

Incidence and Risk Factors of Post Thrombolysis Intracranial Hemorrhage in Acute Ischemic Stroke, Bueng Kan Hospital

Warut Chompoochan, M.D.*

Abstract

Introduction: Ischemic stroke is a primary cause of mortality and disability in Thailand. Thrombolytic drug(rt-PA) can result in effective treatment. However rt-PA has been associated with cerebral hemorrhages which can worsen a patient's symptoms and can lead to death. This study aimed to investigate the factors for cerebral hemorrhages after attaining rt-PA. The results from this study should help to prevent and lower mortality rates caused by ischemic stroke.

Methodology: A retrospective study, the information of patient swwho diagnosis acute ischemic strokes. Patient data is obtained from the admission medical record and collected from Bueng Kan Hospital between 2014 to 2020. The collected data involved the following characteristic information, clinical information and clinical outcome after thrombolysis was analyzed and investigated risk factors for ICH by multivariable method

Results: There were 176 acute ischemic stroke patients who had received rt-PA. Of this group of patients, 21% had experienced cerebral hemorrhage (9.1% for symptomatic intracranial hemorrhage, sICH and 11.9% for asymptomatic intracranial hemorrhage, aICH). The following factors that were found to have associated to cerebral hemorrhages with NIHSS scores in the ranges of 16-20, advance age, obesity, hypertension, cardioembolism. Multivariable analysis was observed that the primary causes of cerebral hemorrhage after rt-PA had been hypertension and cardioembolism (OR 3.61, 95%CI and OR 4.72, 95%CI, respectively).

Conclusion: At the NIHSS range of 16-20, advance age, obesity, hypertension, atrial fibrillation, ischemic stroke from cardioembolism all type represent potential factors that could cause cerebral hemorrhages after rt-PA.

Keyword: risk; thrombolytic drug; intracranial hemorrhage; acute ischemic stroke

*Department of Medicine, Bueng Kan Hospital, Bueng Kan Province

Received: October 5, 2021; Revised: March 25, 2022; Accepted: April 27, 2022

อุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงต่อภาวะเลือดออกสมองหลังได้รับยาละลายลิ่มเลือด ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลัน โรงพยาบาลบึงกาฬ

วรุตม์ ชมภูจันทร์, พ.บ.*

บทคัดย่อ

บทนำ : โรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันเป็นสาเหตุการตายและพิการที่สำคัญของประเทศไทย การให้ยาละลายลิ่มเลือด rt-PA เป็นการรักษาที่ได้ผลดี แต่การให้ยามีผลข้างเคียงสำคัญคือเลือดออกสมองซึ่งทำให้ผู้ป่วยมีอาการแย่ลงและเสียชีวิตได้ การศึกษานี้ต้องการศึกษาอุบัติการณ์และปัจจัยที่ส่งผลต่อการเกิดเลือดออกสมองหลังผู้ป่วยได้รับยาละลายลิ่มเลือด เพื่อนำมาวางแผนป้องกันและลดอัตราการตายลงได้

วิธีการศึกษา : การศึกษาย้อนหลัง ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือด ปีงบประมาณ 2557-2563 โรงพยาบาลบึงกาฬ โดยเก็บข้อมูลพื้นฐาน ข้อมูลทางคลินิกอุบัติการณ์เลือดออกสมอง และหาปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการมีเลือดออกสมอง

ผลการวิจัย : มีผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือด 176 คน มีเลือดออกสมองคิดเป็นร้อยละ 21 (symptomatic intracranial hemorrhage, sICH ร้อยละ 9.1 และ asymptomatic intracranial hemorrhage, aICH ร้อยละ 11.9) ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับภาวะเลือดออกสมอง ได้แก่ อายุ น้ำหนักเกิน โรคความดันโลหิตสูง โรคหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด AF โรคหลอดเลือดสมองตีบชนิด cardioembolism ระดับคะแนน NIHSS 16-20 และพบว่าโรคความดันโลหิตสูง และโรคหลอดเลือดสมองตีบชนิด cardioembolism เป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญที่เพิ่มการเกิดเลือดออกสมองหลังได้ยาละลายลิ่มเลือด (OR 3.61, 95%CI และ OR 4.72, 95%CI ตามลำดับ)

คำสำคัญ : ปัจจัย; ยาละลายลิ่มเลือด; เลือดออกสมอง; โรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลัน

*กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลบึงกาฬจังหวัดบึงกาฬ

ได้รับต้นฉบับ 6 ตุลาคม 2564; แก้ไขบทความ: 25 มีนาคม 2565; รับลงตีพิมพ์: 27 เมษายน 2565

บทนำ

โรคหลอดเลือดสมองถือเป็นภาวะสำคัญของระบบสาธารณสุขทั่วโลก เนื่องจากเป็นสาเหตุการตายและทำให้เกิดความพิการในระยะยาวสูงมาก ในปี 2562 พบว่าความชุกของโรคหลอดเลือดสมองทั่วโลกอยู่ที่ 105.5 ล้านคน ซึ่งในจำนวนนี้เป็นโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือด 77.2 ล้านคน และที่สำคัญพบว่าทวีปเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ มีความชุกสูงสุดของโลก มีผู้ป่วยทั่วโลกเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดจำนวน 3.3 ล้านคน ซึ่งส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยในยุโรป เอเชียกลางและเอเชียตะวันออกเฉียงใต้เป็นหลัก⁽¹⁾ ส่วนในประเทศไทย พบว่าโรคหลอดเลือดสมองเป็นสาเหตุการตายอันดับหนึ่งทั้งในเพศชายและหญิง โดยในปี 2551 พบอัตราการตายอยู่ที่ 20.8 ต่อแสนประชากร และเพิ่มขึ้นเป็น 30.7 ต่อแสนประชากร ในปี 2555 สำหรับความชุกพบว่ามีแนวโน้มสูงขึ้นเช่นกันจาก 690 คนต่อแสนประชากร ในปี 2526 เพิ่มขึ้นเป็น 1,880 คนต่อแสนประชากร ในช่วงปี 2547-2549⁽²⁾

การรักษาโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันด้วยการให้ยาละลายลิ่มเลือด (Intravenous Recombinant Tissue Plasminogen Activator : rt-PA) ถือว่าเป็นการรักษาที่เป็นมาตรฐานสากลที่ใช้กันมาเป็นเวลากว่า 20 ปี⁽³⁾ จากหลักฐานการรักษาสามารถให้ยาได้ภายในเวลา 180 นาที หลังผู้ป่วยเริ่มเกิดอาการผิดปกติแต่ในปัจจุบันได้ขยายเวลาการให้ยาได้ถึง 270 นาที⁽⁴⁾ และพบว่าถ้าให้ยาผู้ป่วยได้เร็วจะส่งผลดีต่อผู้ป่วยมากขึ้น⁽⁵⁻⁶⁾ ผลหลังให้ยาพบว่าผู้ป่วยมีการฟื้นตัวของระบบประสาท ลดความ

พิการ สามารถกลับมามีอาการเป็นปกติได้⁽⁷⁾ และทำให้คุณภาพชีวิตที่ระยะ 3 เดือนดีขึ้นชัดเจน⁽⁸⁾ รวมทั้งมีความคุ้มค่าของต้นทุนประสิทธิผล ในระบบสาธารณสุข เช่น ลดการดูแลบำบัดระยะยาว ลดอัตราการครองเตียง และเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยได้⁽⁹⁾

ภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญหลังการให้ rt-PA คือ ภาวะเลือดออกสมอง ซึ่งพบได้ทั้งภาวะเลือดออกในสมองแบบไม่มีอาการ (asymptomatic intracranial hemorrhage, aICH) และแบบมีอาการหรือทำให้อาการทรุดลง (symptomatic intracranial hemorrhage, sICH) โดยในต่างประเทศพบภาวะแทรกซ้อนเลือดออกสมองร่วมกับอาการทางระบบประสาทที่ทรุดลง (sICH) ร้อยละ 1.7-6.4 โดยมีอัตราเสียชีวิตร้อยละ 7.2-17⁽¹⁰⁻¹⁴⁾ รวมถึง NINDS criteria พบภาวะ sICH มีอัตราการเกิด (Incidence rate) ทั่วโลกสูงถึงร้อยละ 2.2-8 และในประเทศจีนก็พบสูงถึงร้อยละ 4.87-7.3⁽¹⁵⁾ ส่วนในประเทศไทยมีการศึกษาที่ รพ.ชัยภูมิ เขตสุขภาพที่ 7 พบภาวะ sICH หลังให้ยาละลายลิ่มเลือดร้อยละ 2.82⁽¹⁶⁾ และการศึกษาที่ รพ.วิเชียรบุรี เขตสุขภาพที่ 2 พบภาวะ sICH ร้อยละ 6.5 มีการศึกษาแบบ meta-analysis ในปี ค.ศ.2012 พบว่าปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนเลือดออกสมองหลังได้ rt-PA คือ ผู้ป่วยอายุมาก มีอาการรุนแรงตั้งแต่แรก ระดับน้ำตาลในเลือดสูง ภาวะหัวใจเต้นพลิ้ว (Atrial fibrillation) ภาวะหัวใจวายภาวะไตวาย ได้รับยากลุ่ม antiplatelet มาก่อนมี ภาวะ leukoariaosis และการมองเห็นรอยโรคจากภาพถ่ายรังสี⁽¹⁷⁾ ในประเทศไทยจากการศึกษาของพรภัทร และคณะ ที่โรงพยาบาลธรรมศาสตร์

พบอัตราการเกิด sICH และ aICH หลังได้ rt-PA อยู่ที่ร้อยละ 5.7 และ 13.0 ตามลำดับและปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิด sICH หลังได้ rt-PA ได้แก่ INR มากกว่าหรือเท่ากับ 1.0 ภาวะหัวใจเต้นพลิ้ว และระดับน้ำตาลในเลือดสูงมากกว่า 8.325 mmol/L⁽¹⁸⁾ และการศึกษาของวารินธร และคณะ ที่โรงพยาบาลศรีนครินทร์ พบว่าปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิด sICH หลังได้ rt-PA คือ baseline mRS score สูงก่อนให้ rt-PA⁽¹⁹⁾

นอกจากนี้แล้วอาจยังมีปัจจัยเสี่ยงอื่นๆที่เกี่ยวข้องกับภาวะเลือดออกสมองหลังจากได้รับยาละลายลิ่มเลือดอีก รวมทั้งโรงพยาบาลบึงกาฬได้เปิดให้บริการช่องทางด่วนโรคหลอดเลือดสมองมาแล้ว 7 ปี ตั้งแต่ปี พ.ศ.2557 และมีแนวโน้มผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยโรคหลอดเลือดสมองเพิ่มมากขึ้นเรื่อยๆ โดยตลอดเวลา 7 ปี มีผู้ป่วยวินิจฉัยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันทั้งหมด 1,919 คนได้รับยาละลายลิ่มเลือดจำนวน 176 คน คิดเป็นได้รับยา คือ ร้อยละ 9.17 ดังนั้นผู้วิจัยจึงมีความสนใจที่จะศึกษาเกี่ยวกับอุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงต่อภาวะเลือดออกสมองหลังได้รับยาละลายลิ่มเลือดในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือด โรงพยาบาลบึงกาฬ เพื่อจะได้นำผลดังกล่าวมาใช้ในการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองรวมทั้งให้ข้อมูลในการตัดสินใจได้ดียิ่งขึ้นต่อไป

วัตถุประสงค์

เพื่อหาอุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดภาวะเลือดออกสมองหลังการให้ยาละลายลิ่มเลือดในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน โรงพยาบาลบึงกาฬ

วัสดุและวิธีการ

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเชิงวิเคราะห์ ข้อมูลแบบย้อนหลัง retrospective study ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่เข้ารับรักษาในโรงพยาบาลบึงกาฬ ตั้งแต่ 1 ตุลาคม 2556 ถึง 30 กันยายน 2563 โดยคัดเลือกผู้ป่วยตามเกณฑ์ดังนี้

เกณฑ์คัดเลือกประชากรเข้า (inclusion criteria) ได้แก่

1. ผู้ป่วยอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี
2. ผู้ป่วยที่วินิจฉัยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่มีอาการไม่เกิน 4.5 ชั่วโมง
3. ได้รับยาละลายลิ่มเลือด

เกณฑ์คัดเลือกประชากรออก (exclusion criteria) ได้แก่

1. ผู้ป่วยที่วินิจฉัยโรคหลอดเลือดออกสมอง
2. มีข้อห้ามในการให้ยาละลายลิ่มเลือด
3. ตั้งครรภ์
4. วินิจฉัยเป็นโรคอื่นในภายหลัง

ผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์นำเข้ามาทั้งหมด 176 คน โดยผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันหลังจากทำการเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง (CT) และให้ยาละลายลิ่มเลือดที่ห้องฉุกเฉิน หลังให้ยาเสร็จจะย้ายผู้ป่วยเข้าหอผู้ป่วยหนัก (ICU) เพื่อทำการเฝ้าสังเกตอาการผิดปกติหรือภาวะแทรกซ้อนหลังให้ยาเป็นเวลา 24 ชม. จากนั้นถ้าอาการคงที่ จะย้ายไปรักษาต่อยังหอผู้ป่วยสามัญต่อไป ข้อมูลที่เก็บจะถูกบันทึกในแบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วยขณะเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล (แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วยงานวิจัย admission) ในขณะที่ถูกวินิจฉัยโรคหลอดเลือด

สมองขาดเลือดเฉียบพลันและได้รับยาละลายลิ่มเลือด โดยข้อมูลที่เกี่ยวข้องจะเป็นข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ได้แก่ อายุ เพศ น้ำหนัก ประวัติสูบบุหรี่และดื่มสุรา ประวัติการเคยเป็นหรือไม่เคยเป็นโรคหลอดเลือดสมองตีบ โรคประจำตัวเดิม อาการสำคัญที่มาโรงพยาบาล ผลการตรวจร่างกาย ปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ NIHSS แรกรับ ผล CT สมอง ผล CXR ผล EKG ผลตรวจเลือดต่างๆ จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดแล้วมีภาวะเลือดออกสมอง และภาวะแทรกซ้อนขณะนอนโรงพยาบาล การตรวจร่างกาย การประเมินคะแนน NIHSS การอ่านผล CXR และการอ่านผล EKG จะกระทำโดยแพทย์ใช้ทุนหรืออายุรแพทย์ที่บันทึกในเวชระเบียน ส่วนการอ่านผล CT สมองจะทำโดยรังสีแพทย์

สถิติที่ใช้ในการศึกษานี้จะใช้สถิติเชิงพรรณนา (descriptive statistics) ในการอธิบายลักษณะประชากรที่เป็นตัวแปรเชิงคุณภาพ เช่น เพศ โรคประจำตัว บุหรี่ สุรา อาการสำคัญที่มาโรงพยาบาล ภาวะแทรกซ้อน จะนำเสนอเป็นความถี่และ ร้อยละ ส่วนตัวแปรเชิงปริมาณที่เป็นข้อมูลต่อเนื่องและแจกแจงปกติจะนำเสนอด้วยค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน และถ้าข้อมูลที่มีการแจกแจงไม่ปกติจะนำเสนอด้วยค่ามัธยฐานและค่าพิสัยระหว่างควอไทล์ (interquartile range)

สถิติเชิงอนุมาน ใช้สถิติ chi-square หรือ Fisher's exact test ในการเปรียบเทียบความแตกต่างของปัจจัยที่มีลักษณะเป็นข้อมูลแจกแจงนับระหว่างกลุ่มที่มีเลือดออกสมองและกลุ่มที่ไม่มีเลือดออกสมองหลังได้ยาละลายลิ่มเลือด และถ้าปัจจัยมีลักษณะเป็นข้อมูลต่อเนื่องจะใช้สถิติ dependent t-test หากปัจจัยใดมีค่า p-value

น้อยกว่าหรือเท่ากับ 0.05 ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ และสุดท้ายทำการวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อเลือดออกสมองหลังได้ยาละลายลิ่มเลือดโดยใช้สถิติ multivariable regression

คำจำกัดความ

- National Institute of Health Stroke Scale score (NIHSS) : เป็นเครื่องมือที่ใช้วัดความผิดปกติทางระบบประสาทที่มีสาเหตุเกิดจากโรคหลอดเลือดสมอง มีช่วงระดับคะแนน ตั้งแต่ 0 ถึง 42 คะแนน โดยคะแนนที่สูงจะบ่งบอกถึงภาวะของโรคที่รุนแรงขึ้น⁽²⁰⁾

- Symptomatic intracranial hemorrhage (sICH) : ภาวะเลือดออกสมองที่ทำให้ค่า NIHSS เพิ่มขึ้นจากเดิมมากกว่าหรือเท่ากับ 4 คะแนนขึ้นไป หรือที่นำไปสู่การเสียชีวิตหรือทำให้อาการทางระบบประสาทแย่ลง⁽²¹⁾

- Asymptomatic intracranial hemorrhage (aICH) : ภาวะเลือดออกสมองที่ทำให้ค่า NIHSS เพิ่มขึ้นจากเดิมน้อยกว่า 4 คะแนนหรือไม่ทำให้อาการทางระบบประสาทแย่ลง⁽²²⁾

- Door to needle time (DTN) : ระยะเวลาที่ผู้ป่วยมาถึงโรงพยาบาล จนกระทั่งได้รับยาละลายลิ่มเลือด⁽²³⁾

- Onset to needle time (OTN) : ระยะเวลาที่ผู้ป่วยเริ่มเกิดอาการผิดปกติ จนกระทั่งได้รับยาละลายลิ่มเลือด⁽²³⁾

การพิทักษ์สิทธิและจริยธรรมการวิจัย

การวิจัยนี้ได้ผ่านการพิจารณาและรับรองโดยคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลบึงกาฬ เอกสารรับรองเลขที่

BKHEC2021-01 ดำเนินการให้การรับรองโครงการ การวิจัยตามแนวทางหลักจริยธรรมการวิจัยใน มนุษย์ที่เป็นมาตรฐานสากล ได้แก่ Declaration of Helsinki และ CIOMS Guideline

ผลการศึกษา

ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย พบว่ามีผู้ป่วยที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดทั้งหมด 176 คน หลังได้ยามีผู้ป่วยเลือดออกสมองจำนวน 37 คน คิดเป็นร้อยละ 21.0 ในจำนวนนี้แบ่งเป็น เลือดออกสมองที่ทำให้ อาการทางระบบประสาทแย่งลง (Symptomatic intracranial hemorrhage, sICH) จำนวน 16 คน (ร้อยละ 9.1) และเลือดออกสมองที่ไม่ทำให้ อาการทางระบบประสาทแย่งลง (Asymptomatic intracranial hemorrhage, aICH) จำนวน 21 คน (ร้อยละ 11.9) อายุเฉลี่ย 61.9 ปี เป็นเพศชาย ร้อยละ 57.38 ค่า BMI เฉลี่ย 23.6 ซึ่งจัดว่าอยู่ใน เกณฑ์น้ำหนักเกิน ผู้ป่วยมีโรคประจำตัวอยู่ก่อนแบ่ง เป็น โรคเบาหวาน ร้อยละ 21.02 ไขมันในเลือดสูง ร้อยละ 6.82 ความดันโลหิตสูง ร้อยละ 46.02 ซึ่ง สูงที่สุด หัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด AF ร้อยละ 11.93 โรคหลอดเลือดสมอง ร้อยละ 10.23 และที่พบน้อย ที่สุดคือ โรคหัวใจวาย ร้อยละ 0.57 ผู้ป่วยส่วนใหญ่ ไม่สูบบุหรี่ คือ ร้อยละ 77.27 รวมทั้งไม่ดื่มสุรา

ร้อยละ 78.97 ค่า NIHSS เฉลี่ยอยู่ที่ 11.84 จัดอยู่ในกลุ่ม moderate stroke และถือว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีความรุนแรงอยู่ในกลุ่มนี้คือ ร้อยละ 72.73 อาการสำคัญที่มาโรงพยาบาล ส่วนใหญ่ คือ อ่อนแรงแขนขาข้างซ้าย ขวา และ ลิ้นแข็ง คิดเป็นร้อยละ 42.05, 52.27 และ 60.80 ตามลำดับ มีอาการทางการมองเห็นผิดปกติ ร้อยละ 0.57 และไม่พบอาการวิงเวียนเลย ส่วน ระยะเวลาตั้งแต่มีอาการจนถึงได้รับยาละลายลิ่ม เลือด (OTN) เฉลี่ย คือ 177.9 นาที และระยะเวลา ที่มาถึงโรงพยาบาลบึงกาฬจนกระทั่งได้ยาละลาย ลิ่มเลือด (DTN) เฉลี่ย คือ 48.7 นาที (ตาราง 1)

เมื่อนำข้อมูลพื้นฐานที่ได้มาวิเคราะห์ดู ความสัมพันธ์ระหว่างกลุ่มที่มีเลือดออกสมอง เทียบกับกลุ่มที่ไม่มีเลือดออกสมองหลังได้รับยา ละลายลิ่มเลือดพบว่า ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มมีปัจจัย ที่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ อายุเฉลี่ย BMI ความดันโลหิตทั้ง systolic blood pressure และ diastolic blood pressure โรคประจำตัวความดันโลหิตสูง หัวใจเต้นผิด จังหวะชนิด AF โรคหลอดเลือดสมองที่ได้รับการ วินิจฉัยกลุ่ม cardioembolism ผู้ป่วยความรุนแรง กลุ่ม moderate และ moderate-severe stroke และผู้ป่วยกลุ่ม small vessel disease (ตาราง 2)

ตาราง 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือด

characteristics	จำนวน (n=176)			รวม
	No ICH (n=139)	ICH		
		slICH (n=16)	alICH (n=21)	
อายุเฉลี่ย (ปี)	60.99 ±12.05	66 ±9.35	64.90 ±9.53	61.9±11.6
BMIเฉลี่ย (กก./ม. ²)	23.40 ±4.39	24.16 ±2.93	24.65 ±6.18	23.6±4.5
SBP mmHg median(IQR)	165 (32.5)	168.5 (31.75)	162 (37.5)	154(34.5)
DBP mmHg median(IQR)	95 (31.5)	107.5 (39.5)	84 (28.5)	88.5(24.25)
เพศ				
- ชาย(%)	76(43.18)	12(6.82)	13(7.38)	101(57.38)
- หญิง(%)	63(35.80)	4(2.27)	8(4.55)	75(42.61)
โรคประจำตัว				
- โรคเบาหวาน(%)	27(15.34)	3(1.70)	7(3.98)	37(21.02)
- โรคไขมันในเลือดสูง(%)	9(5.11)	1(0.57)	2(1.14)	12(6.82)
- โรคความดันโลหิตสูง(%)	55(31.25)	11(6.25)	15(8.52)	81(46.02)
- โรคหัวใจเต้นผิดปกติชนิด AF(%)	3(1.70)	2(1.14)	3(1.70)	8(4.55)
- โรคหัวใจขาดเลือด(%)	17(9.66)	3(1.70)	1(0.57)	21(11.93)
- โรคหัวใจวาย (%)	1(0.57)	0	0	1(0.57)
- โรคลิ้นหัวใจผิดปกติ(%)	3(1.70)	2(1.14)	1(0.57)	6(3.41)
- โรคไตวายเรื้อรัง(%)	9(5.11)	2(1.14)	2(1.14)	13(7.39)
- โรคหลอดเลือดสมอง(%)	15(8.52)	1(0.57)	2(1.14)	18(10.23)
บุหรี(%)				
- สูบ	30(17.05)	3(1.70)	7(3.98)	40(22.73)
- ไม่สูบ	109(61.93)	13(7.39)	14(7.95)	136(77.27)
สุรา(%)				
- ดื่ม	26(14.77)	4(2.27)	7(3.98)	37(21.02)
- ไม่ดื่ม	113(64.20)	12(6.82)	14(7.95)	139(78.97)
NIHSS(คน,%)				
- 0 (normal)	0	0	0	0
- 1-4 (minor stroke)	6(3.41)	1(0.57)	0	7(3.98)
- 5-15 (moderate stroke)	105(59.66)	8(4.55)	15(8.52)	128(72.73)
- 16-20 (moderate-severe stroke)	20(11.36)	6(3.41)	4(2.27)	30(17.05)
- > 20 (severe stroke)	8(4.55)	1(0.57)	2(1.14)	11(6.25)
NIHSSเฉลี่ย	11.29 ±5.18	13.75 ±6.31	14.0 ±7.14	11.84±5.62
Door to needle time (DTN) เฉลี่ยนาที	46.2±26.7	57.9 ±40.2	57.95 ±33.5	48.7±29.2
Onset to needle time (OTN) เฉลี่ยนาที	177.3 ±56.7	179.6 ±65.9	180.8 ±46.8	177.9±56.2
อาการสำคัญที่มา (Chief complaint)(%)				
-Rt. Hemiparesis	73(41.48)	7(3.98)	12(6.82)	92(52.27)
- Lt. hemiparesis	57(32.39)	9(5.11)	8(4.55)	74(42.05)
-Rt.Hemianesthesia	7(3.98)	0	1(0.57)	8(4.55)

ตาราง 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือด (ต่อ)

- Lt. Hemianesthesia	9(5.11)	0	1(0.57)	10(5.68)
- Dysarthria	87(49.43)	12(6.82)	8(4.55)	107(60.80)
-Rt.facial palsy	56(31.82)	6(3.41)	6(3.41)	68(38.64)
- Lt. facial palsy	51(28.98)	8(4.55)	6(3.41)	65(36.93)
- Aphasia	29(16.48)	3(1.70)	1(0.57)	33(18.75)
- Hemianopia/Visual symptoms	1(0.57)	0	0	1(0.57)
- Dizziness/Vertigo	0	0	0	0
- Alteration of consciousness	9(5.11)	3(1.70)	2(1.14)	14(7.95)
- Seizure	6(3.41)	0	0	6(3.41)
- Others	2(1.14)	1(0.57)	0	3(1.70)

ตาราง 2 ความสัมพันธ์ของปัจจัยเสี่ยงระหว่างผู้ป่วยที่มีเลือดออกและไม่มีเลือดออกหลังได้ยาละลายลิ่มเลือด

ปัจจัย	ผู้ป่วยทั้งหมดที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือด		P-value
	ICH (n=37)	No ICH (n=139)	
1. อายุเฉลี่ย (ปี)	65.4 ±9.3	61.0 ±12.1	<0.01*
2. BMIเฉลี่ย (กก./ม. ²)	24.4 ±5.0	23.4 ±4.4	<0.01*
3. SBP mmHg median(IQR)	165 (32.5)	152(35.5)	<0.01*
4. DBP mmHg median(IQR)	95 (31.5)	88 (23)	<0.01*
5. เพศ(%)			
ชาย	25(67.6)	76(54.7)	0.06
หญิง	12(32.4)	63(45.3)	0.06
6. โรคประจำตัว			
- เบาหวาน(%)	10(27.0)	27(19.4)	0.12
- ไขมันในเลือดสูง(%)	3(8.1)	9(6.5)	0.25
- ความดันโลหิตสูง(%)	26(70.3)	55(39.6)	<0.01*
- หัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด AF(%)	5(13.5)	3(2.2)	0.01*
- โรคเส้นเลือดหัวใจตีบ(%)	4(10.8)	17(12.2)	0.22
- โรคหัวใจวาย(%)	0	1(0.7)	0.79
- โรคลิ้นหัวใจ(%)	3(8.1)	3(2.2)	0.09
- โรคไตวายเรื้อรัง(%)	4(10.8)	9(6.5)	0.17
- โรคหลอดเลือดสมอง(%)	3(8.1)	15(10.8)	0.23
7. สุรา(%)	11(29.7)	26(18.7)	0.06
8. บุหรี่(%)	10(27.0)	30(21.6)	0.13
9. ความรุนแรงของโรค			
- Minor stroke (NIHSS 0-4)(%)	1(2.7)	6(4.3)	0.36
- Moderate stroke (NIHSS 5-15)(%)	23(62.3)	105(75.5)	<0.01*
- Moderate-severe stroke (NIHSS 16-20)(%)	10(27.0)	20(14.4)	0.04*
- Severe stroke (NIHSS > 20)(%)	3(8.1)	8(5.8)	0.24
10. ประเภทของโรคแยกตามสาเหตุ			
- Small vessel occlusion(%)	6(16.2)	69(49.6)	<0.01*
- Large artery atherosclerosis(%)	14(37.8)	47(33.8)	0.14
- Cardioembolism(%)	17(45.9)	23(16.5)	<0.01*
11. BMI(กก./ม.2)			

ตาราง 2 ความสัมพันธ์ของปัจจัยเสี่ยงระหว่างผู้ป่วยที่มีเลือดออกและไม่มีเลือดออกหลังได้ยาละลายลิ่มเลือด (ต่อ)

- <18.5 (น้ำหนักน้อย)(%)	4(10.8)	18(12.9)	0.22
- 18.5-22.9 (สมส่วน)(%)	11(29.7)	53(38.1)	0.1
- 23.0-24.9 (น้ำหนักเกิน)(%)	8(21.6)	27(19.4)	0.17
- 25.0-29.9 (โรคอ้วน)(%)	9(24.3)	31(22.3)	0.17
- >30.0 (โรคอ้วนอันตราย)(%)	5(13.5)	10(7.2)	0.12

จำแนกผู้ป่วยตามสาเหตุของการเกิดโรค (TOAST classification) พบว่าส่วนใหญ่เป็น small vessel occlusion จำนวน 75 คน คิดเป็นร้อยละ 42.61 ส่วน large vessel atherosclerosis และ cardioembolism คิดเป็นร้อยละ 34.66 และ 22.73 ตามลำดับ ส่วน stroke of other

determined etiology และ stroke of undetermined etiology ไม่มีวินิจฉัย และเมื่อดูความสัมพันธ์แล้วพบว่า ผู้ป่วยกลุ่ม small vessel occlusion และ cardioembolism มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่มีเลือดออกสมองเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่มีเลือดออกสมองหลังได้ยาละลายลิ่มเลือดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตาราง 3)

ตาราง 3 สาเหตุของโรคหลอดเลือดสมองแบ่งตาม TOAST classification

ประเภท	ผู้ป่วยที่ได้ยาละลายลิ่มเลือด (n=176)				P-value
	No ICH	ICH		รวมICH	
		siICH	aiICH		
1. Small vessel occlusion(คน,%)	69(39.20)	2(1.14)	4(2.27)	75(42.61)	<0.01*
2. Large artery atherosclerosis(คน,%)	47(26.70)	7(3.98)	7(3.98)	61(34.66)	0.14
3. Cardioembolism(คน,%)	23(13.07)	7(3.98)	10(5.68)	40(22.73)	<0.01*
4. Stroke of other determined etiology(คน,%)	0	0	0	0	
5. Stroke of undetermined etiology(คน,%)	0	0	0	0	
รวม(คน,%)	139(78.98)	16(9.09)	21(11.93)	176	

ภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นเป็นภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขณะนอนโรงพยาบาล หลังให้ยา rt-PA ไปแล้วพบว่าผู้ป่วยกลุ่มมีเลือดออกสมองหลังได้รับยาละลายลิ่มเลือดมีภาวะสมองบวมมากที่สุด คิดเป็นร้อยละ 54.05 รองลงไปได้แก่ปอดอักเสบ brain herniation และ sepsis คิดเป็นร้อยละ 35.14, 18.92 และ 10.81 ตามลำดับ มี 1 คนที่ไม่มีภาวะแทรกซ้อนเลย คิดเป็นร้อยละ 2.7 ขณะที่ผู้ป่วยกลุ่มไม่มีเลือดออกสมอง

หลังได้ยาละลายลิ่มเลือดพบว่าส่วนใหญ่ไม่มีภาวะแทรกซ้อน คิดเป็นร้อยละ 61.87 รองลงไปพบปอดอักเสบ สมองบวม และ brain herniation คิดเป็นร้อยละ 18.71, 10.79 และ 7.91 ตามลำดับ เมื่อเทียบความสัมพันธ์ระหว่างผู้ป่วยกลุ่มเลือดออกและไม่มีเลือดออกพบภาวะแทรกซ้อนที่ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญได้แก่ ปอดอักเสบ สมองบวม hydrocephalus และ brain herniation พบในกลุ่มที่มีเลือดออกมากกว่า ส่วนกลุ่มที่ไม่มีภาวะ

แทรกซ้อนพบอยู่ในกลุ่มไม่มีเลือดออกมากกว่า 1 คน และกลุ่ม aICH 1 คน แต่ไม่รุนแรง อาการหาย สำหรับ serious bleeding complication ได้ภายใน 1 วัน และมี 2 คนที่เกิด cardiac arrest อื่นๆ เช่น hemoptysis หรือ gastrointestinal สาเหตุจาก acute myocardial infarction โดย bleeding ไม่พบทั้ง 2 กลุ่ม มี 2 คนเกิดภาวะ 1 คนอยู่ในกลุ่มไม่มีเลือดออกสมองและ 1 คน hematuria โดยอยู่ในกลุ่มไม่มีเลือดออกสมอง อยู่ในกลุ่ม sICH (ตาราง 4)

ตาราง 4 ภาวะแทรกซ้อนในขณะนอนโรงพยาบาล

ภาวะแทรกซ้อน	ผู้ป่วยที่ได้ยาละลายลิ่มเลือด		P-value
	ICH (n=37)	Non ICH (n=139)	
1. Pneumonia(%)	13(35.14%)	26(18.71%)	0.04*
2. UTI (%)	2(5.41%)	6(4.32%)	0.31
3. Sepsis (%)	4(10.81%)	9(6.47%)	0.17
4. Progressive stroke (%)	3(8.11%)	7(5.04%)	0.22
5. Brain swelling (%)	20(54.05%)	15(10.79%)	<0.01*
6. Hydrocephalus (%)	3(8.11%)	1(0.72%)	0.03*
7. Brain herniate (%)	7(18.92%)	11(7.91%)	0.04*
8. Seizure (%)	3(8.11%)	4(2.88%)	0.13
9. Others (%)	4(10.81%)	9(6.47%)	0.07
10. No complication	1(2.70%)	86(61.87%)	<0.01*

หมายเหตุ: อื่นๆ ได้แก่ hypoglycemia, congestive heart failure, myocardial infarction, acute renal failure, hematuria, hyperglycemia, diabetic ketoacidosis, cardiac arrest

จากข้อมูลพื้นฐานและลักษณะคลินิก ชนิด cardioembolism เป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญที่ ทั้งหมด นำมาวิเคราะห์หาปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้ มีนัยสำคัญทางสถิติ โดย โรคความดันโลหิตสูง เกิดภาวะเลือดออกสมองหลังได้รับยาละลายลิ่ม มี odd ratio 3.61 และ cardioembolism มี odd เลือดโดยวิธี multivariable analysis พบว่า ratio 4.72 โดยมีค่า P-value 0.001 และ 0.038 โรคความดันโลหิตสูง และโรคหลอดเลือดสมอง ตามลำดับ (ตาราง 5)

ตาราง 5 ปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับเลือดออกสมองวิเคราะห์โดยวิธี Multivariable analysis

Factors	OR (95%CI)	P-value
HT	3.61	0.001
Cardioembolism	4.72	0.038

วิจารณ์

จากการศึกษานี้พบว่าอุบัติการณ์ของเลือดออกสมองหลัง ได้รับยาละลายลิ่มเลือด คือ ร้อยละ 21 แยกตามชนิดเลือดออกสมองได้เป็นเลือดออกสมองที่ทำให้อาการระบบประสาทแย่งร้อยละ 9.1 และเลือดออกสมองที่ไม่ทำให้อาการระบบประสาทแย่ง ร้อยละ 11.9 เมื่อดูจากอุบัติการณ์เลือดออกสมองโดยรวมแล้วพบว่าในการศึกษานี้ค่อนข้างสูง เมื่อเทียบกับการศึกษาของปารีสชาติ ตุ่มทอง และ สิโรตม์ ศรีมหาโตไทย ที่พบว่าอุบัติการณ์เลือดออกสมองหลังได้รับยาละลายลิ่มเลือดอยู่ที่ร้อยละ 14.8 เท่ากันทั้งคู่⁽²⁴⁻²⁵⁾ แต่ใกล้เคียงกับการศึกษาของ พัญญ์ณัฐศ พันธุ์เขียน และ สุจริต สงวนกุล ที่พบอุบัติการณ์เลือดออกอยู่ที่ร้อยละ 18.48 และ 18.4 ตามลำดับ⁽²⁶⁻²⁷⁾ มีการศึกษาจากต่างประเทศของ Tashkin⁽²⁸⁾ และคณะที่พบว่าอุบัติการณ์เลือดออกสูงถึงร้อยละ 27 ซึ่งสูงกว่าการศึกษานี้ แต่ก็พบว่าผู้ป่วยในการศึกษาของ Tashkin มีผู้ป่วยจำนวนร้อยละ 31.1 ที่รับประทานยาต้านเกร็ดเลือดอยู่ก่อนได้ยาละลายลิ่มเลือด ซึ่งเป็นปัจจัยที่ทำให้เกิดเลือดออกได้มากขึ้น ถ้าพิจารณาเฉพาะผู้ป่วยที่มีเลือดออกสมองที่ทำให้อาการระบบประสาทแย่ง ในการศึกษานี้พบอุบัติการณ์ร้อยละ 9.1 ซึ่งสูงกว่าการศึกษาในประเทศไทยของ ชลวิภา ศิริยุทธวัฒนา ที่พบว่าอุบัติการณ์อยู่ที่ร้อยละ 6.86⁽²⁹⁾ และสูงกว่าการศึกษาของต่างประเทศ ซึ่งพบอุบัติการณ์เพียงร้อยละ 2-7⁽³⁰⁾ ในส่วนของเลือดออกสมองที่ไม่ทำให้อาการระบบประสาทแย่งในการศึกษานี้ พบอุบัติการณ์ที่ ร้อยละ 11.9 ซึ่งค่อนข้างใกล้เคียงกับการศึกษาของ สมบัติ มุ่งทวีพงศ์⁽¹⁸⁾ ที่พบว่าผู้ป่วย

เลือดออกสมองชนิดไม่ทำให้อาการระบบประสาทแย่งหลังได้ยาละลายลิ่มเลือดอยู่ที่ร้อยละ 13.0 จากการศึกษานี้จะพบว่าอุบัติการณ์เลือดออกสมองค่อนข้างสูงกว่าหลายการศึกษา โดยสาเหตุหนึ่งที่ทำให้อุบัติการณ์สูงอาจจะเป็นเพราะระยะเวลาตั้งแต่เริ่มมีอาการจนกระทั่งได้ยาละลายลิ่มเลือดค่อนข้างนาน คือ เฉลี่ย 178 นาที ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ พิมพ์กานต์ หล่อวณิชย์ ที่พบว่าหนึ่งในปัจจัยที่ทำให้เลือดออกสมองหลังได้ยาละลายลิ่มเลือดคือ ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มมีอาการจนได้ยาละลายลิ่มเลือดมากกว่า 3 ชั่วโมง⁽³¹⁾

เมื่อพิจารณาถึงความสัมพันธ์ของปัจจัยที่มีผลต่อเลือดออกสมอง พบว่า อายุ ค่า BMI ค่าความดันทั้ง SBP และ DBP โรคประจำตัว ความดันโลหิตสูง โรคหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด AF โรคหลอดเลือดสมองประเภท cardioembolism ความรุนแรงของโรคระดับ moderate stroke (NIHSS 5-15) และระดับ moderate-severe stroke (NIHSS 16-20) ชนิดของโรคเป็น small vessel disease มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบระหว่างกลุ่มที่มีเลือดออกและไม่มีเลือดออก โดยพบว่ากลุ่มที่มีเลือดออกสมองมีอายุเฉลี่ยมากกว่า มีค่า BMI มากกว่าซึ่งจัดอยู่ในกลุ่มน้ำหนักเกิน มีค่าความดันโลหิตก่อนให้ยาสูงกว่าทั้ง SBP และ DBP ผู้ป่วยโรคประจำตัวความดันโลหิตสูงและหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด AF รวมทั้งผู้ป่วยกลุ่ม moderate-severe stroke และ cardioembolism มีจำนวนมากกว่าในกลุ่มที่มีเลือดออก ส่วนผู้ป่วยกลุ่ม moderate stroke และ small vessel disease พบมากกว่าในกลุ่มไม่มีเลือดออก สอดคล้องกับการศึกษาใน

ประเทศไทยของ ปารีชาติ ตุ่มทอง⁽²⁴⁾ ที่พบว่า ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดเลือดออกในสมองหลังการได้ยาละลายลิ่มเลือด คือ ภาวะหัวใจห้องบนสั่นพลิ้วและค่าคะแนน NIHSS มากกว่าหรือเท่ากับ 15 คะแนน หรือการศึกษาของ สิริโรตม์ ศรีมหาดไทย⁽²⁵⁾ พบว่าคะแนน NIHSS เป็นปัจจัยที่มีผลต่อการมีเลือดออกสมองหลังได้รับยา rt-PA ส่วนการศึกษาของ พัญญัตต์ พันธุ์เขียน⁽²⁶⁾ พบว่าการควบคุมความดันโลหิตก่อนและขณะที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดเป็นปัจจัยสำคัญที่พบในกลุ่มที่มีเลือดออกสมองส่วนการศึกษาในต่างประเทศก็พบปัจจัยที่มีผลต่อเลือดออกสมองหลังได้ยาละลายลิ่มเลือดคล้ายกับในประเทศไทย โดยการศึกษาของ Whiteley⁽²⁰⁾ และคณะ พบว่า ผู้ป่วยอายุมาก อากาารรุนแรงโดยมีค่า NIHSS สูงตั้งแต่แรก และ โรคหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด AF เป็นปัจจัยสำคัญทำให้เพิ่มความเสี่ยงเลือดออกสมองและการศึกษาของ Yawei Yu⁽³²⁾ และคณะที่พบว่า หัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด AF ความดัน systolic blood pressure เป็นสองในสี่ปัจจัยที่มีผลต่อการมีเลือดออกหลังได้รับยาละลายลิ่มเลือดในผู้ป่วยหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลัน

ในส่วนของภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ ในระหว่างนอนโรงพยาบาลหลังจากได้รับยาละลายลิ่มเลือดพบว่าผู้ป่วยในกลุ่มไม่มีเลือดออกสมองส่วนใหญ่ไม่มีภาวะแทรกซ้อน ซึ่งมากกว่ากลุ่มที่มีเลือดออกสมองอย่างมีนัยสำคัญ โดยสาเหตุสำคัญอาจเกิดจากผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่มีเลือดออกสมองมีอายุน้อยกว่า รวมทั้งมีความรุนแรงของโรคน้อยกว่ากลุ่มที่มีเลือดออกสมอง ส่วนภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ ได้แก่ ปอดอักเสบ ภาวะสมองบวม hydrocephalus และ brain herniation

พบมากกว่าในผู้ป่วยกลุ่มที่มีเลือดออกสมอง สอดคล้องกับการศึกษาของ Joyce S Balami และคณะที่พบว่า สมองบวมที่เกิดจาก reperfusion injury เป็นหนึ่งในภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นหลังจากผู้ป่วยได้รับยาละลายลิ่มเลือด⁽³³⁾ รวมทั้งการศึกษาของ Mei-Xue Dong ที่พบว่ายาละลายลิ่มเลือดจะทำให้ blood brain barrier สูญเสียหน้าที่และเกิดสมองบวมหรือเลือดออกสมองตามมาได้⁽³⁴⁾ ส่วนในประเทศไทยจากการศึกษาของ วรุตม์ ชมภูจันทร พบว่า ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดมีภาวะแทรกซ้อนปอดอักเสบ urinary tract infection และ sepsis มากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ยาละลายลิ่มเลือดอย่างมีนัยสำคัญ⁽³⁵⁾ จากภาวะแทรกซ้อนเหล่านี้ถือว่าเป็นสิ่งสำคัญเนื่องจากจะนำไปสู่การนอนโรงพยาบาลนานมากขึ้น การต้องเข้ารักษาที่ห้องผู้ป่วยหนัก ต้องการการรักษาอื่นๆ เช่น ยา หรืออุปกรณ์ทางการแพทย์ที่มากขึ้น และส่งผลต่อผู้ป่วยโดยตรงคือเพิ่มความพิการระยะยาวหรืออัตราการตายสูงขึ้นและประโยชน์จากการได้ทราบถึงภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นจะทำให้แพทย์ผู้รักษาได้ตระหนักและเฝ้าระวังในอุบัติการณ์ของภาวะแทรกซ้อนต่างๆ ทั้งที่รุนแรงและไม่รุนแรงที่อาจเกิดขึ้นได้ในผู้ป่วยที่เกิด ICH หลังได้ rt-PA

จากข้อมูลพื้นฐานและลักษณะทางคลินิกทั้งหมด เมื่อนำมาวิเคราะห์เพิ่มเติมโดยวิธี multivariable analysis พบว่าปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดเลือดออกสมองหลังผู้ป่วยได้รับยาละลายลิ่มเลือดในการศึกษานี้คือ ผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวเป็นความดันโลหิตสูง และผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันที่ถูกวินิจฉัยเป็นประเภท

cardioembolism ซึ่งสอดคล้องกับศึกษาของ Tanne D และคณะที่พบว่าปัจจัยสำคัญที่เพิ่มความเสียหายทำให้เลือดออกสมองหลังได้ยาละลายลิ่มเลือด คือ ผู้ป่วยอายุมาก อาการของโรครุนแรงตั้งแต่ก่อนให้ยา ความดันโลหิตสูงก่อนให้ยา⁽³⁶⁾ และการศึกษาของ Daniel J miller ที่พบว่า ความดันโลหิตสูง โดยเฉพาะที่คุมไม่ได้ หัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด AF อาการของโรครุนแรง อายุมาก ล้วนเป็นปัจจัยที่เพิ่มโอกาสเกิดเลือดออกสมองหลังได้ยาละลายลิ่มเลือดทั้งหมด⁽³⁷⁾ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาเกี่ยวกับปัจจัยที่เป็นตัวพยากรณ์ในการเกิดเลือดออกสมองหลังได้ยาละลายลิ่มเลือด เช่น DRAGON score⁽³⁸⁾ และ SEDAN score⁽³⁹⁾ ที่พบว่าปัจจัยสำคัญคือการมี dense middle cerebral artery sign ซึ่งเป็น early ischemic sign ที่พบได้ในช่วงแรกหลังเริ่มเกิดหลอดเลือดสมองตีบตัน และยังมีการศึกษาอื่นๆ ที่พบว่า มีปัจจัยที่ทำให้เกิดเลือดออกสมองหลายอย่าง ที่คล้ายคลึงกัน รวมทั้งในการศึกษานี้ด้วย ที่พบว่า อายุที่มาก น้ำหนักเกิน ความดันโลหิตสูง หัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด AF และระดับคะแนน NIHSS 16-20 เป็นปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับเลือดออกสมอง และถ้าผู้ป่วยมีโรคความดันโลหิตสูง และ โรคหลอดเลือดสมองชนิด cardioembolism ก็ถือว่าเป็นปัจจัยที่เพิ่มโอกาสเลือดออกสมองหลังได้ยาละลายลิ่มเลือด

จากการศึกษานี้ทำให้สามารถนำผลการศึกษาไปช่วยในการตัดสินใจในการรักษาผู้ป่วยได้ดีขึ้น ทั้งในงานปฐมภูมิที่สามารถแนะนำผู้ป่วยให้ป้องกันการเกิดโรคหรือปัจจัยเสี่ยงตามข้างต้น หรือ งานทุติยภูมิที่ผู้ป่วยเป็นโรคหรือมีปัจจัยเสี่ยงเหล่านี้แล้ว ก็ควรจะทำการรักษาควบคุมโรคให้ดีที่สุด และที่สำคัญถ้าผู้ป่วยมีโรคหรือปัจจัยเสี่ยงเหล่านี้และมี

ภาวะสมองขาดเลือดเฉียบพลัน ที่ต้องได้ยาละลายลิ่มเลือดจะทำให้แพทย์ผู้ทำการรักษาสามารถให้ข้อมูลและแนะนำผู้ป่วยถึงปัจจัยเสี่ยงและโอกาสของการเกิดเลือดออกสมองได้หลังจากให้ยาละลายลิ่มเลือด ซึ่งก็จะทำให้แพทย์และผู้ป่วยหรือญาติ ตัดสินใจในการรักษาได้ดีขึ้นและเหมาะสมมากขึ้น รวมถึงเป็นการป้องกันการเกิดเลือดออกสมองหลังให้ยาละลายลิ่มเลือดได้เพิ่มขึ้นอีกด้วย

สรุป

อุบัติการณ์เลือดออกสมองหลังได้ยาละลายลิ่มเลือด คิดเป็นร้อยละ 21 โดยแยกเป็น sICH ร้อยละ 9.1 และ aICH ร้อยละ 11.9 พบว่า อายุ น้ำหนักเกิน โรคประจำตัวความดันโลหิตสูง โรคประจำตัวหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด AF โรคหลอดเลือดสมองตีบชนิด cardioembolism ระดับคะแนน NIHSS 16-20 เป็นปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับภาวะเลือดออกสมอง และจากการวิเคราะห์เพิ่มเติมพบว่า โรคความดันโลหิตสูง และ โรคหลอดเลือดสมองตีบชนิด cardioembolism เป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญที่ทำให้เพิ่มการเกิดเลือดออกสมองหลังได้ยาละลายลิ่มเลือด

ข้อจำกัด

1. การศึกษานี้เป็น retrospective study ทำการทบทวนข้อมูลผู้ป่วยย้อนหลังจากเวชระเบียนและระบบ HosXP ซึ่งมีข้อจำกัดในเรื่องการบันทึกข้อมูลทำให้ได้ข้อมูลไม่ครบถ้วนหรือสมบูรณ์นัก
2. เป็นการศึกษาเพียงสถานที่เดียว ทำให้ข้อมูลที่ได้อาจจะไม่ครอบคลุมประชากรทั้ง

ประเทศ ถ้าสามารถเก็บข้อมูลได้ทั้งประเทศหรือ
ในลักษณะ multicenter จะทำให้ได้ข้อมูลจาก
ประชากรที่หลากหลายและครอบคลุมทั่วประเทศ
มากขึ้น

กิตติกรรมประกาศ

1. ทีมเครือข่ายระบบช่องทางด่วนโรค
หลอดเลือดสมองจังหวัดบึงกาฬ
2. ทีมบุคลากรโรงพยาบาลบึงกาฬ ได้แก่
ห้องฉุกเฉิน ห้องตรวจ Lab ปฏิบัติการ ห้อง CT

หอผู้ป่วยอายุกรรม หอผู้ป่วยหนัก ทีมห้องบัตร
เวรเปล ห้องยา และอื่นๆ อีกหลายภาคส่วน

3. พญ.ณิชาภัทร ธารธเนศ กุมารแพทย์
โรงพยาบาลบึงกาฬ ที่ช่วยให้คำแนะนำเรื่องสถิติ
และตรวจทานบทความของงานวิจัย

4. คุณวงธิพา ศรีทุมมา หัวหน้าหอผู้ป่วย
อายุกรรม โรงพยาบาลบึงกาฬ สำหรับข้อมูล
ผู้ป่วยหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลัน โรงพยาบาล
บึงกาฬ

Reference

1. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, et al. Heart disease and Stroke statistics-2021 update:a report from American Heart Association. Circulation 2021;143(8):doi:10.1161/CIR.0000000000000950
2. Suwanwela NC.Stroke Epidemiology in Thailand. J stroke 2014;16(1):1-7.
3. Meretoja A, Strbian D, Mustanoja S, Tatlisumak T, Lindsberg PJ, Kaste M,et al. Reducing in-hospital delay to 20 minutes in stroke thrombolysis. Neurology 2012;79(4):306-13.
4. Switzer JA, Hess DC. Development of regional programs to speed treatment of stroke. Curr Neurol Neurosci Rep 2008;8(1):35-42.
5. Meretoja A, Weil L, Ugalde M, Yassi N, Yan B, Hand P, et al. Helsinki model cut stroke thrombolysis delays to 25 minutes in Melbourne in only 4 months. Neurology 2013;81(12):1071-6.
6. บดีภัทร วรฐิตอนันต์, ชัชฎาพร โอศิริ. การพัฒนาการจัดการโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันผ่านช่องทางด่วน ณ ห้องฉุกเฉิน รพ.นครปฐม. วารสารแพทย์เขต 4-5 2560;36(4):251-63.
7. Ratanakorn D, Keandoungchun J. Cerebrovascular disease. In: Limpijankit T, Kiertiburanakul S, Sungkanuparph S, editors. Emergency in medicine.2nded. Bangkok: Beyond enterprise Co.,Ltd; 2007.
8. Nijasri Chanranarong. Management of acute ischemic stroke. Bangkok: Chulalongkorn University Publisher; 2007.

9. Gajurel BP, Dhungana K, Parajuli P, Karn R, Rajbhandari R, Kafle D, et al. The National Institute of Health Stroke Scale Score and Outcome in Acute Ischemic Stroke. *Journal of Institute of Medicine* 2014;36:9-13.
10. National Institute of Neurological Disorder and Stroke rt-PA stroke study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;333(24):1581-7.
11. Yamaguchi T, Mori E, Minemutsu K, Nakagawara J, Hashi K, Saito I, et al. Alteplase at 0.6 mg/kg for acute ischemic stroke within 3 hours of onset: Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT). *Stroke* 2006;37(7):1860-5.
12. Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischemic stroke in the safe implementation of thrombolysis in stroke monitoring study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet* 2007;369(9558):275-82.
13. Toyoda K, Koga M, Naganuma M, Shiokawa Y, Nakagawara J, Furui E, et al. Routine use of intravenous low dose recombinant tissue plasminogen activator in Japanese patients: general outcomes and prognostic factors from the SAMURAI register. *Stroke* 2009;40(11):3591-5.
14. Nakagawara J, Minemutsu K, Okada Y, Tanahashi N, Nagahiro S, Mori E, et al. Thrombolysis with 0.6 mg/kg intravenous alteplase for acute ischemic stroke in routine clinical practice: The Japan post-marketing alteplase registration study (J-MARS). *Stroke* 2010;41(9):1984-9.
15. Liu M, Pan Y, Zhou L, Wang Y. Predictors of post-thrombolysis symptomatic intracranial hemorrhage in Chinese patients with acute ischemic stroke. *PLoS One* 2017;12(9):e0184646.
16. พิมพ์ไทย นามโพธิ์. การศึกษาความชุกของภาวะเลือดออกในสมองหลังการได้รับยาละลายลิ่มเลือด recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-PA) ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันเฉียบพลัน ที่ห้องฉุกเฉินโรงพยาบาลชัยภูมิ. *วารสารสุขภาพและสิ่งแวดล้อมศึกษา* 2564;6(1):59-65.
17. Whiteley WN, Slot KB, Fernandes P, Sandercock P, Wardlaw J. Risk factors for intracranial hemorrhage in acute ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a systemic review and meta-analysis of 55 studies. *Stroke* 2012;43(11):2904-9.

18. 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(6):799-803.
19. Warinthorn P, Kittisak S, Boonrerak S, Somsak T, Kannikar K, Verajit C, et al. Risk factor for intracerebral hemorrhage after treatment with recombinant tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke. *Asian Biomedicine* 2015;9(3)397-400.
20. Whiteley WN, Slot KB, Fernandes P, Sandercock P, Wardlaw J. Risk factors for intracranial hemorrhage in acute ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a systemic review and meta-analysis of 55 studies. *Stroke* 2012;43(11):2904-9.
21. 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(6):799-803.
22. Warinthorn P, Kittisak S, Boonrerak S, Somsak T, Kannikar K, Verajit C, et al. Risk factor for intracerebral hemorrhage after treatment with recombinant tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke. *Asian Biomedicine* 2015;9(3)397-400.
23. Jauch EC, Cucchiara B, Adeoye O, Meurer W, Brice J, Chan YY. Part 11: adult stroke:2010 American Heart Association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation* 2010;122(18 Suppl3):S818-28.
24. ปาริชาติ ตุ่มทอง. ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดเลือดออกในสมองหลังการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันฉับพลัน [อินเทอร์เน็ต]. 2563 [เข้าถึงเมื่อ 15 ก.พ.2564]. เข้าถึงได้จาก:203.157.71.172/academic.web/file2/2564.
25. สิโรตม์ ศรีมหาดไทย. ปัจจัยที่มีผลต่อการมีเลือดออกในสมองสำหรับผู้ป่วยหลอดเลือดสมองอุดตันที่ได้รับยา rtPA.วารสารแพทย์เขต 4-5 2563;39(4):604-15.
26. พันธุ์ญรัส พันธุ์เขียน.ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดเลือดออกในสมอง ตามหลังการให้รีคอมบิแนนท์ ทีชชู พลาสมีโนเจน แอคทีเวเตอร์ ทางหลอดเลือดดำ. วารสารแพทย์เขต 4-5 2558;34 (2):120-30.
27. สุจริต สวานกุล, ธาณินทร์ โลกศกระวี. ปัจจัยที่มีผลต่อภาวะเลือดออกในสมองภายหลังการให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันเฉียบพลัน. ลำปางสาร 2559;37(2):67-77.

28. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Davalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Eng J med* 2008;359(13):1317-29.
29. Chonvipa Siriyutwattana, Suwat Srisuwannanukorn, Supharat Winitprichakul. Incidence and associated factors of intracranial hemorrhage after intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in Vajira hospital. *Thai Journal of Neurology* 2020;36(2):51-6.
30. Yaghi S, Willey JZ, Cucchiara B, Goldstein JN, Gonzales NR, Khatri P, et al. Treatment and outcome of hemorrhagic transformation after intravenous alteplase in acute ischemic stroke: a scientific statement for health care professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2017;48(12):e343-e61.
31. พิมพ์กานต์ หล่อวณิชย์, วสันต์ ลีมสุริยกานต์. ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับภาวะเลือดออกในสมองในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดที่ได้รับ rtPA ในโรงพยาบาลพระนครศรีอยุธยา. *TUH Journal online* 2021;6(1):12-20.
32. Zhang X, Yu Y, Jaing L, Chen T, Sang Y, Wang Y, et al. The risk factors of early hemorrhage after emergency intravenous thrombolysis in patients with acute ischemic stroke. *Ann Palliat Med* 2021;10(5):5706-13.
33. Balami JS, Sutherland BA, Buchan AM. Complications associated with recombinant tissue plasminogen activator therapy for acute ischemic stroke. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2013;12(2):155-69.
34. Dong MX, Hu QC, Chen P, Pan JX, Wei YD, Liu YY, et al. Recombinant tissue plasminogen activator induces neurological side effects independent on thrombolysis in mechanical animal models of focal cerebral infarction: a systemic review and meta-analysis. *PloS One* 2016;11(7):e0158848.
35. Warut Chompoochan. Clinical features and treatment outcomes of severe strokes in Thailand: Real-world practice in hospitals across Thailand. *Thai Journal of Neurology* 2020; 36(1):31.
36. Tanne D, Kasner SE, Demchuk AM, Koren-Morag N, Hanson S, Grond M, et al. Marker of increased risk of intracerebral hemorrhage after intravenous recombinant tissue plasminogen activator therapy for acute ischemic stroke in clinical practice: the mu; ticenter rt-PA stroke Survey. *Circulation* 2002;105(14):1679-85.

37. Miller DJ, Simpson JR, Silver B. Safety of thrombolysis in acute ischemic stroke: a review of complication,risk factors, and newer technologies.Neurohospitalist 2011;1(3):138-47.
38. Strbian D, Meretoja A, Ahlhelm FJ, Pitkneimi J, Lyser P, Kaste M, et al. Predicting the outcome of IVthrombolysis-treated ischemic stroke patients: the DRAGON score. Neurology 2012;78(6):427-32.
39. Strbian D, Engelter S, Michel P, Meretoja A, Sekoranja L, Ahlhelm FJ, et al. Symptomatic intracranial hemorrhage after stroke thrombolysis: the SEDAN score. Ann Neural 2012;71(5):634-41.