

ปัจจัยที่มีผลต่อการมีเลือดออกในสมองสำหรับผู้ป่วย หลอดเลือดสมองอุดตันที่ได้รับยา rtPA Factors Associated Intracranial Haemorrhage after rtPA in Acute Stroke

สิโรตม์ ศรีมหาทไทย พ.บ.,
ว. เวชศาสตร์ฉุกเฉิน
กลุ่มงานเวชศาสตร์ฉุกเฉิน
โรงพยาบาลราชบุรี
จังหวัดราชบุรี

Sirote Srimahadthai M.D.,
Dip., Thai Board of Emergency Medicine
Emergency Department
Ratchaburi Hospital
Ratchaburi

บทคัดย่อ

โรคหลอดเลือดสมองอุดตันเฉียบพลันเป็นโรครที่มีอัตราการเสียชีวิต 62.6 ต่อแสนประชากร การรักษาคือ การให้ยาละลายลิ่มเลือด recombinant tissue plasminogen activator (rtPA) แต่การให้ยา มีผลข้างเคียงที่สำคัญคือเลือดออกในสมองทำให้ผู้ป่วยมีอาการแย่ลงหรือเสียชีวิตได้ การทราบปัจจัยอันที่ส่งผลต่อการมีเลือดออกในสมอง จะช่วยให้สามารถวางแผนป้องกันและลดอัตราการตายลงได้

วัตถุประสงค์ : เพื่อหาปัจจัยที่มีผลต่อการมีเลือดออกในสมอง สำหรับผู้ป่วยหลอดเลือดสมองอุดตันเฉียบพลัน ภายหลังได้รับยา rtPA ในโรงพยาบาลราชบุรี

วิธีการศึกษา : เป็นการศึกษาย้อนหลัง ในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาที่ห้องฉุกเฉิน โรงพยาบาลราชบุรี ที่เป็นโรคหลอดเลือดสมองอุดตันเฉียบพลันและได้รับยาละลายลิ่มเลือด rtPA ในช่วงตั้งแต่ 1 มกราคม พ.ศ. 2556 จนถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2562 โดยเก็บข้อมูลพื้นฐาน ข้อมูลทางคลินิก การมีเลือดออกในสมอง การตาย เพื่อหาปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการมีเลือดออกในสมอง

ผลการศึกษา : มีผู้ป่วยที่มารักษาด้วยโรคหลอดเลือดสมองอุดตันเฉียบพลันจำนวน 256 คน มีอยู่ 6 คนที่ไม่สามารถสืบค้นข้อมูลได้ มีเลือดออกในสมองจำนวน 37 คน คิดเป็นร้อยละ 14.8 ปัจจัยที่ส่งผลต่อการมีเลือดออกในสมองคือ ค่าคะแนน NIHSS ซึ่งในกลุ่มที่มีเลือดออกในสมองจะมีคะแนนที่สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ 13 (10.5-19.0) vs 10 (7-15), $p=0.002$ และเมื่อนำกลุ่มที่มีเลือดออกในสมองมาวิเคราะห์ พบว่า กลุ่มที่เสียชีวิตจะมีระดับความดันโลหิตซิสโตลิกและระดับน้ำตาลที่สูงกว่ากลุ่มรอดชีวิต 104 มม.ปรอท (SD = 18.66) vs 82.79 มม.ปรอท (SD = 14.28), $p=0.001$ และ 165 มก./ดล. (IQR = 119.00-257.50) vs 110.50 มก./ดล. (IQR = 99.25-143.00), $p=0.015$ ตามลำดับ

สรุป : ระดับคะแนน NIHSS เป็นปัจจัยที่มีผลต่อการมีเลือดออกในสมองในผู้ป่วยหลอดเลือดสมองอุดตันเฉียบพลันที่ได้รับยา rtPA

คำสำคัญ : ปัจจัย โรคหลอดเลือดสมองอุดตันเฉียบพลัน ยาละลายลิ่มเลือด เลือดออกในสมอง
วารสารแพทยเขต 4-5 2563 ; 39(4) : 604-615.

ABSTRACT

Mortality rate of acute ischemic stroke is 62.2 per 100,000. Recombinant tissue plasminogen activator (rtPA) is recommended to treat acute ischemic stroke but intracranial bleeding is its main adverse effect that leads to increase morbidity and mortality.

Objectives : The aim was to determine factors that associated intracranial haemorrhage after treatment with rtPA.

Methods : This retrospective study collected stroke fast tract data from 1 January 2013 to 31 December 2019 in Ratchaburi Hospital. Demographic data, clinical data, and laboratory result were collected from the electronic and admission data. All data was analyzed to find factors that associated intracranial hemorrhage.

Results : We collected 256 patients from electronic and admission data. Six patients were excluded due to incomplete data. Intracranial hemorrhage occurred in 37 patients. It was calculated to 14.8 percent. Factor that associated intracranial haemorrhage after treatment with rtPA was NIHSS score which in intracranial hemorrhage group was higher than the other group 13(10.5-19.0) vs 10(7-15), $p=.002$. In subgroup analysis of intracranial hemorrhage, the death group had higher diastolic blood pressure and blood sugar than the survival group 104 mmHg (SD = 18.66) vs 82.79 mmHg (SD = 14.28), $p=.001$ and 165 mg / dL (IQR = 119.00-257.50) vs 110.50 mg / dL (IQR = 99.25-143.00), $p=.015$ respectively.

Conclusions : NIHSS was the factor that associated intracranial haemorrhage after treatment with rtPA

Keyword : factor , acute stroke , thrombolytic , intracranial hemorrhage

Received : June 9, 2020 Revised : June 30, 2020 Accepted. : August 3, 2020

Reg 4-5 Med J 2020 ; 39(4) : 604-615.

บทนำ

โรคหลอดเลือดสมองเป็นโรคที่พบได้บ่อยในสหรัฐอเมริกา มีผู้ป่วยที่เป็นโรคหลอดเลือดสมองใหม่หรือเป็นซ้ำจำนวน 795,000 รายต่อปี และมีอัตราการเสียชีวิต 62.6 ต่อแสนประชากร¹ โดยแนวทางการรักษาล่าสุดใน ค.ศ. 2018 คือการให้ยาละลายลิ่มเลือดควรให้ภายใน 4.5 ชั่วโมง นับตั้งแต่ผู้ป่วยเริ่มมีอาการของโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน²

การให้ยา recombinant tissue plasminogen activator (rtPA) มีประโยชน์สามารถทำให้ผู้ป่วยที่เป็นโรคหลอดเลือดสมองมีคุณภาพชีวิตที่ดีกว่าเมื่อเทียบกับ

ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา rtPA หลังจากเกิดโรคที่ 3 เดือน³ โดยจะได้ประโยชน์มากที่สุดเมื่อให้ยาภายใน 3 ชั่วโมง และเมื่อมีการติดตามผู้ป่วยพบว่าไม่มีความแตกต่างกันในด้านอัตราการตาย⁴

การให้ยา rtPA มีผลข้างเคียงที่สำคัญคือการมีเลือดออกในสมองแบบมีอาการ หลังจากการให้ยา rtPA (hemorrhagic transformation) ได้ร้อยละ 2 ถึง 7⁵ โดยให้มีการติดตามอาการของผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด และให้ทำการเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองหลังให้ยา rtPA 24 ชั่วโมง หรือผู้ป่วยมีอาการทางสมองที่เปลี่ยนแปลง เนื่องจากผู้ป่วยมีโอกาสจะเกิดภาวะแทรกซ้อนดังกล่าว

ภายใน 24 ชั่วโมง ร้อยละ 85.7 ถึง 88.9⁶ โดยผู้ป่วยที่มีเลือดออกในสมองภายหลังการให้ยา rtPA แบ่งได้ 2 กลุ่มคือ กลุ่มที่มีอาการและไม่มีอาการโดยใช้ ECASS-3 protocol⁷ และ National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score⁸ ประเมินอาการทางสมองร่วมด้วย

มีหลายการศึกษาที่ศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการมีเลือดออกในสมองสำหรับผู้ป่วยหลอดเลือดสมองอุดตันที่ได้รับยา rtPA โดยทำเป็นลักษณะแบบประเมินความเสี่ยง หรือ scoring system ได้แก่ อายุมาก, NIHSS score, โรคเบาหวานหรือระดับน้ำตาลสูง, โรคความดันโลหิตสูง, โรคหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว (atrial fibrillation), การรับประทานยาแอสไพริน, และการมองเห็นรอยโรคหลอดเลือดสมองอุดตันในระยะแรกจากภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง^{9,10,11,12,13,14,15,16}

นอกจากนี้มีการศึกษาของ Guo และคณะ¹⁷ ซึ่งศึกษาในคนเชื้อชาติจีน พบว่า ปัจจัยที่มีผลต่อการมีภาวะเลือดออกในสมองภายหลังได้ยา rtPA ได้แก่ อายุมาก โรคหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว (atrial fibrillation) โรคเบาหวาน เป็นโรคหลอดเลือดสมองตีบมาก่อน ความดันโลหิตสูง ระดับน้ำตาลในเลือดสูง

การศึกษาของ Fonarow และคณะ¹⁸ พบว่า ระยะเวลาตั้งแต่มาถึงโรงพยาบาลจนได้รับยา rtPA (door to needle time) ที่เกิน 60 นาที จะมีผลทำให้มีเลือดออกในสมองที่มีอาการ รวมถึงอัตราการเสียชีวิตมากกว่ากลุ่มที่มี door to needle time น้อยกว่า 60 นาที แต่สำหรับระยะเวลาตั้งแต่เริ่มมีอาการจนถึงได้รับยา rtPA (onset to needle time) พบว่า ไม่มีผลต่อการมีเลือดออกในสมองในผู้ป่วยหลอดเลือดสมองอุดตันเฉียบพลันที่ได้รับยา rtPA¹⁹

สำหรับในประเทศไทยมีการศึกษาใน พ.ศ. 2559 ของ สุรจิต สงวนกุล และ ธานินทร์ โลกศกระวี²⁰ ที่ศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อภาวะเลือดออกในสมองในผู้ป่วยที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำในโรงพยาบาลลำปาง พบว่า เพศชาย อาการทางสมองที่รุนแรง เป็นโรคเบาหวานร่วมกับหลอดเลือดสมองตีบ

มาก่อน เกร็ดเลือดที่น้อยกว่า 250,000 cell/mm³ ระดับ prothrombin time (PT) รวมถึงระดับ international normalized ratio (INR) และ ความดันโลหิตซิสโตลิก >150 mmHg และการศึกษาของ พันธุ์เจริญ²¹ พบว่าโรคไขมันในเลือดสูงและขนาดของหลอดเลือดสมองที่อุดตันที่เป็นขนาดใหญ่ (middle cerebral artery หรือ internal carotid artery) ก็เป็นปัจจัยที่มีผลต่อการเลือดออกในสมอง

โดยในโรงพยาบาลราชบุรีมีอัตราของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองอุดตันเฉียบพลันและได้ยา rtPA และมีเลือดออกในสมองเท่ากับร้อยละ 10 ซึ่งมีผลทำให้ผู้ป่วยมีภาวะทุพพลภาพและเสียชีวิตเพิ่มขึ้น ผู้วิจัยต้องการศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อภาวะเลือดออกในสมองภายหลังได้ยา rtPA ของโรงพยาบาลราชบุรี รวมถึงมีปัจจัยอื่นๆที่ค้นพบใหม่ ผู้วิจัยคาดว่าหากสามารถทราบปัจจัยที่มีผลต่อภาวะเลือดออกในสมอง ก็จะสามารถป้องกันและให้ข้อมูลในการตัดสินใจได้ดียิ่งขึ้น

วัตถุประสงค์

เพื่อหาปัจจัยที่มีผลต่อการมีเลือดออกในสมองสำหรับผู้ป่วยหลอดเลือดสมองอุดตันเฉียบพลันภายหลังได้รับยา rtPA ของโรงพยาบาลราชบุรี

วิธีการศึกษา

วิธีวิจัยการศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง retrospective study โดยเก็บข้อมูลจากป่วยที่เข้ารับการรักษาในช่วง 1 มกราคม พ.ศ. 2556 จนถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2562 โดยมีการคัดเลือกประชากรดังนี้

เกณฑ์การคัดเลือกประชากรเข้า (inclusion criteria)

1. อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี
2. เป็นโรคหลอดเลือดสมองอุดตันเฉียบพลัน
3. ระยะเวลาของอาการไม่เกิน 4.5 ชั่วโมง
4. ได้รับยาละลายลิ่มเลือด rtPA

เกณฑ์การคัดเลือกประชากรออก (exclusion criteria)

1. ผู้ป่วยหัวใจหยุดเต้น (cardiac arrest)
2. ผู้ป่วยตั้งครรภ์
3. ผู้ป่วยเลือดออกในสมองก่อนได้รับยา rtPA
4. ผู้ป่วยอุบัติเหตุในสมอง
5. ข้อมูลที่บันทึกไว้ไม่ครบถ้วนหรือไม่ได้รับ

การเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองซ้ำ

6. มีข้อห้ามในการให้ยา rtPA

การคำนวณขนาดตัวอย่าง

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อหาปัจจัยที่มีผลต่อภาวะเลือดออกในสมองภายหลังได้รับยา rtPA โดยคำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่าง ตามสูตร infinite population proportion กรณีไม่รู้จำนวนประชากร ดังนี้²²

สูตรที่ใช้ในการคำนวณ

$$n = \frac{z_{1-\frac{\alpha}{2}}^2 p(1-p)}{d^2}$$

n = ขนาดตัวอย่าง

N = ขนาดของประชากร

d = ค่าความคลาดเคลื่อนสูงสุดจากการประมาณค่า = 0.05

α = ความผิดพลาดของการสรุปลักษณะของประชากร = 0.05

Z = confidence coefficient ได้จากความเชื่อมั่นที่กำหนด = 1.959

p = สัดส่วน = 0.18

โดยกำหนดค่า proportion (p) = ค่า สัดส่วนของจำนวนผู้ป่วยหลอดเลือดสมองอุดตันที่มีภาวะเลือดออกในสมองภายหลังได้รับยา rtPA = 0.18²² คำนวณขนาดตัวอย่างประชากรเท่ากับ 227 คน

กระบวนการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาย้อนหลัง นำข้อมูลผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาที่ห้องฉุกเฉิน โรงพยาบาลราชบุรี ที่เป็นโรคหลอดเลือดสมองอุดตันเฉียบพลันและได้รับยาละลายลิ่มเลือด rtPA ในช่วงตั้งแต่ 1 มกราคม พ.ศ. 2556 จนถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2562 โดยผู้ป่วยที่เข้ามารักษาในห้องฉุกเฉินที่ได้รับการวินิจฉัยหลอดเลือดสมองอุดตันเฉียบพลันที่มีอาการภายใน 4.5 ชั่วโมง ได้รับการวินิจฉัยโดยแพทย์ ได้ทำการเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองและได้รับการรักษาตามมาตรฐานการรักษาของโรงพยาบาลราชบุรี โดยได้รับไว้เป็นผู้ป่วยในที่หอผู้ป่วยอายุรกรรม

และหอผู้ป่วยหลอดเลือดสมองอุดตัน stroke unit โดยมีการเก็บบันทึกข้อมูลเป็น 2 ส่วน

ส่วนที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ได้แก่ อายุ เพศ โรคประจำตัว ได้แก่ โรคหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว (Atrial fibrillation) โรคเบาหวาน เป็นโรคหลอดเลือดสมองอุดตันมาก่อน (prior stroke) โรคไขมันในเลือดสูง การได้รับยา aspirin

ส่วนที่ 2 ความดันโลหิต ระดับน้ำตาลในเลือด คะแนน NIHSS ผลเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง

นอกจากนี้จะใช้สถิติเชิงพรรณนา ในการอธิบายลักษณะประชากร ได้แก่ ตัวแปรเชิงคุณภาพ เช่น เพศ ซึ่งเป็นข้อมูลแจกแจง นำเสนอเป็น ความถี่ และร้อยละ ส่วนตัวแปรเชิงปริมาณ เช่น อายุ ซึ่งเป็นข้อมูลต่อเนื่อง นำเสนอด้วย ค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน หากข้อมูลมีการแจกแจงปกติ ถ้าข้อมูล

มีการแจกแจงแบบไม่ปกตินำเสนอด้วยค่ามัธยฐานและค่าพิสัยระหว่างควอไทล์ (interquartile range; IQR) สถิติเชิงอนุमान การศึกษาเปรียบเทียบความแตกต่างของปัจจัยต่างๆ ระหว่างกลุ่มที่มีเลือดออกในสมองและกลุ่มที่ไม่มีเลือดออกในสมองโดยใช้สถิติ chi-square หรือ Fisher's exact test หากปัจจัยมีลักษณะเป็นข้อมูลแจกแจง และถ้าปัจจัยมีลักษณะเป็นข้อมูลต่อเนื่องใช้สถิติ dependent t-test หรือ Wilcoxon Signed-Rank test ในกลุ่มเลือดออกในสมองจะนำมาวิเคราะห์ห้ย่อย โดยการเปรียบเทียบความแตกต่างของปัจจัยต่างๆ ระหว่างกลุ่มที่มีเลือดออกในสมองที่มีอาการกับกลุ่มที่ไม่มีเลือดออกในสมองที่ไม่มีอาการ โดยใช้สถิติ chi-square หรือ Fisher's exact test หากปัจจัยใดมี p-value $\leq .05$ ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ และวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อการเลือดออกในสมองโดยใช้ logistic regression

การศึกษานี้ผ่านการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยโรงพยาบาลหัวหิน เลขที่โครงการวิจัย RECHHH154/2562

นิยามศัพท์

กลุ่มเลือดออกในสมองที่มีอาการ คือ การที่มีเลือดออกในสมองหรือภายในกะโหลกศีรษะโดยแบ่งเป็น 4 กลุ่ม คือ

1. Hemorrhagic infarction type 1 (HI1) คือ petechial hemorrhages บริเวณรอบนอกของรอยโรคและไม่มีการกดเบียดสมอง

2. Hemorrhagic infarction type 2 (HI2) คือ petechial hemorrhages ภายในรอยโรค และไม่มีการกดเบียดสมอง

3. Parenchymal hematoma type 1 (PH1) คือ เลือดออกในสมองน้อยกว่าร้อยละ 30 ของรอยโรค และมีผลกดเบียดสมองบ้างเล็กน้อย

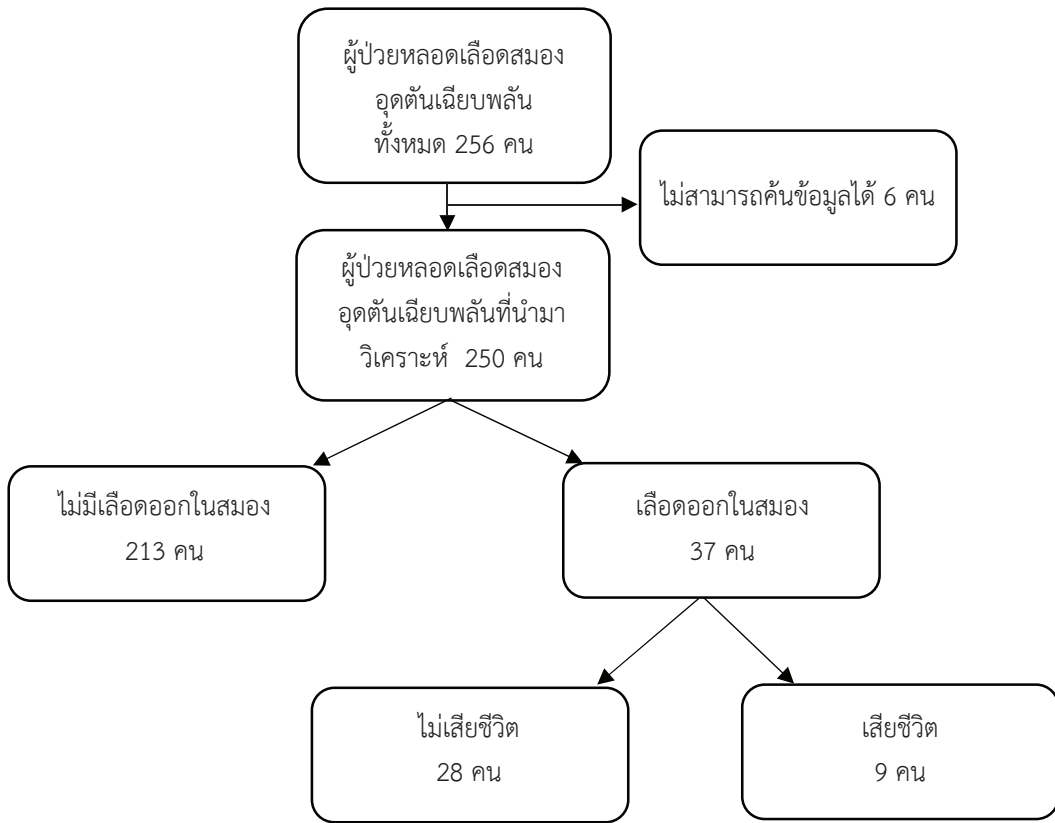
4. Parenchymal hematoma type 2 (PH2) คือ เลือดออกในสมองมากกว่าร้อยละ 30 ของรอยโรค และมีผลกดเบียดสมอง

ร่วมกับมีอาการทางสมองที่แย่งลง โดยใช้ National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score ซึ่งเป็นแบบประเมินอาการทางสมองของผู้ป่วยมีคะแนนเพิ่มขึ้น 4 คะแนน หรือทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิต โดยเลือดออกในสมองเป็นสาเหตุหลักที่ทำให้อาการผู้ป่วยแย่งลง

ผลการศึกษา

พบว่าผู้ป่วยที่มารักษาด้วยโรคหลอดเลือดสมองอุดตันเฉียบพลันจำนวน 256 คน มี 6 คนที่ไม่สามารถสืบค้นข้อมูลได้ เนื่องจากแฟ้มข้อมูลได้ถูกทำลายไป จึงทำให้มีผู้ป่วยที่เก็บข้อมูลจำนวน 250 คน พบผู้ป่วยสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่มีเลือดออกในสมองหลังจากได้รับยา rtPA จำนวน 37 คน คิดเป็นร้อยละ 14.8 ดังแสดงในแผนภูมิที่ 1

แผนภูมิที่ 1 แสดงการคัดเลือกประชากร



โดยเป็นผู้ชายจำนวน 125 คน คิดเป็นร้อยละ 50 อายุเฉลี่ย 64.6 ปี มีโรคประจำตัวเป็น เบาหวาน, โรคหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว, ไขมันในเลือดสูง, และ prior stroke จำนวนร้อยละ 22.4, 12.4, 38.4, และ 5.2 ตามลำดับ รับประทานยาแอสไพริน จำนวน 14 คน คิดเป็นร้อยละ 5.6 รับประทานยา clopidogrel จำนวน 1 คน ไม่พบผู้ป่วยที่ได้รับยาแอสไพรินร่วมกับยา clopidogrel

เมื่อนำข้อมูลพื้นฐานมาวิเคราะห์ข้อมูล พบว่า อายุ, เพศ, โรคเบาหวาน, ไขมันโลหิตสูง, prior stroke, Atrial fibrillation, การรับประทานยาแอสไพริน, หรือ ยา clopidogrel ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่มที่มีเลือดออกในสมองและกลุ่มที่ไม่มีเลือดออกในสมอง ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้งหมดและระหว่างกลุ่มที่มีเลือดออกในสมองกับกลุ่มที่ไม่มีเลือดออกในสมอง

ข้อมูล	ทั้งหมด (%)	ICH (%) (n=37)	No ICH (%) (n= 213)	P value
เพศชาย	125(50)	17(45.9)	108(50.7)	.72
อายุ median (IQR)	65(57-75)	71(62-76)	65(56-75)	.12
โรคเบาหวาน	56(22.4)	7(18.9)	49(23.0)	.73
Atrial fibrillation	31(12.4)	4(10.8)	27(12.7)	>.999

median = ค่ามัธยฐาน

IQR = interquartile range พิสัยระหว่างควอไทล์

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้งหมดและระหว่างกลุ่มที่มีเลือดออกในสมองกับกลุ่มที่ไม่มีเลือดออกในสมอง (ต่อ)

ข้อมูล	ทั้งหมด (%)	ICH (%) (n=37)	No ICH (%) (n= 213)	P value
โรคไขมันในเลือดสูง	96(38.4)	12(32.4)	84(39.4)	.53
Prior stroke	13(5.2)	0(0)	13(6.1)	.22
รับประทานยา แอสไพริน	14(5.6)	2(5.4)	12(5.6)	>.999
รับประทานยา clopidogrel	1(0.4)	0(0)	1(0.5)	>.999

median = ค่ามัธยฐาน

IQR = interquartile range พิสัยระหว่างควอไทล์

จากการวิเคราะห์ข้อมูลทางด้านคลินิกและห้องปฏิบัติการพบว่า NIHSS scores ในกลุ่มที่มีเลือดออกในสมองจะมีความมากกว่ากลุ่มที่ไม่มีเลือดออกในสมองอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ 13 (10.5-19.0) vs 10 (7-15) p=.002 ส่วน blood pressure ทั้ง systolic และ diastolic รวมถึง blood sugar ค่า PT INR ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติในทั้งสองกลุ่ม ระยะเวลา door

to needle time ในกลุ่มที่มีเลือดออกในสมอง จะมีค่าน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่มีเลือดออกในสมอง แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในทางเดียวกัน onset to needle time นั้นพบว่ากลุ่มที่มีเลือดออกในสมองมีระยะเวลาสั้นกว่า แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 แสดงข้อมูลทางคลินิกและห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยระหว่างกลุ่มที่มีเลือดออกในสมองกับกลุ่มที่ไม่มีเลือดออกในสมอง

ข้อมูล	ICH (n=37) Median (IQR)	No ICH (n= 213) Median (IQR)	P value
NIHSS score	13(10.5-19.0)	10(7-15)	.002
SBP* (mmHg, mean[SD])	154.35(24.73)	156.89(28.30)	.609
DBP** (mmHg, mean[SD])	87.95(17.76)	86.95(16.90)	.744
Blood sugar (mg / dL)	120(102-171)	121(103-147)	.922
Platelet (cell / mm ³)	240,000 (194,500-288,000)	229,500 (187,250-285,000)	.576
PT (min)	12.25(11.40-12.95)	11.90(11.20-12.60)	.089
INR	1.03(0.96-1.09)	1.00(0.95-1.06)	.092
DTN*** (min)	62.00(52.56-80.50)	63.00(53.00-79.00)	.746
OTN**** (min [SD])	150.22(47.71)	167.30(51.57)	.061

*systolic blood pressure ** diastolic blood pressur *** door to needle time (min) **** onset to needle time (min)

เมื่อนำตัวแปรที่มีความเกี่ยวข้องกับการมีเลือดออกในสมองอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ มาวิเคราะห์เพื่อหาความสัมพันธ์ของปัจจัยกับการมีเลือดออกในสมอง พบว่า มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยทางสถิติระหว่าง

NIHSS scores กับการมีเลือดออกในสมอง โดยพบว่าเมื่อ NIHSS scores เพิ่ม 1 คะแนน ผู้ป่วยจะมีโอกาสเลือดออกในสมองเพิ่มขึ้นร้อยละ 10.1 ดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 แสดงปัจจัยที่สัมพันธ์กับการมีเลือดออกในสมองโดยใช้ binary logistic regression

ปัจจัย	Coefficient (β)	SE Coefficient	P value	Odds ratio	95% CI
NIHSS	0.096	0.032	0.003	1.101	1.034-1.172

ตารางที่ 4 แสดงการจำแนกลักษณะของเลือดออกในสมอง จำนวนผู้เสียชีวิต และอัตราการตาย

ชนิด	จำนวน (ร้อยละ)	จำนวนผู้เสียชีวิต (อัตราการตาย)
Hemorrhagic infarction type 1 (HI1)	6(16.2)	0(0)
Hemorrhagic infarction type 2 (HI2)	4(10.8)	2(50)
Parenchymal hematoma type 1 (PH1)	15(40.5)	3(20)
Parenchymal hematoma type 2 (PH2)	12(32.4)	4(33)

กลุ่มที่มีเลือดออกในสมอง พบว่า มีลักษณะ parenchymal hematoma type 1 (PH1) มากที่สุดร้อยละ 40.5 โดยลักษณะการมีเลือดออกในสมองได้แสดงในตารางที่ 4

ส่วนกลุ่มที่มีอัตราการตายมากที่สุดคือกลุ่ม hemorrhagic infarction type 2 (HI2) ร้อยละ 50

ทำการวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อการเสียชีวิตในกลุ่มเลือดออกในสมอง พบว่า กลุ่มที่เสียชีวิตจะมีระดับความดันโลหิตไดแอสโตลิกและระดับน้ำตาลในเลือดสูงกว่ากลุ่มที่รอดชีวิต อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนปัจจัยอื่นไม่พบความแตกต่างกัน ดังแสดงในตารางที่ 5

ตารางที่ 5 แสดงข้อมูลระหว่างกลุ่มที่เสียชีวิตกับกลุ่มรอดชีวิต ในผู้ป่วยที่มีเลือดออกในสมอง

ข้อมูล	Death (%) (n=9)	Survive (%) (n= 28)	P value
เพศชาย	4	13	1.000
อายุเฉลี่ย (SD)	66.33(16.27)	67.96(11.60)	0.742
โรคเบาหวาน	4	3	0.327
Atrial fibrillation	0	4	0.554
โรคไขมันในเลือดสูง	4	8	0.432
Prior stroke	0	0	NA
แอสไพริน	0	2	1.000
Clopidogrel	0	0	NA
NIHSS score	17.22(6.37)	13.25(4.78)	0.054

ตารางที่ 5 แสดงข้อมูลระหว่างกลุ่มที่เสียชีวิตกับกลุ่มรอดชีวิต ในผู้ป่วยที่มีเลือดออกในสมอง (ต่อ)

ข้อมูล	Death (%) (n=9)	Survive (%) (n= 28)	P value
SBP* (mmHg, mean[SD])	164.78(32.66)	151.00(21.25)	0.149
DBP** (mmHg, mean[SD])	104(18.66)	82.79(14.28)	0.001
Blood sugar (mg / dL, median [IQR])	165(119.00-257.50)	110.50(99.25-143.00)	0.015
Platelet (cell / mm, median [IQR])	240000 (195500-290500)	240000 (188250-291500)	1.000
PT (min, median [IQR])	12.10(11.15-13.50)	12.30(11.40-13.00)	0.830
INR (median [IQR])	1.02(0.95-1.17)	1.03(0.96-1.09)	0.943
DTN*** (min, median [IQR])	62(52.56-80.00)	61.50(53.00-82.25)	0.876
OTN**** (min, mean [SD])	145.11(44.04)	151.86(49.48)	0.718

*systolic blood pressure ** diastolic blood pressure *** door to needle time **** onset to needle time

วิจารณ์

การศึกษานี้พบว่า อัตราการเลือดออกในสมอง ในผู้ป่วยสมองอุดตันเฉียบพลัน หลังจากได้รับยา tPA อยู่ที่ร้อยละ 14.8 ใกล้เคียงกับการศึกษาของ สุรจิต สงวนกุล และ ธานีรินทร์ โลกเศศกระวี²⁰ และการศึกษาของ พัฒน์ญรัส พันธุ์เทียน²¹ ซึ่งเป็นการศึกษาในประเทศไทย ก่อนหน้านี้ โดยมีอัตราการเลือดออกในสมองอยู่ที่ ร้อยละ 18.41 และร้อยละ 18.48 ตามลำดับ ซึ่งน้อยกว่าการศึกษาของ Tashkin และคณะ⁷ ซึ่งมีเลือดออกในสมอง สูงถึงร้อยละ 27 โดยพบว่า ในการศึกษาใช้อัตราการใช้ยา antiplatelet มีเพียงร้อยละ 6 ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาของ Tashkin ซึ่งมีการใช้ antiplatelet สูงถึงร้อยละ 31.1 และระยะเวลา onset to treatment ต่ำกว่าการศึกษาของ Tashkin ส่วนอัตราตายหลังจากได้รับยา tPA อยู่ที่ร้อยละ 7.2 ซึ่งใกล้เคียงกัน

การศึกษานี้พบว่า ปัจจัยที่ผลต่อการมีเลือดออกในสมองคือค่าคะแนน NIHSS เป็นปัจจัยเดียวที่พบว่า มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ระหว่างกลุ่มที่มีเลือดออกในสมองและกลุ่มที่ไม่มีเลือดออก

ในสมอง สอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้⁹⁻¹⁶ โดย NIHSS เป็นการประเมินอาการทางสมองของผู้ป่วยที่ครอบคลุมการทำงานส่วนต่างๆ ของสมอง ยิ่งถ้าคะแนน NIHSS มากก็ยิ่งมีโอกาสเลือดออกในสมองมากขึ้น สำหรับการศึกษานี้พบว่า NIHSS scores เพิ่มขึ้น 1 คะแนน จะทำให้มีโอกาสเลือดออกในสมองสูงขึ้นร้อยละ 10.1 มีการศึกษาของ Guo และคณะ²³ เป็นการศึกษาที่เป็น meta-analysis ก็พบว่า NIHSS เป็นปัจจัยหนึ่งที่มีผลต่อการมีเลือดออกในสมอง และการศึกษาของ สุรจิต สงวนกุล และ ธานีรินทร์ โลกเศศกระวี พบว่า NIHSS 10-20 จะมี odds ratio เท่ากับ 1.87 เมื่อเทียบกับกลุ่มที่มี NIHSS น้อยกว่า 10

ส่วนปัจจัยอื่นไม่พบว่ามีผลต่อการมีเลือดออกในสมอง แต่มีประเด็นของระดับความดันโลหิตซึ่ง การศึกษาของ พัฒน์ญรัส พันธุ์เทียน พบว่า ระดับความดันโลหิตทั้งซิสโตลิกและไดแอสโตลิก ไม่ได้เป็นปัจจัยที่มีความแตกต่างกันของทั้ง 2 กลุ่ม แต่ความดันโลหิตภายหลังที่ได้รับยา tPA ตั้งแต่ 30 นาทีเป็นต้นไป พบว่ามีความแตกต่างกันโดยกลุ่มที่เลือดออกในสมองมีความดันโลหิต

ที่สูงกว่า แต่ทั้ง 2 กลุ่มมีค่าความดันไม่เกิน 180/105 ซึ่งเป็นไปตาม guideline ของ American Stroke Association 2018 ฉะนั้นแล้วอาจต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อหาระดับความดันโลหิตที่เหมาะสมภายหลังการให้ยา rtPA

นอกจากนี้ผู้วิจัยได้ทำการวิเคราะห์เพิ่มเติมพบว่าผู้ที่มีเลือดออกในสมองจะมีอัตราการตายมากกว่ากลุ่มที่ไม่มีเลือดออกในสมองอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ 24.32 vs 4.41 p=.001 odds ratio = 7.28 ลักษณะของเลือดออกในสมองชนิด PH1 เป็นลักษณะที่พบมากที่สุด แต่ชนิดที่อัตราการตายสูงสุดกลับเป็นชนิด HI2 ร้อยละ 50 ซึ่งขัดแย้งกับการศึกษาของ Fiorelli และคณะ²⁴ โดยพบว่าลักษณะที่อัตราการตายสูงสุดคือชนิด PH2 สูงถึงร้อยละ 76 และการศึกษาของ Berger และคณะ²⁵ พบว่าลักษณะเลือดออกในสมองชนิด PH2 เป็นสาเหตุให้อาการที่แย่งลง โดยมีการกดเบียดของสมองจากขนาดของก้อนเลือด แต่ในการศึกษานี้กลุ่ม HI2 เป็นกลุ่มที่มีลักษณะกดเบียดเนื้อสมองเช่นเดียวกัน แต่เกิดจากสมองขาดเลือดเป็นบริเวณกว้างและมีการบวมของเนื้อสมองมากจนเกิดการกดเบียดภายในสมอง ซึ่งเป็นสาเหตุของการเสียชีวิต

เมื่อทำการวิเคราะห์กลุ่มย่อย พบว่าปัจจัยที่ทำให้เกิดการเสียชีวิตในกลุ่มที่มีเลือดออกในสมองก็คือระดับความดันไดแอสโตลิก และระดับน้ำตาลในเลือด โดยในกลุ่มที่เสียชีวิตมีระดับความดันไดแอสโตลิกที่สูงกว่า 104 มม.ปรอท (SD = 18.66), vs 82.79 มม.ปรอท (SD = 14.28), p=.001 รวมถึงระดับน้ำตาลที่สูงกว่า 165มก./ดล.(IQR= 119.00-257.50)vs 110.50 มก./ดล.(IQR = 99.25-143.00), p=.015 ซึ่งจะเป็นประโยชน์ในการป้องกันผู้ป่วยที่มีเลือดออกในสมองภายหลังจากการได้รับยา rtPA โดยการควบคุมความดันโลหิต ไดแอสโตลิก และระดับน้ำตาลเพื่อลดอัตราการตาย

ข้อจำกัด

1. การศึกษาถือเป็นเพียงการศึกษาเพียงสถานที่เดียว (single center) ซึ่งอาจไม่ครอบคลุมประชากรทั้งประเทศ ซึ่งถ้าสามารถทำในลักษณะความร่วมมือ (multi center) ก็จะสามารถเก็บข้อมูลได้มากขึ้นและครอบคลุมความหลากหลายของประชากรในประเทศ

2. การศึกษานี้เก็บข้อมูล NIHSS ก่อนให้ยา rtPA อย่างเดียวจึงไม่สามารถจำแนกเป็นกลุ่มเลือดออกในสมองที่มีอาการและไม่มีอาการได้ ซึ่งหลายการศึกษามีการใช้ กลุ่มเลือดออกในสมองที่มีอาการมาวิเคราะห์ ซึ่งการศึกษานี้จึงไม่สามารถวิเคราะห์เปรียบเทียบได้

สรุป

ระดับคะแนน NIHSS เป็นปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการมีเลือดออกในสมองในผู้ป่วยหลอดเลือดสมองอุดตันเฉียบพลันที่ได้รับยา rtPA โดย NIHSS ที่เพิ่ม 1 คะแนน ผู้ป่วยจะมีโอกาสเลือดออกในสมองเพิ่มขึ้นร้อยละ 10.1

ข้อเสนอแนะ

ควรทำการศึกษาต่อยอดหาความสัมพันธ์เชิงเหตุผล ระหว่างปัจจัยต่างๆ การมีเลือดออกในสมองและการเสียชีวิตในผู้ป่วยหลอดเลือดสมองอุดตันเฉียบพลัน โดยใช้ structural equation modeling เพื่อหาความสัมพันธ์เชิงสาเหตุที่แท้จริงต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019; 139(10): e56-e528. doi: 10.1161/CIR.0000000000000659.
2. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. 2018 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*. 2018; 49(3): e46-e110. doi: 10.1161/STR.0000000000000158.

3. Atlantis T, Study PA, Investigators G. Association of outcome with early stroke treatment: Pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet*. 2004; 363(9411) :768–74. doi: 10.1016/S0140-6736(04)15692-4.
4. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, et al. Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: An updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2012; 379(9834): 2364–72. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60738-7.
5. Yaghi S, Willey JZ, Cucchiara B, et al. Treatment and outcome of hemorrhagic transformation after intravenous alteplase in acute ischemic stroke a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/ American Stroke Association. *Stroke*. 2017; 48(12): e343–61. doi: 10.1161/STR.000000000000152.
6. Strbian D, Sairanen T, Meretoja A, et al. Patient outcomes from symptomatic intracerebral hemorrhage after stroke thrombolysis. *Neurology*. 2011; 77(4): 341–8. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182267b8c.
7. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008; 359(13): 1317-1329.
8. Adams HP, Davis PH, Leira EC, et al. Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: A report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). *Neurology*. 1999; 53(1): 126–31. doi: 10.1212/wnl.53.1.126.
9. Cucchiara B, Tanne D, Levine SR, et al. A Risk Score to Predict Intracranial Hemorrhage After Recombinant Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2008; 17(6): 331–3. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2008.03.012
10. Lou M, Safdar A, Mehdiratta M, , et al. The HAT Score: A simple grading scale for predicting hemorrhage after thrombolysis. *Neurology*. 2008; 71(18): 1417–23. doi: 10.1212/01.wnl.0000330297.58334.dd.
11. Strbian D, Engelster S, Michel P, et al. Symptomatic intracranial hemorrhage after stroke thrombolysis: The SEDAN score. *Ann Neurol*. 2012; 71(5): 634–41. doi: 10.1002/ana.23546.
12. Mazya M, Egidio JA, Ford GA, et al. Predicting the risk of symptomatic intracerebral hemorrhage in ischemic stroke treated with intravenous alteplase: Safe Implementation of Treatments in Stroke (SITS) symptomatic intracerebral hemorrhage risk score. *Stroke*. 2012; 43(6): 1524–31. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.644815.
13. Menon BK, Saver JL, Prabhakaran S, et al. Risk score for intracranial hemorrhage in patients with acute ischemic stroke treated with intravenous tissue-type plasminogen activator. *Stroke*. 2012; 43(9): 2293–9. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.660415
14. Flint AC, Cullen SP, Faigeles BS, et al. Predicting long-term outcome after endovascular stroke treatment: The totaled health risks in vascular events score. *Am J Neuroradiol*. 2010; 31(7): 1192–6. doi: 10.3174/ajnr.A2050.

15. Saposnik G, Guzik AK, Reeves M, et al. Stroke Prognostication using Age and NIH Stroke Scale: SPAN-100. *Neurology*. 2013; 80(1): 21–8. Doi: 10.1212/WNL.0b013e31827b1ace.
16. Strbian D, Meretoja A, Ahlhelm FJ, et al. Predicting outcome of IV thrombolysis - Treated ischemic stroke patients: The DRAGON score. *Neurology*. 2012; 78(6): 427–32. doi: 10.1212/WNL.0b013e318245d2a9
17. Guo Y, Yang Y, Zhou M, et al. Risk factors of haemorrhagic transformation for acute ischaemic stroke in Chinese patients receiving intravenous recombinant tissue plasminogen activator: A systematic review and meta-analysis. *Stroke Vasc Neurol*. 2018; 3(4): 203–8. Doi : 10.1136/svn-2018-000141
18. Fonarow GC, Smith EE, Saver JL, et al. Timeliness of tissue-type plasminogen activator therapy in acute ischemic stroke: patient characteristics, hospital factors, and outcomes associated with door-to-needle times within 60 minutes. *Circulation*. 2011; 123(7): 750–8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.974675.
19. Liu M, Pan Y, Zhou L, et al. Predictors of post-thrombolysis symptomatic intracranial hemorrhage in Chinese patients with acute ischemic stroke. 2017 ;12(9):e0184646. Doi: 10.1371/journal.pone.0184646
20. Suankool S, Lokeskrawee T. Factors affecting Intracerebral Hemorrhage following Intravenous Thrombolysis in Patient with Acute Ischemic Stroke. *Lampang Medical Journal*. 2016; 37(2): 67–77.
21. Phankhian P. Factors Affecting the Occurrence of Intracerebral Hemorrhage After Intravenous Recombinant Tissue Plasminogen Activator Therapy. *Region 4-5 Medical Journal*. 2015; 34(2): 120–30.
22. Enderlein G. Daniel, Wayne W.: *Biostatistics — A Foundations for Analysis in the Health Sciences*. Wiley & Sons, New York—Chichester—Brisbane—Toronto—Singapore, 6th ed. 1995, 780 S., £58.—, ISBN 0–471–58852-0 (cloth). *Biometrical J*. 1995; 37(6).
23. Guo Y, Yang Y, Zhou M, et al. Risk factors of haemorrhagic transformation for acute ischaemic stroke in Chinese patients receiving intravenous recombinant tissue plasminogen activator: a systematic review and meta-analysis. *Stroke and Vascular Neurology* 2018; 3: e000141.
24. Fiorelli M, Bastianello S, Kummer RV, et al. Hemorrhagic Transformation Within 36 Hours of a Cerebral Infarct. *Stroke* 1999; 30(11): 2280-4. Doi: 10.1161/01.str.30.11.2280
25. Berger C, Fiorelli M, Steineret T, et al. Hemorrhagic Transformation of Ischemic Brain Tissue. *Stroke*. 2001; 32(6): 1330-5. DOI: 10.1161/01.str.32.6.1330.