

ปัจจัยที่มีผลต่อภาวะเลือดออกในสมอง ภายหลังการให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบ หรืออุดตันเฉียบพลัน

สุจิต สนวนกุล พ.บ., ธานีทร์ โลเกศกระวี พ.บ.
กลุ่มงานเวชศาสตร์ฉุกเฉิน โรงพยาบาลลำปาง

บทคัดย่อ

ภูมิหลัง: ข้อมูลเกี่ยวกับภาวะแทรกซ้อนจากเลือดออกในสมอง ภายหลังจากการให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำเพื่อรักษาโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันเฉียบพลันในประเทศไทยยังมีการศึกษาไม่มากนัก

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกในสมองของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันเฉียบพลันที่ได้รับการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือด ในห้องฉุกเฉิน รพ.ลำปาง

วัสดุและวิธีการ: เป็นการศึกษาแบบ retrospective cohort study ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันเฉียบพลัน 391 ราย ที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดที่ห้องฉุกเฉิน รพ.ลำปางตั้งแต่ มิ.ย.2551 - ก.ย.2559 บันทึกข้อมูลพื้นฐาน ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ผลเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง เปรียบเทียบ 3 กลุ่มได้แก่ กลุ่มที่ไม่มีเลือดออกในสมอง, มีเลือดออกในสมองแต่ไม่มีอาการ (asymptomatic ICH, asICH) และมีเลือดออกในสมองร่วมกับอาการทางระบบประสาทที่รุนแรง (symptomatic ICH, sICH) วิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อภาวะเลือดออกในสมองด้วยสถิติ ordinal logistic regression

ผลการศึกษา: พบภาวะแทรกซ้อนเลือดออกในสมองร้อยละ 18.4 (asICH ร้อยละ 11.2, sICH 7.2) ปัจจัยเสี่ยงได้แก่ เพศชาย (RR1.88, 95%CI 1.12-3.16, p=0.017) เป็นเบาหวานร่วมกับเคยมีหลอดเลือดสมองตีบมาก่อน (RR 4.64, 95%CI 1.23-17.50, p=0.023) มีคะแนนประเมินความรุนแรงของโรคหลอดเลือดสมอง (NIHSS) ที่สูง (NIHSS 10-20: RR 1.87, 1.00-3.49, p=0.049; NIHSS>20: RR 2.96, 95%CI 1.26-6.95, p=0.013) และความดันโลหิตซิสโตลิกก่อนการรักษา ≥ 150 mmHg (RR 2.09, 95%CI 1.26-6.95, p=0.004)

สรุป: ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันเฉียบพลันเพศชาย เป็นเบาหวานร่วมกับเคยมีเส้นเลือดในสมองตีบมาก่อน มีอาการทางสมองรุนแรง และมีความดันโลหิตสูง มีโอกาสเกิดภาวะเลือดออกในสมองสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญภายหลังจากการให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ

คำสำคัญ: หลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันเฉียบพลัน, ยาละลายลิ่มเลือด, ปัจจัยเสี่ยง

ติดต่อบทความ: นพ.สุจิต สนวนกุล กลุ่มงานเวชศาสตร์ฉุกเฉิน รพ.ลำปาง 280 ถ.พหลโยธิน ต.หัวเวียง อ.เมือง จ.ลำปาง 52000
โทร. 0-5423-7400 ต่อ 2102 E-mail: dr.sutjarit@gmail.com

บทนำ

โรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันเฉียบพลัน (acute ischemic stroke) เป็นปัญหาทางสาธารณสุขในลำดับต้นๆ ที่นำมาสู่ความพิการและการเสียชีวิต การให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ (intravenous thrombolytic therapy) ด้วย recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) ในผู้ป่วยที่มีอาการภายใน 3-4.5 ชั่วโมง จะช่วยลดอัตราการตายและทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น^(1,2) โดยผู้ป่วยควรได้รับยาละลายลิ่มเลือดภายใน 60 นาที นับตั้งแต่มาถึงห้องฉุกเฉิน⁽²⁾ ในประเทศไทย การให้ยาละลายลิ่มเลือดดังกล่าวได้เริ่มแพร่หลายมากขึ้นเมื่อสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ได้กำหนดให้เป็นการรักษาที่รวมอยู่ในสิทธิการรักษาพยาบาลโดยไม่คิดค่าใช้จ่าย ซึ่งก็ยังพบภาวะแทรกซ้อนเลือดออกในสมองหรือเสียชีวิตหลังการให้ยา โดยการศึกษาในต่างประเทศพบภาวะแทรกซ้อนเลือดออกในสมองร่วมกับอาการทางระบบประสาทที่ทรุดลง (symptomatic intracranial hemorrhage, sICH) ร้อยละ 1.7-6.4 โดยมีอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 7.2-17⁽³⁻⁷⁾

จากการวิเคราะห์ห่อภิมาณ (meta-analysis) ในปี ค.ศ.2012 พบว่า ปัจจัยเสี่ยงคือ อายุมาก, มีอาการรุนแรง, ระดับน้ำตาลในเลือดสูง มีภาวะ atrial fibrillation, congestive heart failure, renal impairment, ได้รับยาากลุ่ม antiplatelet, leukoaraiosis และมองเห็นรอยโรคจากภาพถ่ายรังสี อย่างไรก็ตามพบว่า เป็นการยากที่จะใช้ปัจจัยตัวใดตัวหนึ่งเพื่อจะทำนายการเกิดเลือดออกในสมองได้⁽⁸⁾ สำหรับในประเทศไทยยังมีการศึกษาเรื่องนี้ไม่มากนัก มีรายงานที่ศึกษาปัจจัยเสี่ยงต่อ sICH ได้แก่ ค่า INR>1.0, atrial fibrillation และ blood glucose concentration >8.325 mmol/L (150 mg/dl) สำหรับปัจจัยเสี่ยงต่อภาวะเลือดออกใน

สมองที่ไม่มีอาการ (asymptomatic ICH) คือ atrial fibrillation และ NIHSS>15⁽⁹⁾ การศึกษาโดย วรินทร์ พุทธิรักษ์และคณะ พบปัจจัยเสี่ยงเพียงตัวเดียวคือ ค่า baseline modified Rankin Scale สูง (mRS 4)⁽¹⁰⁾ จะเห็นได้ว่ามีปัจจัยหลายประการที่ยังแตกต่างกับงานวิจัยในต่างประเทศ

โรงพยาบาลลำปางได้พัฒนาการดูแลผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันเฉียบพลันโดยใช้ช่องทางด่วนพิเศษ (stroke fast tract) ขึ้นมา ในช่วงแรกของการดำเนินงาน (มิถุนายน พ.ศ.2551 - กุมภาพันธ์ พ.ศ.2554) พบภาวะแทรกซ้อนจากเลือดออกในสมอง (any ICH) ร้อยละ 6.4 โดยทั้งหมดเป็นแบบมีอาการทางระบบประสาท (symptomatic ICH) และมีอัตราการตายที่ 3 เดือนร้อยละ 9.7⁽¹¹⁾ ทั้งนี้ยังไม่เคยมีการศึกษาถึงปัจจัยเสี่ยงต่อภาวะดังกล่าว การวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกในสมองของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันเฉียบพลันที่ได้รับการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำในห้องฉุกเฉิน รพ.ลำปาง

วัสดุและวิธีการ

เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง (retrospective cohort study) ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันเฉียบพลันทุกรายที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำที่ห้องฉุกเฉิน รพ.ลำปางตั้งแต่เดือนมิถุนายน พ.ศ.2551 ถึงเดือนกันยายน พ.ศ. 2559 เกณฑ์คัดออกได้แก่

- ไม่ได้รับการเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองซ้ำที่ 24 ชั่วโมงหลังการรักษา และไม่สามารถติดตามอาการผู้ป่วยจากเวชระเบียนได้

- ได้รับยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำไม่ครบขนาดยาที่กำหนดไว้ล่วงหน้า เนื่องจาก

สาเหตุบางอย่าง เช่น พบข้อห้ามในการให้ยาในภายหลัง หรือเกิดภาวะแทรกซ้อนระหว่างการให้ยา (ในช่วง พ.ศ.2551-2554 มีผู้ป่วย 73 รายได้รับยาตามแนวทางของงานวิจัยในประเทศญี่ปุ่นและไม่ได้ตัดออกจากงานวิจัย โดยแบ่งเป็น 0.6 mg/kg, 0.75 mg/kg และ 0.9 mg/kg ตามระยะเวลา onset-to-treatment time ที่แตกต่างกัน แต่หลังจากมีแนวทางที่ชัดเจนของสมาคมโรคหลอดเลือดสมองไทย และนโยบายจากสำนักงานหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้า จึงมีการปรับเป็นขนาดยามาตรฐานทุกรายคือ 0.9 mg/kg)

- ผู้ป่วยกลุ่มอาการ stroke subtype 4⁽¹⁴⁾ : Other determined etiology เช่น SLE, HIV, vasculitis, septic emboli, protein C, protein S deficiency เป็นต้น

- ผู้ป่วยที่มีพยาธิสภาพในสมองซึ่งตรวจพบในภายหลัง เช่น เนื้องอก เป็นต้น

บันทึกข้อมูลพื้นฐาน เช่น เพศ, อายุ, โรคประจำตัว, ความดันโลหิต, ระดับน้ำตาลในเลือด, ระดับความรุนแรงของอาการโดยใช้ NIHSS, prothrombin time (PTT), international normalized ratio (INR), ระยะเวลาที่ใช้ตั้งแต่ผู้ป่วยเริ่มเกิดอาการจนกระทั่งได้รับยาละลายลิ่มเลือด ตัวแปรต้นที่ข้อมูลสูญหายใช้กระบวนการ data imputation จากนั้นนำข้อมูลมาเปรียบเทียบ 3 กลุ่มตามความรุนแรงของอาการ ได้แก่ กลุ่มที่ไม่มีเลือดออกในสมอง (no ICH) กลุ่ม asymptomatic ICH (asICH) และกลุ่ม symptomatic ICH โดยใช้สถิติ non-parametric test for trend วิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อภาวะเลือดออกในสมองโดยใช้สถิติ ordinal logistic regression กำหนดค่านัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.05$ งานวิจัยได้ผ่านการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย รพ.ลำปาง

การคำนวณขนาดตัวอย่างใช้สัดส่วนผู้ป่วย sICH:no ICH = 4/58 ตามข้อมูลจากการศึกษาของ ชานินทร์ โลเกศกระวีและคณะ⁽¹¹⁾ เป็นการทดสอบสองทิศทาง (two-sided test) ค่า alpha error ร้อยละ 5 และ power ร้อยละ 80 คำนวณขนาดตัวอย่างได้ 429 ราย (sICH 28 ราย, no ICH 401 ราย) โดยขนาดตัวอย่างนี้สามารถพิสูจน์ความแตกต่างระหว่างกลุ่มของตัวแปรเพศชาย เบาหวาน ไขมันในเลือดสูง โรคหลอดเลือดสมองตีบ ความดันโลหิตไดแอสโตลิกและคะแนน NIHSS

คำจำกัดความ

NIHSS (National Institute of Health stroke scale)⁽¹²⁾ หมายถึง คะแนนประเมินระดับความรุนแรงของโรคหลอดเลือดสมอง มีค่าตั้งแต่ 0-42 คะแนนสูงแปลว่ามีความรุนแรงของโรครุนแรง

any ICH⁽¹⁾ หมายถึง ภาวะเลือดออกในสมองที่เกิดขึ้นภายหลังให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ โดยอาจมีอาการหรือไม่ก็ได้

asICH⁽¹⁾ หมายถึง ภาวะเลือดออกในสมองที่เกิดขึ้นภายหลังให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ โดยไม่มีอาการทางระบบประสาท

sICH⁽¹⁾ หมายถึง ภาวะเลือดออกในสมองภายหลังให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ ร่วมกับมีอาการทางระบบประสาทที่ทรุดลง (NIHSS สูงขึ้นตั้งแต่ 4 คะแนนขึ้นไป หรือภาวะเลือดออกในสมองที่นำไปสู่การเสียชีวิต)

DM with prior stroke หมายถึง ผู้ป่วยเบาหวานที่เคยมีโรคหลอดเลือดสมองตีบมาก่อน

Hyperdense artery sign หมายถึง มองเห็นรอยโรคเส้นเลือดสมองตีบจากเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง โดยรังสีแพทย์เป็นผู้อ่านผลทุกรายก่อนได้รับยาละลายลิ่มเลือด

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบและอุดตันเฉียบพลันที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดมี 400 ราย คัดออก 9 ราย เนื่องจากไม่มีผลเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองซ้ำที่ 24 ชั่วโมงและไม่สามารถติดตามเวชระเบียนได้ เหลือผู้ป่วยในการศึกษา 391 ราย ในจำนวนนี้มีภาวะเลือดออกในสมอง any ICH ร้อยละ 18.4 โดยแบ่งเป็น asICH ร้อยละ 11.2 และ sICH ร้อยละ 7.2 ส่วนใหญ่พบในเพศชาย, กลุ่มผู้ป่วย atrial fibrillation, เป็นเบาหวานร่วมกับเคยมีโรคหลอดเลือดสมองตีบมาก่อน, มีระดับความรุนแรงมาก โดยประเมินจากค่าNIHSS ที่สูง, มีค่า INR สูงกว่า, ระดับเกร็ดเลือดต่ำกว่าและเอกซเรย์คอมพิวเตอร์

สมองพบ hyperdense artery sign ส่วนข้อมูลพื้นฐานอื่นๆ ไม่แตกต่างกัน (ตารางที่ 1-2)

เมื่อนำปัจจัยที่คาดว่าจะมีผลต่อภาวะเลือดออกในสมองหลังให้ยาละลายลิ่มเลือด (พิจารณาเลือกตัวแปรที่ค่า $p < 0.08$) มาวิเคราะห์ที่ละตัวแปรด้วยสถิติ univariable ordinal logistic regression พบว่าเพศชายเสี่ยง 1.86 เท่า, เป็นเบาหวานร่วมกับเคยมีโรคหลอดเลือดสมองตีบมาก่อนเสี่ยง 4.77 เท่า, ค่า NIHSS 10-20 คะแนนเสี่ยง 2.30 เท่า ในขณะที่ค่า NIHSS > 20 คะแนนเสี่ยง 4.10 เท่า และผลเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองพบ hyperdense artery sign เสี่ยง 1.72 เท่า (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดจำแนกตามกลุ่ม (n=391)

ข้อมูล	sICH(n=28) ราย (ร้อยละ)	asICH(n=44) ราย (ร้อยละ)	no ICH (n=319) ราย (ร้อยละ)	ค่า p
เพศชาย	22 (78.6)	23 (52.3)	163 (51.1)	0.016
อายุ (ปี) mean±SD	64.86±9.62	69.07±8.00	63.50±12.54	0.109
โรคประจำตัว				
DM	6 (21.4)	7 (15.9)	48 (45.1)	0.413
Ischemic stroke	4 (14.3)	1 (2.3)	25 (7.8)	0.663
DM with prior stroke	3 (10.7)	1 (2.3)	4 (1.3)	0.002
ความดันโลหิตสูง	19 (67.9)	24 (54.6)	178 (55.8)	0.334
ไขมันในเลือดสูง	9 (32.1)	8 (18.2)	80 (25.1)	0.809
โรคหัวใจขาดเลือด	1 (3.6)	3 (6.8)	13 (4.1)	0.780
โรคลิ้นหัวใจ	2 (7.1)	4 (9.1)	17 (5.3)	0.459
ภาวะหัวใจวาย	2 (7.1)	4 (9.1)	9 (2.8)	0.058
AF or current AF	10 (37.0)	21 (47.7)	87 (27.5)	0.032
Aspirin	7 (25.0)	9 (20.5)	57 (17.9)	0.337
Clopidogrel	0 (0)	1 (2.3)	9 (2.8)	0.387
Aspirin + Clopidogrel	7 (25.0)	9 (20.5)	61 (19.1)	0.467
Warfarin	1 (3.6)	1 (2.3)	5 (1.6)	0.427

ตารางที่ 2 ข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วยที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดจำแนกตามกลุ่ม (n=391)

ข้อมูล	sICH(n=28)	asICH(n=44)	no ICH (n=319)	ค่า p
NIHSS, median (IQR)	18 (14,20)	14 (9,19)	11 (8,15)	<0.001
Blood pressure prior thrombolysis				
SBP (mmHg) mean±SD	152.57±25.19	147.30± 17.84	145.32±21.95	0.071
DBP (mmHg) mean±SD	83.00±16.63	81.33± 13.31	80.58±12.37	0.523
Blood glucose, (mg%) mean±SD	154.71± 112.28	130.59±45.21	133.71± 63.27	0.355
PT, (sec) mean±SD	12.35±1.01	12.34±1.30	11.94±1.15	0.008
INR, (ratio) mean±SD	1.04±0.08	1.03±0.11	1.00±0.10	0.010
APTT, (sec) mean±SD	25.31±2.70	24.83± 2.67	24.61±2.74	0.230
Hyperdense artery sign ราย (ร้อยละ)	13 (48.2)	17 (39.5)	91 (29.2)	0.019
Nicardipine during treatment ราย (ร้อยละ)	6 (21.4)	8 (18.2)	36 (11.3)	0.059
Onset-to-Treatment time, (นาที) mean±SD	162.93± 52.76	152.70± 41.70	155.43± 49.40	0.659
Onset-to-Treatment time >3hr ราย (ร้อยละ)	8 (28.6)	10 (22.7)	92 (28.8)	0.727
rt-PA Dose, (mg/kg) mean±SD	0.85±0.10	0.88±0.06	0.85±0.09	0.150

ตารางที่ 3 ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกในสมอง (any ICH) โดยใช้การวิเคราะห์ univariable ordinal logistic regression

ข้อมูล	ภาวะเลือดออกในสมอง		
	Odds ratio*	95% CI	ค่า p
เพศชาย	1.86	1.16-2.98	0.010
AF or current AF	1.52	0.95-2.43	0.077
DM with prior stroke	4.77	1.44-15.83	0.011
NIHSS <10	1.00	Reference	-
10-20	2.30	1.31-4.04	0.004
>20	4.10	1.89-8.86	<0.001
SBP prior thrombolysis <150 mmHg	1.00	Reference	-
≥150 mmHg	1.54	0.98-2.43	0.063
INR <1.0	1.00	Reference	-
≥1.0	1.61	1.01-2.57	0.044
เกร็ดเลือด	1.00	1.00-1.00	0.109
>250,000 cell/mm ³	1.00	Reference	-
<250,000 cell/mm ³	1.60	0.97-2.65	0.066
Hyperdense artery sign	1.72	1.08-2.75	0.023
ใช้ยา Nicardipine ขณะรักษา	1.70	0.94-3.08	0.081

*Ordinal odds ratio

หลังการวิเคราะห์ความแปรปรวนแบบ 1.23-17.50, p=0.023), ระดับ NIHSS ที่สูงขึ้น (multivariable ordinal logistic regression) พบว่า ปัจจัยที่มีผลต่อภาวะแทรกซ้อน (NIHSS 10-20: RR 1.87, 95% CI 1.00-3.49, p=0.049; NIHSS>20: RR 2.96, 95%CI 1.26-6.95, p=0.013) และความดันซิสโตลิก ≥ 150 mmHg ก่อนเลือดออกในสมองได้แก่ เพศชาย (RR 1.88, 95% CI 1.12-3.16, p=0.017), ผู้ป่วยเบาหวานที่เคยมีโรค การให้ยา (RR 2.09, 95%CI 1.26-6.95, p=0.004, ตารางที่ 4) หลอดเลือดสมองตีบมาก่อน (RR 4.64, 95%CI

ตารางที่ 4 ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกในสมอง (any ICH) โดยใช้การวิเคราะห์ multivariable ordinal logistic regression

ข้อมูล	ภาวะเลือดออกในสมอง		
	Odds ratio*	95% CI	ค่า p
เพศชาย	1.88	1.12-3.16	0.017
AF or current AF	1.24	0.73-2.13	0.426
DM with prior stroke	4.64	1.23-17.50	0.023
NIHSS			
<10	1.00	Reference	-
10-20	1.87	1.00-3.49	0.049
>20	2.96	1.26-6.95	0.013
SBP prior thrombolysis			
<150 mmHg	1.00	Reference	-
≥ 150 mmHg	2.09	1.26-6.95	0.004
INR			
<1.0	1.00	Reference	-
≥ 1.0	1.46	0.87-2.47	0.156
เกร็ดเลือด			
>250,000 cell/mm ³	1.00	Reference	-
<250,000 cell/mm ³	1.32	0.74-2.34	0.347
Hyperdense artery sign	1.49	0.89-2.51	0.133

*Ordinal odds ratio

วิจารณ์

ภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญของการให้ rt-PA ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันคือ ภาวะเลือดออกในสมอง การศึกษานี้พบภาวะ sICH ร้อยละ 7.2 ซึ่งสูงกว่าการศึกษาก่อนหน้านี้เล็กน้อย (ร้อยละ 1.7-6.4)^(1,3-7) อย่างไรก็ตาม การศึกษาดังกล่าวผู้ป่วยจะได้รับยาภายใน 3 ชั่วโมงหลังมีอาการ ซึ่งต่างจากการศึกษาที่ได้นำผู้ป่วยที่ได้รับยาภายในช่วง 4.5 ชั่วโมงเอาไว้ด้วยตามการปรับปรุงแนวทางการรักษาของ American Heart Association (AHA) ในปี ค.ศ.2010⁽²⁾

ผู้ป่วยเบาหวานร่วมกับเคยเป็นโรคหลอดเลือดสมองตีบมาก่อน มีความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออกในสมองมากขึ้นเนื่องจากหลอดเลือดและเนื้อสมองมีพยาธิสภาพอยู่ก่อนแล้ว แนวทางการรักษาที่ปรับปรุงในปี ค.ศ.2010 จึงกำหนดให้แพทย์ปรับลดระยะเวลา golden period จาก 4.5 ชั่วโมงลงมาเป็น 3 ชั่วโมง เพื่อลดภาวะแทรกซ้อนจากการให้ยา⁽²⁾ ซึ่งการศึกษานี้พบว่า ผู้ป่วยเบาหวานร่วมกับเคยเป็นโรคหลอดเลือดสมองตีบมาก่อนก็ยังมี ความเสี่ยงต่อเลือดออกในสมองแม้ว่าจะได้รับยาภายใน 3 ชั่วโมงก็ตาม

ความรุนแรงของโรคหลอดเลือดสมองนั้น ประเมินจากคะแนน NIHSS ซึ่งเป็นการประเมินระบบประสาทแบบองค์รวมทั้งด้าน consciousness, motor, perception และ cognition คะแนน NIHSS ที่สูงขึ้นจะสัมพันธ์กับรอยโรคของสมองขาดเลือดที่มีขนาดกว้างซึ่งทำให้สมองบวมมาก การมีเลือดออกในสมองหลังให้ยาจึงมีความรุนแรงมากขึ้น^(13,14) ปัจจุบันยังไม่มีค่าแน่นอน (cut-point) ที่จะใช้บอกความเสี่ยงของเลือดออกในสมอง การศึกษาที่ผ่านมา มีการกำหนดค่าที่แตกต่างกัน ได้แก่ NIHSS ≥ 10 ⁽¹⁵⁾, ≥ 11 ⁽¹⁶⁾, > 12 ⁽¹⁷⁾, ≥ 15 ⁽¹⁰⁾,

≥ 20 ⁽¹⁸⁾, > 20 ^(13,19) การศึกษานี้ใช้ระดับ NIHSS 10-20 และ > 20 คะแนน เนื่องจากเป็นค่าที่จดจำง่ายเมื่อนำไปใช้ปฏิบัติ และพบว่ามีความสัมพันธ์กับภาวะเลือดออกในสมองภายหลังการให้ยาละลายลิ่มเลือดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ความดันโลหิตสูงก่อนการให้ยา rt-PA เป็นความเสี่ยงต่อเลือดออกในสมองเช่นกัน⁽¹⁾ แนวทางการรักษาของ AHA 2010 และ สมาคมโรคหลอดเลือดสมองแห่งประเทศไทย แนะนำให้ควบคุมระดับความดันไม่ให้เกิน 185/110 mmHg ระหว่างการให้ยา rt-PA แต่ในการศึกษานี้พบว่าความดันซิสโตลิกตั้งแต่ 150 mmHg ขึ้นไปก็มีความเสี่ยงต่อเลือดออกในสมองถึง 2.1 เท่า สอดคล้องกับการศึกษาในผู้ป่วยชาวจีนของ Wu และคณะ⁽²⁰⁾ ที่พบว่า ภาวะเลือดออกในสมอง จะเพิ่มขึ้นหากระดับความดันซิสโตลิกเกิน 160 mmHg ภายใน 2 ชั่วโมงหลังได้ยา rt-PA

การศึกษานี้พบว่า เพศชายเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อภาวะแทรกซ้อนเลือดออกในสมอง สอดคล้องกับการศึกษาของ GRASP risk score⁽²¹⁾ สาเหตุอาจมาจากภาวะหลอดเลือด atherosclerosis ไม่ยืดหยุ่น คล้ายคลึงกับการเกิด atherosclerosis ของหลอดเลือดส่วนปลายหรือหลอดเลือดโคโรนารี โดยอาจเกิดจากการสูบบุหรี่หรือพฤติกรรมเสี่ยงต่างๆ ซึ่งไม่ได้เก็บข้อมูลในการศึกษานี้

ผู้ป่วยที่มี hyperdense artery sign และค่า INR > 1.0 แม้จะพบว่าเป็นปัจจัยเสี่ยง เมื่อวิเคราะห์โดยพิจารณาที่ละตัวแปร แต่กลับไม่มีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อวิเคราะห์ความแปรปรวนแบบหลายตัวแปร สอดคล้องกับการศึกษาโดย วรินทร์ พุทธิรักษ์และคณะในผู้ป่วย 162 รายที่ รพ.ศรีนครินทร์⁽¹⁰⁾ ที่ไม่พบ dense middle cerebral artery sign เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อภาวะเลือดออกในสมอง ในขณะที่ พรภัทร ธรรมสโรชและคณะ ศึกษาผู้ป่วย 192 ราย

ใน รพ.ธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติ⁽⁹⁾ กลับพบว่า ค่า INR >1.0 เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อ symptomatic ICH สำหรับการวิเคราะห์ห่อภิมาณ ในปี ค.ศ.2012 ก็ไม่พบว่า ค่า INR มีความสัมพันธ์กับภาวะเลือดออกในสมอง แต่การเห็นรอยโรค acute cerebral ischemic lesion จากภาพถ่ายรังสีเป็นปัจจัยเสี่ยงที่มีนัยสำคัญ

การศึกษาเกี่ยวกับปัจจัยเสี่ยงต่อภาวะแทรกซ้อนเลือดออกในสมองก่อนหน้านี้ มักแบ่งกลุ่มผู้ป่วยเป็นสองกลุ่มคือ no ICH และ sICH โดยรวมผู้ป่วยกลุ่ม asICH ไว้ในกลุ่ม no ICH แต่ในการศึกษานี้แบ่งผู้ป่วยตามความรุนแรงของภาวะแทรกซ้อนเป็น 3 กลุ่ม (no ICH, asICH และ sICH) เพื่อนำมาพิสูจน์ความเป็น proportional odds ratio แล้วจึงวิเคราะห์โดยสถิติ multivariable ordinal logistic regression ทำให้มี power และ efficiency ที่ดีกว่า นอกจากนี้ งานวิจัยนี้มีขนาดตัวอย่างมากถึง 391 ราย มากกว่าการศึกษาก่อนหน้านี้ในประเทศไทย 2 เท่า (192 รายที่ รพ.ธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติและ 162 รายที่ รพ.ศรีนครินทร์) โดยมีจำนวนผู้ป่วย sICH 28 ราย เท่ากับที่คำนวณไว้ อย่างไรก็ตามการศึกษารังนี้พบว่า หลายๆปัจจัยที่พบจากการวิเคราะห์ห่อภิมาณ

ในปี ค.ศ.2012 กลับไม่มีนัยสำคัญ ทั้งนี้อาจเนื่องจากขนาดตัวอย่างในการศึกษานี้มีน้อยกว่านั่นเอง ในอนาคตหากมีการเพิ่มขนาดตัวอย่างและศึกษาแบบ multi-center ก็น่าจะเห็นปัจจัยเสี่ยงอื่นๆชัดเจนขึ้น หรืออาจมีพัฒนาต่อไปเป็นเกณฑ์ทำนายทางคลินิก (clinical prediction rule) เพื่อความสะดวกในการนำไปประยุกต์ใช้

สรุป

เพศชาย อาการทางสมองที่รุนแรง เป็นโรคเบาหวานร่วมกับหลอดเลือดสมองตีบมาก่อน และความดันโลหิตซิสโตลิก >150 mmHg เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกในสมองภายหลังจากการให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันเฉียบพลัน

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณเจ้าหน้าทำงานอุบัติเหตุและฉุกเฉิน คณะกรรมการโรคหลอดเลือดสมอง และ ศ.ดร.นพ.ชยันตร์ธร ปทุมานนท์ ที่ให้คำปรึกษาและคำแนะนำในงานวิจัย

เอกสารอ้างอิง

1. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008; 359 (13): 1317-29.
2. Jauch EC, Cucchiara B, Adeoye O, Meurer W, Brice J, Chan YY, et al. Part 11: adult stroke: 2010 American Heart Association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation* 2010; 122(18 Suppl 3): S818-28.
3. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333(24): 1581-7.
4. Yamaguchi T, Mori E, Minematsu 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): 1810-5.
5. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the safe implementation of thrombolysis in stroke-monitoring study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet* 2007; 369(9558): 275-82.
6. 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.
7. Nakagawara J, Minematsu 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.
8. 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 systematic review and meta-analysis of 55 studies. *Stroke* 2012; 43(11): 2904-9.
9. Dharmasaroja PA, Muengtawepong 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.
10. Warinthorn P, Kittisak S, Boonrerk S, Somsak T, Kannikar K, Verajit C, et al. Risk factors for intracerebral hemorrhage after treatment with recombinant tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke. *Asian Biomedicine* 2015; 9(3): 397-400.
11. Lokeskrawee T, Boonsri C, Nakakul N, Kawong K, Yottou L. Applying the lean production system to improve stroke fast track care in Lampang. *Lampang Med J* 2012; 33(2): 90-102.

12. Goldstein LB, Samsa GP. Reliability of the National Institutes of Health Stroke Scale. Extension to non-neurologists in the context of a clinical trial. *Stroke* 1997; 28(2): 307-10.
13. Tanne D, Kasner SE, Demchuk AM, Koren-Morag N, Hanson S, Grond M, et al. Markers of increased risk of intracerebral hemorrhage after intravenous recombinant tissue plasminogen activator therapy for acute ischemic stroke in clinical practice: the Multicenter rt-PA Stroke Survey. *Circulation* 2002; 105(14): 1679-85.
14. 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(9): 3067-72.
15. Cucchiara B, Tanne D, Levine SR, Demchuk AM, Kasner S. A risk score to predict intracranial hemorrhage after recombinant tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2008; 17(6): 331-3.
16. Strbian D, Engelter S, Michel P, Meretoja A, Sekoranja L, Ahlhelm FJ, et al. Symptomatic intracranial hemorrhage after stroke thrombolysis: the SEDAN score. *Ann Neurol* 2012; 71(5): 634-41.
17. Mazya M, Egido JA, Ford GA, Lees KR, Mikulik R, Toni D, et al. Predicting the risk of symptomatic intracerebral hemorrhage in ischemic stroke treated with intravenous alteplase: safe Implementation of Treatments in Stroke (SITS) symptomatic intracerebral hemorrhage risk score. *Stroke* 2012; 43(6): 1524-31.
18. Lou M, Safdar A, Mehdiratta M, Kumar S, Schlaug G, Caplan L, et al. The HAT Score: a simple grading scale for predicting hemorrhage after thrombolysis. *Neurology* 2008; 71(18): 1417-23.
19. Menon BK, Saver JL, Prabhakaran S, Reeves M, Liang L, Olson DM, et al. Risk score for intracranial hemorrhage in patients with acute ischemic stroke treated with intravenous tissue-type plasminogen activator. *Stroke* 2012; 43(9): 2293-9.
20. Wu W, Huo X, Zhao X, Liao X, Wang C, Pan Y, et al. Relationship between blood pressure and outcomes in acute ischemic stroke patients administered lytic medication in the TIMS-China Study. *PLoS One* 2016; 11(2): e0144260.
21. Bijoy K. Menon, Jeffrey L. Saver, Shyam P, Mathew R, Li Liang, DaiWai M. Olson, et al. Risk score for intracranial hemorrhage in patients with acute ischemic stroke treated with intravenous tissue-type plasminogen activator. *Stroke* 2012; 43(9): 2293-99.

Factors affecting Intracerebral Hemorrhage following Intravenous Thrombolysis in Patients with Acute Ischemic Stroke

Sutjarit Suankool M.D., Thanin Lokeskrawee M.D.

Department of Emergency Medicine, Lampang Hospital, Lampang, Thailand

Lampang Med J 2016; 37(2): 67-77

Abstract

Background: There is limited information about risk factors of intracerebral hemorrhage (ICH) in patients treated with intravenous recombinant tissue plasminogen activator (IVrt-PA) for stroke fast track program in Thailand.

Objective: To determine factors associated with ICH following IVrtPA in stroke fast track program in Lampang Hospital.

Material and method: Retrospective cohort study was conducted on 391 patients with acute ischemic stroke whom treated with IVrt-PA at emergency department of Lampang Hospital between June 2008 - September 2016. Baseline characteristics, laboratory tests, findings of brain CT scan images were recorded. Risk factors were compared between patients without ICH, asymptomatic ICH and symptomatic ICH by using ordinal logistic regression analysis.

Results : The incidence of ICH was 18.4% (asymptomatic ICH 11.2%, symptomatic ICH 7.2%). Risk factors for ICH were male (RR1.88, 95%CI 1.12-3.16, $p=0.017$), DM with prior stroke (RR 4.64, 95%CI 1.23-17.50, $p=0.023$), increasing NIHSS scores (NIHSS 10-20: RR 1.87, 1.00-3.49, $p=0.049$; NIHSS>20: RR 2.96, 95% CI 1.26-6.95, $p=0.013$) and systolic blood pressure prior thrombolysis ≥ 150 mmHg (RR 2.09, 95% CI 1.26-6.95, $p=0.004$).

Conclusion: Male, DM with prior stroke, severe stroke symptoms and high systolic blood pressure prior thrombolysis were risk factors for ICH among patients with acute ischemic stroke treated with IVrt-PA.