ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดออกในสมองภายหลังการให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันเฉียบพลัน ในโรงพยาบาลกาญจนดิษฐ์ จังหวัดสุราษฎร์ธานี

วิทวัส ศิริยงค์ พบ.
วว.อายุรศาสตร์, อว.เวชศาสตร์ป้องกัน
แขนงสาธารณสุขศาสตร์ โรงพยาบาลสุราษฎร์ธานี

บทคัดย่อ

บทนำ: โรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันเฉียบพลัน ถือเป็นภาวะฉุกเฉินทางการแพทย์ การให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำภายใน 4.5 ชั่วโมง เป็นมาตรฐานสากลในการรักษาที่ช่วยลดภาวะทุพพลภาพและเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย ภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญหลังการให้ยาละลายลิ่มเลือด ได้แก่ ภาวะเลือดออกในสมอง การทราบปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกในสมองเพื่อนำไปสู่การติดตามการรักษาอย่างใกล้ชิดในหอผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองและการดูแลป้องกันการเกิดภาวะเลือดออกในสมองในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันเฉียบพลันจึงมีความสำคัญ ดังนั้นการศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์ในการหาปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดออกในสมองในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันเฉียบพลัน

วัตถุประสงค์: เพื่อหาปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดออกในสมองภายหลังการให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันเฉียบพลัน

วิธีการศึกษา: รูปแบบการศึกษาเป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง โดยเก็บข้อมูลผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันเฉียบพลันที่ได้รับการรักษาในหอผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองในโรงพยาบาลกาญจนดิษฐ์ ตั้งแต่เดือนกรกฎาคม 2562 ถึงเดือนมีนาคม 2565 ผู้วิจัยได้รวบรวมข้อมูลทางคลินิกและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการจากเวชระเบียนผู้ป่วยในที่ได้รับการวินิจฉัยหลักเป็นโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันเฉียบพลันตามรหัส International Classification of Diseases, Tenth Revision code (ICD-10) I60 ถึง I69 และทบทวนการแปลผลภาพคอมพิวเตอร์สมองที่ได้รับการตรวจครั้งแรกก่อนให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ วิเคราะห์หาปัจจัยที่สัมพันธ์กับภาวะเลือดออกในสมองในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันเฉียบพลันด้วยสถิติถดถอยพหุปัจจัย

ผลการศึกษา: ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันเฉียบพลัน 121 ราย พบภาวะเลือดออกในสมอง 18 ราย (14.9%) ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดออกในสมองอย่างมีนัยสำคัญ ได้แก่ ประวัติการรับประทานยา aspirin (adjusted Odds Ratio [aOR] 2.63, 95% confidence interval [CI] 0.25-26.87, $P < 0.001$) และภาพคอมพิวเตอร์สมองพบ hyperdense artery sign (aOR 9.94, 95% CI 2.63-37.55, $P = 0.001$)

สรุป: ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดออกในสมองภายหลังการให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันเฉียบพลันในโรงพยาบาลกาญจนดิษฐ์ ได้แก่ ประวัติการรับประทานยา aspirin และภาพคอมพิวเตอร์สมองพบ hyperdense artery sign

คำหัส: โรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันเฉียบพลัน, ภาวะเลือดออกในสมอง, ยาละลายลิ่มเลือด, ปัจจัย

รับบทความ: 22 กันยายน 2565
ปรับแก้บทความ: 17 เมษายน 2566
ตอบรับการตีพิมพ์: 24 เมษายน 2566

Factors associated with intracerebral hemorrhage after intravenous thrombolysis in Patients with acute ischemic stroke in Kanchanadit hospital, Suratthani Province

Wittawat Siriyong, M.D.
Dip. Thai Board of Internal Medicine,
Suratthani Hospital

Abstract

Introduction: Acute ischemic stroke is a medical emergency condition. Intravenous thrombolysis within 4.5 hours is a gold standard treatment for decrease disability and increase quality of life in patient. Intracerebral hemorrhage is important complication after intravenous thrombolysis. To explore risk of developing intracerebral hemorrhage for close monitoring in stroke unit and management to prevent intracerebral hemorrhage in patient with acute ischemic stroke. Thus, this study aimed to evaluate factors associated with intracerebral hemorrhage in patient with acute ischemic stroke.

Objective: To identify factors associated with intracerebral hemorrhage after intravenous thrombolysis in patient with acute ischemic stroke.

Methods: A retrospective cohort study of patients with acute ischemic stroke in stroke unit of Kanchanadit hospital was conducted between July 2019 and March 2022. All patients with principal diagnosis of acute ischemic stroke, codes (International Classification of Diseases, Tenth Revision code [ICD-10] I60 to I69 were included. We collected clinical and laboratory informations from inpatient medical records, reviewed first computerized tomography [CT] brain before intravenous thrombolysis, and compared those variables to evaluate factors associated with intracerebral hemorrhage using multivariable logistic regression analysis.

Results: A total of 121 patients who diagnosed with acute ischemic stroke, 18 (14.9%) had intracerebral hemorrhage. Factors significantly associated with intracerebral hemorrhage were history of aspirin therapy (adjusted Odds Ratio [aOR] 2.63, 95% confidence interval [CI] 0.25-26.87, $P < 0.001$) and CT brain found hyperdense artery sign (aOR 9.94, 95% CI 2.63-37.55, $P = 0.001$).

Conclusion: History of aspirin therapy and CT brain found hyperdense artery sign were significant factors associated with intracerebral hemorrhage in patient with acute ischemic stroke who received intravenous fibrinolytic therapy in Kanchanadit hospital.

Key words: Acute ischemic Stroke, Intracerebral hemorrhage, Thrombolysis, Factors

บทนำ

โรคหลอดเลือดสมอง (Cerebrovascular disease, stroke) คือ ภาวะที่สมองขาดออกซิเจนไปเลี้ยง เนื่องจากความผิดปกติของหลอดเลือดที่ไปเลี้ยงสมอง ส่งผลให้เนื้อเยื่อสมองถูกทำลาย เลือดไปเลี้ยงเซลล์สมองไม่ได้หรือไม่สะดวก โรคหลอดเลือดสมองเป็นโรคทางระบบประสาทที่มีความรุนแรง ทำให้เกิดอันตรายถึงชีวิตและเกิดภาวะแทรกซ้อนตามมาได้ง่าย โรคหลอดเลือดสมอง แบ่งเป็น 2 ชนิด ได้แก่ โรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตัน (Ischemic stroke) และโรคหลอดเลือดสมองแตก (Hemorrhagic stroke)

โรคหลอดเลือดสมองเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญของประเทศไทย กล่าวคือ นอกจากเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตประมาณร้อยละ 14.6 ของการเสียชีวิตทั้งหมดแล้ว ยังเป็นสาเหตุการเสียชีวิตที่สำคัญอันดับ 1 ทั้งในเพศชายและเพศหญิง และเป็นสาเหตุของการสูญเสียปีสุขภาวะ (Disability-Adjusted Life Years; DALYs) อันดับ 2 ทั้งในเพศชายและเพศหญิง [(1)] โรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันเฉียบพลัน ถือเป็นภาวะฉุกเฉินทางการแพทย์อย่างหนึ่ง ซึ่งมีอาการและอาการแสดงที่หลากหลาย มีอัตราการเสียชีวิตภายในหนึ่งเดือนแรกหลังเกิดโรคร้อยละ 2.5 ในผู้ป่วยที่เกิดสมองขาดเลือดขนาดเล็ก (lacunar infarct) และสูงถึงร้อยละ 78 ในผู้ป่วยที่มีรอยโรคสมองขาดเลือดขนาดใหญ่ และมีการกดเบียดเนื้อสมอง (space-occupying hemispheric infarction)[(2)] การรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันเฉียบพลัน (Acute ischemic stroke) ด้วยยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ (intravenous thrombolysis) ในผู้ป่วยที่มีอาการภายใน 4.5 ชั่วโมง เป็นมาตรฐานสากลในการรักษา[(3)] สามารถลดภาวะทุพพลภาพและเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันเฉียบพลัน พบว่าภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญของยาละลายลิ่มเลือด ได้แก่ การเกิดภาวะเลือดออกในสมอง (Intracerebral hemorrhage) หลังการได้รับยา แม้จะมีการพิจารณาถึงข้อห้ามในการใช้ยาละลายลิ่มเลือดก่อนการให้ยาในผู้ป่วยทุกครั้งแล้วก็ตาม โรงพยาบาลกาญจนดิษฐ์เป็นโรงพยาบาลชุมชนในจังหวัดสุราษฎร์ธานี ได้เริ่มดำเนินการจัดตั้งหอผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง (stroke unit) โดยเริ่มเปิดดำเนินการตั้งแต่ 1 กรกฎาคม พ.ศ. 2562 พบผู้ป่วยบางรายมีภาวะเลือดออกในสมอง หลังได้รับยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ ซึ่งจากผลการศึกษาหลายการศึกษาในประเทศและต่างประเทศ พบว่าปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกในสมอง ได้แก่ ผู้ป่วยที่อายุมาก[(4-5)], ภาวะหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว[(6-8)], ระดับความรุนแรงของโรคหลอดเลือดสมอง (NIHSS : National Institute of Health Stroke Scale) ที่สูง [(8-14)], ระดับน้ำตาลในเลือดสูง[(8,13)], ประวัติการรับประทานยา aspirin[(9,14)], ประวัติการสูบบุหรี่[(15)], Modified Rankin Scale ที่แย่ลง[(16)] เป็นต้น อย่างไรก็ตามในประเทศไทยยังมีการศึกษาในลักษณะข้างต้นไม่มาก ดังนั้นการศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อหาปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกในสมองในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันเฉียบพลันที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ เพื่อนำไปสู่การเฝ้าระวังและติดตามการรักษาอย่างใกล้ชิดต่อไป

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

เพื่อหาปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดออกในสมองภายหลังการให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันเฉียบพลัน

วัสดุและวิธีการ

1. สถานศึกษา

โรงพยาบาลกาญจนดิษฐ์ ซึ่งเป็นโรงพยาบาลชุมชนขนาด 120 เตียง มีหอผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง จำนวน 6 เตียง สำหรับการดูแลผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันเฉียบพลันที่ให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ

2. รูปแบบการศึกษาและกลุ่มประชากรที่ศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง (Retrospective cohort study) โดยรวบรวมข้อมูลจากกลุ่มผู้ป่วยใน (In-patients) ที่ได้รับการวินิจฉัยโรคหลัก (Principal diagnosis) เป็นโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตัน ตามรหัส International Classification of Diseases, Tenth Revision code (ICD-10) I60 ถึง I69 และมีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป ของโรงพยาบาลกาญจนดิษฐ์ ตั้งแต่เดือนกรกฎาคม พ.ศ.2562 ถึงเดือนมีนาคม พ.ศ.2565 เป็นระยะเวลา 33 เดือน เกณฑ์คัดออกจากการศึกษา ได้แก่ ไม่ได้รับการเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองซ้ำที่ 24 ชั่วโมงหลังการรักษา, ได้รับยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำไม่ครบขนาดที่กำหนดไว้ล่วงหน้า เนื่องจากสาเหตุบางอย่าง เช่น เกิดภาวะแทรกซ้อนระหว่างการให้ยา

3. วิธีการเก็บข้อมูล

ผู้วิจัยได้รวบรวมข้อมูลทางคลินิก ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการจากเวชระเบียนผู้ป่วยใน และทบทวนการแปลผลภาพคอมพิวเตอร์สมองที่ได้รับการตรวจเป็นครั้งแรกก่อนการให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ โดยข้อมูลที่ศึกษาประกอบด้วย

1) ข้อมูลพื้นฐานทั่วไป เช่น อายุ, เพศ, โรคประจำตัว

2) ข้อมูลสำคัญที่อาจใช้ทำนายโอกาสเกิดภาวะเลือดออกในสมองจากการทบทวนวรรณกรรมจากงานวิจัยต่างๆ ได้แก่ สัญญาณชีพ, คะแนน NIHSS, การตรวจทางห้องปฏิบัติการ และภาพคอมพิวเตอร์สมอง

สำหรับการให้คะแนน NIHSS โดยแพทย์โรงพยาบาลกาญจนดิษฐ์ที่ห้องฉุกเฉินคนแรก และเวลาที่ประเมินคะแนน NIHSS ขณะที่ผู้ป่วยมาถึงห้องฉุกเฉินโรงพยาบาลกาญจนดิษฐ์ สำหรับภาพคอมพิวเตอร์สมองที่พบภาวะเลือดออกในสมอง รังสีแพทย์โรงพยาบาลกาญจนดิษฐ์เป็นผู้อ่านผล

4. การวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติที่ใช้

เพื่อวิเคราะห์ลักษณะของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันเฉียบพลันโดยเปรียบเทียบระหว่างผู้ที่มีและไม่มีภาวะเลือดออกในสมองหลังได้รับยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ ใช้สถิติเชิงพรรณนาดังนี้ ตัวแปรแบบลักษณะได้นำเสนอเป็นเปอร์เซ็นต์และเปรียบเทียบโดย Fisher's exact test สำหรับตัวแปรแบบต่อเนื่องที่มีการแจกแจงแบบปกติได้นำเสนอเป็นค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานและเปรียบเทียบโดยใช้ Two-sample t-test ตัวแปรต่อเนื่องที่มีการแจกแจงไม่ปกติได้นำเสนอเป็นช่วงควอไทล์ และเปรียบเทียบโดยใช้ Wilcoxon Rank Sum (Mann-Whitney) การคำนวณหาสัดส่วนทั้งหมด (ร้อยละ) และ p-value วิเคราะห์เฉพาะข้อมูลที่ไม่สูญหาย (non-missing data)

การวิเคราะห์หาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดออกในสมอง ใช้การวิเคราะห์แบบถดถอยโลจิสติก (Logistic regression analysis) นำเสนอด้วย Odds Ratio (OR) และ 95% confidence interval (CI) ลักษณะเสี่ยงที่มีค่า p-value < 0.1 จากการวิเคราะห์ univariable ปัจจัยที่มีผลต่อภาวะเลือดออกในสมองจากผลงานวิจัยอื่นจะถูกนำมาวิเคราะห์แบบถดถอยพหุปัจจัย (multivariable logistic regression) โดยกำหนดค่านัยสำคัญทางสถิติที่ p-value < 0.05

คำนิยาม

ภาวะเลือดออกในสมอง หมายถึง ภาวะเลือดออกในสมองที่เกิดขึ้นภายหลังให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ โดยมีอาการหรือไม่มีอาการก็ได้

Hyperdense artery sign หมายถึง มองเห็นรอยโรคเส้นเลือดสมองตีบจากภาพคอมพิวเตอร์สมอง โดยรังสีแพทย์เป็นผู้อ่านผลทุกรายก่อนได้รับยาละลายลิ่มเลือด

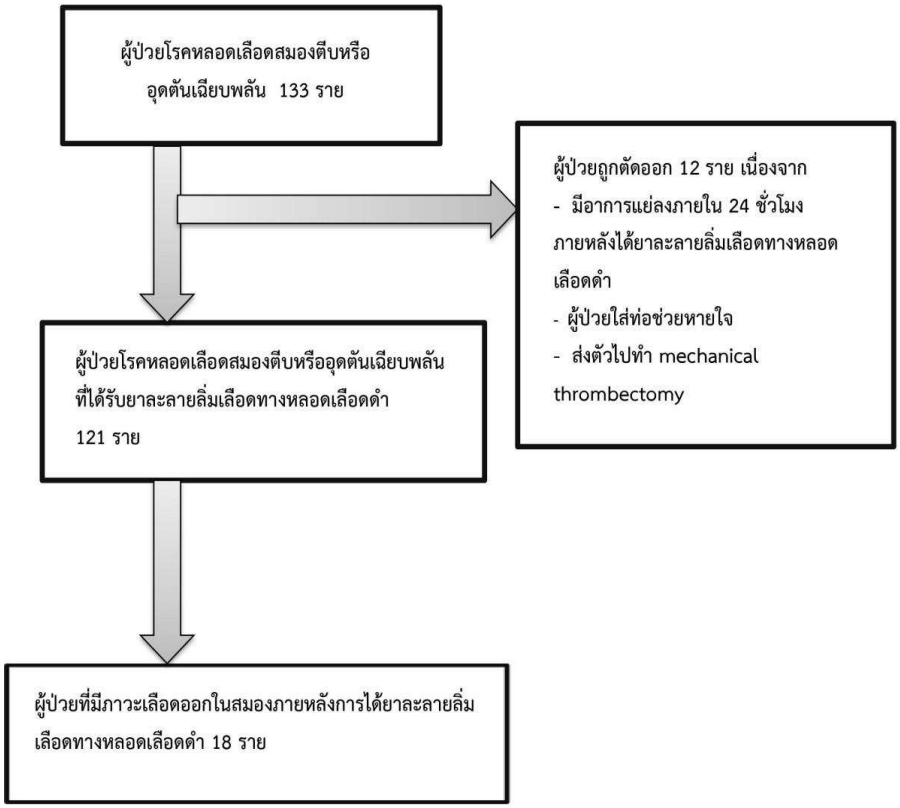
การพิทักษ์สิทธิ์และจริยธรรมการวิจัย

วิจัยได้ผ่านการพิจารณาเห็นชอบโดยสอดคล้องกับคำประกาศเฮลซิงกิ จากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมวิจัยในมนุษย์ สำนักงานสาธารณสุขจังหวัดสุราษฎร์ธานี เอกสารรับรองเลขที่ STPHO2020-019

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันเฉียบพลันเป็นผู้ป่วยในทั้งหมด 133 ราย ในระยะเวลา 1 ปี 9 เดือน ถูกตัดออก 12 ราย เนื่องจากเป็นผู้ป่วยที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำแล้วอาการแย่ลงภายใน 24 ชั่วโมง ผู้ป่วยบางรายต้องใส่ท่อช่วยหายใจและส่งตัวไปรักษาต่อโรงพยาบาลสุราษฎร์ธานี 10 ราย ส่งไปทำ mechanical thrombectomy โรงพยาบาลตรัง 2 ราย เหลือผู้ป่วยเข้าสู่การศึกษาทั้งหมด 121 ราย ค่ามัธยฐานอายุ (IQR) 67 ปี (53-75), เป็นเพศชายร้อยละ 55.6, จำนวนวันนอนโรงพยาบาลเฉลี่ย 3.72 ± 2.26 วัน, เสียชีวิตร้อยละ 4.13 พบภาวะเลือดออกในสมอง 18 ราย จากผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันเฉียบพลันทั้งหมด 121 ราย คิดเป็นความชุกร้อยละ 14.9

แผนภูมิที่ 1 แสดงการคัดเลือกประชากร



ผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกในสมองมีลักษณะดังต่อไปนี้ แตกต่างจากผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะเลือดออกในสมอง ได้แก่ มีโรคประจำตัวเป็นความดันโลหิตสูงใกล้เคียงกัน (55.6% vs. 57.3%, *P* = 0.891), ชีพจร (81 vs. 80 ครั้งต่อนาที, *P* = 0.831), ความดันโลหิตซิสโตลิก (165 vs. 160 มิลลิเมตรปรอท, *P* = 0.150), ความดันโลหิตไดแอสโตลิก (95 vs. 90 มิลลิเมตรปรอท, *P* = 0.264), NIHSS (13.1 vs. 10.5 คะแนน, *P* = 0.094) ซึ่งไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ พบการได้รับยา nicardipine ระหว่างให้ยาละลายลิ่มเลือดมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (*P* = 0.033) (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันเฉียบพลันที่มีภาวะเลือดออกในสมองและไม่มีภาวะเลือดออกในสมองหลังการให้ยาละลายลิ่มเลือด จำนวน 121 ราย

ลักษณะ	มีภาวะเลือดออกในสมอง จำนวน (ร้อยละ)	ไม่มีภาวะเลือดออกในสมอง จำนวน (ร้อยละ)	p-value*
ทั้งหมด	18 (14.9)	103 (85.1)	
เพศชาย	10 (55.6)	58 (56.3)	0.952
อายุ, มัธยฐาน (IQR), ปี	67 (53-75)	67 (55-78)	0.503
ดัชนีมวลกาย, มัธยฐาน (IQR), กก./ม^2	21.9 (20.3-24.2)	22.4 (19.9-25.5)	0.346
โรคประจำตัว			
ความดันโลหิตสูง	10 (55.6)	59 (57.3)	0.891
เบาหวาน	1 (5.6)	27 (26.2)	0.070
ไขมันในเลือดสูง	3 (16.7)	37 (35.9)	0.173
เคยเป็นโรคหลอดเลือดสมอง	3 (16.7)	23 (22.3)	0.761
หัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั่นพลิ้ว	1 (5.6)	6 (5.8)	1.000
หัวใจวาย	0 (0.0)	6 (5.8)	0.590
โรคไตเรื้อรัง	1 (5.6)	6 (5.8)	1.000
โรคหัวใจขาดเลือด	0 (0.0)	4 (3.9)	1.000
ความดันโลหิตสูง เบาหวาน และไขมันในเลือดสูง	0 (0.0)	12 (11.7)	0.210
สูบบุหรี่			
ไม่สูบ	9 (50.0)	54 (52.4)	0.332
ยังสูบอยู่	4 (22.2)	15 (14.6)	
เคยสูบ เลิกสูบแล้ว	5 (27.8)	34 (33.0)	
ดื่มแอลกอฮอล์			
ไม่ดื่ม	11 (61.1)	65 (63.1)	0.342

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันเฉียบพลันที่มีภาวะเลือดออกในสมองและไม่มีภาวะเลือดออกในสมองหลังการให้ยาละลายลิ่มเลือด จำนวน 121 ราย (ต่อ)

ลักษณะ	มีภาวะเลือดออกในสมอง จำนวน (ร้อยละ)	ไม่มีภาวะเลือดออกในสมอง จำนวน (ร้อยละ)	p-value*
ยังดื่มอยู่	2 (11.1)	16 (15.5)	
เคยดื่ม เลิกดื่มแล้ว	5 (27.8)	22 (21.3)	
ยาที่รับประทาน			
Aspirin	5 (27.8)	29 (28.2)	0.974
Clopidogrel	1 (5.6)	0 (0.0)	0.149
Aspirin+Clopidogrel	1 (5.6)	0 (0.0)	0.149
Warfarin	0 (0.0)	1 (0.9)	1.000
ได้รับยา nicardipine ระหว่างให้ rt-PA			
ได้รับ	9 (50.0)	26 (25.2)	0.033
ไม่ได้รับ	9 (50.0)	77 (74.8)	
สัญญาณชีพ			
ชีพจร,มัธยฐาน (IQR), ครั้งต่อนาที	81 (68-102)	80 (70-94)	0.831
ความดันโลหิตซิสโตลิก, มัธยฐาน (IQR), มม.ปรอท	165 (150-180)	160 (140-190)	0.150
ความดันโลหิตไดแอสโตลิก, มัธยฐาน (IQR), มม.ปรอท	95 (80-100)	90 (80-100)	0.264
NIHSS mean±SD	13.1 ± 1.4	10.5 ± 0.6	0.094

*นัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ p-value < 0.05

คำย่อ IQR = interquartile range; rt-PA = recombinant tissue plasminogen activator; NIHSS = National Institute of Health Stroke Scale

หมายเหตุ สัญญาณชีพ เป็นข้อมูลแรกรับขณะรักษาตัวในโรงพยาบาลกาญจนดิษฐ์

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันเฉียบพลันที่มีและไม่มีภาวะเลือดออกในสมอง ได้แก่ hematocrit, capillary blood glucose, prothrombin time, INR level ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สำหรับการทบทวนภาพคอมพิวเตอร์สมองของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันเฉียบพลันที่มีภาวะเลือดออกในสมองพบมีความแตกต่างกันโดยพบลักษณะ hyperdense artery sign มากกว่า (50.0% vs. 5.8%, $P < 0.001$) ซึ่งมีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดออกในสมองในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันเฉียบพลันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการและภาพคอมพิวเตอร์สมองของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันเฉียบพลัน จำนวน 121 ราย

ผลตรวจ	มีภาวะเลือดออกในสมองจำนวน (ร้อยละ)	ไม่มีภาวะเลือดออกในสมอง จำนวน (ร้อยละ)	p-value
ทั้งหมด	18 (14.9)	103 (85.1)	
ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ			
Hematocrit,%	39.3 (34.7-43.0)	40.2 (36.9-44.0)	0.560
Platelet count,เซลล์/ไมโครลิตร	250000 (20400-279000)	251912 (199000-293000)	1.000
Capillary blood glucose, มิลลิกรัม/เดซิลิตร	123.7 (98.0-131.0)	151.1 (96.0-154.0)	0.657
Prothrombin time,วินาที	14.2 (12.9-14.3)	13.9 (12.1-14.6)	1.000
INR level	1.17 (1.04-1.19)	1.12 (0.98-1.22)	0.395
Creatinine,มิลลิกรัม/เดซิลิตร	1.12 (0.68-1.15)	0.96 (0.71-1.06)	1.000
ตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจพบหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั่นพลิ้ว	3 (16.7)	17 (16.5)	1.000
ภาพคอมพิวเตอร์สมองพบ			
Hyperdense artery sign	9 (50.0)	6 (5.8)	< 0.001

*นัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ p-value < 0.05

คำย่อ IQR = interquartile range; INR = International Normalized Ratio

หมายเหตุ ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการและภาพคอมพิวเตอร์สมองของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันเฉียบพลันเป็นข้อมูลแรกรับขณะรักษาตัวในโรงพยาบาลกาญจนดิษฐ์

การวิเคราะห์หาปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกในสมอง พบว่าปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดออกในสมองภายหลังการให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ ประวัติการรับประทานยา aspirin (aOR 2.63, 95% CI 0.25-26.87, $P < 0.001$) และภาพคอมพิวเตอร์สมองพบ hyperdense artery sign (aOR 9.94, 95% CI 2.63-37.55, $P = 0.001$) (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดออกในสมองหลังการให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันเฉียบพลันในโรงพยาบาลกาญจนดิษฐ์

ปัจจัย	Univariable analysis		Multivariable analysis	
	OR (95% CI)	p-value	aOR (95% CI)	p-value
เพศ				
หญิง	1		1	
ชาย	1.25 (0.49-3.17)	0.638	1.18 (0.29-4.84)	0.815
อายุ,ปี				
< 60 ปี	1		1	
≥ 60 ปี	1.45 (0.48-4.41)	0.505	1.70 (0.52-5.57)	0.376
ความดันโลหิตสูง				
ไม่มี	1		1	
มี	1.25 (0.49-3.17)	0.638	1.69 (0.53-5.44)	0.376
เบาหวาน				
ไม่มี	1		1	
มี	0.16 (0.02-1.30)	0.080	0.17 (0.02-1.56)	0.117
ไขมันในเลือดสูง				
ไม่มี	1		1	
มี	0.36 (0.10-1.31)	0.121	0.32 (0.07-1.47)	0.147
Atrial fibrillation				
ไม่มี	1		1	
มี	0.06 (0.01-0.44)	0.006	0.93 (0.09-9.35)	0.949
Prior stroke				
ไม่มี	1		1	
มี	0.20 (0.06-0.69)	0.011	0.81 (0.18-3.60)	0.785
สูบบุหรี่				
ไม่มี	1		1	
มี	0.90 (0.51-1.59)	0.713	0.74 (0.32-1.71)	0.475

ตารางที่ 3 ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดออกในสมองหลังการให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันเฉียบพลันในโรงพยาบาลกาญจนดิษฐ์ (ต่อ)

ปัจจัย	Univariable analysis		Multivariable analysis	
	OR (95% CI)	p-value	aOR (95% CI)	p-value
ประวัติการรับประทานยา				
Aspirin	1.22 (0.84-1.68)	0.023	2.63 (0.25-26.87)	< 0.001
Clopidogrel	0.06 (0.01-0.44)	0.006	1	
Warfarin	1		1	
ความดันโลหิตซิสโตลิกก่อนให้ยาละลายลิ่มเลือด				
< 150 มม.ปรอท	1		1	
≥ 150 มม.ปรอท	3.44 (0.75-15.89)	0.11	10.38 (0.97-111.24)	0.053
NIHSS				
< 15	1		1	
≥ 15	1.48 (0.50-4.34)	0.475	1.62 (0.40-6.70)	0.501
INR				
< 1.0	1		1	
≥ 1.0	1.95 (0.53-7.27)	0.315	4.41 (0.75-26.15)	0.102
เกล็ดเลือด				
> 200,000 เซลล์/ไมโครลิตร	1		1	
≤ 200,000 เซลล์/ไมโครลิตร	0.15(0.05-0.42)	< 0.001	0.73 (0.15-3.45)	0.687
ตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจพบหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั่นพลิ้ว				
ไม่มี	1		1	
มี	0.95 (0.11-8.40)	0.964	0.92 (0.16-5.16)	0.926

ตารางที่ 3 ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดออกในสมองหลังการให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันเฉียบพลันในโรงพยาบาลกาญจนดิษฐ์ (ต่อ)

ปัจจัย	Univariable analysis		Multivariable analysis	
	OR (95% CI)	p-value	aOR (95% CI)	p-value
ภาพคอมพิวเตอร์สมองพบ hyperdense artery sign				
ไม่มี	1		1	
มี	16.16 (4.69-55.78)	< 0.001	9.94 (2.63-37.55)	0.001
ได้รับ nicardipine ก่อนให้ยาละลายลิ่มเลือด				
ไม่มี	1		1	
มี	2.96 (1.06-8.26)	0.038	2.08 (0.62-7.01)	0.236

*นัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ p-value < 0.05

คำย่อ * OR = Odds Ratio; aOR = adjusted Odds Ratio;

95% CI = 95% confidence interval;

NIHSS = National Institute of Health Stroke Scale; INR = International Normalized Ratio

วิจารณ์

การศึกษานี้พบความชุกของภาวะเลือดออกในสมองในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันเฉียบพลันร้อยละ 14.9 ซึ่งมากกว่าการศึกษาของประเทศไทยในปี พ.ศ.2544-2547 ที่พบร้อยละ 11.8[17] อัตราการเสียชีวิตในการศึกษานี้ พบร้อยละ 4.13 ซึ่งสูงกว่าข้อมูลโรงพยาบาลราชบุรี[11] ที่พบอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 3.6 อาจเนื่องมาจากผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันเฉียบพลันในโรงพยาบาลกาญจนดิษฐ์ได้รับการดูแลโดยแพทย์เวชปฏิบัติทั่วไปและอายุรแพทย์ทั่วไป ขณะที่โรงพยาบาลราชบุรีได้รับการดูแลโดยอายุรแพทย์ประสาทวิทยาที่มีความเชี่ยวชาญมากกว่า[11]

ในการศึกษานี้พบว่าปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดออกในสมองภายหลังการให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันเฉียบพลันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ ประวัติการรับประทานยา aspirin ซึ่งคล้ายกับการศึกษาก่อนหน้านี้ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันเฉียบพลันมีประวัติการรับประทานยา aspirin สัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดออกในสมองทั้งของ David Tanne และคณะ[9] และพิมพ์กานต์ หล่อวณิชย์, วสันต์ ลิ่มสุริยกานต์[14] โดยสามารถอธิบายได้จากยา aspirin ออกฤทธิ์ยับยั้งการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด (platelet aggregation) โดยออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ Cyclooxygenase (COX-1) ในแง่การรับประทาน aspirin ระยะยาว พบว่า aspirin สามารถเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดสมองแตก (Relative risk 1.9, 95% CI 1.06-3.44)[18] การศึกษานี้พบว่าภาพคอมพิวเตอร์

สมองพบ hyperdense artery sign (หรือเรียกอีกชื่อหนึ่งว่า hyperdense middle cerebral artery sign) เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกในสมองในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันเฉียบพลันที่ให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาในต่างประเทศ[19-22] ซึ่งอธิบายได้จากภาพคอมพิวเตอร์สมอง (Non-contrast-enhance-computed tomography:NECT) ถ้าพบลักษณะ hyperdense middle cerebral artery (MCA) sign[23] ซึ่งจะเห็นเป็นลักษณะ increased density ในหลอดเลือด MCA ส่วนต้น ช่วยบ่งถึง thrombose MCA โดยเฉพาะถ้าตรวจพบในผู้ป่วยที่มีอาการเข้าได้กับ acute MCA infarct/ischemia ด้านเดียวกับรอยโรคความผิดปกติดังกล่าวมีความจำเพาะ (specificity) สูง แต่ความไว (sensitivity) ไม่สูงนัก เนื่องจากพบได้ใน 1/3-1/2 ของผู้ป่วยที่มีหลอดเลือด thrombosed MCA นอกจากนี้พบว่าการให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันเฉียบพลันที่ตรวจพบ early infarct ขนาดใหญ่หรือมีลักษณะ mass effect จะเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกในสมองหลังจากการให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำถึง 8 เท่า[24] ดังนั้นในกรณีที่พบ early infarct ที่มีขนาดใหญ่มากกว่า 1/3 ของ cerebral hemisphere จึงเป็นข้อห้ามในการให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ

ในการศึกษานี้พบว่าระดับคะแนน NIHSS ที่สูง ไม่ได้มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดออกในสมอง ในขณะที่การศึกษาส่วนใหญ่[8-14] พบว่าระดับคะแนน NIHSS ที่สูงมีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดออกในสมองอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สาเหตุเนื่องจากผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันเฉียบพลันในโรงพยาบาลกาญจนดิษฐ์ที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำทั้งที่มีภาวะเลือดออกในสมองและไม่มีภาวะเลือดออกในสมองมีคะแนน NIHSS น้อยกว่า 15 และแพทย์โรงพยาบาลกาญจนดิษฐ์ซึ่งเป็นผู้ดูแลผู้ป่วยไม่กล้าเสี่ยงที่จะให้ยาละลายลิ่มเลือดในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันเฉียบพลันที่ระดับคะแนน NIHSS มากกว่า 15 และจะส่งตัวไปรักษาต่อที่โรงพยาบาลสุราษฎร์ธานีแทน ในขณะที่การศึกษาอื่นๆ[8-14] พบว่าระดับ NIHSS ที่สูงสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดออกในสมองอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การศึกษานี้พบว่าความดันโลหิตซิสโตลิกก่อนให้ยาละลายลิ่มเลือดที่ ≥ 150 มม.ปรอท เกือบจะเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกในสมอง (aOR 10.38, 95% CI 0.97-111.24, *P* = 0.053) คิดว่าถ้าจำนวนประชากรผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันเฉียบพลันมีมากขึ้น อาจจะมีนัยสำคัญทางสถิติได้

สรุป

การศึกษานี้พบว่าปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดออกในสมองภายหลังการให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันเฉียบพลัน ได้แก่ ประวัติการรับประทานยา aspirin และภาพคอมพิวเตอร์สมองพบ hyperdense artery sign ปัจจัยเหล่านี้มีประโยชน์ในการนำไปใช้ทำนายการเกิดภาวะเลือดออกในสมอง เพื่อนำไปใช้วางแผนดูแลรักษาและป้องกันการเกิดภาวะเลือดออกในสมองในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันเฉียบพลัน

ข้อจำกัดของการศึกษา

การศึกษาปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดออกในสมองภายหลังการให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันเฉียบพลันในโรงพยาบาลกาญจนดิษฐ์

จังหวัดสุราษฎร์ธานี ขนาดตัวอย่างในการศึกษาน้อย ถ้ามีการเพิ่มขนาดตัวอย่างน่าจะเห็นปัจจัยอื่นๆ มากขึ้นที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดออกในสมอง

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณดร.ธิดาจิต มณีวัต ที่ช่วยวิเคราะห์ข้อมูลวิจัยจนการดำเนินการวิจัยครั้งนี้สำเร็จไปได้ด้วยดี

เอกสารอ้างอิง

1. สำนักงานพัฒนานโยบายสุขภาพระหว่างประเทศ. การสูญเสียปีสุขภาวะ Disability-adjusted life years: DALYs รายงานภาระโรคและการบาดเจ็บของประชากรไทย พ.ศ. 2557.
2. Worp Hb, Gijn JV. Clinical practice. Acute ischemic stroke. N Engl J Med 2007;357(6):572-9.
3. The 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.
4. Jantasri S, Tiamkao S, Sirikarn P. Effectiveness of Intravenous Recombinant Tissue Plasminogen Activator (rtPA) for Acute Ischemic Stroke in Udonthani Hospital versus Node-rtPA Community Hospitals. Thai J of Neurology 2020;36(4):34-55.
5. William N. Whiteley, Karsten Bruins Slot, Peter Fernandes, Peter Sandercock, Joanna Wardlaw. 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.(Serial online) 2012 Nov (cited 2022 Mar 2);43(11):2904-9. Available from: URL:https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/STROKEAHA.112.665331.
6. 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.
7. Siriyutwattana C, 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 2020;36(2):51-5.
8. ปาริชาติ ตุ้มทอง. ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดเลือดออกในสมองหลังการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันเฉียบพลัน. 2564 [เข้าถึงเมื่อ 20 กุมภาพันธ์ 2565] เข้าถึงได้จาก: http://203.157.71.172/academic/web/files/2564/research/MA2564-002-01-0000000507-0000000484.pdf.
9. 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. (Serial online) 2002 April (cite 2022 Feb 25) Available from: URL: https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/01.CIR.0000012747.53592.6A.

10. พัณน์ญรัศ พันธุ์เขียน. ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดเลือดออกในสมอง ตามหลังการให้รีคอมบิแนนท์ ทิชชู พลาสมิโนเจน แอคทีเวเตอร์ ทางหลอดเลือดดำ. วารสารแพทย์เขต 4-5 2558;34(2):120-30.
11. สิโรตม์ ศรีมหาดไทย. ปัจจัยที่มีผลต่อการมีเลือดออกในสมองสำหรับผู้ป่วยหลอดเลือดสมองอุดตันที่ได้รับยา rtPA. วารสารแพทย์เขต 4-5 2563;39(4):604-15.
12. สุจริต สวนกูล, ธานินทร์ โลเกศกระวี. ปัจจัยที่มีผลต่อภาวะเลือดออกในสมองภายหลังการให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันเฉียบพลัน. ลำปางเวชสาร 2559;37(2):67-74.
13. ตรีทิพย์ จิตต์สนิทกุล. ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกในสมองในผู้ป่วยหลอดเลือดสมองตีบตันที่ได้รับการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือด (rt-PA) ในโรงพยาบาลพระนครศรีอยุธยา. วารสารสมาคมเวชศาสตร์ป้องกันแห่งประเทศไทย 2564;11(2):388-404.
14. พิมพ์กานต์ หล่อวณิชย์, วสันต์ ลิ่มสุริยกานต์. ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับภาวะเลือดออกในสมองในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดที่ได้รับ rtPA ในโรงพยาบาลพระนครศรีอยุธยา. วารสารโรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติ 2564;6(1):12-20.
15. Wang R, Zeng J, Wang F, Zhuang X, Chen X, Miao J. Risk factors of hemorrhagic transformation after intravenous thrombolysis with rt-PA in acute cerebral infarction. QJM. 2019;112(5):323-6.
16. Phuttharak W, Sawanyawisuth K, Sangpetngam B, Tiamkao S, Kongbunkiat K, Chotmongkol V, et al. Risk factors for intracerebral hemorrhage after treatment with recombinant tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke. Asian Biomedicine 2015;9(3):397-400.
17. 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.
18. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomized trials. Lancet 2009;373(9678):1849-60.
19. Sun H, Liu Y, Gong P, Zhang S, Zhou F, Zhou J. Intravenous thrombolysis for ischemic stroke with hyperdense middle cerebral artery sign: A meta-

analysis. Acta Neurol Scand. 2020;141(3):193-201.

20. Zou M, Churilov L, He A, Campbell B, Davis SM, Yan B. Hyperdense middle cerebral artery sign is associated with increased risk of hemorrhagic transformation after intravenous thrombolysis for patients with acute ischemic stroke. J Clin Neurosci. 2013;20(7):984-7.
21. Derex L, Hermier M, Adeleine P, Pialat JB, Wiart M, Berthezène Y, et al. Clinical and imaging predictors of intracerebral hemorrhage in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005;76:70-5.
22. Kharitonova T, Ahmed N, Thorén M, Wardlaw JM, von Kummer R, Glahn J, et al. Hyperdense middle cerebral artery sign on admission CT scan-prognostic significance for ischemic stroke patients treated with intravenous thrombolysis in the safe implementation of thrombolysis in Stroke International Stroke Thrombolysis Register. Cerebrovasc Dis. 2009;27(1):51-9.
23. 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.
24. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator of acute ischemic stroke. N Engl J Med 1995;333:1581-7.