

นิพนธ์ต้นฉบับ

Original Articles

ปัจจัยที่มีผลต่อภาวะเลือดออกในสมองภายหลังการให้ยาละลายลิ่มเลือด
ทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันในโรงพยาบาลบุรีรัมย์
Risk Factors of Intracerebral Hemorrhage after Intravenous
Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke in Buri Ram Hospital

ลิสสา กองเงิน, พ.บ.*

Lisa Kongngern, M.D.*

*กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลบุรีรัมย์ ประเทศไทย 31000

*Department of medicine, Buri Ram Hospital, Buri Ram Province, Thailand, 31000

Corresponding author, Email address: Lisa_ploy@hotmail.com

Received: 17 Dec 2021. Revised: 14 Jan 2022. Accepted: 17 Mar 2022

บทคัดย่อ

- หลักการและเหตุผล** : โรคหลอดเลือดสมอง เป็นโรคทางระบบประสาทที่พบบ่อยเป็นสาเหตุการเสียชีวิตสูงเป็นอันดับ 2 ของประชากรที่อายุมากกว่า 60 ปี และนำไปสู่ภาวะทุพพลภาพ การให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบที่มาใน 3-4.5 ชั่วโมง ช่วยลดอัตราการตายและความพิการ อย่างไรก็ตามการให้ยาละลายลิ่มเลือดมีภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญคือเลือดออกในสมองซึ่งนำไปสู่การเสียชีวิตทั้งนี้การศึกษาในประเทศไทยยังมีไม่มากนัก ข้อมูลยังมีความแตกต่างกันในแต่ละการศึกษา
- วัตถุประสงค์** : เพื่อศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อภาวะเลือดออกในสมองภายหลังการให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลัน
- รูปแบบศึกษา** : การศึกษา Prognostic factor research รูปแบบ retrospective observational cohort design ที่กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลบุรีรัมย์ โดยทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือด ระหว่าง เดือน มกราคม พ.ศ.2559 ถึง เดือน ตุลาคม พ.ศ.2563
- วิธีการศึกษา** : ค้นหาข้อมูลผู้ป่วยเส้นเลือดสมองตีบที่ได้รับการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือด บันทึกข้อมูลพื้นฐาน ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ผลเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง เปรียบเทียบ 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ไม่มีเลือดออกในสมอง และกลุ่มที่มีเลือดออกในสมอง วิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการเกิดเลือดออกในสมองด้วยสถิติ multivariable logistic regression
- ผลการศึกษา** : จำนวนผู้ป่วย 655 ราย พบภาวะเลือดออกในสมองร้อยละ 15.4 (asymptomatic ICH ร้อยละ 7.3, symptomatic ICH ร้อยละ 8.1) อายุเฉลี่ย 64 ปี เพศชายร้อยละ 51.6 คะแนน NIHSS เฉลี่ย 11 ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกในสมองได้แก่ สาเหตุของโรคหลอดเลือดสมองชนิด Large artery atherosclerosis เสี่ยง 6.80 เท่า (95%CI 1.57-29.45, p=0.010), Cardioembolism เสี่ยง 12.40 เท่า (95%CI 2.83-54.40, p=0.001), Other etiologies เสี่ยง 18.86 เท่า (95%CI 2.24-159.03, p=0.007) และ CT brain พบ early infarction เสี่ยง 2.98 เท่า (95%CI 1.75-5.09, p<0.001) ส่วนอายุ โรคไขมันโลหิตสูง Systolic blood pressure คะแนน NIHSS ระดับเกล็ดเลือด ยังไม่พบว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ

- สรุป** : ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบที่เกิดจาก Large artery atherosclerosis, Cardioembolism, Other etiologies และ ผู้ป่วยที่ CT brain พบ early infarction ควร counseling ให้ผู้ป่วยทราบถึงความเสี่ยงของการเกิดเลือดออกในสมอง และยอมรับความเสี่ยงที่เกิดขึ้นในกรณีที่มีการให้ยาละลายลิ่มเลือด และต้องเฝ้าระวังเป็นพิเศษในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือด
- คำสำคัญ** : โรคหลอดเลือดสมองตีบ ปัจจัยเสี่ยง ภาวะเลือดออกในสมอง ยาละลายลิ่มเลือด

ABSTRACT

- Background** : Stroke is the most common neurological disease which is ranked as the second leading cause of death for people above 60 years and leads to disability. Intravenous recombinant tissue plasminogen activator (rtPA) treatment administered between 3-4.5 hours after the onset of symptoms significantly improved clinical outcomes. However, intravenous rtPA can cause a potential complication of intracerebral hemorrhage (ICH) leading to death or severe disability.
- Objective** : To study the risk factors of ICH after intravenous thrombolysis in acute stroke patients.
- Methods** : A prognostic factor research using retrospective observational cohort design was conducted at the Department of Medicine, Buri Ram Hospital. The study samples were ischemic stroke patients who received intravenous rtPA between January 2016 to October 2020. The data of acute stroke patients treated with intravenous rtPA was collected. The patients' characteristics, results of laboratory and brain computed tomography(CT) scan were compared between two groups: ICH and no ICH patients. The multivariable logistic regression was used to analyze the risk factors of ICH.
- Results** : Among 655 patients, 15.4% of patients had ICH (asymptomatic ICH 7.3% and symptomatic ICH 8.1%). The mean age was 64 years, 51.6% were male, and mean NIHSS score was 11. The risk factors of ICH included Large artery atherosclerosis (odds ratio, 6.80; 95%CI 1.57-29.45; p=0.010), Cardioembolism (odds ratio, 12.40; 95%CI 2.83-54.40; p=0.001), Other etiologies (odds ratio, 18.86; 95%CI 2.24-159.03; p=0.007), and early infarction in CT brain (odds ratio, 2.98; 95%CI 1.75-5.09; p<0.001). There was no statistically significant difference based on age, hyperlipidemia, systolic blood pressure, NIHSS score, and platelet count.
- Conclusion** : Patient counseling should be provided to the patients with acute stroke caused by the Large artery atherosclerosis, Cardioembolism, and Other etiologies including the patients with CT brain show early infarction in order to explain the risks of ICH following the treatment with intravenous rtPA. The close monitoring was recommended in these groups of patients.
- Keywords** : acute stroke, therapeutic thrombolysis, cerebral hemorrhage, risk factor.

หลักการและเหตุผล

โรคหลอดเลือดสมอง (Cerebrovascular disease, stroke) เป็นโรคทางระบบประสาทที่พบบ่อย และเป็นปัญหาทางสาธารณสุข มีรายงานพบว่าโรคหลอดเลือดสมองเป็นสาเหตุการเสียชีวิตสูงเป็นอันดับ 2 ของประชากรที่อายุมากกว่า 60 ปี และนำพาไปสู่ภาวะทุพพลภาพอันดับ 3 ของโลก⁽¹⁾ สถานการณ์ปัจจุบันจำนวนผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบในโรงพยาบาลบุรีรัมย์ ประมาณ 2,700-3,000 รายต่อปี และมีจำนวนสูงขึ้นในทุกๆ ปี อัตราการให้ยาละลายลิ่มเลือดร้อยละ 8 การให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ หรือ Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator (rtPA) ถือเป็นมาตรฐานการรักษาโรคหลอดเลือดสมองตีบที่มาใน 3-4.5 ชั่วโมง ซึ่งช่วยลดอัตราการตายและความพิการ ทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น อย่างไรก็ตามการให้ยาละลายลิ่มเลือดมีภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญคือเลือดออกในสมองซึ่งนำไปสู่การเสียชีวิต การศึกษาของต่างประเทศพบภาวะแทรกซ้อน เลือดออก ร่วมกับอาการทางระบบประสาทที่ทรุดลง (symptomatic intracranial hemorrhage, sICH) ร้อยละ 1.8-8.9⁽²⁻⁷⁾ ในประเทศไทยได้มีการศึกษาพบภาวะแทรกซ้อน เลือดออกร้อยละ 7.4-21.2 โดยแบ่งเป็น symptomatic ICH ร้อยละ 6.8-8.1 และ asymptomatic ICH (asICH) ร้อยละ 9.8-13.1⁽⁸⁻¹⁰⁾

การศึกษาในต่างประเทศรายงานปัจจัยเสี่ยงของการเกิดเลือดออกในสมองหลังได้รับยาละลายลิ่มเลือด ได้แก่ อายุมาก คะแนน NIHSS สูง ระดับน้ำตาลในเลือดสูง มีภาวะ Congestive heart failure โรค Atrial fibrillation ได้รับยากลุ่ม antiplatelet และมองเห็นรอยโรคจาก CT brain^(11,16,17) ในประเทศไทยเคยมีรายงานว่า โรค Atrial fibrillation⁽¹⁰⁾ ระยะเวลาตั้งแต่มีอาการจนถึงให้ยาเกิน 3 ชั่วโมง⁽¹⁸⁾ คะแนน NIHSS มากกว่า 10-20, systolic blood pressure มากกว่า 140 mmHg, เกล็ดเลือดน้อยกว่า 250,000 cel/mm³ มีการใช้ยา nifedipine⁽⁹⁾ และ baseline modified Rankin Scale สูง (mRS $\geq$ 4)⁽⁸⁾ เป็นปัจจัยเสี่ยง

การศึกษาในประเทศไทยยังมีไม่มากนัก ข้อมูลยังมีความแตกต่างกันในแต่ละการศึกษา ทั้งปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดเลือดออกในสมอง อุบัติการณ์การเกิดเลือดออกในสมองและยังไม่เคยมีการศึกษาในโรงพยาบาลบุรีรัมย์ การวิจัยนี้มีจุดประสงค์เพื่อศึกษาปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกในสมองของผู้ป่วยหลอดเลือดสมองตีบที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือด

วิธีการศึกษา

การวิจัยนี้เป็นการศึกษา Prognostic factor research รูปแบบ Retrospective cohort design ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันเฉียบพลันทุกรายที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดที่โรงพยาบาลบุรีรัมย์ ตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ.2559 ถึงเดือนตุลาคม พ.ศ.2563 โดยทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วยโรคเส้นเลือดสมองตีบทุกรายที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดภายใน 4.5 ชั่วโมง จากฐานข้อมูลแผนกอายุรกรรม โรงพยาบาลบุรีรัมย์ โดยการศึกษาได้ผ่านการรับรองจากคณะกรรมการวิจัย ในมนุษย์โรงพยาบาลบุรีรัมย์ เลขที่ บร 0032.102.1/ 18 ลงวันที่ 18 กุมภาพันธ์ พ.ศ.2564

เกณฑ์การคัดเลือกประชากรที่ศึกษา

เกณฑ์การคัดเข้าร่วมการวิจัยได้แก่ ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคเส้นเลือดสมองตีบและได้รับยาละลายลิ่มเลือด

เกณฑ์การคัดออกจากการวิจัยได้แก่ ผู้ป่วยที่มีข้อมูลไม่ครบถ้วน ไม่สามารถดูประวัติจากเวชระเบียนได้ ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองหลังจากได้ยา ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรค septic emboli และผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคอื่นในภายหลัง เช่น Brain tumor, CNS demyelinating disease, symptomatic hyponatremic, seizure with Todd's paralysis

ปัจจัยที่ศึกษา

อายุ เพศ น้ำหนัก โรคประจำตัว ความดันโลหิต เบาหวาน ไขมันในเลือดสูง โรค Atrial fibrillation ประวัติโรคเส้นเลือดสมองตีบ ประวัติการสูบบุหรี่ การได้รับยาต้านเกล็ดเลือดหรือยาละลายลิ่มเลือด ระดับน้ำตาลในเลือด ระดับเกล็ดเลือด ค่าการแข็งตัวของเลือด(INR) คะแนน NIHSS แรกรับ ระยะเวลาตั้งแต่ผู้ป่วยเกิดอาการจนได้รับยาละลายลิ่มเลือด เอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองก่อนและหลังได้รับยาละลายลิ่มเลือด ชนิดของโรคหลอดเลือดสมอง

ผลลัพธ์

การมีเลือดออกหลังให้ยาละลายลิ่มเลือด โดยพิจารณาจากผลเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองหลังได้รับยาละลายลิ่มเลือด 24 ชั่วโมง หรือเมื่อผู้ป่วยมีการเปลี่ยนแปลงที่สงสัยมีเลือดออกในสมองจนถึงผู้ป่วยกลับบ้าน

การคำนวณขนาดตัวอย่าง

การคำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่างศึกษาจากการทบทวนข้อมูลเวชระเบียนผู้ป่วย พบว่าในกลุ่มคนที่ได้รับยา rtPA สัดส่วน CT brain พบ early infarction ในกลุ่มมี ICH = ร้อยละ 50 ในกลุ่มไม่มี ICH = ร้อยละ 30 กำหนด alpha 0.05, two sided, power 80%, ratio 1:9 โดย two sample comparison of proportion ประมาณจำนวนผู้ป่วยได้ในกลุ่ม ICH=57 ราย และ No ICH = 569 ราย รวมประชากร =626 ราย

สถิติที่ใช้ในการศึกษา

สถิติที่ใช้วิเคราะห์ข้อมูลประกอบด้วยสถิติเชิงพรรณนา โดยใช้ค่าความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน สำหรับข้อมูลต่อเนื่องที่มีการกระจายแบบปกติ ใช้การแสดงค่ามัธยฐานและค่าพิสัยควอไทล์สำหรับที่มีการกระจายแบบไม่ปกติ สถิติสำหรับการเปรียบเทียบ ใช้สถิติ Exact probability test สำหรับ categorical variable และ t-test สำหรับ

ตัวแปรข้อมูลต่อเนื่องวิเคราะห์หาปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการเกิดเลือดออกในสมองหลังจากได้รับยาละลายลิ่มเลือด โดยใช้ univariable logistic regression และนำตัวแปรที่มีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p\text{-value}<0.05$ และปัจจัยที่มีหลักฐานว่าสัมพันธ์กับการเกิดเลือดออกในสมอง มาศึกษา multivariable logistic regression โดยตัดระดับนัยสำคัญที่ $p\text{-value}<0.05$ นำเสนอ odds ratio และ 95% confidence interval

คำจำกัดความ

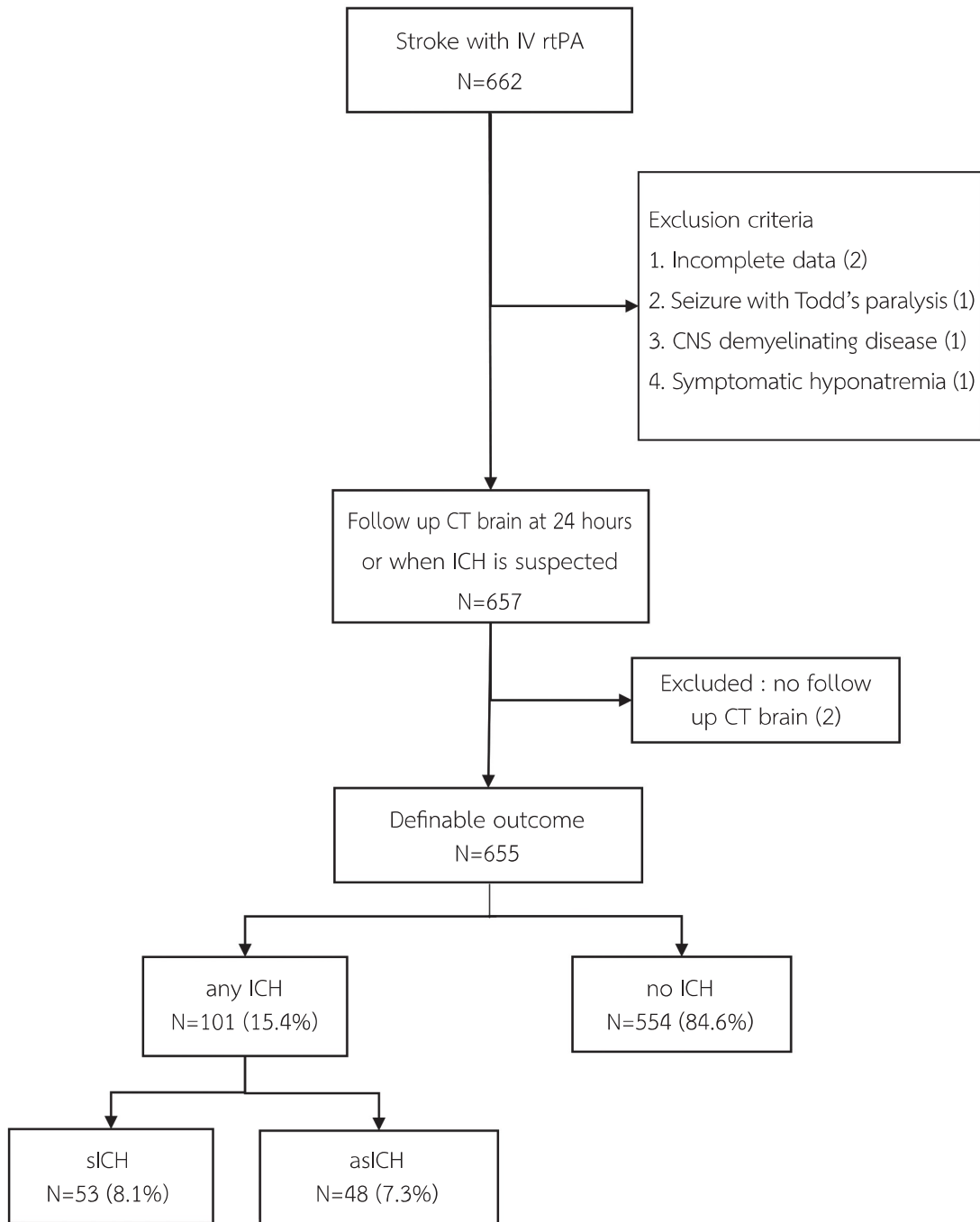
anyICH⁽³⁾ หมายถึง ภาวะเลือดออกในสมองที่เกิดขึ้นภายหลังให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ โดยอาจมีอาการหรือไม่ก็ได้

asICH⁽³⁾ หมายถึง ภาวะเลือดออกในสมองที่เกิดขึ้นภายหลังให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ โดยไม่มีอาการทางระบบประสาท

siICH⁽³⁾ หมายถึง ภาวะเลือดออกในสมองหลังให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ ร่วมกับมีอาการทางระบบประสาทที่ทรุดลง NIHSS สูงขึ้นตั้งแต่ 4 คะแนนขึ้นไป หรือภาวะเลือดออกในสมองที่นำไปสู่การเสียชีวิต

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบและอุดตัน มี 662 ราย คัดออก 7 ราย เนื่องจากไม่มีผลเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ซ้ำที่ 24 ชั่วโมง ไม่สามารถตามเวชระเบียนได้ และได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคอื่นหลังจากได้รับยาละลายลิ่มเลือด เหลือผู้ป่วยในการศึกษา 655 ราย พบเลือดออกในสมองหลังจากได้รับยาละลายลิ่มเลือด 101 ราย (ร้อยละ 15.4) แบ่งเป็น symptomatic ICH 53 ราย (ร้อยละ 8.1) และ asymptomatic ICH 48 ราย (ร้อยละ 7.3) (ภาพที่ 1)



ภาพที่ 1 Study flow

กลุ่มที่มีเลือดออกพบว่ามีอายุมากกว่า มีโรค ระดับเกล็ดเลือดต่ำกว่า เอกเรย์พบ early infarction ประจำตัว Atrial fibrillation มากกว่า สาเหตุจาก มากกว่า ข้อมูลพื้นฐานอื่นๆ ไม่แตกต่างกัน (ตารางที่ 1) Cardioembolism มากกว่า มีคะแนน NIHSS ที่สูงกว่า

ตารางที่ 1 Baseline characteristic

Characteristic	anyICH (n=101)	noICH (n=554)	p-value
Demographic			
Age (year) mean (±SD)	67.0(±13.4)	63.4(±12.8)	0.010
Male, n(%)	45(44.6%)	293(52.9%)	0.131
Medical history, n(%)			
Hypertension	49(48.5%)	249(44.9%)	0.516
Diabetic mellitus	34(33.7%)	150(27.1%)	0.186
Hyperlipidemia	27(26.7%)	206(37.2%)	0.054
Atrial fibrillation	52(51.5%)	131(23.7%)	<0.001
Prior stroke	7(6.9%)	66(11.9%)	0.170
Smoke	18(17.8%)	136(24.6%)	0.161
Aspirin	16(15.8%)	89(16.1%)	1.000
Clopidogrel	1(0.9%)	5(0.9%)	1.000
ASA and clopidogrel	0(0.0%)	7(1.3%)	0.603
Others antiplatelet	0(0.0%)	1(0.2%)	1.000
Warfarin	2(1.9%)	4(0.7%)	0.233
Stroke subtype, n(%)			
Large artery atherosclerosis	40(39.6%)	254(45.9%)	0.277
Cardioembolism	57(56.4%)	155(27.9%)	<0.001
Small vessel occlusion	2(1.9%)	137(24.7%)	<0.001
Other etiologies	2(1.9%)	8(1.4%)	0.657
NIHSS, median(IQR)	14(9,18%)	9(5,15%)	<0.001
SBP (mmHg), mean(±SD)	149.4(±21.8)	148.3(±21.5)	0.625
Capillary Blood sugar (mg/dl), mean(±SD)	160.9(±68.6)	151.6(±68.0)	0.029
INR, mean(±SD)	1.02(±0.09)	0.99(±0.10)	0.049
Platelet $\times 10^3$ cell/mm ³ , mean(±SD)	236.9(±80.8)	249.6(±90.7)	0.189
Early infarction in CT brain, n(%)	35(34.7%)	54(9.8%)	<0.001
Onset to treatment (min), mean(±SD)	178.0(±46.8)	177.6(±53.0)	0.951

เมื่อนำปัจจัยที่คาดว่าจะมีผลต่อการเกิดเลือดออกในสมองหลังจากได้รับยาละลายลิ่มเลือดมาวิเคราะห์ univariable logistic regression พบว่าปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดเลือดออกในสมอง คืออายุ 60 - 80 ปี เสี่ยง 1.83 เท่า (95%CI 1.11 - 3.03, p = 0.018) อายุ >80 ปี เสี่ยง 2.65 เท่า (95%CI 1.27-5.51, p = 0.009) โรค Atrial fibrillation เสี่ยง 3.43 เท่า (95%CI 2.21-5.3, p < 0.001) สาเหตุจาก Large artery atherosclerosis เสี่ยง 10.79 เท่า

(95%CI 2.57-45.31, p = 0.001), Cardioembolism เสี่ยง 25.19 เท่า (95%CI 6.04-105.12, p < 0.001), Other etiologies เสี่ยง 17.13 เท่า (95%CI 2.13-137.84, p = 0.008) คะแนน NIHSS 10 - 20 เสี่ยง 3.13 เท่า (95%CI 1.91-5.11, p < 0.001) NIHSS > 20 เสี่ยง 3.39 เท่า (95%CI 1.78-6.46, p < 0.001) และ CT brain พบ early infarction เสี่ยง 4.91 เท่า (95%CI 2.99-8.07, p < 0.001) (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 Risk of post rt-PA intracranial hemorrhage under a univariable analysis

Parameter	Post rtPA ICH		p-valve
	Odds ratio	95%CI	
Demographic			
Age (year)			
60-80	1.83	1.11,3.03	0.018
> 80	2.65	1.27,5.51	0.009
Male sex	0.72	0.47,1.09	0.124
Medical history			
Hypertension	1.15	0.75,1.76	0.508
Diabetic mellitus	1.37	0.87,2.15	0.177
Hyperlipidemia	0.62	0.38,0.99	0.045
Atrial fibrillation	3.43	2.21,5.30	<0.001
Prior stroke	0.55	0.25,1.24	0.149
Smoke	0.67	0.39,1.15	0.145
Aspirin	0.98	0.55,1.76	0.955
Clopidogrel	1.1	0.13,9.49	0.932
Warfarin	2.78	0.50,15.37	0.240
Stroke subtype			
Small vessel occlusion	1.0	Reference	
Large artery atherosclerosis	10.79	2.57,45.31	0.001
Cardioembolism	25.19	6.04,105.12	<0.001
Other etiologies	17.13	2.13,137.84	0.008
NIHSS			
10-20	3.13	1.91,5.11	<0.001
>20	3.39	1.78,6.46	<0.001
SBP (mmHg)			
≥140	0.96	0.59,1.56	0.876
Capillary Blood sugar (mg/dl)			
140-180	1.38	0.80,2.36	0.246
>180	1.67	1.01,2.79	0.048
INR			
> 1.2	1.16	0.39,3.49	0.790
Platelet x10 ³ cell/mm ³			
≥ 150	0.41	0.02,0.83	0.014
Early infarction in CT brain	4.91	2.99,8.07	<0.001
Onset to treatment			
181-270 min	0.81	0.53,1.24	0.339

และเมื่อนำตัวแปรที่มีนัยสำคัญทางสถิติและปัจจัยที่มีหลักฐานว่าสัมพันธ์กับการเกิดเลือดออกในสมองได้แก่ อายุ โรคไขมันโลหิตสูง สาเหตุของโรคหลอดเลือดสมอง คะแนน NIHSS Systolic blood pressure ระดับเกล็ดเลือดและ CT brain พบ early infarction มาวิเคราะห์ multivariable logistic regression พบว่า ปัจจัยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกในสมอง ได้แก่ สาเหตุของโรคหลอดเลือดสมอง

Large artery atherosclerosis เสี่ยง 6.80 เท่า (95%CI 1.57-29.45, $p=0.010$) Cardioembolism เสี่ยง 12.4 เท่า (95%CI 2.83-54.40, $p=0.001$) Others etiology เสี่ยง 18.86 เท่า (95%CI 2.24-159.03, $p=0.007$) เมื่อเทียบกับสาเหตุ Small vessel occlusion และ CT brain พบ Early infarction เสี่ยง 2.98 เท่า (95%CI 1.75-5.09, $p<0.001$) (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 Risk of post rt-PA intracranial hemorrhage under a multivariable analysis

Parameter	Post rtPA ICH		p-valve
	Odds ratio	95%CI	
Age (year)			
< 60	1.0	Reference	
60-80	1.40	0.80,2.45	0.236
> 80	1.73	0.78,3.86	0.181
Hyperlipidemia	0.84	0.50,1.41	0.515
Stroke subtype			
Small vessel occlusion	1.0	Reference	
Large artery atherosclerosis	6.80	1.57,29.45	0.010
Cardioembolism	12.40	2.83,54.40	0.001
Otheretiologies	18.86	2.24,159.03	0.007
NIHSS			
<10	1.0	Reference	
10-20	1.53	0.89,2.63	0.120
>20	1.36	0.67,2.77	0.394
SBP(mmHg)			
<140	1.0	Reference	
≥140	1.11	0.66,1.87	0.693
Platelet x10 ³ cell/mm ³			
<150	1.0	Reference	
≥150	0.71	0.33,1.54	0.387
Early infarction in CT	2.98	1.75,5.09	<0.001

เนื่องจากการมีโรค Atrial fibrillation และสาเหตุ Cardioembolism มีความสัมพันธ์ซึ่งกันและกัน

จึงพิจารณาเลือกเพียงสาเหตุ Cardioembolism มาวิเคราะห์ multivariable logistic regression

วิจารณ์

จากการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือด เกิดภาวะแทรกซ้อนเลือดออกในสมอง ร้อยละ 15.4 ซึ่งต่ำกว่าการศึกษาก่อนหน้านี้เล็กน้อย (ร้อยละ 16.7-21.1)^(9,10,12-13) เพศชาย การสูบบุหรี่ โรคประจำตัว Hypertension, Hyperlipidemia, Diabetic mellitus, previous stroke การใช้ยา Antithrombotic drugs พบว่าไม่ใช่ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดเลือดออกในสมอง สอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้^(9,10,13)

อายุของผู้ป่วยไม่ใช่ข้อห้ามในการให้ยาละลายลิ่มเลือด จากการศึกษานี้แบบ univariable analysis พบว่าอายุที่มากขึ้นมีความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกในสมอง แต่เมื่อวิเคราะห์ multivariable analysis พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยยะสำคัญ สอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้^(9-10,12-14) อย่างไรก็ตามพบว่า อายุที่มากขึ้นความเสี่ยงเลือดออกเพิ่มขึ้น อายุ ≥ 60 ปี พบความเสี่ยงเพิ่มขึ้น 1.4 เท่า อายุ ≥ 80 ปี เพิ่มความเสี่ยง 1.7 เท่า

โรคหลอดเลือดสมองแบ่งตามกลไกที่ทำให้เกิดสมองขาดเลือดได้หลายชนิด การศึกษาที่ผ่านมาพบว่า โรค Atrial fibrillation เป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดเลือดออกในสมอง^(10,13-14) แต่ไม่ได้กล่าวถึงชนิดของโรคหลอดเลือดสมอง มีเพียงการศึกษาของ Mingyong Liu พบว่าสาเหตุ Cardioembolism เป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดเลือดออกในสมอง⁽¹⁵⁾ ในการศึกษาพบว่า โรคหลอดเลือดชนิด Large artery atherosclerosis, Cardioembolism และ Other etiologies ซึ่งผู้ป่วยในการศึกษานี้ส่วนใหญ่เป็น Embolic stroke of undetermined source (ESUS) และไม่ทราบสาเหตุ มีความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกหลังจากได้รับยามากขึ้นตามลำดับ อย่างไรก็ตามในการศึกษานี้ผู้ป่วยในกลุ่ม Cardioembolism เป็น Atrial fibrillation ร้อยละ 86 อนุมานได้ว่า Atrial fibrillation น่าจะเป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดเลือดออกในสมองเช่นกัน

คะแนน NIHSS ซึ่งเป็นการตรวจสมองหลายด้าน ใช้ในการประเมินผู้ป่วยก่อนให้ยาละลายลิ่มเลือดและยังบ่งบอกถึงความรุนแรงของโรค สัมพันธ์กับรอยโรคสมองขาดเลือด ปัจจุบันยังไม่มีค่าที่แน่นอนที่จะบอก

ความเสี่ยงเลือดออกหลังรับยาละลายลิ่มเลือด การศึกษาก่อนหน้านี้มีการกำหนดค่าแตกต่างกันได้แก่ ≥ 10 ^(9,12) ≥ 15 ⁽¹³⁾ ≥ 20 ⁽¹⁵⁾ ในการศึกษาได้แบ่งคะแนนเป็น <10 , $10-20$ และ >20 จากการศึกษาแบบ univariable analysis พบว่ามีนัยสำคัญทางสถิติและมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นตามคะแนนที่สูงขึ้นแต่เมื่อศึกษา multivariable analysis พบว่าไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งต่างจากการศึกษาก่อนหน้านี้^(9,12-13,15)

ความดันโลหิตก่อนให้ยาละลายลิ่มเลือด พบว่าเป็นความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกในสมอง มีการศึกษาพบว่า Systolic blood pressure ≥ 140 mmHg เพิ่มความเสี่ยง 1.47 เท่า⁽⁹⁾ Systolic blood pressure ≥ 150 mmHg เพิ่มความเสี่ยง 2.09 เท่า⁽¹²⁾ แต่ในการศึกษานี้ยังไม่พบว่าความดันโลหิตเป็นความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกในสมอง

การศึกษา systemic review พบว่า การเห็นรอยโรคในสมองจากการเอกซเรย์ เพิ่มความเสี่ยง 2.39 เท่า และ ASPECTS scores ต่ำเพิ่มความเสี่ยงเลือดออกในสมอง⁽¹¹⁾ การศึกษา Maarten G. พบว่า ผู้ป่วยที่มี large baseline DWI lesion volume จะมีความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกในสมองสูงขึ้น⁽¹⁹⁾ การศึกษานี้พบว่า CT brain พบ early infarction เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกในสมอง 2.98 เท่า สอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้⁽⁷⁾ อย่างไรก็ตาม การพบ early infarction ใน CT brain ไม่ใช่ข้อห้ามของการให้ยาละลายลิ่มเลือด แต่ควรเฝ้าระวังเป็นพิเศษในผู้ป่วยกลุ่มนี้

การศึกษานี้มุ่งเน้นการหา risk factor ในกลุ่มที่เกิด ICH ทั้งมีอาการและไม่มีอาการ จึงเปรียบเทียบระหว่าง noICH และ anyICH ต่างจากการศึกษาส่วนใหญ่ซึ่งมักเปรียบเทียบกลุ่ม sICH กับกลุ่ม noICH โดยมี asICH รวมอยู่ด้วย จึงทำให้ผลการศึกษาดังกล่าวแตกต่างจากการศึกษาอื่น

ข้อจำกัด การศึกษานี้เป็นการศึกษาที่โรงพยาบาลบุรีรัมย์แห่งเดียว หากมีการศึกษา multicenter ข้อมูลน่าจะมีหลากหลายมากขึ้น ปัจจัยที่เคยศึกษาก่อนหน้านี้กลับไม่พบว่ามีนัยสำคัญ เช่น การใช้ยาต้านเกล็ดเลือดและยาละลายลิ่มเลือด หากมีการเพิ่มจำนวนผู้ป่วยน่าจะเห็นความแตกต่างที่ชัดเจนขึ้น

สรุป

สาเหตุของโรคหลอดเลือดสมองชนิด Large artery atherosclerosis, Cardioembolism, Other etiologies และ CT brain พบ early infarction เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกในสมอง ส่วนอายุ โรคไขมันโลหิตสูง Systolic blood pressure คะแนน NIHSS ระดับเกล็ดเลือด ยังไม่พบว่ามีความสำคัญทางสถิติ การให้ยาในผู้ป่วยที่มีลักษณะความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกในสมอง ควร counseling ให้ผู้ป่วยทราบถึง ความเสี่ยงของการเกิดเลือดออกในสมอง และยอมรับ ความเสี่ยงที่เกิดขึ้นในกรณีที่มีการให้ยาละลายลิ่มเลือด และต้องเฝ้าระวังการเป็นพิษในผู้ป่วยกลุ่มนี้ที่ได้รับ ยาละลายลิ่มเลือด

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ ศ.ดร.นพ.ชยันตร์ธร ปทุมานนท์ และอาจารย์พิชิตต์ ภิญโญ ที่ให้คำปรึกษาและ คำแนะนำในงานวิจัยนี้

เอกสารอ้างอิง

1. GBD 2019 Stroke Collaborators Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol* 2021;20(10): 795-20. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00252-0.
2. 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.
3. Larrue V, von Kummer R R, 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.
4. Suwanwela NC, Phanthumchinda K, Likitjaroen Y. Thrombolytic therapy in acute ischemic stroke in Asia: The first prospective evaluation. *Clin Neurol Neurosurg* 2006;108(6): 549-52. doi: 10.1016/j.clineuro.2005.09.008.
5. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute is chemic stroke. *N Engl J Med* 2008;359(13): 1317-29. doi: 10.1056/NEJMoa0804656.
6. 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.
7. Muengtawepong S, Prapa-Anantachai P, Dharmasaroja PA, Rukkul P, Yodvisitsak P. External validation of the SEDAN score: The real world practice of a single center. *Ann Indian Acad Neurol* 2015 ;18(2):181-6. doi: 10.4103/0972-2327.150592.
8. Phuttharak W, Sawanyawisuth K, Sangpetngam B, Tiamkao S, Kongbunkiat K, Chotmongkol V, et al. Risk factors for intracerebral hemorrhage after treatment with recombinant tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke. *Asian Biomed* 2015;9(3):397-400. DOI: <https://doi.org/10.5372/1905-7415.0903.409>

9. Lokeskrawee T, Muengtaweepongsa S, Patumanond J, Tiamkao S, Thamangraksat T, Phankhian P, et al. Prognostic Parameters for Symptomatic Intracranial Hemorrhage after Intravenous Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke in an Asian Population. *Curr Neurovasc Res* 2017;14(2):169-176. doi: 10.2174/1567202614666170327163905.
10. Siriyutwattana C, Srisuwannanukorn S, Winitprichagul S. Incidence and Associated Factors of Intracranial Hemorrhage after Intravenous Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke in Vajira Hospital. *วารสารประสาทวิทยาแห่งประเทศไทย* 2563;36(2):51-6.
11. 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. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.665331
12. สุจิตต์ สวนกุล, ธานีพร โลเกศกระวี. ปัจจัยที่มีผลต่อภาวะเลือดออกในสมอง ภายหลังการให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบ หรืออุดตันเฉียบพลัน. *ลำปางเวชสาร* 2559;37(2):67-7.
13. 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. doi: 10.1016/j.jocn.2011.08.035.
14. Lin X, Cao Y, Yan J, Zhang Z, Ye Z, Huang X, et al. Risk Factors for Early Intracerebral Hemorrhage after Intravenous Thrombolysis with Alteplase. *J Atheroscler Thromb* 2020;27(11):1176-82. doi: 10.5551/jat.49783.
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. doi: 10.1371/journal.pone.0184646.
16. Whiteley WN, Emberson J, Lees KR, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, et al. Risk of intracerebral haemorrhage with alteplase after acute ischaemic stroke: a secondary analysis of an individual patient data meta-analysis. *Lancet Neurol* 2016;15(9):925-33. doi: 10.1016/S1474-4422(16)30076-X
17. Mazya M, Egido JA, Ford GA, Lees KR, Mikulik R, Toni D, 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. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.644815.
18. วสันต์ ลิ่มสุริยกานต์, พิมพ์กานต์ หล่อวนิชย์. ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับภาวะเลือดออกในสมองในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดที่ได้รับ rtPA ในโรงพยาบาลพระนครศรีอยุธยา. *วารสารโรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติ* 2564;6(1):12-20.
19. Lansberg MG, Thijs VN, Bammer R, Kemp S, Wijman CA, Marks MP, et al. Risk factors of symptomatic intracerebral hemorrhage after tPA therapy for acute stroke. *Stroke* 2007;38(8):2275-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.106.480475.