

Cerebral Small Vessel Disease (SVD)

พ.ท.หญิง พญ.ศันสนีย์ แสงวณิช

Corresponding author:

พ.ท.หญิง พญ.ศันสนีย์ แสงวณิช

ประสาทแพทย์ แผนกจิตเวชและประสาทวิทยา

โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

E-mail: dr.sansanee.sae@gmail.com

Abstract

Cerebral small vessel disease is the pathological process that affects small vessels of brain, including small arteries, arterioles, capillaries, small veins and small venules. There are 2 main types of pathological features: type 1, arteriolosclerosis, and type 2, cerebral amyloid angiopathy. The consequences of small vessel disease on the brain parenchyma are heterogeneous as various findings on neuroimages including lacunar infarction, white matter hyperintensities, enlarged perivascular space, and cerebral microbleed. Aim of treatment is controlling risk factors especially hypertension. However risk of bleeding is increased, so antithrombotic treatment should be carefully considered among these patients. (*J Thai Stroke Soc.* 2017; 16 (2): 27–35.)

บทนำ

Cerebral small vessel disease (SVD) เป็นภาวะที่มีความสำคัญเนื่องมาจากเป็นสาเหตุของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองมากถึง 20%¹ และทำให้เพิ่มอัตราการเกิดโรคหลอดเลือดสมองมากขึ้นกว่าสองเท่า² นอกจากนี้ยังเป็นสาเหตุของการเกิดโรคความจำเสื่อมถึง 45%³ ซึ่งกลุ่มโรค SVD นั้นมีอาการแสดงและลักษณะรอยโรคจากภาพทางรังสีที่หลากหลาย การรักษามุ่งเน้นการป้องกันปัจจัยการก่อโรคและชะลอการดำเนินโรค ซึ่งจะได้นำกล่าวถึงรายละเอียดต่อไปในบทความนี้

คำจำกัดความ

Cerebral small vessel disease หมายความว่าถึงกลุ่มโรคความผิดปกติทางสมองที่มีพยาธิสภาพที่เกิดขึ้นบริเวณเส้นเลือดขนาดเล็กในสมองตั้งแต่ระดับ small arteries, arterioles, capillaries, small vein และ small venules⁴ โดยความผิดปกติแบ่งออกเป็นหลอดเลือดแดงที่มีต้นกำเนิดจาก superficial arteries ซึ่งจะพบความผิดปกติของหลอดเลือดในระดับ peripheral white matter, leptomeningeal arteries และกลุ่ม deeper arteries พบใน basal ganglia, thalamic, cerebellar white matter และ brainstem⁵ สำหรับรอยโรคบริเวณ periventricular white matter นั้นมักพบพยาธิสภาพของหลอดเลือด venules ซึ่งเรียกว่า venous collagenosis⁶

ตารางที่ 1⁴ Aetiopathogenic classification of cerebral small vessel disease

Type1 arteriosclerosis
Type2 sporadic and hereditary cerebral amyloid angiopathy
Type3 inherited or genetic small vessel diseases Example : Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL), Cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CARASIL), Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS), Fabry's disease, hereditary cerebretinal vasculopathy, hereditary endothiliopathy with retinopathy, COL4a1 mutations
Type4 inflammatory and immunologically mediated small vessel disease Example : Wegener's granulomatosis, Churg-Strauss syndrome, microscopic polyangiitis, Henoch-Schonlein purpura, cryoglobulinemic vasculitis, primary angiitis of the central nervous system (CNS), Sneddon's syndrome, CNS vasculitis secondary to infections, CNS vasculitis associated with connective tissue disorders such as systemic lupus erythematosus (SLE), Sjogren's syndrome, rheumatoid vasculitis, scleroderma, dermatomyositis
Type5 venous collagenosis
Type6 other small vessel diseases Example post-radiation angiopathy and non-amyloid microvessel degeneration in Alzheimer's disease

Pathological features

ลักษณะทางพยาธิสภาพที่เกิดในกลุ่มโรค SVD นั้นสามารถมีได้หลายรูปแบบ (ตารางที่ 1) ซึ่งจะกล่าวถึงเฉพาะ 2 รูปแบบที่พบบ่อยคือ type1: arteriosclerosis และ type2: cerebral amyloid angiopathy

Arteriosclerosis หรือเรียกอีกชื่อว่า

hypertensive small vessel disease เนื่องจากความดันโลหิตสูงเป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้เกิดพยาธิสภาพนี้ นอกจากนี้ยังมีปัจจัยจากภาวะสูงอายุและโรคเบาหวานร่วมด้วย โดยพยาธิสภาพของโรคจะพบลักษณะของการเสื่อมสภาพของผนังหลอดเลือดชั้น tunica media, สูญเสีย smooth muscle cells และมีการสะสมของ

fibro-hyaline material ในผนังหลอดเลือดจนทำให้เกิดการตีบแคบของหลอดเลือดซึ่งเรียกภาวะนี้ว่า lipohyalinosis หากมีการอักเสบและมี necrosis เกิดขึ้นจะเรียกว่า fibrinoid necrosis รวมไปถึงความผิดปกติของเส้นเลือดส่วนปลาย microatheroma และความผิดปกติของผนังหลอดเลือดจนเกิดเป็น microaneurysm โดยความผิดปกติมักเกิดกับเส้นเลือดขนาดเล็กในอวัยวะอื่น เช่น ไตและจอประสาทตาาร่วมด้วย⁷

Cerebral amyloid angiopathy (CAA) เป็นโรคที่มีลักษณะพยาธิสภาพที่จำเพาะคือมีการสะสมของ amyloid protein ในชั้นนอกของ tunica media ถึง tunica adventitia ของผนังหลอดเลือดแดงขนาดเล็กถึงกลางและหลอดเลือดแดง arteriole มักจะเกิดกับเส้นเลือด leptomeningeal และเส้นเลือดขนาดเล็กบริเวณ cortex ของสมองส่วน cerebrum และ cerebellum หากการดำเนินโรครุนแรงมากขึ้นจะพบมีการขยายตัวของหลอดเลือด (microaneurysm) จนถึงการฉีกขาดของหลอดเลือด (microhemorrhage) โดยกลุ่มโรค CAA จะพบร่วมกับ Alzheimer's disease ได้มากถึง 80%- 90% และมีอาการทางคลินิกที่สำคัญคือ lobar intracerebral hemorrhage ซึ่งเป็นสาเหตุของการมีเลือดออกในสมองอันดับต้นๆรองมาจาก hypertensive hemorrhage นอกจากนี้ยังพบมีความผิดปกติอื่นๆเช่น cortical microhemorrhage, cortical superficial siderosis/ focal convexity subarachnoid hemorrhages, white matter disease, dementia⁹

Pathogenesis and features of SVD

Lacunar infarction อธิบายได้จากสองพยาธิสภาพหลักคือ 1. การหนาตัวของผนังหลอดเลือดขนาดเล็กจนเกิดการอุดตัน (lipohyalinosis) 2. เกิดการอุดตันบริเวณปากทางของแขนงเส้นเลือด (microatheroma at origins of penetrating arteries)¹⁰ รอยโรคทั้งสองพยาธิสภาพพบได้บ่อยบริเวณ basal ganglia, internal capsule และ basis pontis โดยลักษณะรอยโรคที่เกิดจาก arterioma มักมีขนาดที่ใหญ่กว่า 20 มิลลิเมตรทั้งในด้านกว้างและ/หรือด้านลึก การที่รอยโรคมีขนาดใหญ่ขึ้นเกิดจากการที่มีการขาดเลือดตลอดความยาวของแขนงหลอดเลือดหรือหลายแขนงพร้อมกัน รอยโรค

ลักษณะนี้หากเกิดที่ basal ganglia จะเรียกอีกชื่อหนึ่งว่า striatocapsular infarction¹¹ ต่างจากรอยโรคจาก lipohyalinosis ที่จะมีการอุดตันและขาดเลือดในส่วนปลายของแขนงเส้นเลือดทำให้พบรอยโรคขนาดเล็กกว่าซึ่งรอยโรคลักษณะนี้มักพบรอยโรคอื่นที่บ่งบอกลักษณะของ SVD เช่น white matter lesion หรือ microbleed ร่วมด้วย ทั้งนี้สองพยาธิสภาพนี้มีความแตกต่างกันในแง่ปัจจัยการเกิดโรคด้วย กล่าวคือ รอยโรคแบบ lipohyalinosis นั้นมีปัจจัยสัมพันธ์กับเรื่องความดันโลหิตสูงและภาวะสูงอายุ ในขณะที่รอยโรคแบบ parent atheroma มีความสัมพันธ์กับโรคเบาหวาน, ภาวะคอเลสเตอรอลสูง และโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดซึ่งเป็นปัจจัยที่สัมพันธ์กับโรคหลอดเลือดขนาดใหญ่ (large artery disease)¹²

หากเกิดการขาดเลือด lacunar stroke ลักษณะรอยโรคจากภาพรังสีแบ่งออกเป็นสองระยะคือ ในระยะ acute จะพบเป็นรูปร่าง round, ovoid, tubular ขนาดน้อยกว่า 20 มม. โดยจะพบ increased signal on diffusion weighted imaging (DWI), decrease signal in apparent diffusion coefficient (ADC), hyperintensity ใน T2 และ fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) (figure 1A) การตรวจด้วย magnetic resonance imaging (MRI) สามารถตรวจพบรอยโรคได้อย่างน้อย 70% ในขณะที่ computed tomography (CT) scan ตรวจพบรอยโรคได้แค่ 50% ส่วนในระยะ chronic นั้นรอยโรคอาจเปลี่ยนแปลงโดยอาจหายไปเกือบทั้งหมดหรือกลายเป็นส่วนหนึ่งของ diffuse white matter hyperintensities หรือกลายเป็น small lacune ซึ่งจะมีลักษณะเป็นโพรงที่ด้านในเป็น cerebrospinal fluid (CSF) ขนาดประมาณ 3-15 มิลลิเมตร¹³

Diffuse white matter lesion เกิดจากการที่ผนังหลอดเลือดมีปัญหาหนาตัวขึ้นในระยะยาวจะก่อให้เกิดการลดลงของการไหลเวียนของเลือดในเส้นเลือดส่วนปลายร่วมกับตัวหลอดเลือดเสีย autoregulation ทำให้เกิดปัญหา chronic hypoperfusion เกิดเป็นลักษณะ incomplete infarction มีการตายลงของ oligodendrocyte และตามมาด้วยภาวะ chronic demyelination ในบางรายงานอธิบายถึงการเกิดความผิดปกติในบริเวณ periventricular ว่า เกิดจาก

ความผิดปกติของ venule เรียกความผิดปกตินี้ว่า venous collagenosis ซึ่งภาวะเหล่านี้จะเกิดสะสมมากขึ้นเรื่อยๆ และมีลักษณะที่พบได้ทางภาพถ่ายรังสีดังนี้ หากตรวจด้วย CT scan จะพบเป็น hypodensity บริเวณ periventricular หรือ subcortical ซึ่งเรียกว่า leukoaraiosis โดยทั่วไปจะพบรอยโรคบริเวณ supratentorial แต่สามารถพบ infratentorial ได้บริเวณ pons เรียก pontine leukoaraiosis ซึ่งหากตรวจด้วย MRI จะสามารถเห็นรอยโรคได้ชัดเจนขึ้นโดยจะพบเป็นลักษณะ bilateral symmetrical hyperdensity บริเวณ white matter ใน T2 และ FLAIR study (figure 1B) ปัจจัยสำคัญที่สัมพันธ์กับรอยโรคนี้คือความดันโลหิตสูง ดังนั้นการลดความดันโลหิตอย่างมีประสิทธิภาพสามารถช่วยลดความเสี่ยงในการเกิดรอยโรคนี้ได้ด้วย แต่หากลดมากจนเกินไปก็อาจเกิดปัญหาและทำให้รอยโรคแย่มากขึ้นได้เป็นลักษณะที่เรียกว่าปรากฏการณ์ J curve phenomenon¹⁴ ซึ่งเหล่านี้เป็นผลมาจากการที่เส้นเลือดขนาดเล็กเสื่อมสภาพและเสียภาวะ autoregulation นอกจากนี้ยังพบว่ารอยโรคลักษณะนี้สัมพันธ์กับการเสีย cerebral vasoreactivity¹⁵ กล่าวคือหลอดเลือดขนาดเล็กในสมองไม่สามารถปรับตัวขยายหลอดเลือดในช่วงที่เกิดความดันโลหิตต่ำลงได้ จนทำให้เนื้อสมองเกิดการขาดเลือด (hemodynamic cerebral ischemia) การควบคุมความดันโลหิตที่มีปัญหาขึ้นหรือลงแตกต่างกันมากในระหว่างวัน และการเป็นความดันโลหิตสูงมาเป็นระยะเวลานานก็เป็นปัจจัยสัมพันธ์กับการมีรอยโรคลักษณะนี้ นอกจากนี้ปัจจัยสำคัญที่มีผลต่อการเพิ่มขึ้นของ white matter hyperintensities ยังมีเรื่องของ ภาวะสูงอายุ และการสูบบุหรี่ด้วย หลายการศึกษาไม่พบความสัมพันธ์ที่ชัดเจนระหว่างระดับคอเลสเตอรอลในเลือดและรอยโรคนี้ บางรายงานพบว่า การลดลงของคอเลสเตอรอล low-density lipoprotein (LDL) และการใช้ยาลดไขมันกลุ่ม statin ในระดับสูงสัมพันธ์กับการมี white matter hyperintensities ที่เพิ่มขึ้น¹⁶ อย่างไรก็ตามผลการศึกษาจาก VITATOPS MRI sub study กลับพบว่า การใช้ยาลดไขมันกลุ่ม statin สามารถลดการเพิ่มของรอยโรคได้¹⁷

Perivascular space หรือ Virchow-Robin spaces เป็นการขยายตัวของพื้นที่รอบเส้นเลือดขนาดเล็กที่มักพบได้บริเวณ basal ganglia โดยหากตรวจด้วย MRI จะพบเป็น space ที่มี signal intensity เท่ากับ CSF โดยจะตรวจพบรอยโรคตามแนวของ penetrating vessels หากเป็นภาพตัดขวางของแขนงเส้นเลือด (axial image) ก็จะเป็นลักษณะกลมหรือรีโดยมีขนาดไม่เกิน 3 มิลลิเมตร ส่วนน้อยอาจตรวจพบเป็นลักษณะเส้นตรง (linear) ตามบริเวณ subcortical white matter ได้ ซึ่งรอยโรคนี้เกิดขึ้นมาจากการที่มีความผิดปกติของ permeability ของหลอดเลือดทำให้มีการซึมผ่านของ plasma components และ inflammatory cell เข้าไปในบริเวณ perivascular space

Microbleed สามารถตรวจพบได้เฉพาะจากการทำ MRI ด้วย study แบบ paramagnetic-sensitive sequences เช่น T2*-weighted gradient-recalled echo (GRE) หรือ susceptibility weighted sequence (SWI) โดยพบเป็นลักษณะ hypointensity signal ขอบเขตชัดที่มีขนาด 2-10 มิลลิเมตร (figure 1C) ซึ่งรอยโรคที่เห็นเป็นการตรวจจับ hemosiderin-laden macrophages ในบริเวณรอบๆ เส้นเลือดขนาดเล็ก (perivascular) อธิบายได้จากพยาธิสภาพของหลอดเลือดที่บางส่วนของผนังถูกทำลายจนมีการฉีกขาดและมีการรั่วของเม็ดเลือดแดงออกมารอบๆ หลอดเลือดแดงขนาดเล็ก โดยการกระจายตัวของ microbleed แบ่งออกเป็นสองลักษณะที่สำคัญคือ 1. Lobar microbleeds การกระจายตัวแบบ cortical-subcortical ลักษณะนี้จะพบได้ใน cerebral amyloid angiopathy 2. Deep subcortical microbleeds กระจายตัวบริเวณ basal ganglia, thalamus, brainstem และ cerebellum พบได้ใน hypertensive angiopathy (arteriosclerosis) โดยการตรวจพบ cerebral microbleed นั้นเป็นปัจจัยสำคัญที่สัมพันธ์กับการเกิดเลือดออกในสมอง ซึ่งจำนวนรอยโรคที่ตรวจพบนั้นบ่งชี้ถึงความรุนแรงของภาวะ SVD และยังเป็นปัจจัยที่สัมพันธ์กับโอกาสเกิด intracerebral hemorrhage, recurrent infarction และ cognitive dysfunction^{8,9}

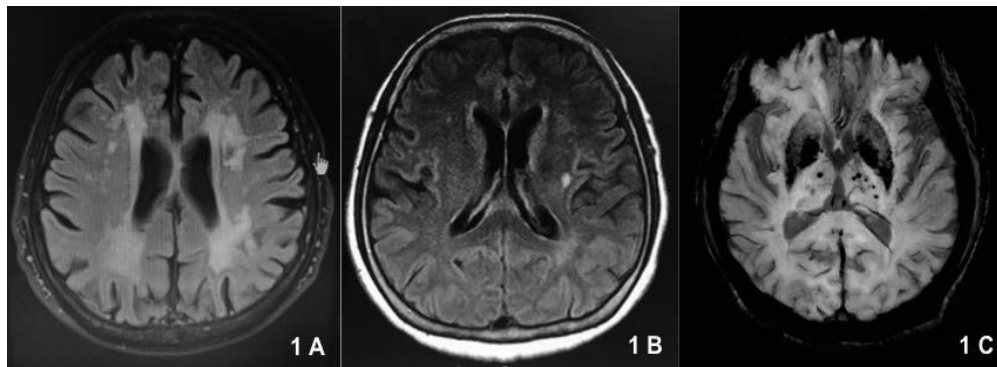


Figure1: MRI findings of cerebral small vessel disease

Figure 1A: lacunar infarction on MRI (FLAIR image). Figure 1B: diffuse white matter lesion/ leukoaraiosis on MRI (FLAIR image). Figure 1C: multiple microbleed on MRI (SWI).

Clinical manifestations of SVD

นอกเหนือจากอาการที่เกิดขึ้นจากการมี acute infarction ที่มักพบเป็นลักษณะกลุ่มอาการจำเพาะที่เรียกว่า lacunar syndrome แล้วนั้นยังมีกลุ่มอาการอื่นที่พบได้ดังต่อไปนี้

Cognitive impairment ความจำเสื่อมที่มีสาเหตุจากโรคเส้นเลือดสมอง (vascular dementia; VaD) นั้นเป็นสาเหตุที่ก่อให้เกิดภาวะสมองเสื่อมเป็นอันดับที่สองรองจาก Alzheimer's disease และสาเหตุหลักของ VaD ก็คือ SVD¹⁸ โดยพบว่าการมีรอยโรคแบบ multiple lacunes¹⁹, silent lacunar infarction²⁰ และรอยโรคบริเวณ white matter นั้นสัมพันธ์กับการมีภาวะการเรียนรู้ถดถอย cognitive impairment นอกจากนี้รอยโรคบริเวณ white matter นี้ยังสัมพันธ์กับการพบอารมณ์ซึมเศร้า ปัญหาเรื่องการเดิน และการกลืน ปัสสาวะอีกด้วย²¹ ซึ่งอาการร่วมเหล่านี้จะเป็นตัวช่วยแยกภาวะ vascular cognitive impairment จากการมี cognitive impairment จากสาเหตุอื่นๆ โดยยังพบว่าปัญหาทาง cognitive ที่บ่งชี้การมีรอยโรคบริเวณ white matter นั้นมีลักษณะเฉพาะคือ psychomotor retardation, deficits of attention, planning, set shifting และ dysexecutive syndrome²² และหากมีรอยโรคสะสมมากขึ้นก็จะมีอาการถดถอยของ cognitive performance มากขึ้นตามไปด้วย²³

Gait disorder โดยลักษณะการเดินที่ผิดปกติ นั้นพบเป็นแบบเดินช้า (slower gait), ช่วงก้าวสั้น (shorter stride length) มีช่วงที่เท้าทั้งสองติดพื้นนานขึ้น

(longer double support times) และ gait apraxia (gait ignition failure, akinetic mutism, and rigidity)²⁴ เป็นรูปแบบการเดินที่มีความผิดปกติของการสั่งการการเดินของสมองส่วน frontal หรือเรียกอีกชื่อว่า frontal type gait disorders หรือ lower body parkinsonism สัมพันธ์กับการมีรอยโรค lacunes บริเวณ basal ganglia และรอยโรคแบบ subcortical white matter vasculopathy ซึ่งรอยโรคและอาการดังกล่าวนี้เรียกอีกชื่อว่า vascular parkinsonism (atypical parkinsonism, pseudoparkinsonism) ลักษณะการเดินของผู้ป่วยในกลุ่มนี้จะคล้ายกับผู้ป่วย Parkinson's disease แต่ต่างกันที่จะไม่พบอาการสำคัญอื่นของ Parkinson's disease ร่วมด้วยคือไม่พบลักษณะ resting tremor และ true akinesia ของระยะช่วงบนและไม่ตอบสนองต่อยา levodopa²⁵

ซึ่งความผิดปกติของ gait และ speech นั้นเป็นกลุ่มอาการที่พบในในระยะแรกของกลุ่มผู้ป่วยที่มี multiple lacunes นอกจากนี้การสะสมของรอยโรคบริเวณ white matter นั้นก็มีความสัมพันธ์ต่อภาวะเสี่ยงของการล้มที่มากขึ้นด้วย²⁶

Urinary incontinence ความรุนแรงของการสะสมรอยโรคบริเวณ white matter นั้นนอกจากจะมีความสัมพันธ์กับอาการ cognitive impairment และ gait disorder แล้วยังพบว่าสัมพันธ์กับการควบคุมการปัสสาวะด้วย โดยจะพบลักษณะของการมีกล้ามเนื้อ detrusor ของกระเพาะปัสสาวะทำงานไวเกิน (detrusor overactivity) มีอาการแสดงในลักษณะของการกลั้น

ปัสสาวะไม่ได้ (urinary incontinence หรือ urgency) โดยสมองส่วนหน้า frontal cortex เป็นส่วนสำคัญในการควบคุมการปัสสาวะ มีรายงานถึงความสัมพันธ์ระหว่างรอยโรค white matter hyperintensities ในบริเวณสมองส่วน right inferior frontal, anterior corona radiata และ superior fronto-occipital fasciculus และความรุนแรงของการมี urinary incontinence²⁷

Depression โดยทั่วไปพบว่าผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดมีปัจจัยเสี่ยงในการเกิดภาวะซึมเศร้าตามหลังการเกิดโรคได้โดยสัมพันธ์กับความทุพพลภาพที่เกิดขึ้น แต่หากมีรอยโรคที่บ่งถึงการมี SVD ร่วมด้วยจะยิ่งสัมพันธ์กับการเกิดภาวะซึมเศร้าโดยไม่ขึ้นกับภาวะทุพพลภาพที่เกิดตามมา โดยเฉพาะการทำลาย white matter ในกลุ่มผู้ป่วย SVD พบมีความสัมพันธ์กับการเกิด depression อย่างชัดเจน²⁸ ซึ่งการเกิดภาวะซึมเศร้าเชื่อกันว่ามาจากการ disrupt ของ frontal-subcortical-limbic networks ซึ่งเป็นวงจรควบคุมอารมณ์ (mood regulation) หากพบรอยโรคในลักษณะ white matter hyperintensities ร่วมกับภาวะซึมเศร้าอาจเรียกอีกชื่อว่า vascular depression²⁹

การรักษา

Thrombolysis in acute stroke

การให้ยาละลายลิ่มเลือดในกลุ่มผู้ป่วย SVD นั้นมีข้อควรระวังในเรื่องของความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกในสมองหลังให้ยาโดยเฉพาะอย่างยิ่งหากพบว่าผู้ป่วยมีภาพถ่ายรังสีของสมองในลักษณะ leukoaraiosis ระดับปานกลางถึงรุนแรง พบว่ามีโอกาสเกิดเลือดออกในสมองที่ทำให้มีอาการแสดง (symptomatic intracranial hemorrhage) หลังให้ยาละลายลิ่มเลือดถึง 10%³⁰ อีกปัจจัยที่มีผลต่อความเสี่ยงเลือดออกในสมองคือการพบ microbleed ในภาพรังสี MRI โดยพบว่ามี ความสัมพันธ์กับจำนวนรอยโรค microbleed ที่พบในสมอง³¹ ปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลชัดเจนว่ารอยโรคทั้งสองจะเป็นข้อห้ามในการให้ยา ทั้งนี้ยังต้องมีการประเมินประโยชน์ที่ได้รับจากยาละลายลิ่มเลือดและความเสี่ยงในการมีเลือดออกของผู้ป่วยกลุ่ม SVD เพื่อประกอบการตัดสินใจให้ยาในผู้ป่วยแต่ละรายต่อไป

Antiplatelet

ยาต้านเกร็ดเลือดที่มีข้อมูลว่าได้ประโยชน์ชัดเจนในกลุ่มผู้ป่วย SVD นั้นยังมีค่อนข้างจำกัด การศึกษาที่ใช้กลุ่มคนไข้ SVD ชัดเจนคือการศึกษา SPS3 โดยศึกษาเปรียบเทียบการใช้ยา clopidogrel ร่วมกับ aspirin เทียบกับ aspirin อย่างเดียวในผู้ป่วย lacunar stroke ผลพบว่าการใช้ยาต้านเกร็ดเลือดสองตัวร่วมกันดังข้างต้นได้ผลในการป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดสมองซ้ำได้ไม่แตกต่างกับการใช้ยา aspirin ตัวเดียว อย่างไรก็ตามพบภาวะแทรกซ้อนเรื่องเลือดออก (major hemorrhage) มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติและพบอัตราการตายสูงกว่าในกลุ่มที่ใช้ยาสองตัวร่วมกันด้วย³² ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้ใช้ยา aspirin ร่วมกับ clopidogrel ในการป้องกันการเกิดโรคเส้นเลือดสมองซ้ำในกลุ่มผู้ป่วย lacunar stroke เนื่องจากพยาธิสภาพของภาวะ SVD นั้นทำให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้นอกจากมีความเสี่ยงในการเกิด การขาดเลือดในสมองแล้วยังมีความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกในสมองเพิ่มขึ้นด้วย cilostazol เป็นยาที่มีหลักฐานชัดเจนในเรื่องของความปลอดภัยในการให้ยาในผู้ป่วย SVD จากการศึกษา C-SPS2 นั้นพบว่าผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองกลุ่มที่รับยา cilostazol นั้นเกิดภาวะแทรกซ้อนคือเลือดออกในสมอง (intracerebral hemorrhage, subarachnoid hemorrhage) ภายหลังน้อยกว่ากลุ่มที่ใช้ aspirin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกลุ่มผู้ป่วย lacunar stroke³³

ความดันโลหิตสูง

ความดันโลหิตสูงเป็นปัจจัยหลักที่สำคัญในการเกิดโรคเส้นเลือดสมองและเป็นที่ทราบกันดีอยู่แล้วว่าการลดความดันโลหิตมีส่วนในการป้องกันโรคเส้นเลือดสมองชัดเจน การศึกษา SPS3 เป็นการศึกษาที่ให้ข้อมูลในการลดความดันโลหิตในกลุ่มคนไข้ lacunar stroke โดยเปรียบเทียบการลดความดันโลหิตที่ระดับ 130-149 มิลลิเมตรปรอท เปรียบเทียบกับที่ระดับความดันโลหิตน้อยกว่า 130 มิลลิเมตรปรอท พบว่ามีแนวโน้มป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดสมองซ้ำได้ดีกว่าในกลุ่มที่ลดความดันโลหิตน้อยกว่า 130 มิลลิเมตรปรอท โดยเฉพาะอย่างยิ่งลดการเกิดโรคเลือดออกในสมองได้ชัดเจนมากถึง 63% อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ³⁴

จากการศึกษา the AGES-Reykjavik ยิ่งสนับสนุนว่า การลดความดันโลหิตในผู้สูงอายุช่วยลดการเกิด รอยโรค white matter hyperintensity และ microbleeds แต่การลดความดันโลหิต diastolic ในผู้ป่วยสูงอายุที่เป็น ความดันโลหิตสูงตั้งแต่วัยกลางคนกลับพบว่าสัมพันธ์ กับการลดลงของ grey matter volume และการเกิด cognitive impairment ที่เพิ่มขึ้น³⁵ ดังนั้นการลด ความดันโลหิตในผู้ป่วย SVD นั้นอาจต้องเฝ้าระวังเป็น พิเศษในผู้ป่วยกลุ่มสูงอายุที่มีปัญหาความดันโลหิตสูง มาเป็นระยะเวลานาน ผู้ป่วยที่มีปัญหา white matter hyperintensity เป็นบริเวณกว้างและกลุ่มผู้ป่วยที่มี cognitive impairment อยู่แล้ว เพื่อป้องกันไม่ให้เกิด การลดความดันโลหิตมากเกินไปและระวังการเกิด fluctuation ของความดันโลหิตด้วย

Dyslipidemia

เป็นที่ทราบกันดีอยู่แล้วว่าการให้ยาลดไขมัน กลุ่ม statin นั้นช่วยลดอัตราการเกิดโรคเส้นเลือด สมอซ้ำ จากการศึกษาคross-sectional analysis จาก SPARCL พบว่าการให้ยา atorvastatin 80 มิลลิกรัม สามารถลดอัตราการเกิดโรคเส้นเลือดสมองซ้ำได้ดีทั้งใน กลุ่ม large vessels และ small vessel disease แต่ใน กลุ่ม SVD นั้นมีความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกในสมอง เพิ่มขึ้นด้วย อย่างไรก็ตามสามารถลดอัตราการเกิดโรค หลอดเลือดสมองได้เนื่องจากผลจากการลดอัตรา การเกิดสมองขาดเลือดที่ดีกว่ามาก³⁶ นอกจากนี้ยังมี ผลจากการศึกษา post-hoc analysis จาก ROCAS พบว่าการให้ยาในกลุ่ม statin นั้นช่วยลด subclinical brain infarction ได้ และมีการศึกษาที่พบว่าการให้ ยาในกลุ่ม statin ก่อนเกิดโรคหลอดเลือดสมองนั้น ช่วยชะลอการเพิ่มขึ้นของรอยโรคแบบ white matter hyperintensity ได้³⁷

สรุป

Cerebral small vessel disease เป็นกลุ่ม โรคที่มีความผิดปกติจำเพาะกับเส้นเลือดสมองขนาดเล็ก ที่มีความหลากหลายทั้งในเรื่องพยาธิสภาพ ภาพถ่าย รังสีและอาการแสดงของโรค แพทย์ผู้รักษาจำเป็นต้อง เข้าใจตัวโรคและตระหนักถึงลักษณะพิเศษของ

กลุ่มโรคนี้ที่มีความเสี่ยงทั้งในแง่การขาดเลือดและ การมีเลือดออกในสมองได้ง่าย เพื่อให้การวางแผนดูแล ผู้ป่วยกลุ่มโรคนี้ได้อย่างเหมาะสมต่อไป

Reference

1. Sudlow CLM, Warlow CP. Comparable studies of the incidence of stroke and its pathological types. Results from an international collaboration. Stroke 1997; 28: 491-99.
2. DeBette S, Markus HS. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systemic review and meta-analysis. BMJ 2010; 341: 3666.
3. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professional from the American Heart Association / American Stroke Association. Stroke 2011; 42: 2672-713.
4. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. Lancet Neurol 2010; 9: 689-701.
5. Joanna MW, Colin S, Martin D. Mechanism of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging. Lancet Neurol 2013; 12: 483-97.
6. Moody DM, Brown WR, Challar VR, et al. Periventricular venous collagenosis: association with leukoariosis. Radiology 1995; 194: 469-76.
7. Furuta A, Nobuyoshi N, Nishihara Y, et al. Medullary arteries in aging and dementia. Stroke 1991; 22: 442-46.
8. Andreas C, David JW. Cerebral microbleeds: detection, mechanisms and clinical challenges. Future Neurol 2011; 6(5), 587-611.
9. Masahito Y. Cerebral amyloid angiopathy: Emerging concepts. Journal of stroke 2015; 17(1): 17-30.

10. Louis RC. Lacunar infarction and small vessel disease: Pathology and Pathophysiology. *Journal of stroke* 2015; 17(1): 2-6.
11. Donnan GA, Bladin PF, Berkovic SF, et al. The stroke syndrome of striatocapsular infarction. *Brain* 1991; 114: 51-70.
12. Vincent M, Jong SK. Prevention and management of small vessel disease. *Journal of stroke* 2015; 17(2): 111-122.
13. Joanna MW, Eric ES, Geert B, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol* 2013; 12: 822-38.
14. van Dijk EJ, Breteler MM, Schmidt R, et al. The association between blood pressure, hypertension, and cerebral white matter lesions: cardiovascular determinants of dementia study. *Hypertension* 2004; 44: 625-630.
15. Bakker SL, de Leeuw FE, de Groot JC, et al. Cerebral vasomotor reactivity and cerebral white matter lesions in the elderly. *Neurology* 1999; 52: 578-583.
16. Longstreth WT Jr, Arnold AM, Beauchamp NJ Jr, et al. Incidence, manifestation, and predictors of worsening white matter on serial cranial magnetic resonance imaging in elderly: The Cardiovascular Health Study. *Stroke* 2005; 36: 56-61.
17. Xiong Y, Wong A, Cavalieri M, et al. Prestroke statins, progression of white matter hyperintensity, and cognitive decline in stroke patients with confluent white matter hyperintensities. *Neurotherapeutics* 2014; 11: 606-611.
18. O'Brien JT, Erkinjuntti T, Reisberg B, et al. Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurol* 2003; 2: 89-98.
19. Koga H, Takashima Y, Murakawa R, et al. Cognitive consequences of multiple lacunes and leukoariosis as vascular cognitive impairment in community-dwelling elderly individuals. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2009; 18: 32-37.
20. Vermeer, SE, Prins MD, Heijer T, et al. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med* 2003; 348: 1215-22.
21. Pantoni L. Leukoariosis: from an ancient term to an actual marker of poor prognosis. *Stroke* 2008; 39: 1401-03.
22. Ferro JM, Madureira S. Age-related white matter changes and cognitive impairment. *J Neurol Sci* 2002; 203-204: 221-25.
23. Jokinen H, Kalska H, Ylikoski R, et al, for the LADIS group. Longitudinal cognitive decline in subcortical ischemic vascular disease--the LADIS study. *Cerebrovasc Dis* 2009; 27: 384-91.
24. Rosano C, Brach J, Longstreth Jr WT, et al. Quantitative measures of gait characteristics indicate prevalence of underlying subclinical structural brain abnormalities in high-functioning older adults. *Neuroepidemiology* 2006, 26(1): 52-60.
25. Sibon I, Fenelon G, Quinn NP, et al. Vascular parkinsonism. *J Neurol* 2004, 251(5): 513-524.
26. Srikanth V, Beare R, Blizzard L, et al. Cerebral white matter lesions, gait, and the risk of incident falls: a prospective population-based study. *Stroke* 2009, 40(1): 175-180.
27. Ryuji Sakakibara, Jalesh Panicker, Clare J Fowler, et al. Vascular incontinence: incontinence in the elderly due to ischemic white matter changes. *Neurol Int.* 2012 Jun 14; 4(2): e13.
28. Rebecca L. Brookes, Vanessa Herbert, Andrew J. Lawrence, et al. Depression in small-vessel disease relates to white matter ultrastructural

- damage, not disability. *Neurology*. 2014 Oct 14; 83(16): 1417–1423.
29. Howard J, Aizenstein, Andrius Baskys, Maura Boldrini, et al. Vascular depression consensus report – a critical update. *BMC Med*. 2016; 14: 161.
30. Palumbo V, Boulanger JM, Hill MD, et al, for the CASES Investigators. Leukoaraiosis and intracerebral hemorrhage after thrombolysis in acute stroke. *Neurology* 2007; 68: 1020–24.
31. Dannenberg S, Scheitz JF, Rozanski M, et al. Number of cerebral microbleeds and risk of intracerebral hemorrhage after intravenous thrombolysis. *Stroke* 2014; 45:2900-2905.
32. Benavente OR, Hart RG, McClure LA, et al. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. *N Engl J Med* 2012; 367: 817-825.
33. Uchiyama S, Shinohara Y, Katayama Y, et al. Benefit of cilostazol in patients with high risk of bleeding: subanalysis of cilostazol stroke prevention study 2. *Cerebrovasc Dis* 2014;37: 296-303.
34. Pergola PE, White CL, Graves JW, et al, for the SPS3 Investigators. Reliability and validity of blood pressure measurement in the Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes study. *Blood Press Monit* 2007; 12: 1-8.
35. Majon M, Sigurdur S, Olafur K, et al. Joint effect of mid- and late-life blood pressure on the brain; The AGES-Reykjavik Study. *Neurology* 2014; 82: 2187–2195
36. Amarenco P, Benavente O, Goldstein LB, et al, for the SPARCL Investigators. Results of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial by stroke subtypes. *Stroke* 2009; 40: 1405–09.
37. Mok VC, Lam WW, Fan YH, et al. Effects of statins on the progression of cerebral white matter lesion: post hoc analysis of the ROCAS (Regression of Cerebral Artery Stenosis) study. *J Neurol* 2009; 256: 750–57

บทคัดย่อ

โรคหลอดเลือดสมองขนาดเล็ก

โรคหลอดเลือดสมองขนาดเล็ก (cerebral small vessel disease) คือกลุ่มโรคความผิดปกติทางสมองที่มีพยาธิสภาพที่เกิดขึ้นบริเวณเส้นเลือดขนาดเล็กในสมองตั้งแต่ระดับ small arteries, arterioles, capillaries, small veins และ venules ซึ่งพยาธิสภาพหลักที่เกิดขึ้นมีสองแบบคือ arteriosclerosis หรือที่เรียกว่า hypertensive angiopathy และ cerebral amyloid angiopathy โดยพยาธิสภาพที่เกิดขึ้นก่อให้เกิดรอยโรคในสมอง ได้แก่ lacunar infarction, white matter hyperintensities, enlarged perivascular space และ cerebral microbleed การรักษาเน้นการควบคุมปัจจัยการก่อโรคโดยเฉพาะอย่างยิ่งการควบคุมความดันโลหิตที่เหมาะสมเพื่อชะลอการเกิดพยาธิสภาพต่างๆที่เกิดขึ้น อย่างไรก็ตามผู้ป่วยกลุ่มนี้มีโอกาสในการเกิดเลือดออกในสมองที่เพิ่มขึ้นด้วย การใช้ยากลุ่ม antithrombotic จึงควรพิจารณาใช้ด้วยความระมัดระวัง

คำสำคัญ: cerebral small vessel disease, lacunar infarction, white matter hyperintensities, microbleed