

ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดเลือดออกในสมอง ตามหลังการให้ ริกอมบิแนนท์ ทิชซู พลาสมีโนเจน แอคทีเวเตอ์ ทางหลอดเลือดดำ Factors Affecting the Occurrence of Intracerebral Hemorrhage After Intravenous Recombinant Tissue Plasminogen Activator Therapy

พัฒนฤทธิ์ พันธุ์เขียน พ.บ.,
ว.ว. ประสาทวิทยา
กลุ่มงานอายุรกรรม
โรงพยาบาลอุดรดิตถ์

Phanyarat Phankhian M.D.,
Thai Board of Neurology Medicine
Division of Internal Medicine
Uttaradit Hospital

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อหาปัจจัยเกี่ยวข้องที่เป็นสาเหตุของเลือดออกในสมอง ตามหลังการให้ยาละลาย
ลิ่มเลือด rtPA ซึ่งเป็นภาวะที่พบบ่อย และอาจทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิต

วิธีการศึกษา: ศึกษาข้อมูลย้อนหลัง โดยศึกษาผู้ป่วยที่มีหลอดเลือดอุดตันในสมองแบบเฉียบพลัน
และได้รับยาละลายลิ่มเลือด rtPA ภายใน 4.5 ชั่วโมง หลังจากมีอาการ ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2553 ถึง พ.ศ. 2557
จำนวน 211 ราย โดยศึกษาข้อมูลแรกเริ่มพื้นฐานของผู้ป่วย ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ การเสียชีวิต
และนำมาศึกษาเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่มีเลือดออกและไม่มีเลือดออกในสมอง หลังได้รับการรักษา

ผลการศึกษา: ผู้ป่วย 211 ราย เป็นเพศชาย 118 ราย (ร้อยละ 55.9) และเพศหญิง 93 ราย (ร้อยละ 44.1) อายุเฉลี่ย 66+/-12 ปี (พิสัย 32 ถึง 92) คะแนน NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) ก่อนให้ยาค่ามัธยฐาน 11 (พิสัย 1 ถึง 30) ระยะเวลาเฉลี่ยที่ผู้ป่วยมีอาการ จนถึงเวลาที่ได้รับยา 162+/-12 นาที (พิสัย 30 ถึง 239) พบว่า 39 ราย (ร้อยละ 18.5) มีเลือดออกในสมอง และ 14 ราย (ร้อยละ 35.9) เสียชีวิตตามมา ขนาดของหลอดเลือดที่อุดตันเป็นเส้นเลือดขนาดใหญ่พบผู้ป่วย 30 ราย (ร้อยละ 77) ($p < 0.001$) ระดับค่าเฉลี่ยความดันโลหิตหลังได้รับยาภายใน 24 ชั่วโมงแรก พบมีค่าสูงกว่าในกลุ่มที่มีเลือดออก ($p < 0.05$) แต่ความดันโลหิตเฉลี่ยที่แรกเริ่ม ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ NIHSS และระยะเวลาที่ได้รับยาแรกเริ่มไม่พบว่ามีค่าต่างกัน

สรุป: ขนาดของเส้นเลือดที่อุดตัน และการควบคุมความดันโลหิตขณะที่ได้รับยา โดยเฉพาะ
ภายใน 24 ชั่วโมงแรก เป็นปัจจัยสำคัญที่พบในกลุ่มที่มีเลือดออกในสมอง การควบคุมระดับความดันโลหิตให้
ต่ำกว่าเกณฑ์ที่กำหนด และอย่างต่อเนื่อง อาจช่วยลดการเกิดเลือดออกในสมองตามมา

คำสำคัญ: ริกอมบิแนนท์ ทิชซู พลาสมีโนเจน แอคทีเวเตอ์ (rtPA) เลือดออกในสมอง

ABSTRACT

Objective: Intracerebral hemorrhage (ICH) is a potentially dangerous complication of thrombolytic therapy. Aim of this study was to evaluate factors that related with intracerebral hemorrhage after rtPA therapy.

Methods: This retrospective study analyzed patients with ischemic stroke who were treated with intravenous recombinant tissue plasminogen activator (rtPA) within 4.5 hours from symptom onset. Demographic data, risk factors, National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) scores at admission, symptom to needle time, size of infarction area, and blood tests results were retrieved to determine predictors of ICH.

Results: 211 patients fulfilled inclusion criteria with mean age of 66+/-12. 118 patients (55.9%) were male. The NIHSS score was 11 in median (1-30). The average symptom to needle time was 162+/-12 min (30-239). 39 patients (18.5%) had ICH, and of these 23 (58.9%) had symptomatic ICH and 14 (35.9%) of ICH patients had fatal outcome. This study showed higher blood pressure during first 24 hours after rtPA therapy and large infarction were statistically associated with ICH, $p < 0.05$ and $p < 0.001$, respectively. Other factors, blood pressure before administering intravenous rtPA, NIHSS score, symptom to needle time, and laboratory results were no significant difference.

Conclusions: High blood pressure level and large infarction can be used to predict ICH after thrombolysis. However, blood pressure is one factor that can be controlled during therapy. Reducing blood pressure especially during 24 hours below recommended level after intravenous rtPA therapy may be helpful to reduce ICH risk.

Keywords: Recombinant tissue plasminogen activator (rtPA), intracerebral hemorrhage (ICH)

บทนำ

จากผลการศึกษาของ ECASS-3 (European Cooperative Acute Stroke Study-3) การรักษาโรคหลอดเลือดสมองอุดตันระยะเฉียบพลันภายในระยะเวลา 3 ถึง 4.5 ชั่วโมง (symptom to needle time) ด้วยยาละลายลิ่มเลือด ทางหลอดเลือดดำ (recombinant tissue plasminogen activator; rtPA) พบว่ามีประสิทธิภาพ และเป็นมาตรฐานของการรักษาจนถึงปัจจุบัน¹⁻³ ช่วยลดความพิการ และอัตราการเสียชีวิตหลังได้รับการรักษา แต่ภาวะแทรกซ้อนที่อาจจะเกิดร่วม คือ การมีเลือดออกในสมอง และเสียชีวิตตามมา อัตราการเกิดเลือดออกในสมองจากการศึกษาของ The National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) พบร้อยละ 6.4 โดยการเกิดภาวะเลือดออกในสมองมักเกิดในช่วงเวลาภายใน 24 ชั่วโมง หลังผู้ป่วยได้รับยา rtPA และเกือบครึ่งทำให้เสียชีวิตตามมา การศึกษาอื่น เช่น European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) II⁴ และ Alteplase Thrombolysis for Acute Non-interventional Therapy in Ischemic Stroke (ATLANTIS)⁵ โดยเพิ่มระยะเวลาในการให้ยาละลายลิ่มเลือด rtPA ภายใน 6 ชั่วโมง พบว่าอัตราการเกิดเลือดออกเพิ่มเป็นร้อยละ 7 ถึงร้อยละ 9 การรักษาปัจจุบันจึงแนะนำให้บริหารยาภายในระยะเวลาไม่เกิน 4.5 ชั่วโมง หลังเกิดอาการของหลอดเลือดอุดตันในสมอง⁶

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์ เพื่อวิเคราะห์หาสาเหตุ หรือปัจจัยเสริมในกลุ่มที่มีเลือดออกในสมอง หลังได้รับการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือด rtPA ทางหลอดเลือดดำ และแนวทางลดการเกิดภาวะแทรกซ้อนดังกล่าว

วิธีการศึกษา

เป็นการศึกษาข้อมูลย้อนหลังแบบวิเคราะห์ จากข้อมูลเวชระเบียนผู้ป่วยในของโรงพยาบาลอุดรดิตถ์ ตั้งแต่เดือนมิถุนายน พ.ศ. 2553 ถึง เดือนกันยายน พ.ศ. 2557 โดยผู้ป่วยทั้งหมดที่ทำการศึกษามีจำนวน 211 ราย ได้รับการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือด rtPA และเข้าเกณฑ์การรักษาทั่วไป ตามที่กำหนดของสมาคมโรคหลอดเลือดสมองของประเทศไทย⁷

สำหรับข้อมูลที่นำมาศึกษา เป็นปัจจัยหลักที่อาจมีผลต่อการเพิ่มอุบัติการณ์การเกิดเลือดออกในสมอง ตามหลังการรักษา คะแนน NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) แรก รับ ระยะเวลาที่มีอาการจนถึง ได้รับยา rtPA (symptom to needle time) ขนาดของสมองที่ขาดเลือด และขนาดของหลอดเลือดที่อุดตันแรกพบ โดยประเมินจากการซักประวัติ และตรวจร่างกาย เนื่องจากระยะแรกยังไม่พบความผิดปกติจากเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง (CT brain) การศึกษาระดับค่าความดันโลหิตก่อนให้ยา ระหว่างให้ยา จนครบ 24 ชั่วโมงแรก หลังได้รับยา ปัจจัยเสี่ยงของผู้ป่วย ประวัติการใช้ยาต้านเกล็ดเลือดและต้านการแข็งตัวของเลือด และการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่เกี่ยวข้องต่อการเกิดเลือดออกง่าย ผู้ป่วยทุกรายได้รับการทำ CT brain หลังให้ยาครบ 24 ชั่วโมง หรือทำเพิ่มเติมกรณีที่มีการเปลี่ยนแปลงที่แย่งทางระบบประสาทหลังได้รับยา

การศึกษานี้แบ่งผู้ป่วยออกเป็นสองกลุ่ม คือ กลุ่มที่มีเลือดออกในสมอง และกลุ่มที่ไม่พบเลือดออกในสมองตามหลังการให้ยา กลุ่มที่มีเลือดออกในสมอง ถูกแบ่งออกเป็นกลุ่มที่มีอาการทางระบบประสาทที่แย่งตามหลัง การเกิดเลือดออกในสมอง (symptomatic ICH) และกลุ่มที่ไม่แสดงอาการ ถึงแม้ว่าจะมีเลือดออกในสมองก็ตาม (asymptomatic ICH)

การวิเคราะห์ทางสถิติ

นำเสนอข้อมูลพื้นฐานเป็นค่าเฉลี่ย (mean) ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (S.D.) มัชฐาน (median) พิสัย ร้อยละ (%) การวิเคราะห์ เปรียบเทียบหาความสัมพันธ์ ระหว่างกลุ่มใช้ Fisher's exact test, *t* test และ chi-square test ค่า *p* value < 0.05* บ่งถึงมีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยที่ศึกษาทั้งหมด 211 ราย พบเป็นเพศชาย 118 คน (ร้อยละ 55.9) และเพศหญิง 93 คน (ร้อยละ 44.1) อายุเฉลี่ย 66+/-12 ปี (พิสัย 32 ถึง 92) คะแนน NIHSS ก่อนให้ยา ค่ามัธยฐาน 11 (พิสัย 1 ถึง 30) ระยะเวลาเฉลี่ยที่ผู้ป่วยมีอาการจนถึงเวลาที่ได้รับการรักษา (symptom to needle time) 162+/-12 นาที (พิสัย 30 ถึง 239) พบการเสียชีวิต 24 ราย (ร้อยละ 11.4) โดยสาเหตุการเสียชีวิตมีความเกี่ยวข้องกับหลอดเลือดสมองอุดตันทั้งหมด พบผู้ป่วย 39 ราย (ร้อยละ 18.5) มีเลือดออกในสมองตามหลังการให้ยา พบเป็นเพศชาย 28 ราย (ร้อยละ 72) เพศหญิง 11 ราย (ร้อยละ 28) แต่ในกลุ่มที่

ไม่มีเลือดออกในสมองพบเพศชายต่อเพศหญิง ในอัตราส่วนร้อยละ 52 ต่อ 48 ($p = 0.027$) สำหรับคะแนน NIHSS แรกรับ ระยะเวลาตั้งแต่มีอาการสมองขาดเลือดจนถึงได้รับการรักษา ไม่พบว่ามีความต่างกันระหว่างกลุ่มที่มีเลือดออก และกลุ่มที่ไม่มีเลือดออกในสมอง แต่พบว่าขนาดหลอดเลือดที่อุดตันเป็นชนิดเส้นเลือดขนาดใหญ่ (middle cerebral artery ; MCA และ internal carotid artery ; ICA) พบ 30 ราย (ร้อยละ 77) พบมากในกลุ่มที่มีเลือดออกในสมอง ($p < 0.001$) โดยขนาดของหลอดเลือดในสมองที่อุดตันจากผลการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง และประเมินจากการตรวจร่างกาย พบว่าเป็นชนิดเส้นเลือดขนาดเล็ก จำนวน 119 ราย (ร้อยละ 56.4) และเป็นชนิดเส้นเลือดขนาดใหญ่ จำนวน 92 ราย (ร้อยละ 43.6) สำหรับปัจจัยเสี่ยงพบว่า ไขมันในเลือดสูง พบบ่อยในกลุ่มที่ไม่มีเลือดออกในสมอง ($p = 0.002$) ปัจจัยเสี่ยงอื่น เช่น โรคประจำตัวความดันโลหิตสูง เบาหวาน หรือประวัติการใช้ยาต้านเกล็ดเลือด หรือต้านการแข็งตัวของเลือด ไม่พบว่ามีความต่างกัน (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลทั่วไปแรกรับ เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่มีเลือดออกและไม่มีเลือดออกในสมอง

	กลุ่มที่มีเลือดออก (n=39)	กลุ่มที่ไม่มี เลือดออก (n=172)	P
อายุเฉลี่ย (+/-S.D.) - ปี	67+/-11	66+/-12	0.477
เพศ ; ชาย/หญิง - ราย (%)	28 (72) / 11 (28)	90 (52) / 82 (48)	0.027
ระยะเวลาเฉลี่ยก่อนได้ยา (+/-S.D.)- นาที	158+/-47	163+/-51	0.557
คะแนน NIHSS ค่ามัธยฐาน (พิสัย)	11 (4 - 27)	11 (1 - 30)	0.560
เส้นเลือดอุดตันจาก MCA และ/หรือ ICA-ราย (%)	30 (77)	62 (36)	0.001*
ค่าเฉลี่ยความดันโลหิต (+/-S.D.) - mmHg			
Systolic blood pressure (SBP)	153+/-19	149+/-20	0.220
Diastolic blood pressure (DBP)	83+/-18	82+/-15	0.750
Mean arterial pressure (MAP)	105+/-14	104+/-14	0.790
ปัจจัยเสี่ยง - ราย (%)			
ความดันโลหิตสูง	24 (61.5)	102 (59.3)	0.797
เบาหวาน	13 (33.3)	47 (27.3)	0.453
ไขมันในเลือดสูง	12 (30.8)	100 (58.1)	0.002*
สูบบุหรี่	6 (15.4)	21 (12.2)	0.598
การใช้ยาต้านเกล็ดเลือด หรือต้านการแข็งตัวของเลือด			
	10 (25.6)	32 (18.6)	0.320
Atrial fibrillation	17 (43.6)	53 (30.8)	0.126

ข้อมูลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ดังแสดงในตารางที่ 2 พบว่าผลการตรวจ complete blood count ระดับค่าการแข็งตัวของเลือด (PTT และ INR) ระดับค่า BUN Cr ไม่มีความต่างกัน

ระหว่างสองกลุ่ม ยกเว้นค่าเฉลี่ยระดับน้ำตาล ที่พบค่าสูงกว่าในกลุ่มที่มีเลือดออกในสมอง 137.8+/-57 mg/dl (p = 0.046)

ตารางที่ 2 ข้อมูลการตรวจทางห้องปฏิบัติการแรกรับ

	กลุ่มที่มีเลือดออก (n=39)	กลุ่มที่ไม่มี เลือดออก (n=172)	P
Complete blood count (CBC) - ค่าเฉลี่ย (+/-S.D.)			
White blood cell count, uL	8.4+/-2.2	8.7+/-3.1	0.564
Hemoglobin, g/dL	13+/-1.9	12+/-2.7	0.653
Hematocrit	39.4+/-5.3	38.1+/-5.7	0.201
Platelet, X 10 ³ /uL	202+/-72	219+/-68	0.177
ค่าระดับการแข็งตัวในเลือด - ค่าเฉลี่ย (+/-S.D.)			
Partial thromboplastin time (PTT), วินาที	26.69+/-2.45	25.12+/-2.62	0.332
International normalized ratio (INR)	1.04+/-0.08	1.61+/-7.62	0.641
ผลเลือดทางเคมีคลินิก - ค่าเฉลี่ย (+/-S.D.)			
ระดับน้ำตาล, mg/dL	137.76+/-57	115.23+/-44	0.046*
Blood urea nitrogen, (BUN), mg/dL	17.92+/-7.75	15.81+/-7.17	0.103
Creatinine (Cr), mg/dL	1.19+/-0.32	1.15+/-0.33	0.425

การตรวจวัดระดับความดันโลหิตแรกรับก่อนได้รับยา ดังแสดงในตารางที่ 3 ไม่พบว่ามีความต่างกัน ระหว่างกลุ่ม ทั้ง SBP DBP และ MAP แต่พบว่ามีค่าต่างกันทางสถิติอย่างมีนัยสำคัญ จากการศึกษาที่เวลา 30 นาที 1 ชั่วโมง และ 24 ชั่วโมง หลังได้รับยา ($p < 0.05$)

ผู้ป่วยที่มีเลือดออกในสมองเสียชีวิต 14 ราย (ร้อยละ 35.9 $p < 0.001$) แสดงในตารางที่ 4 สาเหตุเกิดจาก สมองบวม หรือภาวะแทรกซ้อนต่างๆ ที่เกิดตามมา ขนาดของเลือดออกที่พบมีทั้งขนาด

เล็กจนถึงขนาดใหญ่ในบริเวณเนื้อสมองเอง หรือ บางรายแตกเข้าโพรงสมอง และพบ 23 ราย (ร้อยละ 58.9) ทำให้อาการทางระบบ ประสาทแย่ลงตามหลังเลือดออก (symptomatic ICH) ในกลุ่มนี้พบเสียชีวิต 12 ราย (ร้อยละ 52) โดยทุกคนมีเลือดออกในเนื้อสมองเป็นบริเวณกว้าง พบสมองบวม และกดเบียดสมองข้างเคียง และบางรายแตกเข้าโพรงสมองร่วม

กลุ่มที่มีเลือดออกในสมอง เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่มีเลือดออกแบบแสดงอาการ

(symptomatic ICH) และกลุ่มที่มีเลือดออกแบบไม่แสดงอาการ (asymptomatic ICH) จากผลการตรวจแรกพบ ค่า partial thromboplastin time สูงกว่าในกลุ่มที่มีเลือดออกแบบไม่แสดงอาการ ; 25.8 ± 1.9 วินาที เปรียบเทียบกับกลุ่มที่แสดงอาการ ; 23.9 ± 2.5 วินาที ($p = 0.017$) สำหรับผลตรวจอื่นไม่พบความแตกต่างกัน แม้ว่าระดับคะแนน NIHSS จะสูงกว่าในกลุ่มที่มีอาการแย่งหลังพบมี

เลือดออกในสมอง (symptomatic ICH) แต่ไม่มีความต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ โดยกลุ่มที่แสดงอาการแย่งหลังพบเลือดออก พบค่ามัธยฐาน 14 (พิสัย 4 ถึง 27) และกลุ่มที่ไม่แสดงอาการแย่งหลังเลือดออก ค่ามัธยฐาน 9 (พิสัย 5 ถึง 23) ($p = 0.064$) ปัจจัยเสี่ยงโรคประจำตัว HT การสูบบุหรี่ ประวัติการใช้ยา ด้านเกล็ดเลือด หรือด้านการแข็งตัวของเลือดพบว่าไม่มีความต่างกันระหว่างสองกลุ่มเช่นกัน

ตารางที่ 3 แสดงการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยความดันโลหิตก่อนให้ยา และหลังให้ยาภายใน 24 ชั่วโมงแรก

	กลุ่มที่มีเลือดออก (n=39)	กลุ่มที่ไม่มี เลือดออก (n=172)	P
Systolic blood pressure (SBP) - ค่าเฉลี่ย ($\pm$ S.D.)			
ก่อนให้ยา rtPA	153 $\pm$ 19	149 $\pm$ 20	0.220
หลังให้ยา 30 นาที	156 $\pm$ 20	147 $\pm$ 23	0.034*
หลังให้ยา 1 ชั่วโมง	159 $\pm$ 23	144 $\pm$ 21	0.001*
หลังให้ยา 24 ชั่วโมง	150 $\pm$ 25	142 $\pm$ 20	0.038*
Diastolic blood pressure (DBP) - ค่าเฉลี่ย ($\pm$ S.D.)			
ก่อนให้ยา rtPA	83 $\pm$ 18	82 $\pm$ 15	0.750
หลังให้ยา 30 นาที	88 $\pm$ 15	80 $\pm$ 15	0.005*
หลังให้ยา 1 ชั่วโมง	86 $\pm$ 17	79 $\pm$ 16	0.022*
หลังให้ยา 24 ชั่วโมง	84 $\pm$ 19	77 $\pm$ 16	0.033*
Mean arterial pressure (MAP) - ค่าเฉลี่ย ($\pm$ S.D.)			
ก่อนให้ยา rtPA	105 $\pm$ 14	104 $\pm$ 14	0.790
หลังให้ยา 30 นาที	110 $\pm$ 14	102 $\pm$ 15	0.003*
หลังให้ยา 1 ชั่วโมง	110 $\pm$ 16	101 $\pm$ 14	0.001*
หลังให้ยา 24 ชั่วโมง	106 $\pm$ 18	98 $\pm$ 18	0.015*

ตารางที่ 4 แสดงการเสียชีวิตเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม

	กลุ่มที่มีเลือดออก (n = 39)	กลุ่มที่ไม่มีเลือดออก (n = 172)	P
เสียชีวิต - ราย (%)	14 (35.89)	10 (5.81)	0.001*
	กลุ่มที่มีเลือดออกแบบ แสดงอาการ (n = 23)	กลุ่มที่มีเลือดออกแบบ ไม่แสดงอาการ (n = 16)	
เสียชีวิต - ราย (%)	12 (52.17)	2 (12.5)	0.011*

วิจารณ์

ปัจจุบันการรักษาหลอดเลือดอุดตันในสมองแบบเฉียบพลัน โดยใช้ยาละลายลิ่มเลือด rtPA มีประโยชน์ และมีประสิทธิภาพในการรักษา แต่ภาวะที่อาจเกิดร่วมได้เสมอคือ การเกิดเลือดออกในสมอง ซึ่งไม่สามารถควบคุมได้ในผู้ป่วยทุกรายหลังได้รับยา ถึงแม้ว่าจะให้ยาภายในระยะเวลาที่กำหนด หรือคัดเลือกผู้ป่วยตามเกณฑ์ เพื่อลดความเสี่ยงก็ตาม

การศึกษานี้พบว่าปัจจัยที่เป็นสาเหตุที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกในสมอง ตามหลังได้รับยา rtPA เกิดจากเส้นเลือดอุดตันสมองเป็นชนิดเส้นเลือดขนาดใหญ่ คือส่วนต้นของ MCA และ ICA ซึ่งทำให้เกิดสมองขาด เลือดบริเวณกว้าง และพบว่าถ้ามีเลือดออกตามมารวมด้วยก็จะมีปริมาณมากเช่นกัน ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษา โดยใช้เทคนิค diffusion weighted imaging ของ MRI วัดปริมาตรของบริเวณสมองที่ขาดเลือดไปเลี้ยง พบว่าบริเวณที่ขาดเลือดมาก จะเกิดเลือดออกในสมองตามมา มากกว่ากลุ่มที่ไม่มีเลือดออก และจะสอดคล้องกับ คะแนน NIHSS ที่สูง⁸ ซึ่งจะมีความเสี่ยงต่อเลือดออกในสมองมากกว่า⁹⁻¹¹ แต่จากการศึกษานี้พบว่า คะแนน NIHSS ไม่มีความต่างระหว่าง

สองกลุ่ม ถึงแม้ว่าจะคะแนนจะสูงกว่าเล็กน้อยในกลุ่มที่มีเลือดออก

ระดับความดันโลหิต พบว่าในผู้ป่วยที่มีหลอดเลือดสมองอุดตันในระยะเฉียบพลัน จะพบบ่อยว่ามีระดับ ความดันโลหิตที่สูงเมื่อแรกรับ¹² โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นความดันโลหิตสูง ทางทฤษฎีพบว่า ความดันโลหิตที่สูง สามารถเพิ่มเลือดไปเลี้ยงสมองส่วนที่ขาดเลือดได้มากขึ้น หรืออาจทำให้สมองบวมมากขึ้น และทำให้เลือดออกในสมองตามมาได้ง่าย แต่ขณะที่การมีความดันโลหิตที่ต่ำเกินไป ก็ทำให้เนื้อสมองถูกทำลายเช่นกัน ในผู้ป่วยที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือด rtPA ได้กำหนดเกณฑ์ระดับความดันโลหิตก่อนให้ยา ที่ระดับความดันโลหิตไม่เกิน 180/105 mmHg และให้ควบคุมอย่างต่อเนื่องระหว่างการบริหารยา และหลังให้ยา โดยเฉพาะใน 24 ชั่วโมงแรก ทั้งนี้เพื่อลดความเสี่ยงของการเกิดเลือดออกในสมองตามมา¹³⁻¹⁵ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาในอดีตที่ศึกษาในผู้ป่วยทั้งหมด 11,080 ราย ที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดรักษาหลอดเลือดสมองอุดตันชนิดเฉียบพลัน พบว่าผู้ป่วยที่มีค่าความดันโลหิตที่สูง ใน 24 ชั่วโมงแรกหลังให้ยา พบว่ามีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดเลือด

ออกในสมอง ชนิดมีอาการแย่งทางระบบประสาท (symptomatic ICH) และพบว่าการควบคุมระดับความดันชนิด systolic blood pressure (SBP) ระหว่าง 141 ถึง 150 mmHg ภายใน 24 ชั่วโมงแรก หลังให้ยา พบว่าลดอัตราการเสียชีวิต และความพิการได้ที่ 3 เดือน¹⁶ จากการศึกษา¹⁶ พบว่าระดับความดันชนิด SBP พบสูงกว่าในกลุ่มที่มีเลือดออกในสมอง ดังนั้นการควบคุมระดับความดันชนิด SBP ระหว่างให้ยาภายใน 24 ชั่วโมงแรก ให้ต่ำกว่าเกณฑ์ที่กำหนด คือจากน้อยกว่า 180 mmHg เป็นค่าระหว่าง 141 ถึง 150 mmHg แทน อาจสามารถลดความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกในสมองได้ดีกว่า

ภาวะน้ำตาลในเลือดสูงในผู้ป่วยหลอดเลือดอุดตันชนิดเฉียบพลัน พบว่ามีความเสี่ยงต่อเนื้อสมองได้รับอันตราย ซึ่งพบบ่อยร้อยละ 40 ตามหลังหลอดเลือดอุดตัน โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวาน¹⁷ มีหลายการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา rtPA และแแรกมีระดับน้ำตาลสูง ทำให้ผลการรักษาไม่ดี และมีความเกี่ยวข้องกับเลือดออกในสมอง¹⁸⁻²¹ แต่ยังไม่สามารถสรุปหาความสัมพันธ์กันอย่างชัดเจนได้ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษา¹⁶ พบว่าในกลุ่มที่มีเลือดออกในสมอง มีระดับน้ำตาลในเลือดที่สูงกว่าเช่นกัน สำหรับผู้ป่วยที่พบระดับไขมันในเลือดสูง ซึ่งมีความเสี่ยงต่อการเกิดความผิดปกติ ของหลอดเลือดตามที่ต่างๆ ของร่างกาย ทำให้เป็นปัจจัยเสี่ยง ทั้งเกิดหลอดเลือดในสมองอุดตัน และเกิดเลือดออกในสมอง แต่ไม่พบว่ามีความสัมพันธ์โดยตรงต่อการเกิดเลือดออกในสมอง ตามหลังการให้ยาละลายลิ่มเลือด rtPA²² ซึ่งในการศึกษานี้พบมากในกลุ่มที่ไม่มีเลือดออกในสมอง

สรุป

ปัจจัยสำคัญที่ทำให้เกิดเลือดออกในสมอง ตามหลังการให้ยาละลายลิ่มเลือด rtPA พบว่าเกิดจากหลอดเลือดอุดตัน เป็นชนิดเส้นเลือดขนาดใหญ่ และการควบคุมระดับความดันโลหิต โดยเฉพาะ 24 ชั่วโมงแรก หลังได้รับการรักษา ซึ่งมีผลต่อการเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้นตามมา ปัจจัยที่เกี่ยวข้องที่สามารถช่วยลดภาวะแทรกซ้อน ที่สามารถทำได้คือ การควบคุมระดับความดันโลหิต แม้ว่าค่าเฉลี่ยของระดับความดันโลหิตของผู้ป่วยที่ศึกษานี้ จะอยู่ในเกณฑ์ที่กำหนดก็ตามที่แแรกรับ ดังนั้น การลดความดันโลหิตให้ต่ำกว่าเกณฑ์ที่กำหนด และอย่างต่อเนื่อง อาจมีประสิทธิผลการรักษาที่ดีกว่า เพื่อช่วยลดอุบัติการณ์การเกิดเลือดออกในสมอง และการเสียชีวิตของผู้ป่วย

เอกสารอ้างอิง

1. Lansberg MG, Bluhmki E, Thijs VN. Efficacy and safety of tissue plasminogen activator 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke : a meta-analysis. Stroke 2009;40(7):2438-41.
2. 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.
3. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, 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.

4. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, 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.
5. Clark WM, Wissman S, Albers GW, et al. 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.
6. Intracerebral hemorrhage after intravenous t-PA therapy for ischemic stroke. The NINDS t-PA Stroke Study Group. *Stroke* 1997;28(11):2109-18.
7. ทศนีย์ ดันติฤทธิ์ศักดิ์, บรรณาธิการ. แนวทางการรักษาโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันสำหรับแพทย์. ฉบับปรับปรุงครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ: สถาบันประสาทวิทยา; 2550.
8. Kidwell CS, Saver JL, Carneado J, et al. Predictors of hemorrhagic transformation in patients receiving intra-arterial thrombolysis. *Stroke* 2002;33(3):717-24.
9. Tanne D, Kasner SE, Demchuk AM, 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.
10. Larrue V, von Kummer R, del Zoppo G, et al. Hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. Potential contributing factors in the European Cooperative Acute Stroke Study. *Stroke* 1997;28(5):957-60.
11. Larrue V, von Kummer R R, Müller A, et al. 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.
12. Qureshi AI, Ezzeddine MA, Nasar A, et al. Prevalence of elevated blood pressure in 563,704 adult patients with stroke presenting to the ED in the United States. *Am J Emerg Med* 2007;25(1):32-8.
13. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008;25(5):457-507.
14. Adams HP Jr, del Zoppo G, Alberts MJ, et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: The American Academy

- of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Circulation* 2007;115(20): e478-e534.
15. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, 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.
 16. Ahmed N, Wahlgren N, Brainin M, et al. Relationship of blood pressure, antihypertensive therapy, and outcome in ischemic stroke treated with intravenous thrombolysis: retrospective analysis from Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-International Stroke Thrombolysis Register (SITS-ISTR). *Stroke* 2009;40(7): 2442-9.
 17. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, et al. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke* 2001;32:2426-32.
 18. Kase CS, Furlan AJ, Wechsler LR, et al. Cerebral hemorrhage after intra-arterial thrombolysis for ischemic stroke: the PROACT II trial. *Neurology* 2001;57(9): 1603-10.
 19. Wahlgren N, Ahmed N, Eriksson N, 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.
 20. Demchuk AM, Morgenstern LB, Krieger DW, et al. Serum glucose level and diabetes predict tissue plasminogen activator-related intracerebral hemorrhage in acute ischemic stroke. *Stroke* 1999;30(1):34-9.
 21. Lansberg MG, Albers GW, Wijman CA. Symptomatic intracerebral hemorrhage following thrombolytic therapy for acute ischemic stroke: a review of the risk factors. *Cerebrovasc Dis* 2007;24(1):1-10.
 22. Messé SR, Pervez MA, Smith EE, et al. Lipid profile, lipid-lowering medications, and intracerebral hemorrhage after tPA in get with the guidelines-stroke. *Stroke* 2013; 44(5):1354-9.