Factors Associated with Intracerebral Hemorrhage after Treatment with Recombinant Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke in Phra Nakhon Sri Ayutthaya Hospital

*Treethip Chitsanitgul, M.D.**
Dip. Thai Board of Internal Medicine

Abstract

Acute ischemic stroke is a common neurological disorder. Nowadays, intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-PA) is a thrombolytic drug that is recommended for treatment of patients with acute ischemic stroke who came to the hospital within 4.5 hours. The major and serious side effect of rt-PA is intracerebral hemorrhage (ICH). Before giving rt-PA, doctors had to check contraindications of this drug. Although patients receiving rt-PA had no contraindication, some of them suffered from ICH after the treatment with rt-PA. Nowadays, there are many researchs to find out which factors related to ICH after receiving rt-PA, but different factors were found in each study. Many researchs were studied in other countries but only a few researchs were studied in Thailand.

Objective: To determine risk factors associated with ICH after treatment with rt-PA for acute ischemic stroke in patients admitted in Phra Nakhon Sri Ayutthaya Hospital.

Method: This study is a retrospective observational study. We reviewed all patients with acute ischemic stroke who received treatment with rt-PA within 4.5 hours of stroke onset at stroke unit, Phra Nakhon Sri Ayutthaya hospital, Thailand during October 2017 and August 2020. There were 153 patients in this study. Patients were devided into two groups upon occurring ICH and no ICH within 24 hours after treatment with rt-PA. Baseline characteristics, vital signs, and other factors were collected, analyzed, and compared between

two groups. Correlative factors were analyzed by using multivariable logistic regression analysis.

Outcomes: There were 153 patients receiving rt-PA. 22 patients (14.4%) developed ICH. This study showed that 4 baseline factors were significantly associated with ICH. First, prior clopidogrel using increased risk of ICH (OR 13.364, p = 0.008). Second, high baseline National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) was increasing risk of ICH (OR 1.132, p = 0.013). Third, high capillary plasma glucose (CPG) was linked with risk of ICH (OR 1.012, p = 0.011). Finally, history of receiving antihypertensive drug (IV Nicardipine) for decreasing blood pressure below 185/110 mmHg before infusion of rt-PA was significantly associated with ICH (OR 10.805, p = 0.003).

Conclusion: Clopidogrel using, high baseline NIHSS, high CPG and history of receiving intravenous antihypertensive drug before infusion of rt-PA related to ICH after treatment with rt-PA. So If patients have one or more of these factors, doctor should aware and prepare initial treatments before giving rt-PA to the patients.

Keywords: Acute ischemic stroke; Thrombolytic; recombinant tissue-type plasminogen activator; rt-PA; Intracerebral hemorrhage

---

*Department of Medicine, Phra Nakhon Sri Ayutthaya hospital

Received: May 20, 2021; Revised: July 22, 2021; Accepted: August 18, 2021

ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกในสมอง ในผู้ป่วยหลอดเลือดสมองตีบตันที่ได้รับการรักษา ด้วยยาละลายลิ่มเลือด (rt-PA) ในโรงพยาบาลพระนครศรีอยุธยา

*ตรีทิพย์ จิตต์สนิทกุล, พ.บ. (วว.อายุรศาสตร์)**

บทคัดย่อ

โรคหลอดเลือดสมองตีบตัน (Ischemic stroke) เป็นโรคทางระบบประสาทที่พบบ่อยและมีความรุนแรง ปัจจุบันมีวิธีการรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบตันเฉียบพลันโดยการให้ยาละลายลิ่มเลือด recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-PA) อย่างไรก็ตาม ยาดังกล่าวมีผลข้างเคียงที่สำคัญคือ อาจทำให้เกิดเลือดออกในสมองตามมาได้ ซึ่งจะต้องป้องกันโดยการประเมินถึงข้อห้ามในการใช้ยาก่อนการให้ยาทุกครั้ง อย่างไรก็ตามถึงแม้ว่าผู้ป่วยจะไม่มีข้อห้ามในการใช้ยาละลายลิ่มเลือดดังกล่าว ก็ยังมีผู้ป่วยส่วนหนึ่งที่หลังได้รับยาดังกล่าวแล้วมีภาวะเลือดออกในสมองเกิดขึ้น จึงมีความพยายามที่จะศึกษาเพื่อหาปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะเลือดออกในสมองหลังจากได้รับยาละลายลิ่มเลือด rt-PA ซึ่งแต่ละการศึกษาที่ผ่านมาพบปัจจัยเสี่ยงที่แตกต่างกันไป นอกจากนี้การศึกษาเรื่องนี้ในกลุ่มคนไทยยังมีน้อย

วัตถุประสงค์ : เพื่อศึกษาถึงปัจจัยเสี่ยงของการเกิดเลือดออกในสมองในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบตันของโรงพยาบาลพระนครศรีอยุธยา ที่ได้รับการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดชนิด recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-PA) ภายใน 4.5 ชั่วโมงหลังเกิดอาการของหลอดเลือดสมองตีบตัน

วิธีการดำเนินการวิจัย : การวิจัยนี้เป็นการศึกษาแบบการสังเกตย้อนไปข้างหลัง (Retrospective observational study) โดยเก็บข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาในหอผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองของโรงพยาบาลพระนครศรีอยุธยา ที่ได้รับการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือด rt-PA ตั้งแต่เดือนตุลาคม พ.ศ. 2560 ถึง สิงหาคม พ.ศ. 2563 ทั้งหมด 153 คน โดยเก็บข้อมูลพื้นฐาน และปัจจัยต่างๆ ที่อาจส่งผลต่อการเกิดเลือดออกในสมองภายใน 24 ชั่วโมงหลังได้รับยาละลายลิ่มเลือด rt-PA และนำมาศึกษาวิเคราะห์และเปรียบเทียบกันระหว่างกลุ่มที่เกิดเลือดออกในสมองกับกลุ่มที่ไม่เกิดเลือดออกในสมองหลังได้รับยา โดยวิเคราะห์ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์โดยใช้สถิติ Multivariable Logistic regression

ผลการวิจัย : ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบตันเฉียบพลันที่ได้รับการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือด rt-PA ทั้งหมด 153 คน เกิดภาวะเลือดออกในสมองหลังได้รับยาละลายลิ่มเลือด 22 คน (ร้อยละ 14.4) โดยพบปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดเลือดออกในสมองหลังได้รับยาละลายลิ่มเลือด rt-PA หลายปัจจัย ดังต่อไปนี้ การใช้ยาต้านเกล็ดเลือด clopidogrel มาก่อนการเกิดภาวะหลอดเลือดสมองตีบตัน (OR 13.364, p = 0.008) คะแนน NIHSS สูงก่อนได้รับยาละลายลิ่มเลือด (OR 1.132, p = 0.013) น้ำตาลปลายนิ้วแรกรับที่สูง (OR 1.012, p = 0.011) และการได้รับยาลดความดันโลหิตทางเส้นเลือดดำ (ยา Nicardipine) ก่อนการได้รับยาละลายลิ่มเลือด (OR 10.805, p = 0.003)

สรุปผลวิจัย : การใช้ยาต้านเกล็ดเลือด clopidogrel คะแนน NIHSS ที่สูง ระดับน้ำตาลปลายนิ้วที่สูง รวมทั้งการได้รับยาลดความดันโลหิตทางเส้นเลือดดำก่อนการให้ยาละลายลิ่มเลือด rt-PA ในผู้ป่วยหลอดเลือดสมองตีบตันเฉียบพลัน สัมพันธ์กับการเกิดเลือดออกในสมองหลังได้รับยาละลายลิ่มเลือด ดังนั้นจึงควรต้องมีการเฝ้าระวังและพิจารณาเตรียมการรักษาเบื้องต้นไว้หากผู้ป่วยมีปัจจัยเสี่ยงดังกล่าว

คำสำคัญ: โรคหลอดเลือดสมองตีบตันเฉียบพลัน; ยาละลายลิ่มเลือด; recombinant tissue-type plasminogen activator; rt-PA; เลือดออกในสมอง

*กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลพระนครศรีอยุธยา

ได้รับต้นฉบับ 20 พฤษภาคม 2564; แก้ไขบทความ: 22 กรกฎาคม 2564; รับลงตีพิมพ์: 18 สิงหาคม 2564

บทนำ

โรคหลอดเลือดสมองตีบตัน (Ischemic stroke) เป็นโรคทางระบบประสาทที่มีความรุนแรง เป็นโรคที่พบบ่อยในผู้ใหญ่และผู้สูงอายุทั่วโลกรวมทั้งในประเทศไทย ปัจจุบันพบว่าอุบัติการณ์ของโรคหลอดเลือดสมองตีบตันมีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้น เนื่องจากประชากรสูงอายุเพิ่มมากขึ้นเรื่อยๆ มีรายงานผลศึกษาทางระบาดวิทยาในประเทศไทยเมื่อปี พ.ศ. 2556[1] พบความชุกของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองในผู้ที่มีอายุมากกว่า 45 ปี อยู่ที่ร้อยละ 1.88 โดยเป็นโรคหลอดเลือดสมองตีบตันร้อยละ 80 โดยพบว่าโรคหลอดเลือดสมองตีบตันที่มีอาการรุนแรงสามารถส่งผลให้ผู้ป่วยเสียชีวิตตั้งแต่ในระยะแรก จากการรวบรวมข้อมูลโดยสำนักโรคไม่ติดต่อในปี พ.ศ. 2557 ถึง พ.ศ. 2559 พบว่า อัตราตายด้วยโรคหลอดเลือดสมองต่อประชากรแสนคน เท่ากับ 38.63, 43.28, และ 43.54 ตามลำดับ[2] นอกจากนี้ผู้ป่วยบางส่วนจะยังคงมีความพิการทุพพลภาพหลงเหลืออยู่ภายหลังจากได้รับการรักษาแล้ว ทำให้เกิดความทุกข์ทรมานต่อตัวผู้ป่วยเอง โดยจากข้อมูลของสำนักงาน

พัฒนานโยบายสุขภาพระหว่างประเทศ[3] พบว่าการสูญเสียปีสุขภาวะของประชากรไทย พ.ศ. 2556 คิดเป็น 10.6 ล้านปี โดยมีสาเหตุจากโรคหลอดเลือดสมองในผู้ชายและผู้หญิง คิดเป็นร้อยละ 6.9 และ 8.2 ตามลำดับ นอกจากนี้โรคหลอดเลือดสมองยังส่งผลกระทบต่อครอบครัว เศรษฐกิจ และสังคมร่วมด้วย

ในปัจจุบันมีวิธีการรักษาและคำแนะนำต่างๆที่มีการศึกษาพบว่าส่งผลดีต่อผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบตัน ช่วยเพิ่มโอกาสรอดชีวิตของผู้ป่วยมากขึ้น และลดความพิการที่อาจเกิดขึ้นให้น้อยลงได้ โดยหนึ่งในนั้น คือ วิธีการรักษาดูแลผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบตันในระยะเฉียบพลัน (Stroke fast track) โดยการให้การรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือด Recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-PA) ซึ่งเป็นยาที่ได้รับการรับรองจาก The US Food and Drug Administration (FDA) ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1996[4] โดยจะพิจารณาให้ยาดังกล่าวในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบตันที่เข้ารับการรักษาภายใน 4.5 ชั่วโมงหลังเกิดอาการ โดยในปี ค.ศ. 1995 เริ่มมีการศึกษาถึงประสิทธิภาพของยา rt-PA พบว่า สามารถช่วยให้ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นได้ร้อยละ 31-50[5] โดยหลักการให้ยาละลายลิ่มเลือด rt-PA ดังกล่าว จะต้องมีการพิจารณาถึงข้อห้ามใช้ในผู้ป่วยก่อนการใช้ยาทุกครั้ง[6] เนื่องจากยาดังกล่าวอาจส่งผลให้เกิดภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญและเป็นอันตรายถึงแก่ชีวิต จากการที่มีภาวะเลือดออกผิดปกติได้ โดยเฉพาะการเกิดเลือดออกในสมอง (Intracerebral hemorrhage, ICH) หลังจากการได้รับยา อย่างไรก็ตามถึงแม้ว่าจะมีการพิจารณาถึงข้อห้ามใช้ยาละลายลิ่มเลือดก่อนการให้ยาในผู้ป่วยทุกครั้งแล้วก็ตาม ยังมีผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบตันที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือด rt-PA ประมาณร้อยละ 6 ของทั้งหมด[7,8] ที่แม้ไม่มีข้อห้ามในการใช้ยาดังกล่าว แต่ภายหลังจากที่ได้รับยา พบว่า เกิดภาวะเลือดออกในสมองเกิดขึ้น ซึ่งอาจส่งผลให้ผู้ป่วยต้องได้รับการรักษาเพิ่มเติมมากขึ้น เช่น การผ่าตัดสมอง เป็นต้น และอาจต้องนอนรักษาตัวในโรงพยาบาลนานมากขึ้น ทำให้เกิดความพิการและทุพพลภาพมากขึ้นได้ หรือในกรณีที่มีเลือดออกในสมองอย่างรุนแรง อาจส่งผลให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้

ในปัจจุบันมีการศึกษาเพื่อประเมินปัจจัยเสี่ยงในการเกิดเลือดออกในสมองหลังการได้รับยาละลายลิ่มเลือด rt-PA หลายการศึกษาทั้งที่ศึกษาในคนยุโรปและเอเชีย โดยในแต่ละการศึกษาพบปัจจัยเสี่ยงที่แตกต่างกันไป โดยมีการศึกษา meta-analysis ในประเทศจีน[9] พบว่า อายุที่มากขึ้น โรคหัวใจเต้นผิดจังหวะ atrial fibrillation (AF) การเคยเป็นโรคหลอดเลือดสมองตีบมาก่อน การใช้ยาต้านเกล็ดเลือด NIHSS ที่สูง ความดันโลหิตและระดับน้ำตาลในเลือดที่สูง มีความสัมพันธ์กับการเกิดเลือดออกในสมองหลังได้รับยาละลายลิ่มเลือด rt-PA นอกจากนี้มีการศึกษาของ Echouffo-tcheugui และคณะ[8] พบว่า อายุ ระดับน้ำตาลในเลือด และ คะแนน NIHSS ช่วยคาดคะเนการเกิดเลือดออกในสมอง

หลังได้รับยา rt-PA ได้ จากการทบทวนการศึกษาในอดีต พบว่าปัจจัยอย่างหนึ่งอาจสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดออกในสมองจากการศึกษาหนึ่ง แต่ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยนั้นกับการเกิดภาวะเลือดออกในสมองในอีกการศึกษาหนึ่ง รวมทั้งการศึกษาเรื่องนี้ในกลุ่มคนไทยยังมีน้อย จึงทำให้เป็นที่มาของการศึกษาในครั้งนี้ เพื่อที่จะศึกษาหาปัจจัยเสี่ยงของการเกิดเลือดออกในสมอง ในผู้ป่วยหลอดเลือดสมองตีบตันเฉียบพลัน ที่ได้รับการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือด rt-PA ของโรงพยาบาลพระนครศรีอยุธยา เพื่อที่จะสามารถนำผลการศึกษานี้ ไปใช้ในการป้องกันและลดอัตราการเกิดภาวะเลือดออกในสมองภายหลังการได้รับยาละลายลิ่มเลือด และเพื่อเตรียมความพร้อมในการดูแลและเฝ้าระวังผู้ป่วยทั้งก่อนและหลังจากการได้รับยาละลายลิ่มเลือด เพื่อช่วยลดความรุนแรงของการเกิดเลือดออกในสมอง ลดความพิการที่อาจเกิดมากขึ้น รวมทั้งส่งผลลดอัตราการเสียชีวิตจากการเกิดเลือดออกในสมองหลังได้รับยาละลายลิ่มเลือดได้

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

เพื่อศึกษาถึงปัจจัยเสี่ยงของการเกิดเลือดออกในสมองในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบตันเฉียบพลัน ที่ได้รับการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดชนิด Recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-PA) ภายใน 4.5 ชั่วโมง หลังเกิดอาการจากหลอดเลือดสมองตีบตัน ของโรงพยาบาลพระนครศรีอยุธยา

วัสดุและวิธีการ

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบ retrospective observational study ซึ่งศึกษาข้อมูลย้อนหลังจากบันทึกเวชระเบียนและภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง ของผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป ที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคหลอดเลือดสมองตีบตันเฉียบพลัน ที่ได้รับการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือด rt-PA ที่เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองของโรงพยาบาลพระนครศรีอยุธยา ในช่วงเดือนตุลาคม พ.ศ. 2560 ถึง เดือนสิงหาคม พ.ศ. 2563

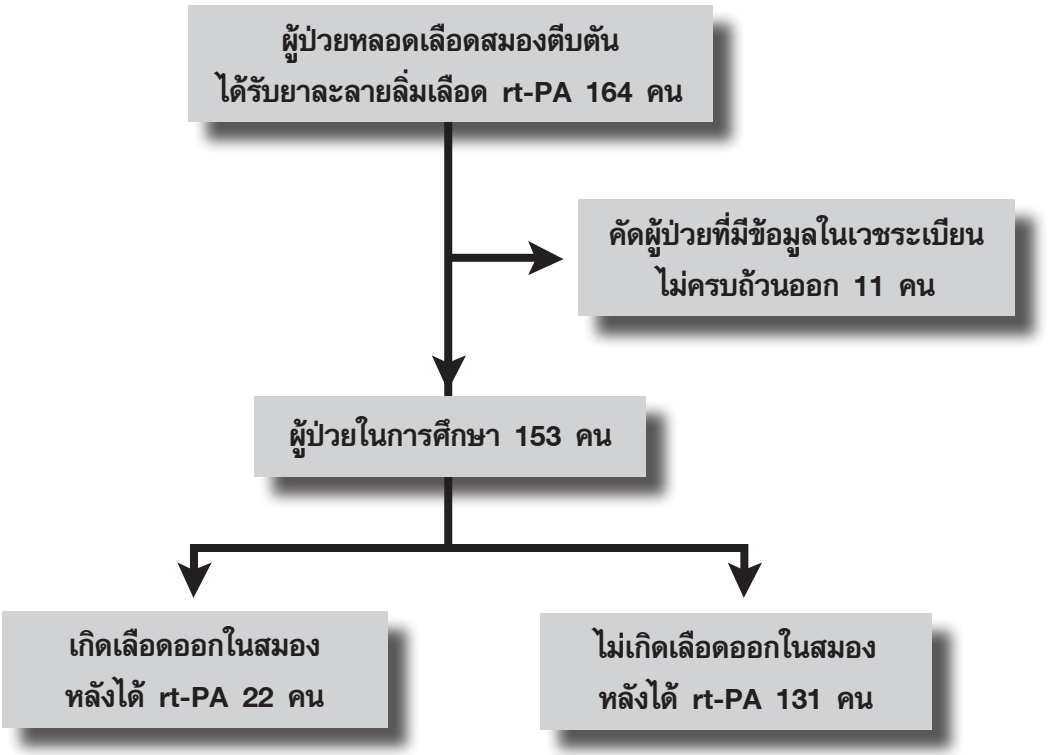
เกณฑ์การคัดเข้า

- ผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป
- ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคหลอดเลือดสมองตีบตันเฉียบพลัน
- ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองในช่วงเดือนตุลาคม พ.ศ. 2560 ถึง เดือนสิงหาคม พ.ศ. 2563

- ผู้ป่วยไม่มีข้อห้ามของการให้ยาละลายลิ่มเลือด rt-PA
- ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือด rt-PA ภายใน 4.5 ชั่วโมง หลังมีอาการ
- ผู้ป่วยได้รับการเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองหลังได้รับยาละลายลิ่มเลือด 24 ชั่วโมง

เกณฑ์การคัดออก

- ผู้ป่วยที่ไม่สามารถตามประวัติการรักษาในโรงพยาบาลได้ หรือ พบว่าข้อมูลที่ต้องการศึกษาไม่ครบถ้วนจากการทบทวนเวชระเบียน



ข้อมูลที่ศึกษา

- ข้อมูลทั่วไป เพศ อายุ โรคประจำตัว ประวัติการสูบบุหรี่ ประวัติการใช้ยาต้านเกล็ดเลือด
- ข้อมูลสัญญาณชีพ ได้แก่ ชีพจร ความดันซิสโทลิก ความดันไดแอสโทลิก และความดันกลาง ณ เวลาแรกรับ และ ก่อนให้ยาละลายลิ่มเลือด rt-PA

- ข้อมูลการประเมินความรุนแรงของโรคหลอดเลือดสมองตีบตันโดยใช้ National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) ก่อนการให้ยาละลายลิ่มเลือด rt-PA โดยเป็นการประเมินจากเจ้าหน้าที่ที่ผ่านการอบรมมาโดยเฉพาะ
- ข้อมูลระยะเวลาตั้งแต่มีอาการจนถึงเวลาที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือด
- ข้อมูลค่าระดับน้ำตาลในเลือด ค่าระดับเกล็ดเลือด และค่าการแข็งตัวของเลือด (International Normalized Ratio, INR) ก่อนให้ยาละลายลิ่มเลือด rt-PA
- ข้อมูลการพบลิ่มเลือดอุดตันในเส้นเลือด middle cerebral artery (MCA) ที่ทำให้เกิดเป็นลักษณะเฉพาะทางเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง เรียกว่า Dense MCA sign ก่อนการได้รับยาละลายลิ่มเลือด rt-PA
- ข้อมูลการใช้ยาลดความดันโลหิตทางเส้นเลือดดำ เพื่อลดความดันโลหิตของผู้ป่วยก่อนการได้รับยาละลายลิ่มเลือด rt-PA ให้ต่ำกว่า 185/110 มิลลิเมตรปรอท

การศึกษานี้ได้แบ่งผู้ป่วยเป็นสองกลุ่ม ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีเลือดออกในสมองหลังได้รับยาละลายลิ่มเลือด rt-PA ภายใน 24 ชั่วโมงหลังได้รับยา ทั้งที่มีอาการและไม่มีอาการ โดยวินิจฉัยภาวะเลือดออกในสมองจากผลอ่านภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองโดยรังสีแพทย์ และผู้ป่วยที่ไม่พบเลือดออกในสมองจากผลอ่านเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองโดยรังสีแพทย์ที่ระยะเวลา 24 ชั่วโมง หลังได้รับยาละลายลิ่มเลือด rt-PA

บันทึกข้อมูลที่ได้จากการทบทวนเวชระเบียนและภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองลงในแบบบันทึกข้อมูลที่ผ่านการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลพระนครศรีอยุธยา ตรวจสอบความถูกต้องและครบถ้วนของข้อมูลโดยผู้วิจัย จากนั้นระบุรหัสและบันทึกลงคอมพิวเตอร์ วิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติด้วยโปรแกรม Statistical Package for Social Science – SPSS 18.0 ข้อมูลพื้นฐานทั่วไปที่เป็นเชิงกลุ่ม (Categorical data) รายงานด้วยจำนวน ร้อยละ ข้อมูลแบบต่อเนื่อง (Continuous data) รายงานด้วยค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน การเปรียบเทียบข้อมูลที่เป็น Categorical data ใช้ Chi-square test หรือ Fishers' exact test การเปรียบเทียบข้อมูลที่เป็น Continuous data ในประชากรสองกลุ่มที่ไม่มีความสัมพันธ์กัน ใช้สถิติ Student t-test การวิเคราะห์ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ใช้สถิติ Multivariable Logistic regression และรายงานความเสี่ยงด้วย Odds ratio (95%CI) ทุกการทดสอบกำหนดค่าระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ p-value < 0.05

การพิทักษ์สิทธิและจริยธรรมการวิจัย

การวิจัยครั้งนี้ผ่านการพิจารณาและได้รับอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลพระนครศรีอยุธยา เลขที่โครงการวิจัย 034/63 ลงวันที่ 24 ธันวาคม พ.ศ. 2563

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบตันที่ได้รับการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือด rt-PA ของโรงพยาบาลพระนครศรีอยุธยา ตั้งแต่เดือนตุลาคม พ.ศ. 2560 ถึง สิงหาคม พ.ศ. 2563 มีทั้งหมด 164 คน สามารถเก็บข้อมูลได้ครบถ้วนเพื่อเข้าร่วมการวิจัยในครั้งนี้ทั้งหมด 153 คน ที่เหลืออีก 11 คน พบว่าข้อมูลในเวชระเบียนที่ใช้ในการศึกษาครั้งนี้มีไม่ครบถ้วน โดยพบว่า ในจำนวนผู้ป่วย 153 คน มีผู้ป่วยที่หลังได้รับยาละลายลิ่มเลือด rt-PA แล้วเกิดภาวะเลือดออกในสมองทั้งหมด 22 คน คิดเป็นร้อยละ 14.4 โดยในกลุ่มที่เกิดเลือดออกในสมองหลังได้รับยาละลายลิ่มเลือด แบ่งเป็นเพศชาย 12 คน (ร้อยละ 54.5) มีอายุเฉลี่ย 70.09$\pm$13.72 ปี ส่วนในกลุ่มที่ไม่เกิดเลือดออกในสมอง พบว่าเป็นเพศชาย 72 คน (ร้อยละ 55) มีอายุเฉลี่ย 63.97$\pm$13.06 ปี จากการวิเคราะห์ พบว่า อายุของผู้ป่วยระหว่างสองกลุ่มมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.045$) โดยพบว่า ในกลุ่มที่เกิดเลือดออกในสมองมีอายุโดยเฉลี่ยสูงกว่ากลุ่มที่ไม่เกิดเลือดออกในสมอง

มีการเก็บข้อมูลโรคประจำตัวของผู้ป่วยเพื่อเปรียบเทียบระหว่างสองกลุ่ม คือ โรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง โรคหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด Atrial fibrillation (AF) โรคไขมันในโลหิตสูง โรคไตเสื่อมเรื้อรังตั้งแต่ระยะที่ 4 ขึ้นไป (Chronic kidney disease, CKD stage IV-V) โรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด และโรคหลอดเลือดสมองตีบตันที่เคยเกิดขึ้นก่อนเกิดอาการหลอดเลือดสมองตีบตันในครั้งนี้มากกว่า 3 เดือนขึ้นไป มีการเก็บข้อมูลการรับประทานยาต้านเกล็ดเลือด Aspirin ของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม รวมทั้งเก็บข้อมูลการสูบบุหรี่ พบว่า จากการวิเคราะห์ข้อมูลข้างต้นดังกล่าว ยังไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม *(โรคเบาหวาน $p = 0.62$, โรคความดันโลหิตสูง $p = 0.768$, โรคหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด AF $p = 0.147$, โรคไขมันในโลหิตสูง $p = 0.472$, โรคไตเสื่อมเรื้อรัง CKD IV-V $p = 0.994$, โรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด $p = 0.296$, และโรคหลอดเลือดสมองตีบ $p = 0.532$, การใช้ยาต้านเกล็ดเลือด Aspirin $p = 0.311$ และการสูบบุหรี่ $p = 0.758$)* แต่จากการเก็บข้อมูลการใช้ยาต้านเกล็ดเลือด Clopidogrel มาก่อน พบว่า มีความแตกต่างกันในระหว่างสองกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ *($p = 0.039$)* โดยพบว่า กลุ่มที่เกิดเลือดออกในสมองมีอัตราการใช้ยา clopidogrel มาก่อนมากกว่ากลุ่มที่ไม่เกิดเลือดออกในสมอง *(no ICH 2.3%, ICH 13.6%)*

เนื่องจากยาละลายลิ่มเลือด rt-PA สามารถให้ได้เฉพาะในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบตันฉับพลันที่ได้รับการรักษาภายใน 4.5 ชั่วโมงหลังเกิดอาการ การศึกษานี้จึงได้เก็บข้อมูลเกี่ยวกับระยะเวลาตั้งแต่ผู้ป่วยมีอาการจนถึงเวลาที่ได้รับยา rt-PA ซึ่งจากผลวิเคราะห์ข้อมูลนั้น ยังไม่พบความแตกต่างกันของระยะเวลาในระหว่างผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม *(p = 0.418)*

นอกจากข้อมูลประวัติผู้ป่วยแล้ว ได้มีการเก็บข้อมูลการตรวจร่างกายในเบื้องต้นโดยเฉพาะสัญญาณชีพ คือ ความดันโลหิต และชีพจร ในการศึกษานี้ ได้เก็บข้อมูลความดันโลหิตตั้งแต่ที่ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลที่เวลาแรกรับ ณ ห้องฉุกเฉิน และความดันโลหิตก่อนที่จะได้รับยาละลายลิ่มเลือด rt-PA พบว่า ความดันโลหิตซิสโทลิกที่เวลาแรกรับผู้ป่วยระหว่างกลุ่มที่ไม่เกิดเลือดออกในสมองและกลุ่มที่เกิดเลือดออกในสมองมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยพบว่าในกลุ่มที่เกิดเลือดออกในสมองมีความดันโลหิตซิสโทลิกสูงกว่ากลุ่มที่ไม่เกิดเลือดออกในสมอง *(no ICH SBP 156.92+35.35 mmHg, ICH SBP 173.09+29.66 mmHg, p = 0.044)* แต่ความดันโลหิตซิสโทลิกก่อนให้ยา rt-PA ความดันโลหิตไดแอสโทลิกและความดันโลหิตกลางทั้งเวลาแรกรับ และก่อนให้ยา rt-PA รวมถึงชีพจร ไม่พบความแตกต่างกันในระหว่างสองกลุ่ม อย่างไรก็ตาม นอกจากข้อมูลสัญญาณชีพแล้ว ได้มีการเก็บข้อมูลการประเมินความรุนแรงของโรคหลอดเลือดสมองตีบตันโดยใช้ National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) ก่อนการให้ยาละลายลิ่มเลือด พบว่า NIHSS ระหว่างสองกลุ่มมีความแตกต่างกัน โดยพบว่ากลุ่มที่เกิดเลือดออกในสมอง มีค่า NIHSS ที่สูงกว่าอีกกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ *(no ICH NIHSS 9.52$\pm$5.35, ICH 14.05$\pm$5.89, p = <0.001)*

อย่างไรก็ตาม มีการประเมินผลภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองก่อนได้รับยา rt-PA เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างลักษณะ Dense MCA sign กับการเกิดภาวะเลือดออกในสมองหลังได้รับยาละลายลิ่มเลือด rt-PA จากการศึกษานี้พบว่า ข้อมูลลักษณะเฉพาะดังกล่าวเมื่อเปรียบเทียบในระหว่างสองกลุ่ม ไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ *(p = 0.170)*

จากการตรวจผลเลือดทางห้องปฏิบัติการ พบว่า ระดับน้ำตาลในเลือดจากปลายนิ้ว (Capillary plasma glucose, CPG) ก่อนได้รับยา rt-PA ในกลุ่มที่เกิดเลือดออกในสมองสูงกว่ากลุ่มที่ไม่เกิดเลือดออกในสมองอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ *(No ICH CPG 132.81$\pm$49.48 mg/dL, ICH CPG 163.41$\pm$70.32 mg/dL, p = 0.013)* ในส่วนของค่าระดับการแข็งตัวของเลือด International Normalized Ratio (INR) และค่าระดับเกล็ดเลือด (platelet) นั้น ไม่พบความแตกต่างกันในระหว่างสองกลุ่ม *(INR p = 0.307, platelet p = 0.260)*

การศึกษานี้ได้เก็บข้อมูลจำนวนผู้ป่วยที่จำเป็นต้องได้รับยาลดความดันโลหิตก่อนได้รับยา rt-PA (จากการเก็บข้อมูล พบว่า ยาลดความดันโลหิตทางเส้นเลือดดำที่มีการใช้ในผู้ป่วยมีแค่ชนิดเดียว คือ Nicardipine) ซึ่งจากการวิเคราะห์พบว่า จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยา Nicardipine ในระหว่างสองกลุ่ม มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยพบว่า สัดส่วนของผู้ป่วยในกลุ่มที่เกิดเลือดออกในสมอง ใช้ยา Nicardipine มากกว่ากลุ่มที่ไม่เกิดเลือดออกในสมองหลังจากได้รับยาละลายลิ่มเลือด rt-PA อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ *(no ICH use nicardipine 6.9%, ICH use nicardipine 36.4%, p = 0.001)* (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย (N = 153)

ข้อมูลทั่วไป	No ICH (n = 131)	ICH (n = 22)	p-value
Sex : Male	72 (55.0)	12 (54.5)	0.971
Age, years	63.97±13.06	70.09+13.72	0.045 *
Underlying disease			
- Diabetes mellitus	35 (26.7)	7 (31.8)	0.620
- Hypertension	73 (55.7)	13 (59.1)	0.768
- Atrial Fibrillation	15 (11.5)	5 (22.7)	0.147
- Dyslipidemia	46 (35.1)	6 (27.3)	0.472
- CKD IV-V	6 (4.6)	1 (4.5)	0.994
- Ischemic heart disease	14 (10.7)	4 (18.2)	0.296
- Old ischemic stroke	21 (16)	2 (9.1)	0.532
Antiplatelet			
- Aspirin	34 (26)	8 (36.4)	0.311
- Clopidogrel	3 (2.3)	3 (13.6)	0.039 *
Smoking	40 (30.5)	6 (27.3)	0.758
Duration, min	163.67±53.64	151.82±63.92	0.418
NIHSS	9.52+5.35	14.05±5.89	<0.001 *

ข้อมูลทั่วไป	No ICH (n = 131)	ICH (n = 22)	p-value
Blood pressure แรกรับ, mmHg			
- SBP	156.92±35.35	173.09±29.66	0.044 *
- DBP	86.73±19.62	89.64±15.07	0.508
- MAP	110.15±21.85	117.45±17.83	0.139
Blood pressure ก่อนให้ยา rt-PA, mmHg			
- SBP	146.82±23.04	153.55±19.79	0.199
- DBP	82.49±14.61	83.50±12.58	0.760
- MAP	103.94±15.22	106.82±11.85	0.400
Heart rate, bpm	84.38±15.47	80.82±10.30	0.300
Dense MCA sign	15 (11.5)	5 (22.7)	0.170
INR	0.96±0.12	0.95±0.05	0.307
Platelet, 1000/mm3	258±76	238±62	0.260
Capillary plasma glucose, mg/dL	132.81±49.48	163.41±70.32	0.013 *
Use IV Nicardipine before rt-PA	9 (6.9)	8 (36.4)	0.001 *

ICH = Intracerebral hemorrhage, CKD = Chronic kidney disease, NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale, SBP = Systolic blood pressure, DBP = Diastolic blood pressure, MAP = Mean arterial pressure, MCA = Middle cerebral artery, INR = International normalized ratio

Data were present as number (percent) and mean+SD, *= significant at $p<0.05$

จากผลการศึกษาเบื้องต้น ได้มีการนำปัจจัยต่างๆ ที่พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติมาวิเคราะห์เพิ่มเติมโดยการวิเคราะห์ความแปรปรวนแบบหลายตัวแปร (Multivariable logistic regression) เพื่อหาปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกในสมองหลังได้รับยา rt-PA ที่แน่ชัด โดยจากการวิเคราะห์พบว่า ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกในสมองหลังได้รับยาละลายลิ่มเลือด rt-PA อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ การใช้ยา Clopidogrel มาก่อนการเกิดหลอดเลือดสมองตีบตัน *(OR 13.364, 95%CI 1.970-90.660, p = 0.008)* ประวัติการได้รับยาลดความดันโลหิต Nicardipine ก่อน

การได้รับยา rt-PA *(OR 10.805, 95%CI 2.218-52.650, p = 0.003)* ค่าการประเมินความรุนแรงของโรคหลอดเลือดสมองตีบตันNIHSS (OR 1.132, 95%CI 1.026-1.249, p = 0.013) และระดับน้ำตาลในเลือดจากปลายนิ้วก่อนการได้รับยา rt-PA (Capillary plasma glucose) *(OR 1.012, 95%CI 1.003-1.020, p = 0.011)* อย่างไรก็ตาม จากการวิเคราะห์เพิ่มเติม ด้วย multivariable logistic regression พบว่า อายุของผู้ป่วยและความดันโลหิตซิสโทลิกแรกรับของผู้ป่วย ไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดเลือดออกในสมองหลังได้รับยาละลายลิ่มเลือด rt-PA *(อายุ p = 0.103, SBP แรกรับ p = 0.640)* (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกในสมอง โดยใช้การวิเคราะห์ Multivariable logistic regression

ตัวแปร	Odds ratio§	95% CI	p-value
Age	1.041	0.992-1.091	0.103
Antiplatelet : Clopidogrel	13.364	1.970-90.660	0.008 *
Use IV Nicardipine before rt-PA	10.805	2.218-52.650	0.003 *
NIHSS	1.132	1.026-1.249	0.013 *
SBP แรกรับ	1.004	0.986-1.022	0.640
Capillary plasma glucose	1.012	1.003-1.020	0.011 *

§Adjusted odds ratio, *= significant at p<0.05

วิจารณ์

การศึกษาในครั้งนี้ เป็นการศึกษาแบบสังเกตย้อนไปข้างหลัง (Retrospective observational study) โดยเป็นการศึกษาเพื่อหาปัจจัยเสี่ยงในการเกิดเลือดออกในสมองในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบตันเฉียบพลัน ที่ได้รับการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือด rt-PA เนื่องจากในปัจจุบัน มีการนำเอายาละลายลิ่มเลือด rt-PA มาใช้ในการรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบตันเฉียบพลันมากขึ้นและแพร่หลาย โดยมีการศึกษาหลายการศึกษาพบว่า ยาดังกล่าวนี้ มีความปลอดภัย และมีประสิทธิภาพที่ดีในการช่วยรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบตันที่เข้ารับการรักษาภายใน 4.5 ชั่วโมงหลังเกิดอาการ[10] อย่างไรก็ตาม พบว่า การให้ยาละลายลิ่มเลือดดังกล่าว ก็ยังมีผลข้างเคียงที่สำคัญ คือ การเกิดภาวะเลือดออกในสมองเกิดขึ้น

จากการศึกษาในครั้งนี้ ได้มีการเก็บข้อมูลการใช้ยาละลายลิ่มเลือด rt-PA ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบตันเฉียบพลันของโรงพยาบาลพระนครศรีอยุธยา ตั้งแต่เดือนตุลาคม พ.ศ. 2560 ถึง เดือนสิงหาคม พ.ศ. 2563 โดยพบว่า มีผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดออกในสมองหลังได้รับยาละลายลิ่มเลือดดังกล่าวร้อยละ 14.4 ซึ่งพบว่า มีจำนวนมากกว่าในการศึกษาของ Warinthorn Phuttharak และคณะ[11] ซึ่งพบว่า มีอัตราการเกิดเลือดออกในสมองหลังได้รับยา rt-PA ร้อยละ 7.41 แต่พบว่ามีอัตราการเกิดเลือดออกในสมองน้อยกว่าการศึกษาของ Brett Cucchiara และคณะ[7] ซึ่งมีอัตราการเกิดเลือดออกในสมองหลังได้รับยา rt-PA ที่ร้อยละ 22.9 และน้อยกว่าการศึกษาของ สุจริต สวนกูล[12] ซึ่งศึกษาผู้ป่วยในโรงพยาบาลลำปาง พบว่ามีอัตราการเกิดเลือดออกในสมองหลังได้รับยา rt-PA ร้อยละ 18.4 อย่างไรก็ตามการศึกษาในแต่ละการศึกษานั้นมีความแตกต่างกันของกลุ่มตัวอย่างประชากร ซึ่งอาจจะส่งผลให้เกิดความแตกต่างของอัตราการเกิดเลือดออกในสมองหลังได้รับยาละลายลิ่มเลือด rt-PA ได้

จากการศึกษาในครั้งนี้ พบว่า มีหลายปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดเลือดออกในสมองหลังได้รับยาละลายลิ่มเลือด rt-PA โดยปัจจัยดังกล่าว ได้แก่ คะแนนการประเมินความรุนแรงของโรคหลอดเลือดสมองตีบ NIHSS ระดับน้ำตาลในเลือดจากปลายนิ้ว (CPG) ก่อนการได้รับยา rt-PA และการใช้ยาลดความดันโลหิตทางเส้นเลือดดำ (IV Nicardipine) ก่อนการให้ยาละลายลิ่มเลือด นอกจากนี้ ในการศึกษานี้ พบว่า การใช้ยาต้านเกล็ดเลือด clopidogrel มาก่อนนั้น มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดออกในสมองหลังได้รับยา rt-PA แต่ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างการใช้ยาต้านเกล็ดเลือด Aspirin กับการเกิดเลือดออกในสมองหลังได้รับยา rt-PA อย่างไรก็ตามพบว่า จำนวนผู้ป่วยที่ใช้ยา clopidogrel ในการศึกษานี้มีจำนวนค่อนข้างน้อยเมื่อเทียบกับจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด โดยในกลุ่มที่ไม่เกิดเลือดออกในสมอง มีการใช้ยา clopidogrel เพียงร้อยละ 2.3 ส่วนในกลุ่มที่เกิดเลือดออกในสมอง มีการใช้ยาดังกล่าวร้อยละ 13.6 จึงอาจจะต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไปในอนาคตเพื่อศึกษาให้แน่ชัดถึงความสัมพันธ์ระหว่างยา clopidogrel กับการเกิดเลือดออกในสมองหลังได้รับยา rt-PA

จากการศึกษาครั้งนี้ ได้ผลการศึกษาที่ตรงกันกับการศึกษาของ Brett Cucchiara และคณะ[7] และการศึกษาของสุจริต สวนกูล[12] ที่พบว่า ค่าการประเมินความรุนแรงของการเกิดภาวะหลอดเลือดสมองตีบ NIHSS ที่สูงมีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดออกในสมองของผู้ป่วยหลังได้รับยา rt-PA ซึ่ง NIHSS ที่สูงนั้นสัมพันธ์กับรอยโรคของสมองขาดเลือดที่มีขนาดกว้างและมีโอกาสเกิดภาวะสมองบวมมากขึ้น ซึ่งเพิ่มโอกาสการเกิดเลือดออกในสมองตามหลังการเกิดภาวะสมองขาดเลือดมากขึ้น (hemorrhagic transformation)[13]

จากแนวทางการให้ยาละลายลิ่มเลือด rt-PA นั้น มีการระบุระดับความดันโลหิตก่อนการให้ยาละลายลิ่มเลือด คือ ความดันโลหิตซิสโทลิก (SBP) ต้องน้อยกว่า 185 มิลลิเมตรปรอท และความดันโลหิตไดแอสโทลิก (DBP) ต้องน้อยกว่า 110 มิลลิเมตรปรอท จึงมีผู้ป่วยบางส่วนที่มีความดันโลหิตเกินระดับที่กำหนด จำเป็นต้องได้รับยาลดความดันโลหิตทางเส้นเลือดดำก่อนที่จะให้ยา rt-PA จากการศึกษานี้ เก็บข้อมูลการใช้ยาลดความดันโลหิต ซึ่งทุกรายในการศึกษานี้ที่จำเป็นต้องใช้ยาลดความดันโลหิต ใช้ยา Intravenous Nicardipine พบว่า การใช้ยาลดความดันโลหิต Nicardipine ก่อนให้ยา rt-PA มีความสัมพันธ์กับการเกิดเลือดออกในสมองหลังได้รับยา rt-PA อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งอาจบ่งบอกถึงการมีความดันโลหิตที่สูงตั้งแต่แรกรับ (จึงจำเป็นต้องได้รับยาลดความดันโลหิต) สัมพันธ์กับการเกิดเลือดออกในสมองหลังได้รับยา rt-PA ซึ่งจากการศึกษาอื่นๆ เช่น การศึกษาของ Daniel J. Miller และคณะ[14] พบว่า ความดันโลหิตสูงสัมพันธ์กับการเกิดเลือดออกในสมองหลังได้รับยาละลายลิ่มเลือด rt-PA แต่อย่างไรก็ตาม การศึกษาครั้งนี้ได้ศึกษาเปรียบเทียบความดันโลหิตของผู้ป่วยในระหว่างกลุ่มที่เกิดภาวะเลือดออกในสมองและกลุ่มที่ไม่เกิดเลือดออกในสมองหลังได้ยา rt-PA ซึ่งไม่พบความสัมพันธ์ของระดับความดันโลหิตในระหว่างสองกลุ่มกับการเกิดเลือดออกในสมอง ซึ่งการศึกษานี้ พบว่า การใช้ยา IV Nicardipine และ ระดับความดันโลหิตระหว่างสองกลุ่มผู้ป่วย ได้ผลการศึกษาที่ไม่สอดคล้องกัน จึงมีความจำเป็นที่อาจจะต้องมีการศึกษาและเก็บข้อมูลผู้ป่วยเพิ่มเติมต่อไปในอนาคตเพื่อให้ได้ผลที่แน่ชัด

นอกจากนี้ จากการศึกษานี้ก็พบว่า ระดับน้ำตาลในเลือดจากปลายนิ้ว (CPG) สัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดออกในสมองหลังได้รับยา rt-PA อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยพบว่า กลุ่มที่เกิดเลือดออกในสมอง มีระดับน้ำตาลแรกรับที่สูงกว่ากลุ่มที่ไม่เกิดเลือดออกในสมอง ซึ่งจากผลการศึกษานี้ พบว่า ตรงกันกับข้อมูลการศึกษาหลายการศึกษาที่ผ่านมา ที่ค้นพบว่า ระดับน้ำตาลที่สูงในระยะแรกของการเกิดภาวะหลอดเลือดสมองตีบตันจะเพิ่มโอกาสการเกิดเลือดออกในสมองหลังได้รับยาละลายลิ่มเลือด rt-PA ซึ่งส่งผลทำให้เพิ่มระยะเวลาการนอนในโรงพยาบาล และสุดท้ายเพิ่มอัตราการตายมากขึ้น เช่น การศึกษาของ Dharmasaroja และคณะ[15] ที่ทำการศึกษาด้วยวัตถุประสงค์เดียวกันกับการศึกษานี้ พบว่า ระดับน้ำตาลในเลือดสัมพันธ์กับการเกิดเลือดออกในสมองที่มีอาการหลังได้รับยา rt-PA อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ หลายการศึกษาให้เหตุผลว่าระดับน้ำตาลที่สูงส่งผลให้เกิดการบาดเจ็บต่อเส้นเลือด ส่งผลให้เกิดการขยายกว้างของเนื้อสมองที่ขาดเลือด ซึ่งส่งผลให้เกิดเลือดออกตามมาได้มากขึ้น[16] อย่างไรก็ตามในปัจจุบันยังไม่ทราบกลไกที่แน่ชัดของระดับน้ำตาลที่สูงต่อการเกิดผลลัพธ์ที่แย่ลงของโรคหลอดเลือดสมอง[17,18]

จุดแข็งของการศึกษา

1. มีการเก็บข้อมูลปัจจัยที่นำมาใช้ในการศึกษาหลากหลายปัจจัย

2. ข้อมูลปัจจัยที่นำมาศึกษา เช่น NIHSS ผ่านการประเมินจากเจ้าหน้าที่ที่ผ่านการอบรมมาโดยเฉพาะ และ ผลเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองของผู้ป่วยที่ใช้ในการศึกษานี้ผ่านการอ่านจากรังสีแพทย์โดยตรง

ข้อจำกัดของการศึกษา

1. การศึกษานี้เป็นการศึกษาจากอายุรแพทย์ทั่วไป ไม่ใช่อายุรแพทย์เฉพาะทางระบบประสาท ซึ่งทำให้ข้อมูลปัจจัยบางอย่างไม่ได้นำมาใช้ในการศึกษานี้ เช่น ASPECTS score เนื่องจากหากนำปัจจัยดังกล่าวมาประเมิน อาจมีความผิดพลาดเกิดขึ้น เนื่องจากความไม่เชี่ยวชาญได้

2. การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบสังเกตย้อนไปข้างหลัง ซึ่งเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนเป็นหลัก และศึกษาปัจจัยหลักๆที่เคยมีการศึกษาในอดีตที่พบว่าอาจสัมพันธ์กับการเกิดเลือดออกในสมองหลังได้รับยา rt-PA จึงอาจมีข้อมูลบางอย่างที่ไม่ได้เก็บรวบรวมศึกษา ซึ่งข้อมูลดังกล่าวนั้นอาจจะเป็นปัจจัยกวนที่ส่งผลต่อผลการศึกษาในครั้งนี้ได้

3. จำนวนผู้ป่วยในการศึกษานี้ยังมีจำนวนน้อย (153 คน) ซึ่งผลการศึกษาบางอย่างที่แตกต่างจากการศึกษาก่อนหน้า อาจเนื่องมาจากขนาดตัวอย่างที่มีน้อยกว่า (จากการคำนวณขนาดตัวอย่าง ควรต้องมีผู้ป่วยในการศึกษาอย่างน้อย 307 คน อย่างไรก็ตามจำนวนผู้ป่วยในการศึกษานี้ เป็นจำนวนผู้ป่วยทั้งหมดที่ได้รับยา rt-PA ของโรงพยาบาลพระนครศรีอยุธยา ตั้งแต่มีการจัดตั้ง stroke fast tract จนถึง ณ เวลาที่ทำการศึกษา)

สรุป

โรคหลอดเลือดสมองตีบตันเฉียบพลันมีวิธีการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือด rt-PA ซึ่งมีผลแทรกซ้อนของยาที่รุนแรงคือทำให้เกิดเลือดออกในสมองได้ โดยจากการศึกษานี้พบว่า การใช้ยา clopidogrel คะแนน NIHSS ก่อนได้รับยา rt-PA ที่สูง ระดับน้ำตาลในเลือดจากปลายนิ้วแรกรับที่สูง รวมทั้งการได้รับยาลดความดัน Nicardipine ก่อนการได้รับยา rt-PA สัมพันธ์กับความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกในสมองหลังการได้รับยา rt-PA อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังนั้นในการพิจารณาให้ยาละลายลิ่มเลือด rt-PA หากผู้ป่วยมีปัจจัยเสี่ยงดังกล่าว คณะผู้รักษาควรต้องเฝ้าระวังการเกิดภาวะเลือดออกในสมองหลังการได้รับยา rt-PA อย่างใกล้ชิด และอาจพิจารณาเตรียมการรักษาหรือยาเบื้องต้นไว้ เพื่อให้การรักษาได้อย่างทันท่วงทีหากมีภาวะเลือดออกในสมองเกิดขึ้น อย่างไร

ก็ตาม เนื่องจากการศึกษานี้เป็นการศึกษาข้อมูลจากโรงพยาบาลพระนครศรีอยุธยาที่เดียว เพื่อให้ข้อมูลมีความแม่นยำถูกต้องและสามารถอนุมานใช้กับผู้ป่วยของประเทศไทยได้ จึงควรมีการเก็บข้อมูลร่วมกันจากหลายสถาบันในประเทศไทย

กิตติกรรมประกาศ

การวิจัยครั้งนี้สามารถสำเร็จลุล่วงได้ด้วยดี เนื่องจากได้รับความกรุณาจาก คณะกรรมการวิจัยของโรงพยาบาลพระนครศรีอยุธยา ที่ได้ให้โอกาสในการทำงานวิจัยนี้ รวมทั้งเจ้าหน้าที่พยาบาลและผู้ช่วยพยาบาลประจำหอผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง เจ้าหน้าที่เวชระเบียนของโรงพยาบาลพระนครศรีอยุธยา และทุกท่านที่ให้ความช่วยเหลือ ให้การสนับสนุนด้านข้อมูลที่เป็นประโยชน์ต่องานวิจัย

เอกสารอ้างอิง

1. Suwanwela NC. Stroke epidemiology in Thailand. J stroke 2014;16:1-7.
2. กลุ่มยุทธศาสตร์และแผนงานสำนักโรคไม่ติดต่อ กรมควบคุมโรค.รายงานประจำปี สำนักโรคไม่ติดต่อ กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข 2559. นนทบุรี: กรมควบคุมโรค; 2560.
3. สำนักงานพัฒนานโยบายสุขภาพระหว่างประเทศ. การสูญเสียปีสุขภาวะ Disability -Adjusted life year : DALY รายงานภาระโรคและการบาดเจ็บของประชากรไทย พ.ศ. 2556. นนทบุรี: สำนักงานพัฒนานโยบายสุขภาพระหว่างประเทศ; 2558.
4. McKinney JS, Cucchiara B. Risk scores for predicting post-thrombolysis intracerebral hemorrhage. US Neurology 2010;5:39-40.
5. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, et al. 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;44:870-947.
6. Powers WJ, Rabinstein AA, 2018 guildelines 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;49:e47-e99.
7. Cucchiara B, Kasner SE, Tanne D, Levine SR, Demchuk A, Messe SR, et al. Factors associated with intracerebral hemorrhage after thrombolytic therapy for ischemic stroke: pooled analysis of placebo data from the Stroke-Acute Ischemic NXY Treatment (SAINT) I and SAINT II trials. Stroke 2009;40:3067-72.
8. Echouffo-Tcheugui JB, Woodward M, Kengne AP. Predicting a post-thrombolysis intracerebral hemorrhage: a systematic review. J Thromb Haemost 2013;11:862-71.
9. Guo Y, Yang Y, Zhou M, He L. Risk factors of hemorrhagic transformation for acute ischaemic stroke in Chinese patients receiving intravenous recombinant tissue plasminogen activator: a systematic review and meta-analysis. Stroke Vasc Neurol 2018;3:203-8.

10. Sivanandy P, Thomas B, Krishman V, Arunachalam S. Safety and efficacy of thrombolytic therapy using rt-PA (alteplase) in acute ischemic stroke. ISRN Neurol 2011;2011:618-24.
11. Phuttharak W, Sawanyawisuth K, Sangpetngam B, Tiamkao S, Kongbunkiat K, Chotmongkol V, et al. Risk factors for intracerebral hemorrhage after treatment with recombinant tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke. Asian Biomedicine 2015;9:397-400.
12. สุจริต สวนกูล, ธานินทร์ โลเกศกระวี. ปัจจัยที่มีผลต่อภาวะเลือดออกในสมองภายหลังการให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันเฉียบพลัน. ลำปางเวชสาร 2559;37:67-77.
13. Mazya MV, Lees KR, Collas D, Rand V, Mikulik R, Toni D, et al. IV thrombolysis in very severe and severe ischemic stroke: Results from the SITS-ISTR Registry. Neurology 2015;85:2098-106.
14. Miller DJ, Simpson JR, Silver B. Safety of thrombolysis in acute ischemic stroke: a Review of complications, risk factors, and newer technologies. Neurohospitalist 2011;1:138-47.
15. Dharmasaroja PA, Muengtaweepongsa S, Pattaraarchachai J, Dharmasaroja P. Intracerebral hemorrhage following intravenous thrombolysis in Thai patients with acute ischemic stroke. J Clin Neurosci 2012;19:799-803.
16. Southerland AM, Johnston KC. Considering hyperglycemia and thrombolysis in the stroke hyperglycemia insulin network effort (SHINE) trial. Ann N Y Acad Sci 2012;1268:72-8.
17. Bhurayanontachai R. Glycemic control in critically ill patients. Songkla Med J 2006;24:333-45.
18. Hafez S, Coucha M, Bruno A, Fagan SC, Ergul A. Hyperglycemia, acute ischemic stroke and thrombolytic therapy. Transl Stroke Res 2014;5:442-53.