติการใช้ rt-PA สำหรับโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดเฉียบพลัน ทำให้เป็นการรักษาแรกของโรคนี้⁸ นับเป็นเหตุการณ์สำคัญในประวัติศาสตร์การรักษาโรคตีบหลอดเลือดสมอง เป็นครั้งแรกที่มียาที่สามารถฟื้นฟูโรคหลอดเลือดสมองและลดการเกิดความพิการได้อย่างชัดเจน อย่างไรก็ตาม การใช้ rt-PA ไม่ได้ปราศจากปัญหา เนื่องจากช่วงเวลาที่ได้รับยาได้แคบเพียง 3 ชั่วโมงหลังจากมีอาการทำให้ผู้ป่วยหลายรายไม่สามารถเดินทางถึงโรงพยาบาลได้ทันเวลา นอกจากนี้การฉีดยายังพบความเสี่ยงของภาวะโรคเลือดออกในสมองได้ นอกจากนี้ยังมีข้อห้าม (contraindications) ดังรูปที่ 3 ทำให้ยาสามารถให้ในผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้และเหมาะสมเพียงร้อยละ 10-12¹⁸

ข้อห้ามในการให้ยา rt-PA หรือมี? (ซึ่งใช้ชื่ออื่น)

| Absolute Contraindication | Relative Contraindication |
|---|--|
| 1. มีภาวะที่เป็นโรคลมชักหรือประวัติโรคลมชักใน 7 เดือน | 1. มีภาวะ มีภาวะสมองขาดเลือด (stroke) ภายใน 14 วัน |
| 2. มีภาวะ มีภาวะไตวายหรือภาวะไตผิดปกติ หรือมีระดับของ Creatinine > 2.5 mg/dL | 2. มีภาวะ มีภาวะไตวายหรือภาวะไตผิดปกติ ภายใน 14 วัน |
| 3. มีภาวะ มี (Glycemia) หรือระดับของน้ำตาลในเลือดสูง หรือระดับน้ำตาลในเลือด > 200 mg/dL | 3. มีภาวะ มีภาวะน้ำตาลในเลือดสูงหรือภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ |
| 4. มีภาวะ มีภาวะไตวายหรือภาวะไตผิดปกติ (Dialysis-dependent) | 4. มีภาวะ มีภาวะไตวายหรือภาวะไตผิดปกติ |
| 5. มีภาวะ มีภาวะไตวายหรือภาวะไตผิดปกติ ภายใน 48 ชั่วโมง | 5. มีภาวะ มีภาวะไตวายหรือภาวะไตผิดปกติ ภายใน 7 เดือน |
| 6. มีภาวะ มีภาวะไตวายหรือภาวะไตผิดปกติ ภายใน 72 ชั่วโมง | 6. มีภาวะ มีภาวะไตวายหรือภาวะไตผิดปกติ > 10 mg |
| 7. ภาวะ มีภาวะไตวายหรือภาวะไตผิดปกติ (BUN > 20 mg/dL หรือ CrCl < 30 mL/min หรือ Creatinine Clearance < 30 mL/min หรือ eGFR < 30 mL/min) | 7. มีภาวะ มีภาวะไตวายหรือภาวะไตผิดปกติ |
| 8. มีภาวะ มีภาวะไตวายหรือภาวะไตผิดปกติ (Active Bleeding) | 8. มีภาวะ มีภาวะไตวายหรือภาวะไตผิดปกติ |
| 9. มีภาวะ มีภาวะไตวายหรือภาวะไตผิดปกติ (INR > 1.5 หรือ PT > 15 sec หรือ aPTT > 45 sec) | 9. มีภาวะ มีภาวะไตวายหรือภาวะไตผิดปกติ |
| 10. มีภาวะ มีภาวะไตวายหรือภาวะไตผิดปกติ (Hypotension หรือ Systolic Blood Pressure < 100 mmHg หรือ Diastolic Blood Pressure < 60 mmHg หรือ Mean Arterial Pressure < 90 mmHg) | 10. มีภาวะ มีภาวะไตวายหรือภาวะไตผิดปกติ |
| 11. มีภาวะ มีภาวะไตวายหรือภาวะไตผิดปกติ (Hypotension หรือ Systolic Blood Pressure < 100 mmHg หรือ Diastolic Blood Pressure < 60 mmHg หรือ Mean Arterial Pressure < 90 mmHg) | 11. มีภาวะ มีภาวะไตวายหรือภาวะไตผิดปกติ |
| 12. มีภาวะ มีภาวะไตวายหรือภาวะไตผิดปกติ (Hypotension หรือ Systolic Blood Pressure < 100 mmHg หรือ Diastolic Blood Pressure < 60 mmHg หรือ Mean Arterial Pressure < 90 mmHg) | 12. มีภาวะ มีภาวะไตวายหรือภาวะไตผิดปกติ |
| 13. มีภาวะ มีภาวะไตวายหรือภาวะไตผิดปกติ (Hypotension หรือ Systolic Blood Pressure < 100 mmHg หรือ Diastolic Blood Pressure < 60 mmHg หรือ Mean Arterial Pressure < 90 mmHg) | 13. มีภาวะ มีภาวะไตวายหรือภาวะไตผิดปกติ |
| 14. มีภาวะ มีภาวะไตวายหรือภาวะไตผิดปกติ (Hypotension หรือ Systolic Blood Pressure < 100 mmHg หรือ Diastolic Blood Pressure < 60 mmHg หรือ Mean Arterial Pressure < 90 mmHg) | 14. มีภาวะ มีภาวะไตวายหรือภาวะไตผิดปกติ |
| 15. มีภาวะ มีภาวะไตวายหรือภาวะไตผิดปกติ (Hypotension หรือ Systolic Blood Pressure < 100 mmHg หรือ Diastolic Blood Pressure < 60 mmHg หรือ Mean Arterial Pressure < 90 mmHg) | 15. มีภาวะ มีภาวะไตวายหรือภาวะไตผิดปกติ |

รูปที่ 3 แสดงข้อบ่งชี้ และ ข้อห้ามในการให้ยาละลายลิ่มเลือด

ในประเทศไทยที่ได้เริ่มมีการพัฒนาระบบ stroke fast track และได้เริ่มมีรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดหรือrt-PA ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2551 และมีแนวทางการรักษาโรคหลอดเลือดสมองของประเทศไทยออกมา

ชัดเจน ก็มีอัตราส่วนผู้ป่วยที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองของไทยใกล้เคียงกันอยู่ที่ประมาณร้อยละ 10 (ได้รับยาใน 4.5 ชั่วโมง)²¹

การรักษาด้วยยา rtpa ผู้ป่วย cerebral infarction รายเขตสุขภาพ

| | 2560 | 2561 | 2562 | 2563 | 2564 |
|----------------------|------|------|-------|-------|-------|
| เขต 1 เชียงใหม่ | 7.65 | 7.95 | 8.66 | 8.5 | 8.42 |
| เขต 2 พิษณุโลก | 7.31 | 9.06 | 10.22 | 10.68 | 9.93 |
| เขต 3 นครสวรรค์ | 4.78 | 7.61 | 9.05 | 8.8 | 6.8 |
| เขต 4 สระบุรี | 5 | 5.36 | 7.01 | 6.41 | 5.8 |
| เขต 5 ราชบุรี | 4.87 | 6.21 | 7.01 | 7.47 | 6.57 |
| เขต 6 ราชบุรี | 4.29 | 5.04 | 7.34 | 6.96 | 6.55 |
| เขต 7 ชอนแก่น | 7.94 | 8.17 | 8.08 | 10.26 | 9.8 |
| เขต 8 จุฬาราชบุรี | 5.55 | 6.75 | 7.11 | 6.34 | 5.39 |
| เขต 9 นครราชสีมา | 4.21 | 4.84 | 6.02 | 6.15 | 5.71 |
| เขต 10 อุบลราชธานี | 7.69 | 7.67 | 9.22 | 9.58 | 9.14 |
| เขต 11 สุราษฎร์ธานี | 4.31 | 7.19 | 10.12 | 10.78 | 10.76 |
| เขต 12 สงขลา | 6.44 | 5.89 | 6.55 | 7.45 | 8.56 |
| เขต 13 กรุงเทพมหานคร | 6.33 | 6.8 | 6.93 | 7.77 | 5.69 |
| ประเทศ | 5.77 | 6.59 | 7.75 | 8.04 | 7.4 |

รูปที่ 4 แสดงร้อยละการรักษาด้วยยา rtpa ในผู้ป่วย cerebral infarction ของเขตสุขภาพในไทย

ที่มา: สมศักดิ์ เทียมเก่า. สถานการณ์โรคหลอดเลือดสมอง. วารสารสมาคมประสาทวิทยาแห่งประเทศไทย 2021;37.

การมาถึงของการให้ยาละลายลิ่มเลือด นำความหวังใหม่มายังการรักษาโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดเฉียบพลัน ถึงแม้ว่าจะมีข้อจำกัด ยาละลายลิ่มเลือด rt-PA ยังนับเป็นการพัฒนาที่สำคัญและเป็นการกฤษฎทางเบื้องต้นสำหรับการพัฒนาการรักษาใหม่ๆ ในอนาคตต่อมา

หลอดเลือดสมองขนาดใหญ่ที่ตีบหรืออุดตัน กลับมาเปิดขึ้นอย่างรวดเร็วและทำให้เลือดกลับไปเลี้ยงเซลล์สมองได้ทันเวลา ซึ่งแตกต่างกับการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดที่อาศัยคุณสมบัติทางยา แต่การทำหัตถการ endovascular มุ่งเน้นที่การเอาลิ่มเลือดออกหรือทำลายลิ่มเลือดโดยตรงโดยใช้อุปกรณ์ต่างๆ ที่ทำผ่านทางสายสวน

จุดเริ่มต้นของการรักษาด้วยวิธีการสวนหลอดเลือดสมอง (The emergence of endovascular procedure)

การรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดแบบ intra-arterial เป็นหนึ่งในเทคนิค endovascular แรกที่ได้รับการทดสอบ โดยเป็นการให้ยาละลายลิ่มเลือดแบบ intra-arterial โดยจะทำการให้ยาละลายลิ่มเลือดภายในหลอดเลือดแดงที่จุดที่ลิ่มเลือดตีบตัน ในปี 1999 มีการศึกษา PROACT II ซึ่งเป็นการศึกษาที่สำคัญแรกๆ ในการเริ่มใช้หัตถการ endovascular สำหรับโรคหลอดเลือดสมอง โดยเป็นการทดลองควบคุมแบบสุ่ม การศึกษานี้ใช้ ยาละลายลิ่มเลือดชื่อ prourokinase แบบ intra-arterial ในผู้ป่วยที่มีการตีบของ middle cerebral artery (MCA) ภายใน 6 ชั่วโมงหลังจากการเริ่มมีอาการ, พบว่าผลลัพธ์ทางคลินิก ที่ 90 วันดีกว่าโดยมีอาการดีขึ้นที่ร้อยละ 40 เทียบกับร้อยละ 25 ในกลุ่มควบคุม⁹ แม้ว่าการทดลอง

เมื่อใกล้เข้าสู่ปี 2000 เริ่มมีการพัฒนาในด้านการรักษาโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดเฉียบพลัน ที่น่าสนใจเกิดขึ้น โดยเน้นที่การรักษาการตีบหรืออุดตันของหลอดเลือดขนาดใหญ่โดยตรง (large vessel occlusion) ซึ่งเป็นสาเหตุหลักของโรคหลอดเลือดสมองที่รุนแรง และการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดยังมีประสิทธิภาพต่ำ ผู้ป่วยกลุ่มนี้ต้องการการรักษาที่แตกต่างและมีประสิทธิภาพที่ดีขึ้น ทิศทางที่มีความคาดหวังคือการทำหัตถการ endovascular therapy โดยนำเอาลิ่มเลือดออกโดยตรง เทคนิคนี้มีความคาดหวังในการทำให้

PROACT II จะมีประโยชน์ แต่การรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดแบบ intra-arterial ยังไม่ได้รับการยอมรับอย่างแพร่หลายเนื่องจากหลายปัจจัย ประการแรกการรักษา นั้นต้องการทักษะเฉพาะทางและต้องการเครื่องมือที่ทันสมัย ประการสองนับเป็นเรื่องที่ยากที่จะให้การรักษาภายในช่วงเวลาการรักษา 6 ชั่วโมงเนื่องจากปัญหาด้านการจัดการในช่วงเวลานั้น ประการที่สามคือ ความกังวลเกี่ยวกับความเสี่ยงของการเกิดเลือดออกในสมองซึ่งพบถึงได้ร้อยละ 10 เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมที่มีเพียง ร้อยละ 2 เช่นเดียวกับการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดผ่านทางหลอดเลือดดำการศึกษานี้ได้เปิดทางสู่การพัฒนาเทคนิค endovascular ที่เป็นทันสมัยยิ่งขึ้น ทำให้มีการพัฒนาเทคโนโลยีและอุปกรณ์ที่ใช้ในหัตถการ endovascular ที่ทันสมัยขึ้น

ต้นปี 2000s เริ่มมีการปรากฏของ mechanical thrombectomy ซึ่งเกี่ยวกับการนำเอาลิ่มเลือดออกจากหลอดเลือดโดยตรง โดยใช้อุปกรณ์แบบเป็น coil retrievers ในการจับและนำเอาลิ่มเลือดออกมาโดยตรง แม้ว่าจะมีความก้าวหน้าที่สำคัญที่เกิดขึ้นต่อเนื่องจากช่วงปลาย 1990s และเข้าสู่ต้น 2000s, การรักษาด้วยหัตถการ endovascular สำหรับโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดเฉียบพลัน ยังคงอยู่ในช่วงเริ่มต้นและประสิทธิภาพไม่ดีนัก และมีภาวะแทรกซ้อนสูง ในทศวรรษถัดไปจะเห็นการพัฒนาเทคนิคเหล่านี้เพิ่มขึ้น, ทำให้มีการรักษาที่มีประสิทธิภาพยิ่งขึ้นและมีการนำการรักษาไปใช้กว้างขวางยิ่งขึ้น

ยุคของการพัฒนาและยุคทองของการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือด

ช่วงปลายของปี 1990 และเข้าสู่ต้นปี 2000 ถือได้ว่าเริ่มเป็นยุคของการให้ยาละลายลิ่มเลือดในการรักษาโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดเฉียบพลัน (AIS) ส่งผลให้มีการเปลี่ยนแปลงทิศทางสำคัญในการจัดการบริหารจัดการ มีการพัฒนา stroke awareness, มีการประเมินโรคหลอดเลือดสมองด้วย FAST, มีการประเมินความรุนแรงโรคหลอดเลือดสมองด้วย NIHSS, มีระบบ stroke fast track, มีการพัฒนา EMS system และ มีการนำ

rt-PA (recombinant tissue plasminogen activator)

มาใช้เป็นมาตรฐานการรักษาโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดเฉียบพลันหลังจากได้รับการอนุมัติจาก FDA ในปี 1996 ซึ่งถือเป็นการเปลี่ยนแปลงที่สำคัญ⁸ แต่การนำ rt-PA มาใช้ในต้นๆ ถูกจำกัดด้วยระยะเวลาการรักษาที่แคบ คือ 3 ชั่วโมงหลังจากเริ่มมีอาการ จึงมีความท้าทายในการขยายระยะเวลานี้เพื่อให้ผู้ป่วยมากขึ้นได้รับประโยชน์จากการให้ยาละลายลิ่มเลือด

ได้มีการพยายามขยายระยะเวลาในการให้ยาละลายลิ่มเลือดให้มากกว่า 3 ชั่วโมง โดยการเรียนรู้พยาธิสภาพในโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดเฉียบพลันทำให้เกิดแนวคิดที่เรียกว่า ‘ischemic penumbra’ ที่อธิบายถึงบริเวณของสมองที่เสี่ยงต่อการตายเนื่องจากขาดเลือด แต่ยังสามารถรักษาให้ฟื้นกลับมาได้ ซึ่งกลายเป็นแนวคิดพื้นฐานที่นำไปสู่การพัฒนาเทคนิคการถ่ายภาพสมองด้วย diffusion-weight MRI ซึ่งแสดงให้เห็นว่าบริเวณ ischemic penumbra อาจยังคงอยู่เกินกว่า 3 ชั่วโมง ซึ่งบ่งบอกว่าอาจมีโอกาสนในการรักษาระยะเวลาที่ยาวขึ้น²²

เริ่มมีการทำการศึกษา ECASS I ในปี 1995 และ ECASS II ในปี 1998 ที่ให้ยาละลายลิ่มเลือดในผู้ป่วยที่มีอาการมากกว่า 3 ชั่วโมง แม้จะไม่สามารถแสดงประโยชน์โดยรวมจากการให้ยาละลายลิ่มเลือดในผู้ป่วยที่มีอาการนานถึง 6 ชั่วโมงได้ แต่ก็การศึกษานี้สามารถแสดงให้เห็นประโยชน์ที่เป็นไปได้ในกลุ่มย่อยของผู้ป่วยได้^{23,24} การทดลองเหล่านี้ไม่สามารถเปลี่ยนแนวทางการรักษาได้ เนื่องจากประโยชน์ที่ได้รับจากยาไม่มากไปกว่าความเสี่ยงกับการเกิดภาวะเลือดออกในสมอง

จุดเปลี่ยนได้มาถึงกับการศึกษา ECASS III ในปี 2008 การทดลองนี้ทำการศึกษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดเฉียบพลันที่ได้รับการรักษา ระหว่าง 3 ถึง 4.5 ชั่วโมงหลังจากเริ่มมีอาการ และพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา rt-PA ภายใน 4.5 ชั่วโมง มีประโยชน์อย่างชัดเจนเมื่อเทียบกับกลุ่มยาหลอก โดยที่ไม่เพิ่มการเกิดเลือดออกในสมองอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มที่ได้รับ rt-PA ซึ่งแสดงให้เห็นว่าการรักษาสามารถใช้ได้ในระยะเวลายาวขึ้น¹⁰ ผลการศึกษานี้ มีผลกระทบอย่างมาก

ต่อแนวทางการจัดการรักษาโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดเฉียบพลันในเวลาต่อมา สมาคมโรคหัวใจและโรคหลอดเลือดสมองของอเมริกาได้อัพเดทแนวทางการรักษาในปี 2009 เพื่อแนะนำการใช้ rt-PA สำหรับผู้ป่วยที่เหมาะสมและมาถึงภายใน 3 ถึง 4.5 ชั่วโมงหลังจากเริ่มมีอาการ²⁵ การขยายระยะเวลาในการให้ยาละลายลิ่มเลือดถึง 4.5 ชั่วโมงเป็นการพัฒนาที่สำคัญ ส่งผลให้มีจำนวนผู้ป่วยที่มากขึ้นที่ได้รับการรักษาที่มีประโยชน์ต่อชีวิต

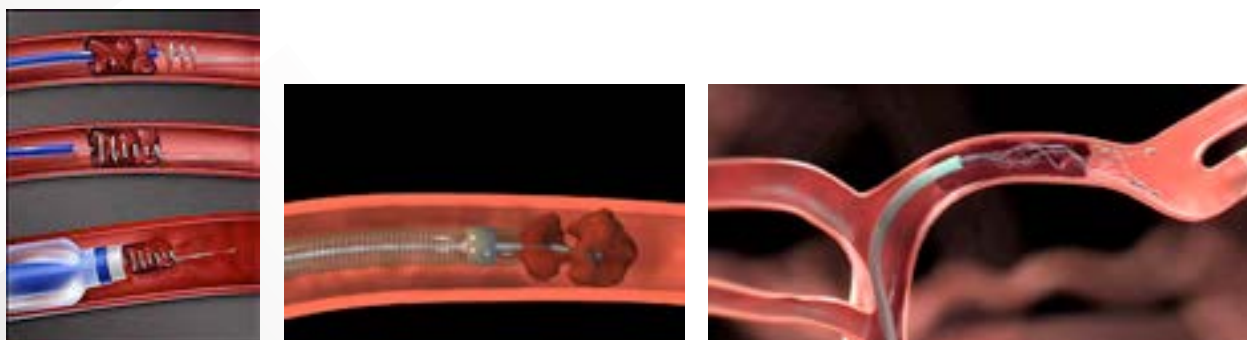
ในประเทศไทยได้เริ่มมีแนวทางเวชปฏิบัติการรักษาโรคหลอดเลือดสมองด้วยยาละลายลิ่มเลือดตั้งแต่ปี 2550 (ค.ศ. 2007) และส่งผลให้มีการเปลี่ยนแปลงวิธีการรักษา วินิจฉัย โรคเป็นอย่างมาก ทำให้ประเทศไทย เริ่มมีระบบ stroke fast track เปิดให้บริการ มีระบบเบิกจ่ายยา rt-Pa ซึ่งราคาสูง มีการเปิดให้ใช้สิทธิการรักษาฉุกเฉินใน รพ.เอกชน ทำให้ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบตันทุกรายที่มีอาการภายใน 270 นาทีหรือ 4.5 ชั่วโมงสามารถรับยาละลายลิ่มเลือดได้²¹

อย่างไรก็ตามการขยายระยะเวลาในการรักษาเป็น 4.5 ชั่วโมงก็ยังไม่ได้แก้ปัญหาทั้งหมด ยังมีผู้ป่วยหลายคนที่พลาดเนื่องจากมาสาย และยังมีผู้ป่วยบางรายที่ไม่ทราบระยะเวลาการเกิดโรคหลอดเลือดสมองที่แน่นอนหรือผู้ป่วยมีอาการหลังตื่นนอน (wake up stroke) ทำให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีข้อห้ามในการให้ยาละลายลิ่มเลือด ซึ่งได้มีการศึกษาที่ทำเพื่อเพิ่มโอกาสการรักษาแก่ผู้ป่วยกลุ่มนี้ เพื่อลดความพิการและเพิ่มคุณภาพชีวิตที่ดียิ่งขึ้นต่อไป

ความสำเร็จและการเริ่มต้นของการรักษาด้วยการสวนหลอดเลือดสมองและดึงลิ่มเลือดออก

จากข้อจำกัดของประสิทธิภาพการให้ยาละลายลิ่มเลือด โดยเฉพาะผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดที่เกิดจากหลอดเลือดแดงขนาดใหญ่อุดตัน (large vessel occlusion) ซึ่งยาละลายลิ่มเลือดจะได้ผลลัพธ์ที่ไม่ดี ทำให้เกิดการกระตุ้นการพัฒนาวิธีการรักษาที่เพื่อจัดการกับลิ่มเลือดโดยตรง ซึ่งก็คือการสวนหลอดเลือดสมอง (mechanical thrombectomy) ที่เริ่มต้นพัฒนาตั้งแต่ปลาย ค.ศ. 1990 และพัฒนาต่อเนื่องจนถึง ปี 2000 ท้ายที่สุดการรักษาโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดเฉียบพลันด้วยวิธีสวนผ่านหลอดเลือด (mechanical thrombectomy) แบบได้เปลี่ยนแปลงภูมิทัศน์การรักษาและระบบการจัดการโรคหลอดเลือดสมองตลอดไป

อุปกรณ์เริ่มต้นแรกที่ใช้สำหรับการสวนหลอดเลือดสมองคือ coil retrievers ซึ่งได้รับแรงบันดาลใจจากอุปกรณ์ที่ใช้ในการรักษาโรคหลอดเลือดหัวใจ The Merci Retriever (รูป 5A) ซึ่งได้รับการอนุมัติจาก FDA ในปี 2004 เป็นหนึ่งในอุปกรณ์แรกๆ²⁶ อุปกรณ์ทรงกรวยนี้ถูกออกแบบมาเพื่อจับลิ่มเลือด ทำให้สามารถดึงออกจากร่างกายได้ จากการศึกษาทางคลินิกของ Merci Retriever พบว่ามีอัตราการเปิดหลอดเลือดที่ประมาณ 50% แต่อย่างไรก็ดี ผลลัพธ์ทางคลินิกไม่ได้สอดคล้องกับการเปิดหลอดเลือดได้ และอุปกรณ์มียังปัญหาเกี่ยวกับเทคนิคการทำ และภาวะแทรกซ้อน²⁷



A

B

C

รูปที่ 5 แสดงอุปกรณ์ที่ใช้ในการทำ endovascular intervention ตั้งแต่ 5A Merci retriever
5B Penumbra system 5C stent retrievers

ระบบ Penumbra (รูป 5B) คืออีกหนึ่งอุปกรณ์การสวนหลอดเลือดสมองในช่วงเริ่มต้น ใช้หลักการดูดเพื่อนำลิ่มเลือดออก ได้รับการอนุมัติจาก FDA ในปี 2007, ระบบ Penumbra แสดงอัตราการเปิดหลอดเลือดที่สูงกว่า Merci Retriever แต่ผลลัพธ์ทางคลินิกยังคงไม่ดีพอ²⁸ อุปกรณ์รุ่นแรกเหล่านี้ได้เน้นไปที่ศักยภาพของการสวนหลอดเลือดสมองแต่ก็ยังคงมีความท้าทายจนนำไปสู่การพัฒนาอุปกรณ์และเทคนิคใหม่ๆ

ความก้าวหน้าที่สำคัญคือการมาของ stent retrievers (รูป 5C) อุปกรณ์เหล่านี้ ซึ่งประกอบไปด้วย Solitaire FR และ Trevo ProVue คือการใช้ stent deployer ณ จุดที่มีการอุดตัน ดึงและจับลิ่มเลือดแล้วเอาออกมา Stentriever มีความสัมพันธ์กับอัตราการเปิดหลอดเลือดที่สูงขึ้นมากกว่าที่ร้อยละ 60 ถึง 90 และมีผลลัพธ์ทางคลินิกที่ดีกว่าเมื่อเทียบกับอุปกรณ์รุ่นก่อนหน้า²⁹ ผลลัพธ์ที่เป็นบวกจากการทดลองเช่น Solitaire With the Intention For Thrombectomy (SWIFT) และ Trevo versus Merci Retrievers for Thrombectomy Revascularisation of Large Vessel Occlusions in Acute Ischaemic Stroke (TREVO 2) นำไปสู่การได้รับการอนุมัติจาก FDA สำหรับอุปกรณ์เหล่านี้ในปี 2012^{30,31} แม้จะมีความก้าวหน้า แต่ก็ยังคงมีความไม่แน่ใจเกี่ยวกับประสิทธิภาพของการสวนรักษาหลอดเลือดสมอง (MT) เนื่องจากผลที่ขัดแย้งกันจากการศึกษาทางคลินิก ประกอบด้วย 3 การศึกษา ที่เผยแพร่ในปี 2013 ได้แก่ Interventional Management of Stroke (IMS) III, Synthesis Expansion และ Mechanical Retrieval and Recanalization of Stroke Clots Using Embolectomy (MR RESCUE) ที่ไม่สามารถแสดงประโยชน์ที่มากกว่าของการทำการรักษาทางหลอดเลือด endovascular procedure รวมถึง MT (mechanical thrombectomy) เมื่อเทียบกับการรักษามาตรฐาน หลังให้ยาละลายลิ่มเลือด³²⁻³⁴ แต่การทดลองเหล่านี้ถูกวิจารณ์เกี่ยวกับวิธีการดำเนินการทดลอง เกณฑ์การเลือกผู้ป่วย เช่น การรวมผู้ป่วยที่มีการปิดกั้นของหลอดเลือดขนาดเล็กและการปิดกั้นที่ตำแหน่งที่ไกล และรวมถึงการใช้อุปกรณ์รุ่นแรกในการรักษา ทำให้ส่งผลต่อประสิทธิภาพการวิจัย

จุดเปลี่ยนแปลงที่สำคัญ มาถึงในปี 2015 หลังการเผยแพร่ผลการศึกษาระบบ 5 การศึกษาต่อเนื่องพร้อมๆ กันประกอบด้วย MR CLEAN, ESCAPE, EXTEND-IA, SWIFT PRIME และ REVASCAT การศึกษาเหล่านี้แสดงให้เห็นประสิทธิภาพที่ดีกว่าของการรักษาด้วย mechanical thrombectomy ร่วมกับการรักษามาตรฐานเมื่อเทียบกับการรักษามาตรฐานเพียงอย่างเดียว สำหรับโรคหลอดเลือดสมองที่มีการอุดตันของหลอดเลือดขนาดใหญ่ใน anterior circulation¹⁰⁻¹⁶ สิ่งที่สำคัญคือการที่การศึกษาทั้งหมดใช้ stentriever และเทคนิคการถ่ายภาพขั้นสูง (advance neuro imaging technique) ในการเลือกผู้ป่วย ที่เป็นปัจจัยสำคัญต่อประสิทธิภาพการรักษา ซึ่งเป็นการเตรียมพื้นฐานสำหรับยุคสมัยใหม่ของ mechanical thrombectomy

การวิเคราะห์แบบเมต้าที่ออกตามมาใน Lancet ปี 2015 คือ Highly Effective Reperfusion evaluated in Multiple Endovascular Stroke Trials (HERES) ได้ยืนยันผลงานวิจัยเหล่านี้อีกครั้ง โดยการวิเคราะห์แบบเมต้านี้ ได้รวมการศึกษาทั้งห้ารายการที่กล่าวถึงข้างต้นและ THRACE และ PISTE พบว่าการรักษาด้วย mechanical thrombectomy สามารถลดความพิการใน 90 วัน, ด้วยจำนวนที่ต้องการรักษาเพียง 2.6 ราย (NNT = 2.6) เพื่อลดความพิการของผู้ป่วยจนกลับมาหายใจได้ปกติ¹⁷

นอกเหนือจากประสิทธิภาพแล้ว การรักษาด้วย mechanical thrombectomy ยังมีโปรไฟล์ความปลอดภัยที่ดี พบว่า อัตราการเกิดเลือดออกภายในกะโหลกแบบที่มีอาการไม่ได้แตกต่างจากการรักษาแบบมาตรฐาน ทำให้เป็นตัวเลือกรักษาที่ปลอดภัยและมีประสิทธิภาพ สำหรับผู้ป่วยที่เหมาะสมกับการรักษาแบบนี้³⁷

การทดลอง DAWN และ DEFUSE 3 ที่ทำการศึกษาต่อมายังได้ขยายช่วงเวลาสำหรับ mechanical thrombectomy ไปถึง 24 ชั่วโมงสำหรับกลุ่มผู้ป่วยที่ถูกเลือกและมีคุณลักษณะที่สามารถให้การรักษาได้^{35,36} การทดลองเหล่านี้ใช้ perfusion imaging เพื่อระบุผู้ป่วยที่มีเนื้อเยื่อสมองที่สามารถกู้คืนได้ (ischemic penumbra)

แนวคิดที่ว่า ‘เวลาคือสมอง’ มีความซับซ้อนมากกว่าที่คิดแต่แรก และมีความเกี่ยวข้องกับลักษณะเฉพาะของผู้ป่วยแต่ละรายมากขึ้น โดยไม่ต้องอาศัยการนับเวลาเกิดเหตุแต่เพียงอย่างเดียวในการตัดสินใจแนวทางการรักษา

ผลกระทบของ mechanical thrombectomy ต่อระบบสาธารณสุขและสังคมมีความสำคัญมาก โดยสามารถลดความพิการ อัตราการเสียชีวิต รวมทั้งในเรื่องของค่าใช้จ่ายด้านการดูแลสุขภาพและผลกระทบต่อสังคม จากการวิเคราะห์ความคุ้มค่าที่พบว่า แม้ว่าค่าใช้จ่ายในการดำเนินการจะสูง mechanical thrombectomy ยังคุ้มค่าในระยะยาวเนื่องจากลดการดูแลหลังจากโรคหลอดเลือดสมองและเพิ่มผลิตภาพ³⁷ ในประเทศไทย การรักษาด้วย endovascular thrombectomy นั้นได้รับการสนับสนุนงบประมาณภาครัฐให้สามารถทำได้ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2565 ในศูนย์โรคหลอดเลือดสมองที่มีสมรรถภาพทำได²¹

ความสำเร็จของ MT ได้ทำให้รวมอยู่ในแนวทางการรักษาโรคหลอดเลือดสมองทั่วโลก ทั้งสมาคมโรคหัวใจและหลอดเลือดสมองของอเมริกาและสมาคมโรคหลอดเลือดสมองยุโรปแนะนำ MT สำหรับผู้ป่วยที่มีโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดเฉียบพลันที่มีสาเหตุมาจากการปิดกั้นหลอดเลือดขนาดใหญ่ในระบบเลือดด้านหน้าและมีอาการภายใน 24 ชั่วโมง^{38,39}

สรุปแล้ว MT ได้เป็นการทะลุทางในการรักษา AIS ให้การรักษาที่มีประสิทธิภาพและปลอดภัยสำหรับผู้ป่วยที่มีการปิดกั้นของหลอดเลือดขนาดใหญ่ ความสำเร็จของ MT เป็นการยืนยันความคุ้มค่าของนวัตกรรมและการวิจัยทางคลินิกที่เข้มงวดในการเดินทางด้านการดูแลผู้ป่วย

แต่การรักษานี้ก็ยังมีความท้าทายอยู่ในผู้ป่วยบางกลุ่ม เช่น ภาวะ brain stem stroke หรือภาวะสมองขาดเลือดที่มีขนาดใหญ่ รวมถึงกลุ่มผู้ป่วยมีอาการไม่มากแต่มีหลอดเลือดอุดตัน ซึ่งต้องอาศัยการศึกษาต่อไป

การขยายโอกาสและอนาคตใหม่ของการรักษาโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือด

ในสามทศวรรษที่ผ่านมา การจัดการโรค

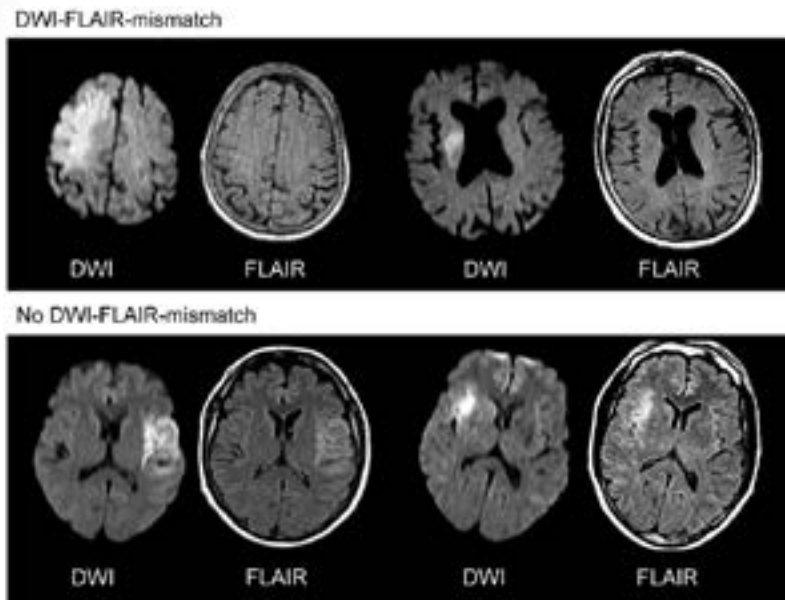
หลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดในระยะเฉียบพลันได้เปลี่ยนแปลงไปอย่างสังเกตเห็นได้ โดยเฉพาะระบบในการดูแลผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองเฉียบพลัน การเกิดขึ้นของ EMS system, stroke fast track และ stroke ready hospital หรือ stroke center โดยเฉพาะภายหลังการปรากฏของการให้ยาละลายลิ่มเลือด ที่ทำให้ถูกอ้างถึงว่าเป็น “ยุคของการให้ยาละลายลิ่มเลือด” ซึ่งเริ่มต้นตั้งแต่การอนุมัติการใช้ยา rt-PA ทางหลอดเลือดโดย FDA ในปี 1996 เพื่อรักษาโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือด การอนุมัตินี้เกิดขึ้นเนื่องจากการทดลองที่สำคัญของ NINDS rt-PA Stroke ซึ่งแสดงว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา rt-PA ภายใน 3 ชั่วโมงหลังจากเกิดโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดมีโอกาสมากขึ้น 30% ที่จะไม่มีความพิการหรือมีความพิการน้อยเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม⁷ ผลการค้นพบนี้เน้นให้เห็นถึงความสำคัญของการจัดการว่า “เวลาคือสมอง” ในการจัดการโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือด โดยเน้นการตรวจจับ การประเมิน และการรักษาโรคหลอดเลือดสมองเร่งด่วน

ในเวลาต่อมาได้มีการพยายามขยายช่วงเวลากการให้ยา rt-PA. การศึกษา ECASS III ทำให้ขยายช่วงเวลากการให้ยาได้เพียง 4.5 ชั่วโมง ทำให้ผู้ป่วยที่ไม่สามารถรับการรักษากภายใน 3 ชั่วโมงแรกสามารถรับการรักษากได้¹⁰ การขยายช่วงเวลานี้เป็นเหตุการณ์สำคัญ แต่ยังมีผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดที่ไม่สามารถรับการให้ยาละลายลิ่มเลือดได้

การพัฒนาที่สำคัญมากขึ้นอีกคือการพิจารณากการให้ยาละลายลิ่มเลือดในผู้ป่วยที่ตื่นขึ้นมาพบว่ามีอาการของโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือด (wake up stroke) ซึ่งเวลาที่เกิดโรคมไม่ทราบแน่ชัด หรือผู้ป่วยไม่ทราบเวลาที่เกิดเหตุชัดเจน (unknown onset) ซึ่งพบประมาณ 30% ของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบที่เข้ารับการรักษากที่แผนกฉุกเฉินมีประวัติเวลาเริ่มต้นอาการโรคหลอดเลือดสมองไม่ชัดเจน หรือมีอาการหลังตื่นนอน ทำให้ยากที่จะกำหนดว่าผู้ป่วยควรที่จะได้รับ intravenous thrombolysis หรือปลอดภัยหรือไม่ การประเมินความปลอดภัยและประสิทธิภาพของ rtPA ในกรณีของโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดเฉียบพลันที่ไม่ทราบเวลาเริ่มต้น ได้ถูกวิจัยในการศึกษากชื่อ WAKE-UP⁴⁰ และ

การทดลอง A Study of Intravenous Thrombolysis With Alteplase in MRI-Selected Patients (MR WITNESS)⁴¹ โดยเฉพาะ MR WITNESS ได้ถูกออกแบบมาเพื่อประเมินความปลอดภัยมากกว่าประสิทธิภาพของการให้ IV tPA การทดลอง WAKE- DWI-FLAIR mismatch criteria คือการเทียบการเปลี่ยนแปลงที่เห็นบน DWI technique โดยที่ยังไม่มีการเปลี่ยนแปลงสัญญาณ FLAIR technique ในตำแหน่งเดียวกัน (รูปที่ 6) ในขณะที่ MR WITNESS ใช้การคำนวณค่าสัญญาณความเข้มของ FLAIR ในบริเวณที่เกิดการขาดเลือดเทียบกับสมองด้านตรงข้ามที่ปกติ ≤ 1.15 เป็นเกณฑ์สำหรับการให้ IV tPA ถึงแม้ว่าการทดลอง WAKE-UP จะถูกยุติ ก่อนเวลา

แต่จากผลการวิเคราะห์ผลของผู้ป่วย 503 คนที่ลงทะเบียนพบ ว่า 53.5% ของกลุ่ม IV tPA ได้รับผลการรักษาที่มี mRS ระหว่าง 0-1 ใน 90 วันเทียบกับ 41.8% ในกลุ่มที่รับยาหลอก (P = .02) การทดลอง WAKE-UP แสดงว่าการให้ยาละลายลิ่มเลือดโดยใช้เครื่อง MRI เป็นตัวชี้แนวทางและทำให้สามารถให้ยาละลายลิ่มเลือด rt-PA ได้ สามารถรักษาได้อย่างปลอดภัยและมีประสิทธิภาพ และทำให้ในปี 2021 สมาคมโรคหลอดเลือดสมองยุโรป (ESO) ได้ปรับเปลี่ยนคำแนะนำให้ใช้ยา rt-PA สำหรับผู้ป่วยที่มีอาการ AIS ที่มีระยะเวลา 4.5-9 ชั่วโมง (ทราบเวลาเริ่มต้น) หรือ wake up stroke ที่มี DWI- mismatch จาก MRI และไม่มีข้อบ่งชี้ในการทำ mechanical thrombectomy



รูปที่ 6 แสดงภาพ MRI brain แสดง DWI -Flair mismatch ซึ่งใช้ประเมินได้ว่าผู้ป่วยน่าจะมีอาการไม่นานเกิน 4.5 ชั่วโมง

ขอบเขตใหม่ที่ น่าสนใจคือ ยาละลายลิ่มเลือดตัวใหม่ ที่เป็นตัวเลือกหนึ่งคือ tenecteplase ซึ่งเป็นยาที่พัฒนามาจาก rt-PA มีข้อดีหลายประการ เช่น ค่าครึ่งชีวิตที่ยาวกว่าและมีความเฉพาะเจาะจงต่อไฟบรินมากกว่าทำให้สามารถสามารถฉีดยาแบบ bolus dose ได้ซึ่งต่างจากยา rt-PA ที่ต้องใช้เวลาให้กว่า 1 ชั่วโมง

การทดลองในช่วงแรกที่เปรียบเทียบระหว่าง tenecteplase และ rt-PA ได้แสดงผลที่น่าสนใจมาก ตัวอย่างเช่น การทดลอง EXTEND-IA TNK⁴² ได้แสดงว่าอัตราการฟื้นฟูของการไหลเวียนเลือดและผลการฟื้นฟูฟังก์ชันของร่างกายดีขึ้นกับการใช้ tenecteplase เมื่อ

เทียบกับ rt-PA ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดเพื่อดึงลิ่มเลือดออก การทดลอง TRACE-2⁴³ พบว่าความปลอดภัยและประสิทธิภาพของสองยาเหล่านี้เทียบเท่ากัน และทำให้สมาคมโรคหลอดเลือดสมองยุโรป (ESO) ได้ปรับเปลี่ยนคำแนะนำให้ใช้ยา Tenecteplase ได้ สำหรับผู้ป่วยที่มีอาการ AIS ที่มีระยะเวลา 4.5 ชั่วโมง ก่อนเริ่มทำ mechanical thrombectomy ในปี 2023⁴⁴

สรุปแล้ว ยุคของการให้ยาละลายลิ่มเลือดถือได้ว่าเป็นการพัฒนาที่สำคัญในการรักษาโรคหลอดเลือดชนิดขาดเลือดที่ช่วยลดการเสียชีวิตและความพิการ การขยายช่วงเวลาการรักษา การเพิ่มผู้ป่วย wake up stroke

และการพัฒนายาละลายลิ่มเลือดใหม่ การพัฒนาเหล่านี้ได้เปลี่ยนแปลงการจัดการโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดในระยะเร่งด่วนของการรักษาอย่างรากฐาน ปรับปรุงผลลัพธ์สำหรับการรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดอย่างมาก เราสามารถคาดหวังว่าจะมีการพัฒนาต่อไปในสาขาที่สำคัญนี้

สรุป: อดีต ปัจจุบัน และ อนาคต การรักษาโรคหลอดเลือดสมอง

สามสิบปีที่ผ่านมาได้เป็นเวลาที่มีการเปลี่ยนแปลงที่สำคัญในการรักษาโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดเฉียบพลัน มีการพัฒนาเปิดขอบเขตใหม่ในการดูแลผู้ป่วย ซึ่งการพัฒนานี้มีนวัตกรรมอย่างต่อเนื่องและมีการปรับเปลี่ยนกลยุทธ์ที่หลากหลายและมีประสิทธิภาพ เริ่มตั้งแต่ยุคแรกของการให้ยาละลายลิ่มเลือดจนถึงยุคของการรักษาที่หลากหลายวิธี ซึ่งได้นำไปสู่การปรับปรุงผลลัพธ์การรักษาของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดเฉียบพลันได้อย่างน่าทึ่ง

การเกิดขึ้นของ intravenous recombinant tissue plasminogen activator (IV rt-PA) ในปี 1996 และได้รับการรับรองโดย FDA ได้ก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงที่สำคัญในการรักษา แนวทางการวินิจฉัยและการบริหารจัดการระบบมากมาย โดยสามารถประกาศยกให้เป็นยุคของการให้ยาละลายลิ่มเลือด ในยุคนี้ได้เห็นความพยายามในการขยายเวลาที่เหมาะสมสำหรับการให้ยาละลายลิ่มเลือดเกินจาก 3 ชั่วโมงเดิม ด้วยการศึกษาคำคัญเช่น EnCASS III ที่ขยายเวลารักษาเป็น 4.5 ชั่วโมง นอกจากนี้ยุคของ 'drip and ship' ยังเพิ่มประสิทธิภาพของการให้ยาละลายลิ่มเลือดเร็วๆ ขณะเดียวกันยังรักษาโอกาสในการรับการรักษาเฉพาะทางที่ศูนย์รักษาโรคหลอดเลือดสมองระดับสูง

การเกิดขึ้นของ mechanical thrombectomy นับเป็นการพัฒนาการรักษาโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดที่พัฒนาไปอีกขั้น และมีประสิทธิภาพสูง ทำให้สามารถช่วยชีวิตและลดความพิการของผู้ป่วยที่มีการอุดตันของหลอดเลือดสมองขนาดใหญ่ ที่ยาไม่มีประสิทธิภาพดีเพียงพอที่ นอกจากนี้การทดลองเช่น DIRECT-MT และ SKIP ยังได้สำรวจความเป็นไปได้ของ

การดำเนินการ MT โดยตรงโดยไม่ต้องใช้ IV rt-PA ก่อน ซึ่งทำลายและปรับเปลี่ยนวิธีการรักษาแบบดั้งเดิม

ในกลุ่มคนที่ตื่นมาแล้วพบว่าเป็นโรคหลอดเลือดสมองตีบ ซึ่งก่อนหน้านี้ถูกยกเว้นจากการให้ยาละลายลิ่มเลือดเนื่องจากไม่ทราบเวลาเกิดเหตุที่ไม่แน่นอน ได้ถูกนำมาเป็นส่วนหนึ่งของการรักษาผ่านการศึกษาคำคัญ WAKE-UP หรือ MR-WITNESS ทำให้สามารถเลือกผู้ป่วยที่สามารถให้ยาละลายลิ่มเลือดได้และได้รับประโยชน์จากการรักษา และยังมีการศึกษาเช่น เช่น DAWN และ DEFUSE 3 ใช้การตรวจทาง neuro-imaging เพื่อให้ทราบถึงเนื้อเยื่อสมองที่ยังมีชีวิต ทำให้มีเวลาพอ และคาดเดาเวลาที่โรคเกิดขึ้น และสามารถขยายเวลาให้การรักษาผู้ป่วยได้ถึง 24 ชั่วโมง สร้างโอกาสการฟื้นฟูและการหายจากโรคหลอดเลือดสมองให้แก่ผู้ป่วย

การพัฒนายาละลายลิ่มเลือดตัวใหม่โดยเฉพาะ Tenecteplase เป็นทางเลือกสำหรับ rt-PA ยาตัวนี้ได้ถูกปรับปรุงทางพันธุกรรมในการผลิต มีอายุครึ่งชีวิตที่ยาวขึ้นและมีความเฉพาะเจาะจงต่อไฟบรินที่เพิ่มขึ้น ได้แสดงผลที่มีแนวโน้มดีในการทดลองเช่น EXTEND-IA TNK และ NOR-TEST และเพิ่มความสะดวกในการใช้ขึ้นจากการให้แบบ bolus dose ทำให้เหมาะไปใช้ร่วมกับผู้ป่วยที่ต้องได้รับยาก่อนไปทำ mechanical thrombectomy ทำให้ผู้ป่วยได้ประโยชน์จากการรักษาร่วมกันระหว่าง IVT + ET มากขึ้น

โดยสรุปภูมิทัศน์ของการรักษา AIS ได้มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมากในรอบสามทศวรรษที่ผ่านมา และได้ปรับเปลี่ยนผลการรักษาของผู้ป่วยและวิธีการจัดการกับโรคหลอดเลือดสมอง การมาถึงของการให้ยาละลายลิ่มเลือด การปรับเปลี่ยนแผนกระบวนทัศน์ในการรักษา การเติบโตของ endovascular intervention และการทำ mechanical thrombectomy การขยายเวลาให้การรักษา และการมีทางเลือกของยาละลายลิ่มเลือดตัวใหม่ แสดงถึงอนาคตของการรักษา AIS มีแนวโน้มที่ดี ซึ่งได้รับการยืนยันโดยนวัตกรรมอย่างต่อเนื่อง ทำให้เมื่อเรามองไปข้างหน้า การพัฒนาเหล่านี้จะต่อเนื่องและการกำหนดวิธีการรักษาโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดใหม่ที่ดียิ่งขึ้น นำไปสู่การปรับปรุงคุณภาพในการรักษาดูแลเพื่อ

ลดอัตราการเสียชีวิตและความพิการในขนาดต
เอกสารอ้างอิง

1. The top 10 causes of death.” World Health Organization, 2022.
2. Stroke Pathophysiology.” Journal of Stroke, 2016.
3. Intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke.” Cochrane Database of Systematic Reviews, 2014.
4. Endovascular Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke.” Stroke, 2015.
5. IST Trial; a randomized trial of aspirin, subcutaneous heparin, both , or neither among 19435 patients with acute ischemic stroke. Lancet 1997;349:1569-81.
6. CAST trial; randomized placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischemic stroke. Lancet 1998;349:1641-9.
7. “Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke”. The New England Journal of Medicine 1995;333:1581-7.
8. FDA Approves New Indication for a Stroke Drug.” FDA, 1996.
9. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism, JAMA 1999;282:2003-11.
10. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke, N Engl J Med 2008;359:1317-29. (ECASS III trial))
11. Efficacy and Safety of Tissue Plasminogen Activator 3 to 4.5 Hours After Acute Ischemic Stroke A Metaanalysis. Stroke 2009;40:2438-41.
12. ‘MR CLEAN’ A Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke, N Engl J Med 2015;372:11-20
13. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. N Engl J Med 2015;372:1019-30. (The ESCAPE trial)
14. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. N Engl J Med 2015;372:1009-18. (The EXTEND-IA trial)
15. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. N Engl J Med 2015;372:2296-306. (The REVASCAT trial)
16. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. N Engl J Med 2015;372:2285-95. (The SWIFT PRIME trial)
17. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. Lancet 2016;387:1723-31. (The HERMES collaboration meta-analysis)
18. 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. (AHA/ASA guidelines)
19. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial.” New England Journal of Medicine, 1985.
20. “Multicentre Acute Stroke Trial-Italy (MAST-I) Group.” Lancet, 1995.
21. ศ.นพ.สมศักดิ์ เทียมเก่า. สถานการณ์โรคหลอดเลือด

- เลือดสมอง. วารสารสมาคมประสาทวิทยา 2021;37.
22. "Imaging of acute stroke." "Imaging of acute stroke." *Lancet Neurology* 2006; 5:755-68.
 23. European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS): (rt-PA-Thrombolysis in acute stroke) study, *Eur J Neurol* 1995;1:213-9. (ECASS study)
 24. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II)." *Lancet* 1998;352: 1245-51.
 25. "Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association." *Stroke* 2013.
 26. "FDA approves Concentric Medical's Merci Retriever for use in stroke patients." FDA, 2004.
 27. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: Final results of the Multi MERCI trial. *Stroke* 2008;39:1205-12.
 28. The Penumbra Pivotal Stroke Trial: Safety and effectiveness of a new generation of mechanical devices for clot removal in intracranial large vessel occlusive disease. *Stroke* 2009;40:2761-8.
 29. Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel-group, non-inferiority trial." *Lancet* 2012.
 30. Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomised trial. *Lancet* 2012;380:1231-40.
 31. "FDA clears two devices for treating ischemic stroke." FDA, 2012.
 32. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med* 2013;368:893-903. (IMS III trial)
 33. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2013;368:904-13. (SYNTHESIS trial)
 34. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med* 2013;368:914-23. (MR-RESCUE trial)
 35. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med* 2018;378:11-21. (DAWN trial)
 36. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med* 2018;378:708-18. (DIFFUSE 3 trial)
 37. Cost-effectiveness of Solitaire stent retriever thrombectomy for acute ischemic stroke: results from the SWIFT-PRIME trial." *Stroke* 2017.
 38. "2018 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association." *Stroke* 2018.
 39. "European Stroke Organisation (ESO) - European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) guidelines on mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke." *Journal of NeuroInterventional Surgery* 2019.
 40. MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with

- Unknown Time of Onset. *N Engl J Med* 2018;379:611-22. (WAKEUP trial)
41. Safety of Intravenous Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke in Patients With Imaging Evidence of Cerebral Microbleeds. *Stroke* 2016;47:421-6. (MR-WITNESS trial)
 42. Tenecteplase versus Alteplase before Thrombectomy for Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2018;378:1573-82.
 43. Tenecteplase versus alteplase in acute ischaemic cerebrovascular events (TRACE-2): a phase 3, multicentre, open-label, randomised controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2021;401:645-54.
 44. European Stroke Organisation (ESO) expedited recommendation on tenecteplase for acute ischaemic stroke 2023.