

ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดเลือดออกในสมองหลังการให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ  
ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันเฉียบพลันที่มารับบริการที่โรงพยาบาลยโสธร  
Factors Affecting Cerebral Hemorrhage after Intravenous Thrombolytic  
Administration in Patients with Acute Ischemic Stroke Receiving Services at  
Yasothon Hospital

Prachya Wisetpatsa, M.D.

Diploma of the Thai Board of Neurology

Division of Internal Medicine

Yasothon Hospital Yasothon Province

ปรัชญา วิเศษปัสสา พ.บ.

ว.ว. สาขาประสาทวิทยา

กลุ่มงานอายุรกรรม

โรงพยาบาลยโสธร จังหวัดยโสธร

**บทคัดย่อ**

**หลักการและเหตุผล:** การให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันเฉียบพลัน ถือเป็น การรักษาที่มีประสิทธิภาพแต่หลังการให้ยาสามารถเกิดภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญได้คือ ภาวะเลือดออกในสมองรุนแรง การหาปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดออกในสมองในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันเฉียบพลันที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ อาจนำไปสู่แนวทางการเฝ้าระวังเพื่อลดอัตราการตาย ลดอัตราการพิการ ลดภาวะแทรกซ้อน ให้ผู้ป่วยกลับมามีคุณภาพชีวิตที่ดีหลังการรักษา

**วัตถุประสงค์:** เพื่อศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดเลือดออกในสมองหลังการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันเฉียบพลัน

**รูปแบบการศึกษา:** การวิจัยเชิงวิเคราะห์แบบย้อนหลัง (Retrospective cohort study)

**วัสดุและวิธีการ:** เป็นการศึกษาจากเวชระเบียนผู้ป่วยที่มีหลอดเลือดอุดตันในสมองแบบเฉียบพลันและได้รับยาละลายลิ่มเลือด (rt-PA) ที่หอผู้ป่วยสามัญและหอผู้ป่วยวิกฤต แผนกอายุรกรรม โรงพยาบาลยโสธร ตั้งแต่วันที่ 1 ตุลาคม 2564 ถึงวันที่ 30 กันยายน 2565 โดยบันทึกข้อมูลพื้นฐาน ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ผลเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง และนำมาศึกษาเปรียบเทียบระหว่าง 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ไม่มีเลือดออกในสมอง (no ICH) และกลุ่มที่มีเลือดออกในสมอง (ICH) วิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อภาวะเลือดออกในสมองด้วยสถิติ Ordinal logistic regression

**ผลการศึกษา:** ผู้ป่วย 186 ราย พบกลุ่มที่ไม่มีเลือดออก no ICH (n=149) และกลุ่มที่มีเลือดออก ICH (n=37) พบเป็นเพศชายมากกว่าเพศหญิง ร้อยละ 56.45 และ 43.55 ตามลำดับ อายุเฉลี่ยเท่ากับ  $67.42 \pm 11.09$  ปี พบภาวะแทรกซ้อนเลือดออกในสมอง ร้อยละ 19.89 (Symptomatic ICH ร้อยละ 6.45) ปัจจัยเสี่ยง ได้แก่ ภาวะหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว (adj. OR 10.34 [95%CI 1.89, 55.38], P=.008) ระดับน้ำตาลในเลือดแรกรับ  $\geq 126$  mg/dL (adj. OR 12.38 [95%CI 1.79, 85.58], P=.012) และมีคะแนนประเมินความรุนแรงของโรคหลอดเลือดสมอง (NIHSS) ที่สูง (NIHSS  $\geq 15$ : (adj. OR 4.58 [95%CI 1.08, 18.32], P=.042)

**สรุปผลการศึกษา:** ภาวะหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว ค่าคะแนน NIHSS  $\geq 15$  และค่าระดับน้ำตาลในเลือดแรกรับ  $\geq 126$  mg/dL เป็นปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดเลือดออกในสมองหลังการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันเฉียบพลัน

**คำสำคัญ:** หลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันเฉียบพลัน, ยาละลายลิ่มเลือด, เลือดออกในสมอง

## Abstract

**Background:** An intravenous thrombolytic drug in patients with acute ischemic stroke is considered an effective treatment but after the drug administration may cause major complications e.g. severe intracerebral hemorrhage. To determine factors related to intracerebral hemorrhage in patients with acute ischemic stroke receiving intravenous thrombolytic drugs, leads to close surveillance to reduce the death rate, disability rate, and complications. Patients returned to a good quality of life after treatment.

**Objective:** To study factors affecting intracerebral hemorrhage after treatment with thrombolytic drugs in patients with acute ischemic stroke or blockage.

**Study style:** Retrospective descriptive study

**Methods:** This study was conducted from the medical records of patients with acute cerebral embolism receiving fibrinolytic drugs (rt-PA) at general wards and intensive care units in the internal medicine department. Yasothon Hospital from October 1, 2021 to September 30, 2022, by recording basic information Laboratory results computed tomography of the brain and was used to compare the two groups, namely the group without intracranial hemorrhage (no ICH) and the group with intracranial hemorrhage (ICH). Analyze of risk factors affecting intracerebral hemorrhage using Ordinal logistic regression statistics.

**Results:** Among 186 patients, the no ICH bleeding group (n=149) and the ICH bleeding group (n=37) were found to be more male than female, 56.45% and 43.55%, respectively. The average age was 67.42±11.09 years. Intracerebral hemorrhage complications were found in 19.89% (Symptomatic ICH 6.45%). Risk factors included atrial fibrillation (adj. OR 10.34 [95%CI 1.89, 55.38], P=.008), first blood sugar level received  $\geq 126$  mg/dL (adj. OR 12.38 [95%CI 1.79, 85.58], P=.012) and had a high NIHSS score (NIHSS  $\geq 15$ : (adj. OR 4.58) [95%CI 1.08, 18.32], P=.042)

**Conclusion:** Atrial fibrillation, NIHSS score  $\geq 15$  and baseline glucose  $\geq 126$  mg/dL were factors affecting incidence of intracranial hemorrhage after intravenous thrombolytic therapy in patients with acute ischemic stroke.

**Keywords:** Acute ischemic stroke, Intracerebral hemorrhage, Thrombolytic injection, rt-PA

## บทนำ

โรคหลอดเลือดสมองเป็นปัญหาสำคัญทั้งในประเทศไทยและทั่วโลก โดยพบว่าโรคหลอดเลือดสมองเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตอันดับ 2 และมีการสูญเสียสุขภาพ (Disability-Adjusted Life-years: DALYs) เป็นอันดับที่ 3 ของประชากรโลกและยังคงมีอุบัติการณ์ที่เพิ่มขึ้นในประเทศที่มีรายได้ต่ำและประเทศที่มีรายได้ปานกลาง<sup>1-2</sup> อุตการณ์โรคหลอดเลือดสมองในประเทศไทยมีแนวโน้มสูงขึ้นมาตลอด ส่งผลให้มีผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองในประเทศไทยเพิ่มมากขึ้น ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดส่วนหนึ่งที่มาทันระบบการรักษาช่องทางด่วนพิเศษ (Stroke fast track) ได้รับการรักษาด้วยการให้ยาละลายลิ่มเลือด (rt-PA) ตั้งแต่ พ.ศ. 2552 มาถึงปัจจุบัน และใน พ.ศ. 2565 กล่าวคือ นอกจากเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตประมาณร้อยละ 14.6 ของการเสียชีวิตทั้งหมดแล้ว<sup>1</sup> ยังเป็นสาเหตุการเสียชีวิตที่สำคัญอันดับ 1 ทั้งในเพศชายและเพศหญิง และเป็นสาเหตุของการสูญเสียสุขภาพ (Disability-Adjusted Life Years; DALYs) อันดับ 2 ทั้งในเพศชายและเพศหญิง การรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันเฉียบพลัน (Acute ischemic stroke) ด้วยยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ (Intravenous recombinant tissue

plasminogen activator; IV rt-PA) ในผู้ป่วยที่มีอาการภายใน 4.5 ชั่วโมง เป็นมาตรฐานสากลในการรักษาสามารถลดภาวะทุพพลภาพและเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันเฉียบพลัน

ข้อมูลการศึกษาถึงประสิทธิผลของการให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ พบว่าสามารถช่วยให้ผู้ป่วยอาการดีขึ้นร้อยละ 31-50 ในขณะที่ภาวะแทรกซ้อนเลือดออกในสมองรุนแรงพบร้อยละ 6.4<sup>2</sup> หลายการศึกษาพบปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดออกในสมองหลังให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ ได้แก่ ลักษณะทางคลินิก ได้แก่ อายุ<sup>3</sup> ระดับความรุนแรงของอาการ Stroke โดยประเมินจากระดับ NIHSS ความดันซิสโตลิกแรกรับ (SBP)<sup>4</sup> โรคประจำตัวและการใช้ยา ได้แก่ เบาหวาน ความดันโลหิตสูง โรคหัวใจเต้นผิดจังหวะ Atrial fibrillation ยาต้านเกล็ดเลือด (Anti-platelet) ยาต้านการแข็งตัวของเลือด (Warfarin) ผลเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง ได้แก่ Early ischemic change, Hyperdense artery sign, ASPECTS score<sup>5-7</sup> ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ ระดับน้ำตาลในเลือดสูงเมื่อแรกรับ ระดับเกล็ดเลือดต่ำ ค่า INR  $\geq$  1.0 Specific treatment ได้แก่ Onset-to-treatment time การใช้ยา Nicardipine ระหว่างให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำและขนาดยา rt-PA<sup>8-10</sup>

จากผลการศึกษาของ ECASS-3 (European Cooperative Acute Stroke Study-3) การรักษาโรคหลอดเลือดสมองอุดตันระยะเฉียบพลันภายในระยะเวลา 3 ถึง 4.5 ชั่วโมง (Symptom to needle time) ด้วยยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ (Recombinant tissue plasminogen activator; rt-PA) พบว่ามีประสิทธิภาพและเป็นมาตรฐานของการรักษาจนถึงปัจจุบัน<sup>11-13</sup> ช่วยลดความพิการและอัตราการเสียชีวิตหลังได้รับการรักษาแต่ภาวะแทรกซ้อนที่อาจจะเกิดร่วม คือ การมีเลือดออกในสมองและเสียชีวิตตามมา อัตราการเกิดเลือดออกในสมองจากการศึกษาของ The National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) พบร้อยละ 6.4 โดยการเกิดภาวะเลือดออกในสมองมักเกิดในช่วงเวลาภายใน 24 ชั่วโมง หลังผู้ป่วยได้รับยา rt-PA และเกือบครึ่งหนึ่งทำให้เสียชีวิตตามมา การศึกษาอื่น เช่น European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) II และ Alteplase Thrombolysis for Acute Non-interventional Therapy in Ischemic Stroke (ATLANTIS)<sup>14</sup> โดยเพิ่มระยะเวลาในการให้ยาละลายลิ่มเลือด rt-PA ภายใน 6 ชั่วโมง พบว่าอัตราการเกิดเลือดออกเพิ่มเป็นร้อยละ 7 ถึงร้อยละ 9 การรักษาปัจจุบันจึงแนะนำให้บริหารยาภายในระยะเวลาไม่เกิน 4.5 ชั่วโมง หลังเกิดอาการของหลอดเลือดอุดตันในสมอง<sup>15</sup> โดยฐานข้อมูลของสำนักงานหลักประกันสุขภาพได้มีการปรับปรุงล่าสุดในวันที่ 16 ธันวาคม 2565 ผลการศึกษาพบว่าอุบัติการณ์ของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง (Stroke) เพิ่มสูงขึ้นตั้งแต่ปี 2560 ถึงปัจจุบัน ซึ่งพบว่าอุบัติการณ์ดังกล่าวสูงขึ้นจาก 278.49 ในปี 2560 เป็น 330.72 ต่อแสนประชากร อายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไปในปี 2565 และพบว่าในเขตสุขภาพที่ 3 มีอุบัติการณ์สูงสุด คือ 398.44 ต่อแสนประชากร อายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไป ซึ่งในเขตสุขภาพที่ 10 ปี พ.ศ. 2563-2565 คิดเป็น 303.45, 298.76 และ 303.82 ตามลำดับ

โรงพยาบาลโสธรได้พัฒนาการดูแลผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันเฉียบพลันโดยใช้ช่องทางด่วนพิเศษ (Stroke fast track) ขึ้นมา และเริ่มดำเนินการให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันเฉียบพลันซึ่งพบภาวะแทรกซ้อนจากเลือดออกในสมองร่วมด้วย การทราบปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกในสมองเพื่อติดตามการรักษาอย่างใกล้ชิดในหอผู้ป่วยอายุรกรรมและการดูแลเพื่อป้องกันการเกิดเลือดออกในสมองจึงมีความสำคัญ จากสถิติปี 2562-2565 พบการเกิดเลือดออกในสมองหลังการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันเฉียบพลัน คือ 15, 28 และ 37 ตามลำดับ ซึ่งมียอดเพิ่มขึ้นในแต่ละปี ดังนั้นผู้วิจัยจึงสนใจการศึกษานี้โดยมีวัตถุประสงค์ในการหาปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดออกในสมองในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันเฉียบพลันที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำในหอผู้ป่วยแผนกอายุรกรรม โรงพยาบาลโสธร นำไปสู่การเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิดเพื่อลดอัตราการตาย ลดอัตราพิการ ลดภาวะแทรกซ้อน ให้ผู้ป่วยกลับมามีคุณภาพชีวิตที่ดีหลังการรักษา

## วัตถุประสงค์ของการวิจัย

เพื่อศึกษาปัจจัยที่เป็นสาเหตุและมีผลต่อการเกิดเลือดออกในสมองหลังการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือด ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันเฉียบพลัน โรงพยาบาลยโสธร จังหวัดยโสธร

## ระเบียบวิธีการศึกษา

การวิจัยในครั้งนี้เป็นการศึกษาแบบเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยย้อนหลัง (Retrospective cohort study) ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันเฉียบพลันที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดที่หอผู้ป่วยสามัญและหอผู้ป่วยวิกฤต แผนกอายุรกรรม โรงพยาบาลยโสธร ตั้งแต่วันที่ 1 ตุลาคม 2564 ถึงวันที่ 30 กันยายน 2565 จำนวนประชากร 186 ราย

## ขอบเขตของการวิจัย

การวิจัยในครั้งนี้เก็บรวบรวมข้อมูลจากกลุ่มเวชระเบียนผู้ป่วยผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันเฉียบพลันที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดที่หอผู้ป่วยสามัญและหอผู้ป่วยวิกฤต ที่ได้รับการวินิจฉัยหลัก (Principal diagnosis) เป็นโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตัน ตามรหัส International Classification of Disease, Tenth Revision code (ICD-10) I630-I639 และมีอายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไปของโรงพยาบาลยโสธร โดยเก็บข้อมูลตั้งแต่วันที่ 1 ตุลาคม 2564 ถึงวันที่ 30 กันยายน 2565 โดยบันทึกข้อมูลพื้นฐาน อายุ เพศ ประวัติโรคประจำตัวอื่นๆ เช่น เบาหวาน ความดันโลหิตสูง ภาวะไขมันในเลือดสูง หัวใจเต้นผิดจังหวะ โรคหลอดเลือดสมองที่มีมาก่อน ข้อมูลการสูบบุหรี่ ข้อมูลที่รับประทานเป็นประจำ เช่น ยาต้านเกล็ดเลือด ยาละลายลิ่มเลือด ผลระดับความดันโลหิต ทั้ง Systolic และ Diastolic blood pressure (SBP, DBP) เมื่อได้รับการวินิจฉัยผลการประเมิน NIHSS ผลตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง ผลการตรวจเลือดทางห้องปฏิบัติการ เช่น Platelet count, Capillary blood glucose, INR Onset to needle time และ Door to needle time และนำมาศึกษาเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่มีเลือดออกและไม่มีเลือดออกในสมอง หลังได้รับการรักษา

## สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์ข้อมูลด้วยโปรแกรมสถิติสำเร็จรูป โดยวิเคราะห์ข้อมูลส่วนบุคคล นำเสนอเป็นจำนวน ร้อยละ ค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน วิเคราะห์เปรียบเทียบหาความสัมพันธ์ระหว่างกลุ่มใช้ Fisher's exact test, T-test และ Chi-square test สำหรับตัวแปรแบบต่อเนื่องที่มีการแจกแจงแบบปกติ ตัวแปรต่อเนื่องที่มีการแจกแจงไม่ปกติได้นำเสนอเป็นช่วงควอร์ไทล์ และเปรียบเทียบโดยใช้ Wilcoxon Rank Sum (Mann-Whitney) การคำนวณหาสัดส่วนทั้งหมด (%) และ p-value วิเคราะห์เฉพาะข้อมูลที่ไม่สูญหาย (Non-missing data) วิเคราะห์หาปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดออกในสมอง ใช้การวิเคราะห์แบบถดถอยโลจิสติก (Logistic regression analysis) นำเสนอด้วย Odds Ratio (OR) และ 95% Confidence interval (CI) ลักษณะปัจจัยเสี่ยงที่มีค่า p-value < 0.1 จากการวิเคราะห์ Univariable และปัจจัยเสี่ยงจากผลงานวิจัยอื่นจะถูกนำมาวิเคราะห์แบบถดถอยพหุปัจจัย (Multivariable logistic regression) โดยกำหนดค่านัยสำคัญทางสถิติที่ p-value < 0.05 การวิเคราะห์ข้อมูลค่าสถิติดังกล่าว ผู้ทำการศึกษาใช้ไมโครคอมพิวเตอร์และโปรแกรมสำเร็จรูป SPSS for Windows Release 22.0

การวิจัยนี้ได้ผ่านการพิจารณาโดยคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์โรงพยาบาลยโสธร เอกสารรับรองเลขที่ YST 2023-17 ลงวันที่ 21 เมษายน 2566

### กลุ่มประชากรและลักษณะของกลุ่มตัวอย่าง

การวิจัยครั้งนี้เป็นการรวบรวมข้อมูลจากการทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วยใน โดยรวบรวมข้อมูลผ่านระบบ HOSxP ของเวชระเบียนผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันเฉียบพลันที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดโดยค้นหาจากฐานข้อมูลเวชระเบียนผู้ป่วยในของโรงพยาบาลยโสธร ที่เข้ารับการรักษาที่แผนกอายุรกรรม ตั้งแต่วันที่ 1 ตุลาคม 2564 ถึงวันที่ 30 กันยายน 2565 และมีการลงรหัสวินิจฉัยโรค ตามรหัส International Classification of Disease (ICD 10) Tenth Revision code (ICD-10) I630-I639 และที่เข้าเกณฑ์การคัดเลือกเข้าร่วมวิจัยทั้งหมด 186 ราย

#### การคำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่าง

โดยใช้สูตร Taro Yamane คือ

$$n = N \div (1 + Ne^2)$$

$$n = 186 \div [1 + (186)(0.05)^2]$$

$$n = 126$$

ดังนั้นกลุ่มตัวอย่างที่เหมาะสมของงานวิจัยนี้คือ 126 ราย แต่ผู้วิจัยนำข้อมูลเวชระเบียนที่เข้าเกณฑ์การคัดเลือกเข้าร่วมวิจัยมาศึกษาทั้งหมดเพื่อป้องกันการสูญหายของข้อมูลและเป็นการคำนึงรูปแบบการศึกษา จึงได้จำนวนกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด 186 ราย โดยกลุ่มตัวอย่างเลือกแบบเฉพาะเจาะจง (Purposive Sampling) ตามเกณฑ์การคัดเลือกเข้าร่วมการวิจัย ดังนี้

#### เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการ (Inclusion criteria)

- 1) เวชระเบียนผู้ป่วยอายุมากกว่า 15 ปี
- 2) เวชระเบียนผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยสามัญและหอผู้ป่วยวิกฤตแผนกอายุรกรรม
- 3) เวชระเบียนผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันเฉียบพลันจากอาการ/อาการแสดงร่วมกับภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองและได้รับการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ

#### เกณฑ์การแยกอาสาสมัครออกจากโครงการ (Exclusion criteria)

- 1) เวชระเบียนผู้ป่วยที่ปฏิเสธการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือด
- 2) เวชระเบียนผู้ป่วยที่มีข้อห้ามในการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือด
- 3) เวชระเบียนผู้ป่วยที่มาโรงพยาบาลล่าช้าเกินกว่า 4.5 ชั่วโมงหลังมีอาการ
- 4) เวชระเบียนผู้ป่วยที่ส่งต่อไปรักษาที่อื่น

#### เกณฑ์การยุติการศึกษา

- 1) เวชระเบียนผู้ป่วยข้อมูลไม่ครบ

การศึกษานี้แบ่งผู้ป่วยออกเป็นสองกลุ่ม คือ

- 1) กลุ่มศึกษา (Case) คือ เวชระเบียนผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยสามัญและหอผู้ป่วยวิกฤต ที่มีภาวะเลือดออกในสมองหลังให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ
- 2) กลุ่มควบคุม (Control) คือ เวชระเบียนผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยสามัญและหอผู้ป่วยวิกฤต ที่ไม่มีภาวะเลือดออกในสมองหลังให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ

### กรอบแนวคิด

1) ตัวแปรต้น ได้แก่ อายุ เพศ ประวัติโรคประจำตัวอื่นๆ ข้อมูลการสูบบุหรี่ ข้อมูลยาที่รับประทานเป็นประจำ ผลระดับความดันโลหิตทั้ง Systolic และ Diastolic blood pressure (SBP, DBP) เมื่อได้รับการวินิจฉัย ผลการประเมิน NIHSS ผลตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง ผลการตรวจเลือดทางห้องปฏิบัติการ Platelet count, Capillary blood glucose, INR, Onset to needle time และ Door to needle time

2) ตัวแปรตาม ได้แก่ มีภาวะเลือดออก และไม่มีภาวะเลือดออกในสมอง

### นิยามศัพท์

ICH (Intracerebral hemorrhage) หมายถึง ผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกในสมองหลังให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ  
No ICH (No Intracerebral hemorrhage) หมายถึง ผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะเลือดออกในสมองหลังให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ

sICH (Symptomatic Intracerebral hemorrhage) หมายถึง ภาวะเลือดออกในสมองหลังให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ ร่วมกับมีอาการทางระบบประสาทที่ทรุดลง (NIHSS สูงขึ้นตั้งแต่ 4 คะแนนขึ้นไป หรือภาวะเลือดออกในสมองที่นำไปสู่การเสียชีวิต)

NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale, NIH Stroke Scale) หมายถึง แบบประเมินคะแนนโรคหลอดเลือดสมองเฉียบพลันของสถาบันสุขภาพแห่งชาติสหรัฐอเมริกาเป็นเครื่องมือสำหรับผู้ให้บริการสุขภาพสำหรับวัดขนาดของความเสี่ยงของโรคหลอดเลือดสมองเฉียบพลัน โดยวัดการทำงานของสมองหลายด้านรวมถึงสติการมองเห็นความรู้สึกการเคลื่อนไหว คำพูดและภาษามีการให้คะแนนจำนวนหนึ่งสำหรับการทำงานทางร่างกายและความรู้ความเข้าใจในระหว่างการตรวจระบบประสาทที่ประกอบด้วยตัวพิจารณา 11 อย่าง แต่ละอย่างมีคะแนนตั้งแต่ 0 ถึง 4 ส่วนใหญ่คะแนน 0 หมายถึงปกติ และคะแนนที่มากขึ้นหมายถึงความบกพร่องที่มากขึ้น เมื่อรวมคะแนนทั้งหมดแล้วนับเป็นคะแนน NIHSS โดยมีคะแนนสูงสุด 42 หมายถึงจังหวะที่รุนแรงและร้ายแรงที่สุดต่ำสุดคือ 0

### ผลการศึกษา

ผู้ป่วยที่ศึกษาทั้งหมด 186 ราย มีภาวะเลือดออกในสมอง (ICH) 37 ราย คิดเป็นร้อยละ 19.89 โดยเป็น Symptomatic ICH 12 ราย คิดเป็นร้อยละ 6.45 พบเป็นเพศชาย 105 ราย (ร้อยละ 56.45) และเพศหญิง 81 ราย (ร้อยละ 43.55) อายุเฉลี่ยเท่ากับ  $67.42 \pm 11.09$  ปี ส่วนใหญ่มีโรคประจำตัวเป็นโรคความดันโลหิตสูง ร้อยละ 42.47 รองลงมาเป็นภาวะหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว ร้อยละ 28.49 โรคไขมันในเลือดสูง ร้อยละ 25.81 โรคเบาหวานชนิดที่ 2 ร้อยละ 16.67 และเป็นโรคหลอดเลือดสมองมาก่อน ร้อยละ 5.38 ตามลำดับ สูบบุหรี่ ร้อยละ 12.90 รับประทานยา Aspirin ร้อยละ 6.45 Warfarin ร้อยละ 5.38 และ Clopidogrel ร้อยละ 1.08 ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่มีและไม่มีภาวะเลือดออกในสมอง พบว่าภาวะหัวใจห้องบนสั่นพลิ้วระหว่างสองกลุ่มมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ 17 (32.08%) vs 36 (67.92%) P-value=.002 และการรับประทานยา Warfarin ระหว่างสองกลุ่มมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ 7 (70%) vs 3 (30%) P-value=.041 ดังแสดงในตารางที่ 1

**ตารางที่ 1** ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันทั้งหมด (n=186) กลุ่มที่มีเลือดออกในสมองและกลุ่มที่ไม่มีเลือดออกในสมอง

ข้อมูลทั่วไป	ผู้ป่วยทั้งหมด (n=186)	กลุ่มที่มีเลือดออก ICH (n=37)	กลุ่มที่ไม่มีเลือดออก no ICH (n=149)	P-value
<b>เพศ, n(%)</b>				.953
ชาย	105 (56.45)	23(21.90)	82(78.10)	
หญิง	81 (43.55)	14 (17.28)	67(82.72)	
<b>อายุ (ปี), mean±SD</b>	67.42 ± 11.09	68.21 ± 12.88	64.59 ± 11.29	.257
<b>โรคประจำตัว, n(%)</b>				
โรคเบาหวานชนิดที่ 2	31 (16.67)	3 (9.68)	28 (90.32)	1.000
โรคความดันโลหิตสูง	79 (42.47)	14 (17.72)	65 (82.28)	.277
โรคไขมันในเลือดสูง	48 (25.81)	13 (27.08)	35 (72.92)	.119
ภาวะหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว	53 (28.49)	17 (32.08)	36 (67.92)	.002*
โรคหลอดเลือดสมองมาก่อน	10 (5.38)	3 (30)	7 (70)	.212
<b>สูบบุหรี่, n(%)</b>	24 (12.90)	3 (12.5)	21 (87.5)	.688
<b>ยาที่รับประทานเป็นประจำ, n(%)</b>				
ASA	12 (6.45)	5 (41.67)	7 (58.33)	.062
Clopidogrel	2 (1.08)	2 (100)	0 (0.0)	.145
Warfarin	10 (5.38)	7 (70)	3 (30)	.042*

Chi-square test/Fisher exact test, Independent t-test, Mann-Whitney U test

\*มีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05 (P<0.05)

ข้อมูลทางคลินิกและห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตัน พบว่าเมื่อนำข้อมูลพื้นฐานมาเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่มีและไม่มีภาวะเลือดออกในสมอง พบว่าค่ากลางของคะแนน NIHSS ระหว่างสองกลุ่มมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ 17 (11.40, 18.75 vs 11 (8, 17) P-value=.018 และอัตราผู้ป่วยที่มีคะแนน NIHSS > 15 ระหว่างสองกลุ่มมีความแตกต่างกันกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ 17 (25.76%) vs 49 (74.24%) P-value=.021 ดังแสดงในตารางที่ 2

**ตารางที่ 2** ข้อมูลทางคลินิกและห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันทั้งหมด (n=186)

ข้อมูลทั่วไป	ผู้ป่วยทั้งหมด (n=186)	กลุ่มที่มีเลือดออก ICH (n=37)	กลุ่มที่ไม่มีเลือดออก no ICH (n=149)	P-value
SBP (mmHg), mean±SD	156.04 ± 29.08	163.64 ± 34.52	155.89 ± 28.25	.322
SBP ≥ 150, n (%)	153 (82.26)	30 (19.61)	123 (80.39)	.084
SBP ≥ 200, n (%)	33 (17.74)	7 (21.21)	26 (78.79)	.065
DBP (mmHg), mean±SD	92.50 ± 19.77	96.56 ± 20.45	91.79 ± 19.68	.375
Nicardipine, n (%)	27 (14.52)	7 (25.93)	20 (12.58)	.252
CBG (mg/dL), mean±SD	134.57 ± 53.08	139.25 ± 27.14	133.76 ± 56.45	.705

ข้อมูลทั่วไป	ผู้ป่วยทั้งหมด (n=186)	กลุ่มที่มีเลือดออก ICH (n=37)	กลุ่มที่ไม่มีเลือดออก no ICH (n=149)	P-value
Platelet count (cell/mm <sup>3</sup> ), median (IQR)	232,500 (200,250-288,500)	225,500 (192,000-303,000)	235,500 (201,750-285,250)	.808
≤ 200,000, n (%)	45 (24.19)	9 (20)	36 (80)	.539
INR, median (IQR)	1.04 (0.96, 1.11)	1.06 (0.99, 1.11)	1.02 (0.96, 1.12)	.475
INR ≥ 1, n (%)	117 (62.90)	20 (17.09)	97 (82.91)	.781
NIHSS, median (IQR)	12 (9, 18)	17 (11.4, 18.75)	11 (8, 17)	.018*
NIHSS ≥ 15, n (%)	66 (35.48)	17 (25.76)	49 (74.24)	.021*
Early infarct, n (%)	64 (34.41)	12 (18.75)	52 (81.25)	.404
Onset to Needle time (min), median (IQR)	127 (99.25, 166.75)	129 (111.25, 166)	124.5 (98.25, 166.75)	.642
Door to Needle time (min), median (IQR)	60 (48, 82.75)	62.5 (50.5, 88)	60 (47.25, 81.5)	.602

Chi-square test/Fisher exact test, Independent t-test, Mann-Whitney U test

\*มีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05 (P < .05)

แสดงผลการวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกในสมอง (ICH) โดยใช้การวิเคราะห์ Univariate Binary logistic regression พบว่า โรคประจำตัวเป็นภาวะหัวใจห้องบนสั่นพลิ้วมีความสัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะเลือดออกในสมองอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (OR 5.68 [95%CI 1.82, 17.35], P=.004) พบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจห้องบนสั่นร่วมด้วยมีโอกาสเกิดภาวะเลือดออกในสมองได้ 5.68 เท่า

การรับประทานยา Aspirin มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะเลือดออกในสมองอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (OR 5.07 [95%CI 1.01, 25.29], P=.048) พบว่าผู้ป่วยที่รับประทานยา Aspirin มีโอกาสเกิดภาวะเลือดออกในสมองได้ 5.07 เท่า การรับประทานยา Warfarin มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะเลือดออกในสมองอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (OR 6.85 [95%CI 1.25, 37.59], P=.028) พบว่าผู้ป่วยที่รับประทานยา Warfarin เป็นประจำมีโอกาสเกิดภาวะเลือดออกในสมองได้ 6.85 เท่า ระดับความดันโลหิตค่าบน > 200 มม.ปรอท มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะเลือดออกในสมองอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (OR 5.08 [95%CI 1.02, 25.32], P=.045) พบว่าผู้ป่วยที่มีระดับความดันโลหิตค่าบน > 200 มม.ปรอท มีโอกาสเกิดภาวะเลือดออกในสมองได้ 5.08 เท่า ระดับน้ำตาลในเลือดแรกรับ > 126 mg/dL มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะเลือดออกในสมองอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (OR 4.68 [95%CI 1.40, 15.61], P=.012) พบว่าผู้ป่วยที่มีระดับน้ำตาลในเลือด > 126 mg/dL มีโอกาสเกิดภาวะเลือดออกในสมองได้ 4.68 เท่า คะแนน NIHSS > 15 มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะเลือดออกในสมองอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05 (OR 3.82 [95%CI 1.26, 11.52], P=.018) พบว่าผู้ป่วยที่มีคะแนน NIHSS > 15 คะแนน มีโอกาสเกิดภาวะเลือดออกในสมองได้ 3.82 เท่า ดังแสดงในตารางที่ 3

ขณะที่ปัจจัยด้านเพศชาย, อายุมากกว่า 60 ปี, เบาหวานชนิดที่ 2, ความดันโลหิตสูง, ไขมันในเลือดสูง, โรคหลอดเลือดสมองมาก่อน, การสูบบุหรี่, ระดับความดันโลหิตค่าบน > 150 มม.ปรอท ได้รับการรักษาด้วย Nifedipine, Platelet count < 200,000 cell/mm<sup>3</sup>, INR > 1, CT Brain ก่อน rt-PA ที่เป็น Early infarct, ระยะเวลาที่ผู้ป่วยเริ่มมีอาการจนถึงเริ่มให้ยาละลาย



ลิ้มเลือด > 120 นาที ระยะเวลาที่ผู้ป่วยมาถึงห้องฉุกเฉินจนเริ่มให้ยาละลายลิ่มเลือด > 60 นาที ไม่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะเลือดออกในสมองในทางสถิติ (P > 0.05) ดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกในสมอง (ICH) โดยใช้การวิเคราะห์ Univariate Binary logistic regression

	Crude Odds ratio	95%CI	P-value
เพศชาย	1.01	0.38,3.02	.953
อายุ > 60 ปี	2.44	0.65,9.11	.192
โรคประจำตัว			
โรคเบาหวานชนิดที่ 2	0.68	0.15,3.27	.630
โรคความดันโลหิตสูง	1.92	0.66,5.58	.235
โรคไขมันในเลือดสูง	2.62	0.87,7.94	.084
ภาวะหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว	5.68	1.82,17.35	.004*
โรคหลอดเลือดสมองมาก่อน	3.14	0.53,18.82	.211
สูบบุหรี่	0.44	0.05,3.68	.450
ยาที่ได้รับประทานเป็นประจำ			
ASA	5.07	1.01,25.29	.048*
Clopidogrel	N/A	-	-
Warfarin	6.85	1.25,37.59	.028*
ระดับความดันโลหิตค่าบน (mmHg)			
SBP > 150	3.05	0.81,11.44	.098
SBP > 200	5.08	1.02,25.32	.045*
Nicardipine	2.21	0.62,8.02	.225
CBG > 126 mg/dL	4.68	1.40,15.61	.012*
Platelet count < 200,000 cell/mm <sup>3</sup>	1.54	0.48,4.90	.468
INR > 1	1.42	0.44,4.42	.551
NIHSS > 15	3.82	1.26,11.52	.018*
Early infarct	1.64	0.55,4.73	.369
Onset to Needle time > 120 min	1.45	0.49,4.35	.497
Door to Needle time > 60 min	1.68	0.58,4.87	.348

วิเคราะห์ข้อมูลโดย Binary logistic regression

\*มีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05 (P < .05)

จากนั้นคัดเลือกรูปแบบที่มีค่า P < 0.05 และ > 200 มม.ปรอท ระดับน้ำตาลในเลือดแรกรับ > 126 mg/dL และ NIHSS > 15 เพื่อนำไปวิเคราะห์ด้วย Multivariate binary logistic regression) ดังแสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกในสมอง (ICH) โดยใช้การวิเคราะห์ Multivariate binary logistic regression

	Adjusted Odds ratio	95%CI	P-value
<b>โรคประจำตัว</b>			
โรคไขมันในเลือดสูง	2.12	0.46,9.83	.337
ภาวะหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว	10.34	1.89,55.38	.008*
<b>ยาที่รับประทานเป็นประจำ</b>			
Aspirin	17.16	0.75,394.63	.076
Warfarin	9.63	0.29,322.69	.206
<b>ระดับความดันโลหิตค่าบน (มม.ปรอท)</b>			
SBP > 150	8.68	0.60,125.62	.113
SBP > 200	2.07	0.16,26.71	.576
CBG > 126 mg/dL	12.38	1.79,85.58	.012*
NIHSS > 15	4.58	1.08,18.32	.042*

วิเคราะห์ข้อมูลโดย Binary logistic regression ด้วยวิธี Enter

\*มีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05 (P<0.05)

หลังจากทำการวิเคราะห์ตัวแปรพหุของปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกในสมอง (ICH) ด้วย Multivariate Binary logistic regression พบว่าภาวะหัวใจห้องบนสั่นพลิ้วมีความสัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะเลือดออกในสมองอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (adj. OR 10.34 [95%CI 1.89, 55.38], P=.008) พบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจห้องบนสั่นพลิ้วร่วมด้วยมีโอกาสเกิดภาวะเลือดออกในสมองได้ 10.34 เท่า ระดับน้ำตาลในเลือดแรกรับมากกว่า 126 mg/dL มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะเลือดออกในสมองอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (adj. OR 12.38 [95%CI 1.79, 85.58], P=.012) พบว่าผู้ป่วยที่มีระดับน้ำตาลในเลือดมากกว่า 126 mg/dL มีโอกาสเกิดภาวะเลือดออกในสมองได้ 12.38 เท่า คะแนน NIHSS > 15 มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะเลือดออกในสมองอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (adj. OR 4.58 [95%CI 1.08, 18.32], P=.042) พบว่าผู้ป่วยที่มีคะแนน NIHSS > 15 มีโอกาสเกิดภาวะเลือดออกในสมองได้ 4.58 เท่า

### วิจารณ์

ปัจจุบันการรักษาหลอดเลือดอุดตันในสมองแบบเฉียบพลัน โดยใช้ยาละลายลิ่มเลือด rt-PA มีประโยชน์และมีประสิทธิภาพในการรักษา แต่ภาวะที่อาจเกิดร่วมได้เสมอคือการเกิดเลือดออกในสมองซึ่งไม่สามารถควบคุมได้ในผู้ป่วยทุกรายหลังได้รับยาถึงแม้ว่าจะให้ยาภายในระยะเวลาที่กำหนดหรือคัดเลือกผู้ป่วยตามเกณฑ์เพื่อลดความเสี่ยงก็ตาม การศึกษานี้พบว่าภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญของการให้ rt-PA ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันคือภาวะเลือดออกในสมอง การศึกษานี้พบภาวะ ICH (Intracerebral hemorrhage) ร้อยละ 19.89 โดยพบภาวะ sICH (Symptomatic Intracerebral hemorrhage) ร้อยละ 6.45 สอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้ (ร้อยละ 1.7-6.4)<sup>4</sup> และปัจจัยที่เป็นสาเหตุที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกในสมองตามหลังได้รับยา rt-PA เกิดจากเส้นเลือดอุดตันสมองเป็นชนิดเส้นเลือดขนาดใหญ่คือส่วนต้นของ MCA และ ICA ซึ่งทำให้เกิดสมองขาดเลือดบริเวณกว้างและพบว่าถ้ามีเลือดออกตามมารวมด้วยก็จะมีปริมาณมากเช่นกัน ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษา Edward C Jauch และคณะ<sup>14</sup> โดยใช้เทคนิค Diffusion weighted imaging ของ MRI วัดปริมาตรของบริเวณสมองที่ขาดเลือดไปเลี้ยง

พบว่าบริเวณที่ขาดเลือดมากจะเกิดเลือดออกในสมองตามมามากกว่ากลุ่มที่ไม่มีเลือดออกและจะสอดคล้องกับคะแนน NIHSS ที่สูง<sup>16</sup> ซึ่งจะมีความเสี่ยงต่อเลือดออกในสมองมากกว่า<sup>5-6,17</sup>

ความรุนแรงของโรคหลอดเลือดสมองนั้นประเมินจากคะแนน NIHSS ซึ่งเป็นการประเมินระบบประสาทแบบองค์รวมทั้งด้าน Consciousness, Motor, Perception และ Cognition คะแนน NIHSS ที่สูงขึ้นจะสัมพันธ์กับรอยโรคของสมองซึ่งขาดเลือดเป็นบริเวณกว้าง จึงส่งผลให้มีภาวะสมองบวมมากขึ้น หากมีภาวะเลือดออกในสมองหลังให้ยาจะมีความรุนแรงมากขึ้น<sup>6,9</sup> ปัจจุบันยังไม่มีค่าแน่นอน (Cut-point) ของระดับคะแนนที่จะใช้บอกความเสี่ยงของเลือดออกในสมอง การศึกษาที่ผ่านมามีการกำหนดค่าที่แตกต่างกัน สำหรับการศึกษานี้ใช้ระดับคะแนน NIHSS  $\geq 15$  เพราะการประเมินด้วย NIHSS จำแนกออกเป็น 4 ระดับ และระดับคะแนนมากกว่า 15 คะแนนขึ้นไปจะเป็นระดับที่ Severe Impairment และ Very Severe Impairment ขึ้นไป และการศึกษานี้พบว่ามีความสัมพันธ์กับภาวะเลือดออกในสมองภายหลังการให้ยาละลายลิ่มเลือดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งเหมือนกับการศึกษาของ Brett Cucchiara และคณะ<sup>9</sup>

จากรายงานการพยากรณ์โรคหลอดเลือดสมอง พบว่าอุบัติการณ์การเกิดในผู้สูงอายุโดยเฉพาะผู้ที่มีอายุ 65 ปีขึ้นไป มีอุบัติการณ์การเกิดโรคหลอดเลือดสมองเพิ่มขึ้นประมาณร้อยละ 10 ต่ออายุ 1 ปีที่เพิ่มขึ้น<sup>18</sup> เป็นผลมาจากโรคประจำตัวของผู้สูงอายุโดยเฉพาะโรคความดันโลหิตสูง โรคหัวใจและหลอดเลือด และโรคเบาหวาน<sup>18</sup> ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษานี้พบว่า โรคประจำตัวที่เป็นภาวะหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว (AF หรือ Current AF) มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะเลือดออกในสมองอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ หรือกล่าวได้ว่าผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว มีโอกาสเกิดภาวะเลือดออกในสมองได้ 10.35 เท่า เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะหัวใจห้องบนสั่นพลิ้วสอดคล้องกับการศึกษาของ ชลวิภา ศิริยุทวิพัฒนา และคณะ<sup>12</sup> และสอดคล้องกับการศึกษาของ พรภักดิ์ ธรรมสโรช และคณะ<sup>10</sup> ซึ่งพบว่าภาวะหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว เป็นปัจจัยสำคัญที่มีผลต่อภาวะดังกล่าวเช่นกัน

ภาวะน้ำตาลในเลือดสูงในผู้ป่วยหลอดเลือดอุดตันชนิดเฉียบพลัน พบว่ามีความเสี่ยงต่อเนื้อสมองได้รับอันตราย ซึ่งพบบ่อยร้อยละ 40 ตามหลังหลอดเลือดอุดตัน โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวาน<sup>19-22</sup> มีหลายการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา rt-PA และแรกรับมีระดับน้ำตาลสูง ทำให้ผลการรักษาไม่ดีและมีความเกี่ยวข้องกับเลือดออกในสมอง<sup>7-8,13</sup> ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษานี้พบว่าระดับน้ำตาลในเลือดแรกรับ  $\geq 126$  mg/dL มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะเลือดออกในสมองอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหรือกล่าวได้ว่าผู้ป่วยที่มีระดับน้ำตาลในเลือด  $\geq 126$  mg/dL มีโอกาสเกิดภาวะเลือดออกในสมองได้ 12.29 เท่า สอดคล้องกับการศึกษาของ Andrew Demchuk และคณะ<sup>7</sup> ที่พบว่าระดับน้ำตาลในเลือดที่เพิ่มขึ้นมีผลต่อการเกิดเลือดออกทางสมองอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

### สรุปผลการศึกษา

ปัจจัยสำคัญที่ทำให้เกิดเลือดออกในสมอง ตามหลังการให้ยาละลายลิ่มเลือด (rt-PA) ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันเฉียบพลัน พบว่าเกิดจากหลอดเลือดอุดตัน เป็นชนิดเส้นเลือดขนาดใหญ่และการควบคุมระดับความดันโลหิต ซึ่งมีผลต่อการเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้นตามมา และการศึกษานี้พบว่าภาวะหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว ค่าคะแนน NIHSS  $\geq 15$  และค่าระดับน้ำตาลในเลือดแรกรับ  $\geq 126$  mg/dL เป็นปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดเลือดออกในสมองหลังการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันเฉียบพลันและการควบคุมระดับความดันโลหิต โดยเฉพาะ 24 ชั่วโมงแรกหลังได้รับการรักษา ซึ่งมีผลต่อการเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้นตามมา และปัจจัยที่เกี่ยวข้องที่สามารถช่วยลดภาวะแทรกซ้อนที่สามารถทำได้ คือ การควบคุมระดับความดันโลหิต การลดความดันโลหิตให้ต่ำกว่าเกณฑ์ที่กำหนดและอย่างต่อเนื่องอาจมีประสิทธิผลการรักษาที่ดีกว่าเพื่อช่วยลดอุบัติการณ์การเกิดเลือดออกในสมองและการเสียชีวิตของผู้ป่วย

### ข้อเสนอแนะ

การศึกษาปัจจัยเสี่ยงต่อภาวะแทรกซ้อนเลือดออกในสมองก่อนหน้านี้นักแบ่งกลุ่มผู้ป่วยเป็นสองกลุ่มคือ no sICH กับ sICH แต่ในการศึกษานี้แบ่งผู้ป่วยตามความรุนแรงของภาวะแทรกซ้อนเป็น no ICH และ ICH การศึกษารังนี้พบว่า หลายๆปัจจัยที่พบจากการวิเคราะห์กลับไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ในอนาคตหากมีศึกษาแบบ Multi-center ก็น่าจะได้เห็นปัจจัยเสี่ยงอื่นๆชัดเจนขึ้น หรืออาจมีพัฒนาต่อไปเป็นเกณฑ์ทำนายทางคลินิก (Clinical prediction rule) เพื่อความสะดวกในการนำไปประยุกต์ใช้

### การนำผลวิจัยไปใช้

1. เมื่อทราบปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกในสมองหลังการให้ยาละลายลิ่มเลือดในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันในโรงพยาบาลยโสธรแล้ว สามารถนำผลการวิจัยไปใช้ประโยชน์ในการเฝ้าระวังผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันหลังการให้ยาละลายลิ่มเลือด เน้นเฝ้าระวังผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัว เช่น เบาหวาน ความดันโลหิตสูง ระดับไขมันในเลือดสูง และภาวะหัวใจห้องบนสั่นพลิ้วเป็นพิเศษเนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้พบปัจจัยเสี่ยงสูงที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกในสมองหลังการให้ยาละลายลิ่มเลือดและเฝ้าระวังภาวะแทรกซ้อนระหว่างการให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำอย่างใกล้ชิด ทำให้สามารถลดการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรง วางแผนป้องกันและลดอัตราการตายลงได้

2. นำผลการศึกษาที่ได้ไปใช้ในการพัฒนาระบบการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันเฉียบพลันในแผนกอายุรกรรม และเครือข่ายบริการสุขภาพทั่วทั้งจังหวัดยโสธรให้มีประสิทธิภาพยิ่งขึ้น นำข้อมูลจากการศึกษานี้ไปกำหนดแนวทางการดูแลผู้ป่วยกับญาติและการให้ความรู้ก่อนให้ยาละลายลิ่มเลือด และกำหนดแนวทางในการพัฒนาระบบการดูแลผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองให้มีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น เพื่อลดอัตราการตาย ลดอัตราพิการ ลดภาวะแทรกซ้อน ผู้ป่วยกลับมาามีคุณภาพชีวิตที่ดีหลังการรักษา

### กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณผู้อำนวยการโรงพยาบาลยโสธร แพทย์และพยาบาลแผนกอายุรกรรมและเจ้าหน้าที่ของโรงพยาบาลยโสธร ที่ให้การสนับสนุนการทำผลงานการศึกษานี้จนสำเร็จลุล่วงดี

### เอกสารอ้างอิง

1. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, Mensah GA, Connor M, Bennett DA, et al. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2014; 383(9913): 245-54. doi: 10.1016/s0140-6736(13)61953-4. PubMed PMID: 24449944.
2. กลุ่มยุทธศาสตร์ แผนและประเมินผล กองโรคไม่ติดต่อ. รายงานประจำปี 2565 กองโรคไม่ติดต่อ กรมควบคุมโรค. กรุงเทพฯ: อักษรกราฟิกแอนด์ดีไซน์; 2565.
3. สำนักงานพัฒนานโยบายสุขภาพระหว่างประเทศ แผนงานพัฒนาดัชนีภาระโรคแห่งประเทศไทย. การสูญเสียปีสุขภาวะ Disability-Adjusted Life Years: DALYs รายงานภาระโรคและการบาดเจ็บของประชากรไทย พ.ศ. 2562. นนทบุรี: แชนตีเพรส; 2566: 8-32.
4. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995; 333(24): 1581-7. doi: 10.1056/NEJM199512143332401. PubMed PMID: 7477192.



5. Larrue V, von Kummer RR, Müller A, Bluhmki E. Risk factors for severe hemorrhagic transformation in ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a secondary analysis of the European-Australasian Acute Stroke Study (ECASS II). *Stroke* 2001; 32(2): 438-41. doi: 10.1161/01.str.32.2.438. PubMed PMID: 11157179.
6. 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. doi: 10.1161/01.cir.0000012747.53592.6a. PubMed PMID: 11940547.
7. Demchuk AM, Morgenstern LB, Krieger DW, Linda Chi T, Hu W, Wein TH, et al. Serum glucose level and diabetes predict tissue plasminogen activator-related intracerebral hemorrhage in acute ischemic stroke. *Stroke* 1999; 30(1): 34-9. doi: 10.1161/01.str.30.1.34. PubMed PMID: 9880385.
8. Wahlgren N, Ahmed N, Eriksson N, Aichner F, Bluhmki E, Dávalos A, et al. Multivariable analysis of outcome predictors and adjustment of main outcome results to baseline data profile in randomized controlled trials: Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST). *Stroke* 2008; 39(12): 3316-22. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.510768. PubMed PMID: 18927461.
9. 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. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.554386. PubMed PMID: 19608993.
10. Dharmasaroja PA, Meungtaweepongsa 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. doi: 10.1016/j.jocn.2011.08.035. PubMed PMID: 22472785.
11. Suankool S, Lokeskrawee T. Factors affecting intracerebral hemorrhage following intravenous thrombolysis in patients with acute ischemic stroke. *Lampang Med J* July-December 2016; 37(2): 66-7.
12. Siriyutwattana Ch, Srisuwannanukorn S, Winitprichagul S. Incidence and associated factors of intracranial hemorrhage after intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in Vajira hospital. *Thai J of Neurology* April-June 2020; 36(2): 51-5.
13. Lansberg MG, Bluhmki E, Thijs VN. Efficacy and safety of tissue plasminogen activator 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke: a metaanalysis. *Stroke* 2009; 40(7): 2438-41. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.552547. PubMed PMID: 19478213.
14. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, 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(3): 870-947. doi: 10.1161/STR.0b013e318284056a. PubMed PMID: 23370205.

15. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet* 1998; 352(9136): 1245-51. doi: 10.1016/s0140-6736(98)08020-9. PubMed PMID: 9788453.
16. Kidwell CS, Saver JL, Carneado J, Sayre J, Starkman S, Duckwiler G, et al. Predictors of hemorrhagic transformation in patients receiving intra-arterial thrombolysis. *Stroke* 2002; 33(3): 717-24. doi: 10.1161/hs0302.104110. PubMed PMID: 11872894.
17. Larrue V, von Kummer R, del Zoppo G, Bluhmki E. Hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. Potential contributing factors in the European Cooperative Acute Stroke Study. *Stroke* 1997; 28(5): 957-60. doi: 10.1161/01.str.28.5.957. PubMed PMID: 9158632.
18. Clark WM, Wissman S, Albers GW, Jhamandas JH, Madden KP, Hamilton S. Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study: a randomized controlled trial. Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke. *JAMA* 1999; 282(21): 2019-26. doi: 10.1001/jama.282.21.2019. PubMed PMID: 10591384.
19. ภาณุวัฒน์ ปานเกตุ, จุรีพร คงประเสริฐ, นิตยา ภัทรกรรม, นงนุช ตันติธรรม, ศุภวรรณ มโนสุนทร, พัชรียา ยิ่งอินทร์. รายงานการพยากรณ์โรคหลอดเลือดสมอง [อินเทอร์เน็ต]. 2555 [เข้าถึงเมื่อ 10 สิงหาคม 2566]. เข้าถึงได้จาก: [www.interfetpthailand.net/.../report\\_2012\\_11\\_no01.pdf](http://www.interfetpthailand.net/.../report_2012_11_no01.pdf).
20. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke* 2001; 32(10): 2426-32. doi: 10.1161/hs1001.096194. PubMed PMID: 11588337.
21. Intracerebral hemorrhage after intravenous t-PA therapy for ischemic stroke. The NINDS t-PA Stroke Study Group. *Stroke* 1997; 28(11): 2109-18. doi: 10.1161/01.str.28.11.2109. PubMed PMID: 9368550.
22. Suwanwela NC, Phanthumchinda K, Suwanwela N, Tantivatana J, Janchai A. Thrombolytic treatment for acute ischemic stroke: a 2 year-experience at King Chulalongkorn Memorial Hospital. *J Med Assoc Thai* 2001; 84 Suppl 1: S428-36. PubMed PMID: 11529370.

