

การศึกษาโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันเฉียบพลันที่ได้รับการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำในโรงพยาบาลแพร์

สันติชัย ศรีปนิธาน พ.บ.*

บทคัดย่อ

- บทนำ:** โรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันเฉียบพลันเป็นภาวะฉุกเฉินทางระบบประสาท ที่ต้องได้รับการรักษาที่ถูกต้องและรวดเร็ว มิเช่นนั้นจะมีอัตราการเสียชีวิตสูง การติดตามการรักษาอย่างใกล้ชิดและประเมินการเปลี่ยนแปลงทางคลินิกในผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความสำคัญเพื่อประเมินผลการรักษาและป้องกันภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นได้ภายหลังการรักษา
- วัตถุประสงค์:** เพื่อศึกษาอุบัติการณ์ของโรคหลอดเลือดสมองและค้นหาปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองในจังหวัดแพร์ติดตามผลการรักษาโรคหลอดเลือดสมองภายหลังการให้การรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดและประเมินอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะแทรกซ้อนหลังการรักษาโรคหลอดเลือดสมองด้วยยาละลายลิ่มเลือด
- วิธีการศึกษา:** ศึกษาข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนของผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคหลอดเลือดสมองเฉียบพลันที่ได้รับการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดที่เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤตทางอายุรกรรมของโรงพยาบาลแพร์ในช่วงระยะเวลาตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2560 – ธันวาคม พ.ศ. 2560
- ผลการศึกษา:** ผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การศึกษามีทั้งหมด 73 ราย เป็นเพศชาย 33 ราย (ร้อยละ 45.2) เพศหญิง 40 ราย (ร้อยละ 54.8) มีอายุเฉลี่ย 66.8 ± 10.8 ปี มีอาการที่ตีบหรือไม่แย่งหลังการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือด 63 ราย (ร้อยละ 88.7) มีระยะเวลาเฉลี่ยตั้งแต่มีอาการจนถึงได้ยาละลายลิ่มเลือด 162.5 ± 43.3 นาที ระยะเวลาเฉลี่ยในการได้รับยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำหลังจากที่มายังโรงพยาบาล 72.6 ± 28.5 นาที มีระยะเวลาเฉลี่ยตั้งแต่มีอาการจนถึงโรงพยาบาลคือ 90 ± 41.3 นาที มีค่า NIHSS แรกรับที่ห้องฉุกเฉินเฉลี่ย 11.2 ± 5.7 มีภาวะเลือดออกในสมองภายหลังการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ 10 ราย (ร้อยละ 13.7) ภาวะเลือดออกในสมองสัมพันธ์กับผลการรักษาที่แย่งอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Odds ratio = 144.66, 95%CI: 13.19-1585.60)
- สรุป:** การรักษาโรคหลอดเลือดสมองเฉียบพลันด้วยยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำมีประสิทธิภาพค่อนข้างสูงในการรักษาและลดความพิการได้ การควบคุมปัจจัยเสี่ยงต่างๆสามารถป้องกันโรคหลอดเลือดสมองได้ นอกจากนี้การควบคุมปัจจัยเสี่ยงต่างๆเหล่านี้ยังอาจมีผลลดความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออกในสมองภายหลังการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดอีกด้วย
- คำสำคัญ:** โรคหลอดเลือดสมองเฉียบพลัน, ยาละลายลิ่มเลือด, ภาวะเลือดออกในสมอง

*กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลแพร์

Acute ischemic stroke treated with intravenous thrombolytic drugs in Phrae hospital

SantichaiSripanitan, M.D.*

Abstract

Background: Acute ischemic stroke is a neurological emergency condition that requires rapid assessment and treatment, otherwise it can cause high mortality rate. Treatment monitoring and evaluating in this patient group is an important for evaluation and prevent the complications.

Objectives: To study the incidence and risk factors of acute ischemic stroke in Phrae hospital. Evaluating of clinical outcome after treated with intravenous thrombolytic drug in acute ischemic stroke and the incidence of the complications after treatment.

Study design: Retrospectively studied on medical records in adult patients with acute ischemic stroke treated with intravenous thrombolytic drug in ICU of medicine in Phrae hospital from January 2017 - December 2017.

Results: Seventy-three patients, 33 male patients (45.2%), 40 female patients (54.8%) with an average age 66.8 ± 10.8 years old, Non-worsening neurological symptoms after treated with intravenous thrombolytic drugs was 63 patients (88.7%), An average onset to needle time 162.5 ± 43.3 minutes. An average door to needle time 72.6 ± 28.5 minutes. An average onset to door time 90 ± 41.3 minutes. An average NIHSS 11.2 ± 5.7 . There were 10 patients (13.7%) with intracerebral hemorrhage after thrombolytic drug. Intracerebral hemorrhage was associated with statistical significantly worsening of clinical outcome (Odds ratio = 144.66, 95% CI: 13.19-1585.60)

Conclusions: Treated with intravenous thrombolytic drug in acute ischemic stroke was very effective and reduced disabilities. Controlled of the risk factors can prevent the stroke and maybe decrease incident of intracerebral hemorrhage after intravenous thrombolytic drug.

Keyword: acute ischemic stroke, thrombolytic drugs, intra-cerebral hemorrhage

*Internal medicine, Phrae Hospital

บทนำ

โรคหลอดเลือดสมองเป็นปัญหาสำคัญอย่างหนึ่งของระบบสาธารณสุขของประเทศ เนื่องจากเป็นสาเหตุการตายและความพิการที่ส่งผลโดยตรงต่อการพัฒนาของประเทศแม้ว่าโรคหลอดเลือดสมองจะสามารถป้องกันได้แต่กลับพบว่ามีแนวโน้มเพิ่มมากขึ้นในทุกๆปี อันเนื่องมาจากการดำรงชีวิตที่เน้นความสะดวกสบายและปัจจัยเสี่ยงต่างๆในปัจจุบันที่มากขึ้นล้วนเป็นปัจจัยที่ส่งเสริมให้เกิดโรคหลอดเลือดสมองทั้งสิ้น อาทิเช่น ภาวะความดันโลหิตสูง โรคเบาหวาน การสูบบุหรี่ การขาดการออกกำลังกาย เป็นต้นด้วยเหตุนี้จึงทำให้สิ้นเปลืองทรัพยากรในการรักษาภาวะนี้มากขึ้นทุกปีและจากสถิติของสำนักนโยบายและยุทธศาสตร์ กระทรวงสาธารณสุขปี 2558 พบว่าโรคหลอดเลือดสมองเป็นสาเหตุการตายลำดับที่ 2 ของประเทศรองจากโรคมะเร็ง และจากข้อมูลในโรงพยาบาลแพร์ก็พบว่าจำนวนผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันมีแนวโน้มเพิ่มมากขึ้นทุกปีตั้งแต่ พ.ศ.2557-2560 คือ 672, 643, 845 และ 823 รายต่อปี แต่กลับมีผู้ป่วยที่เข้าถึงระบบบริการ Stroke fast track ค่อนข้างน้อยนับตั้งแต่ปี พ.ศ. 2557-2560 คือ ร้อยละ 20.2, 20.9, 18.3 และ 21.3 ตามลำดับด้วยเหตุนี้จึงได้ทำการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับโรคหลอดเลือดสมองในโรงพยาบาลแพร์เพื่อนำข้อมูลที่ได้ไปพัฒนาแนวทางการรักษาโดยเฉพาะอย่างยิ่งการเน้นย้ำให้ประชาชนได้ตระหนักถึงความเร่งด่วนในเข้าถึงระบบบริการการรักษาและการส่งเสริมให้มีการป้องกันก่อนเกิดโรค(primary prevention)ให้มีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น

ถึงแม้ว่าโรคหลอดเลือดสมองพบได้ในทุกกลุ่มประชากรก็ตาม แต่พบอุบัติการณ์สูงโดยเฉพาะในกลุ่มผู้สูงอายุ ดังนั้นการให้การป้องกันแต่เนิ่นๆก่อนที่จะเกิดโรคขึ้นย่อมมีความสำคัญ ไม่ว่าจะเป็นการตรวจสุขภาพประจำปี การตรวจเพื่อคัดกรองโรคเบาหวาน ความดันโลหิตสูง ฯลฯ การออกกำลังกายเพื่อสุขภาพ หรือแม้แต่ผู้ที่มีภาวะปัจจัยเสี่ยงต่างๆอยู่แล้ว การควบคุมปัจจัยเหล่านั้นให้ดีก็สามารถช่วยลดอุบัติการณ์การเกิดโรคหลอดเลือดสมองได้

ในปัจจุบันการรักษาโรคหลอดเลือดสมองนั้นมีความก้าวหน้ามากขึ้นเรื่อยๆ รวมถึงมีวิวัฒนาการในการรักษาและอุปกรณ์ทางการแพทย์รวมถึงยาใหม่ๆ ที่ส่งผล

ให้ผลการรักษาเป็นที่น่าพอใจมากขึ้น ลดอัตราการตายและความพิการลงได้มากเมื่อเทียบกับในอดีต แต่ถึงแม้ว่าจะมีการรักษาที่ก้าวหน้าไปมากก็ยังคงพบภาวะแทรกซ้อนต่างๆตามหลังการรักษาอยู่เช่นกัน ดังนั้นการประเมินผู้ป่วยทั้งก่อนการรักษาและการติดตามอาการผู้ป่วยภายหลังการรักษารวมถึงการฟื้นฟูสมรรถภาพของผู้ป่วยก็ยิ่งจะช่วยลดภาวะแทรกซ้อนที่เกิดภายหลังการรักษาและทำให้ผู้ป่วยสามารถดำรงชีวิตประจำวันได้อย่างปกติมากที่สุด

โรคหลอดเลือดสมองเป็นโรคที่พบบานานอาจเรียกว่าโรคอัมพาต/อัมพฤกษ์ หรือ CVA(cerebrovascular accident) หรือ CVD(cerebrovascular disease) ในอดีตโรคหลอดเลือดสมองตามคำนิยามเดิมของ The World Health Organization(WHO)⁽¹⁾คือ ความผิดปกติของกลุ่มอาการทางระบบประสาทเฉพาะที่เกิดขึ้นเฉียบพลันหรือทันทีทันใดและอาการนั้นคงอยู่นานเกินกว่า24ชั่วโมง โดยที่สาเหตุของความผิดปกติของอาการทางระบบประสาทนั้นเกิดขึ้นจากความผิดปกติของหลอดเลือดโดยที่ไม่รวมถึงสาเหตุอื่น

หากแบ่งโรคหลอดเลือดสมองเป็นกลุ่มใหญ่แล้วสามารถแบ่งได้ 2 กลุ่มใหญ่คือ โรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตัน(ischemic stroke) กับโรคหลอดเลือดสมองแตก(hemorrhagic stroke) โดยพบอุบัติการณ์ของโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันมากกว่าโรคหลอดเลือดสมองแตกคือ ร้อยละ 80 และร้อยละ 20 ตามลำดับ และโรคหลอดเลือดสมองแตกยังแบ่งได้อีก 2 กลุ่มย่อย คือภาวะเลือดออกในเนื้อสมอง(intra-cerebral hemorrhage)ซึ่งพบประมาณร้อยละ 15 และภาวะเลือดออกในชั้นเยื่อหุ้มใต้สมอง(subarachnoid hemorrhage)ซึ่งพบประมาณร้อยละ 5 ของโรคหลอดเลือดสมองทั้งหมด

ปัจจัยเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง⁽²⁻³⁾แบ่งออกเป็น 2 ปัจจัย คือปัจจัยที่ไม่สามารถเปลี่ยนแปลงได้ และปัจจัยที่สามารถเปลี่ยนแปลงได้ ปัจจัยที่เปลี่ยนแปลงไม่ได้ เช่น อายุ จัดเป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญปัจจัยหนึ่ง เนื่องจากอายุมากขึ้นหลอดเลือดจะมีการแข็งตัวมากขึ้น และมีไขมันเกาะหนาตัวทำให้เลือดไหลผ่านได้ลำบากมากขึ้นพบว่าผู้ที่มีอายุมากกว่า 65 ปีขึ้นมีความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดสมองมากกว่าคนปกติ เพศ

พบว่าเพศชายมีความเสี่ยงมากกว่าเพศหญิง พันธุกรรม และประวัติครอบครัวเป็นโรคหลอดเลือดสมองหรือโรคหลอดเลือดหัวใจ โดยเฉพาะในขณะที่มีอายุน้อยมักมีความเสี่ยงเป็นโรคหลอดเลือดสมองตามมามากกว่าคนปกติชาติพันธุ์ พบว่าโรคหลอดเลือดสมองพบในคนผิวดำมากกว่าคนผิวขาว ส่วนปัจจัยที่เปลี่ยนแปลงได้ ส่วนใหญ่เป็นปัจจัยที่เกิดจากรูปแบบการดำเนินชีวิต โดยมากสามารถปรับเปลี่ยนได้ไม่ว่าจะด้วยการปรับเปลี่ยนทางพฤติกรรมหรือการใช้ยา ได้แก่ ภาวะความดันโลหิตสูงเป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญรองจากอายุ โรคเบาหวานพบว่าผู้ที่ เป็นโรคเบาหวานมีความเสี่ยงเป็น 2 เท่า ของคนปกติภาวะไขมันในเลือดสูง การสูบบุหรี่ พบว่าผู้ที่สูบบุหรี่มีความเสี่ยงการเกิดโรคนี้นมากถึง 1.5 เท่า ของผู้ที่ไม่สูบบุหรี่โรคหัวใจ ทั้งโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะ หรือโรคลิ้นหัวใจต่างๆเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดในสมองมากกว่าคนปกติถึง 2 เท่า นอกจากนี้ยังมีปัจจัยเสี่ยงอื่นๆที่ปรับเปลี่ยนได้ ได้แก่ ความเครียด ขาดการออกกำลังกาย การรับประทานอาหารที่ไม่เหมาะสม ดื่มสุรา การใช้ยาคุมกำเนิด โรคอ้วน รวมถึงการพักผ่อนไม่เพียงพอ เป็นต้น

อาการและอาการแสดง⁽²⁻³⁾ อาการโดยทั่วไปของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดในสมองมักจะแสดงอาการเกิดขึ้นอย่างรวดเร็วสามารถพบอาการได้หลากหลายรูปแบบขึ้นกับตำแหน่งของสมองที่เกิดการขาดเลือดหรือถูกทำลาย โดยอาการที่พบได้บ่อย ได้แก่ อาการอ่อนแรง หรือมีอาการอัมพฤกษ์ที่ส่วนใดส่วนหนึ่งของร่างกาย โดยมักเกิดกับร่างกายข้างใดข้างหนึ่ง เช่น ครึ่งซีกด้านซ้ายเป็นต้น อาการชา หรือสูญเสียความรู้สึกของร่างกายส่วนใดส่วนหนึ่ง เช่นเดียวกับอาการอ่อนแรงที่มักเกิดกับร่างกายครึ่งซีกใดครึ่งซีกหนึ่ง ปัญหาเกี่ยวกับการพูด เช่น พูดไม่ได้ พูดติด เสียงไม่ชัด หรือไม่เข้าใจคำพูด ปัญหาเกี่ยวกับการทรงตัว เช่น เดินเซ หรือมีอาการเวียนศีรษะเฉียบพลัน การสูญเสียการมองเห็นบางส่วน หรือเห็นภาพซ้อน อาการเหล่านี้มักเกิดขึ้นอย่างเฉียบพลัน ในบางกรณีอาจเกิดเป็นอาการเตือนเกิดขึ้นชั่วขณะหนึ่งแล้วหายไปเองหรือเกิดขึ้นได้หลายครั้งก่อนมีอาการสมองขาดเลือดแบบถาวร เรียกว่าภาวะมีสมองขาดเลือดชั่วคราว (transient ischemic attack) ซึ่งพบได้ประมาณ 15%

การวินิจฉัย ในการตรวจเพื่อยืนยันโรคหลอดเลือดสมอง มีขั้นตอนคือ การซักประวัติเพื่อคัดกรองและหาปัจจัยเสี่ยงรวมถึงซักอาการต่างๆ ตรวจร่างกายทั่วไป โดยเฉพาะอย่างยิ่งตรวจร่างกายทางระบบหัวใจและหลอดเลือด ระบบประสาทการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ การตรวจเลือดต่างๆ การเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง (CT Scan) เพื่อดูว่าสมองมีลักษณะของการขาดเลือดหรือเกิดเลือดออกในสมอง

การรักษา ในบทความนี้จะเน้นถึงการรักษาโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันเป็นหลักผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองทั้งโรคหลอดเลือดในสมองตีบหรืออุดตันและโรคหลอดเลือดสมองแตกต้องได้รับการรักษาให้เร็วที่สุดเพื่อลดอัตราความพิการการจากภาวะสมองขาดเลือด โดยผู้ป่วยโรคหลอดเลือดในสมองตีบ มักมีความดันโลหิตสูงอยู่แล้ว จากกลไกของร่างกายที่ต้องการเพิ่มเลือดไปเลี้ยงที่สมอง ที่เป็นผลมาจากการอุดตันที่หลอดเลือดในสมอง ดังนั้น การรักษาจะให้ยาที่มีฤทธิ์ในการละลายเลือด คือ ยากลุ่ม thrombolytic ภายใน 3-4.5 ชั่วโมง จะทำให้ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้น นอกจากนี้ยังมีการใช้ยาในกลุ่มอื่นร่วมด้วย เช่น ยาต้านเกล็ดเลือดแอสไพรินเป็นยาที่ช่วยป้องกันการก่อตัวของเกล็ดเลือด ทำให้การอุดตันลดลง⁽²⁻³⁾ จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าการรักษาที่ช่วยลดความพิการในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง^(4,11) คือ การรับเข้ารักษาในหอผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง (stroke unit) การให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำภายใน 4.5 ชั่วโมงในผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้และไม่มีข้อห้าม การให้ยาด้านเกล็ดเลือดภายใน 48 ชั่วโมง การรักษาด้วยการเปิดหลอดเลือดโดยใช้สายสวน (endovascular intervention) และการผ่าตัดเปิดกะโหลกศีรษะ (hemispherectomy) เพื่อระบายความดันภายในสมองเมื่อมีข้อบ่งชี้แต่ นอกเหนือจากการรักษาที่กล่าวมาข้างต้นแล้ว การให้การรักษาทั่วไปและการรักษาแบบประคับประคองก็มีความสำคัญเป็นอย่างมากด้วยเช่นกัน การควบคุมความดันในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตัน⁽¹²⁾ จากแนวทางล่าสุดปี 2018 AHA/ASA คือสามารถให้ยาลดความดันโลหิตได้ถ้ามีภาวะร่วมที่จำเป็นต้องรักษาด้วยการลดความดันโลหิตลงเช่น มีภาวะหลอดเลือดหัวใจ ภาวะหัวใจวาย ภาวะการฉีกขาดของหลอดเลือดแดงใหญ่ ภาวะเลือดออกในสมองภายหลังการ

รักษาด้วยยาลดไขมันเลือด ภาวะครรภ์เป็นพิษเป็นต้น โดยแนะนำให้ลดความดันลงจากเดิมร้อยละ 15 ส่วนในรายที่มีความดันโลหิตสูงแต่ไม่ถึง 220/120 มม.ปรอทและไม่มีภาวะร่วมดังกล่าวข้างต้น ยังไม่มีความจำเป็นต้องให้ยาลดความดันโลหิตใน 24-48 ชั่วโมงแรก แต่หากมีความดันโลหิตสูงตั้งแต่ 220/120 มม.ปรอท ขึ้นไป การลดความดันโลหิตในกลุ่มนี้ในช่วง 48-72 ชั่วโมงแรกยังไม่มีความชัดเจน แต่อาจลดความดันโลหิตลงจากเดิมร้อยละ 15 ในช่วง 24 ชั่วโมงแรกได้

การป้องกันการกลับเป็นซ้ำโรคหลอดเลือดสมองสามารถป้องกันได้ด้วยการลดปัจจัยเสี่ยงต่างๆ ด้วยการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมการใช้ชีวิต การรับประทานอาหาร และการออกกำลังกายที่เหมาะสม รับประทานอาหารที่มีประโยชน์ และควรหลีกเลี่ยงอาหารที่มีไขมันสูง เพราะจะส่งผลให้เกิดภาวะไขมันในเลือดสูง รวมถึงอาหารที่มีรสเค็มจัด ที่เป็นสาเหตุของภาวะความดันโลหิตสูง ควบคุมน้ำหนัก โรคอ้วนเป็นสาเหตุของโรคภัยร้ายแรงต่างๆ รวมทั้งโรคหลอดเลือดสมอง การควบคุมน้ำหนักจะช่วยลดความเสี่ยงลงได้ ออกกำลังกายอย่างสม่ำเสมอ โดยระยะเวลาในการออกกำลังกายที่เหมาะสมคือ 2.5 ชั่วโมงต่อสัปดาห์ โดยควรเป็นการออกกำลังกายแบบแอโรบิกจนครบ 30 นาที นอกจากนี้ ควรรับการตรวจรักษาต่อเนื่องกับแพทย์อย่างสม่ำเสมอเพื่อควบคุมปัจจัยเสี่ยงต่างๆ โดยการเข้าร่วมกันได้แก่ การให้ยาควบคุมระดับไขมันในเลือด โดยควรได้รับการตรวจวัดระดับไขมันในเลือดอย่างน้อยทุก 6-12 เดือน หากเป็นผู้ที่มีความเสี่ยง หรือมีภาวะไขมันในเลือดสูงอยู่แล้ว ควบคุมระดับความดันโลหิตให้อยู่ในเกณฑ์ปกติ โดยความดันโลหิตที่เหมาะสม คือ ต่ำกว่า 140/90 มม.ปรอท ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด นอกจากนี้ ควรรับประทานยาอย่างสม่ำเสมอ จะช่วยควบคุมอาการได้ และทำให้ความเสี่ยงโรคหลอดเลือดสมองลดลง กรณีเป็นโรคหัวใจควรรับการรักษาโรคหัวใจอย่างต่อเนื่องเช่นกัน โดยกรณีเป็นโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะ ควรได้รับยาป้องกันเลือดแข็งตัว

อุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือดออกในสมองตามหลังการรักษาด้วยยาลดไขมันเลือด แม้ว่าจะพบอุบัติการณ์ต่ำคือร้อยละ 6.4⁽¹³⁾ ก็ตามแต่หากเกิดภาวะดังกล่าวขึ้นแล้วจะส่งผลเสียต่างๆตามมากมาย อาทิเช่น เพิ่มอัตราการตายและความพิการมากขึ้น เพิ่มระยะเวลาการ

นอนโรงพยาบาลมากขึ้น เพิ่มโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนอื่น ๆ มากขึ้น เป็นต้น โดยพบว่าปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญต่อการเกิดภาวะเลือดออกในสมองภายหลังการรักษาด้วยยาลดไขมันเลือดที่สำคัญคือ⁽¹⁴⁻¹⁶⁾ อายุพบว่ายิ่งอายุมากยิ่งเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกในสมอง โดยเฉพาะอย่างยิ่งอายุมากกว่า 80 ปีจะเพิ่มความเสี่ยงถึง 2.87 เท่า เพศชายมีความเสี่ยงมากกว่าเพศหญิง 1.13-1.32 เท่า ภาวะอ้วน ความรุนแรงของโรคหลอดเลือดสมอง(NIHSS severity of stroke)และภาวะสมองขาดเลือดเป็นบริเวณกว้าง(large area of infarction) โรคเบาหวานเพิ่มความเสี่ยง 2.26 เท่า ภาวะความดันโลหิตสูงเพิ่มความเสี่ยง 2.59 เท่า การได้รับยาต้านเกล็ดเลือดอยู่เดิมโดยเฉพาะอย่างยิ่งการได้ยา aspirin ร่วมกับ clopidogrelเพิ่มความเสี่ยง 9.29 เท่า นอกจากนี้ยังมีปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ อีกได้แก่ ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ(atrial fibrillation) และภาวะหัวใจวาย(congestive heart failure)

วัตถุประสงค์และวิธีการศึกษา

เป็นการวิจัยแบบ Retrospective descriptive study

กลุ่มประชากรที่ศึกษา คือ ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันเฉียบพลันที่ได้รับการรักษาด้วยยาลดไขมันเลือดที่เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤตทางอายุรกรรมของโรงพยาบาลแพร่ ในช่วงระยะเวลาตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2560 – ธันวาคม พ.ศ. 2560

เกณฑ์การคัดเลือกเข้าของประชากรที่ศึกษา (Inclusion criteria)

1. ผู้ป่วยอายุมากกว่า 18 ปี
2. ผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤตทางอายุรกรรม
3. ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคหลอดเลือดสมองเฉียบพลันจากอาการ/อาการแสดงร่วมกับภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองและได้รับการรักษาด้วยยาลดไขมันเลือดทางหลอดเลือดดำ

เกณฑ์การคัดเลือกออกของประชากรที่ศึกษา (Exclusion criteria)

1. ผู้ป่วยที่ปฏิเสธการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือด
2. ผู้ป่วยที่มีข้อห้ามในการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือด
3. ผู้ป่วยที่มาโรงพยาบาลล่าช้าเกินกว่า 4.5 ชั่วโมงหลังมีอาการ
4. ผู้ป่วยที่ปฏิเสธการรักษาในโรงพยาบาลหลังจากเข้ารับการรักษา

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

ข้อมูลเชิงพรรณนา รายงานผลเป็นร้อยละ ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานค่ากลาง ตามลักษณะการกระจายข้อมูล การวิเคราะห์ความสัมพันธ์ผลของการรักษาโรคหลอดเลือดสมองเฉียบพลันด้วยยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำกับอาการทางระบบประสาทหลังการรักษา วิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงที่ส่งผลต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมองเฉียบพลัน ปัจจัยที่มีผลต่อการรักษาและปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกในสมองภายหลังการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำโดยอาศัย Chi-square test แสดงค่าความสัมพันธ์ เป็น Odd ratio และ 95% Confidence interval โดยมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อ p-value < 0.05

ผลการศึกษา

การศึกษาข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันเฉียบพลันทั้งหมด 74 รายที่ได้รับการวินิจฉัยโรคหลอดเลือดสมองเฉียบพลันที่มาถึงโรงพยาบาลภายในเวลา 4.5 ชั่วโมงที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลแพร่ตั้งแต่ช่วงเดือนมกราคม พ.ศ. 2560 – ธันวาคม พ.ศ. 2560 มี 1 ราย (ร้อยละ 1.3) ที่ไม่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ

เนื่องจากระยะเวลาตั้งแต่มีอาการจนถึงการให้ยาละลายลิ่มเลือดนานกว่า 4.5 ชั่วโมง จึงเหลือผู้ป่วยที่ศึกษาทั้งหมด 73 ราย โดยเป็นเพศชาย 33 ราย (ร้อยละ 45.2) เพศหญิง 40 ราย (ร้อยละ 54.8) มีอายุเฉลี่ย 66.8 ± 10.8 ปี (ตารางที่ 1) แบ่งเป็นผู้ที่มีภาวะความดันโลหิตสูง 52 ราย (ร้อยละ 71.2) มีภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ (hypercholesterolemia) 48 ราย (ร้อยละ 65.7) มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ (atrial fibrillation) 21 ราย (ร้อยละ 28.7) มีโรคเบาหวาน 18 ราย (ร้อยละ 24.6) (ตารางที่ 2) มีระยะเวลาเฉลี่ยตั้งแต่มีอาการจนถึงได้ยาละลายลิ่มเลือด (Onset to needle time) 162.5 ± 43.3 นาที ระยะเวลาเฉลี่ยในการได้รับยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำหลังจากที่มายังโรงพยาบาล (Door to needle time) 72.6 ± 28.5 นาที และมีระยะเวลาเฉลี่ยนับตั้งแต่มีอาการจนมาถึงโรงพยาบาล (Onset to door time) คือ 90 ± 41.3 นาที (ตารางที่ 3) โดยมีค่า NIHSS แรกรับที่ห้องฉุกเฉินเฉลี่ย 11.2 ± 5.7 (ตารางที่ 4 และ 5) มี 63 ราย (ร้อยละ 88.7) ที่มีอาการดีขึ้นหรือคงเดิมหลังได้รับการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ และมี 8 ราย (ร้อยละ 11.2) ที่มีอาการแย่ลงหลังได้รับการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ (ตารางที่ 6) พบว่ามีภาวะเลือดออกในสมองภายหลังการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ 10 ราย (ร้อยละ 13.7) (ตารางที่ 7) โดยมีปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมองเฉียบพลันคือภาวะความดันโลหิตสูงและภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ (ตารางที่ 8) พบว่าการเกิดภาวะเลือดออกในสมองภายหลังการรักษาสัมพันธ์กับผลการรักษาที่แย่ลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.0001$) (ตารางที่ 9) นอกจากนี้พบว่าผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 60 ปีพบมีอุบัติการณ์การเกิดเลือดออกในสมองภายหลังการรักษาต่ำกว่ากลุ่มที่มีอายุน้อยกว่า 60 ปีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.04$) (ตารางที่ 10)

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลทั่วไป

เพศ	จำนวน(ราย)	ร้อยละ
ชาย	33	45.2
หญิง	40	54.8
รวม	73	100

จากตารางที่ 1 พบว่าการศึกษานี้มีจำนวนผู้ป่วยเพศหญิงมากกว่าเพศชายเล็กน้อย

ตารางที่ 2 แสดงข้อมูลโรคประจำตัว

โรค	จำนวน(ราย)	ร้อยละ
ความดันโลหิตสูง	52	71.2
ไขมันในเลือดผิดปกติ	48	65.7
หัวใจเต้นผิดจังหวะ	21	28.7
เบาหวาน	18	24.6
ภาวะหัวใจวาย	2	2.7

หมายเหตุ : ไขมันในเลือดผิดปกติคือ hypercholesterolemia , หัวใจเต้นผิดจังหวะคือ atrial fibrillation

จากตารางที่ 2 พบว่าผู้ป่วยด้วยโรคหลอดเลือดสมองเฉียบพลันส่วนใหญ่มีภาวะความดันโลหิตสูงและภาวะไขมันในเลือดผิดปกติร่วมด้วยเกินกว่าร้อยละ 50 และพบภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะและโรคเบาหวานรองลงมาตามลำดับ

ตารางที่ 3 แสดง Onset to needle time และ Door to needle time

ระยะเวลา	ต่ำสุด(นาที)	สูงสุด(นาที)	เวลาเฉลี่ย(นาที)
Onset to needle time	67	255	162.5±43.3
Door to needle time	33	184	72.6±28.5
Onset to door time	17	198	90±41.3

ตารางที่ 4 แสดงค่า NIHSS

	ต่ำสุด	สูงสุด	เฉลี่ย
ค่า NIHSS แรกรับ	2	24	11.2±5.7

ตารางที่ 5 แสดงค่า NIHSS ในแต่ละช่วง

ช่วง	จำนวน(ราย)	ร้อยละ
≤5	15	20.5
6-10	21	28.8
11-15	14	19.2
16-20	15	20.5
>20	5	6.8

ตารางที่ 6 แสดงผลการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือด

ผลการรักษา	จำนวน(ราย)	ร้อยละ
ดีขึ้น/คงเดิม	63	88.7
แย่ลง	8	11.2

หมายเหตุ : มี 2 รายที่ข้อมูลไม่สมบูรณ์

ตารางที่ 7 แสดงภาวะเลือดออกในสมองภายหลังการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือด

ผลการรักษา	จำนวน(ราย)	ร้อยละ
มีภาวะเลือดออกในสมอง	10	13.7
ไม่มีภาวะเลือดออกในสมอง	63	86.3
รวม	73	100

ตารางที่ 8 ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมองเฉียบพลัน

ปัจจัยเสี่ยง	จำนวน(ราย)	ร้อยละ
เพศชาย	33	45.2
อายุ>65ปี	42	57.5
DM2	18	24.6
HT	52	71.2
DLP	48	65.7
AF	21	28.7
ปัจจัยเสี่ยง		
0 ข้อ	5	6.8
1 ข้อ	2	2.7
2 ข้อ	12	16.4
≥3 ข้อ	54	73.9

ตารางที่ 9 ปัจจัยเสี่ยงต่อผลการรักษาที่แย่ลง

ปัจจัยเสี่ยง	จำนวน(ราย)	แย่ลง(ราย)	ดีขึ้น/คงเดิม (ราย)	OR(95%CI)	p-value
เพศชาย	33	2	31	0.36(0.06-1.94)	0.24
อายุ≥60ปี	57	3	54	0.12(0.02-0.58)	0.008*
DM2	18	2	16	1.02(0.18-5.57)	0.98
HT	52	3	49	0.19(0.04-0.91)	0.03*
DLP	48	4	44	0.47(0.1-2.09)	0.32
AF	21	3	18	1.56(0.33-7.24)	0.56
ICH	10	7	3	144.66(13.19-1585.60)	<0.0001*
NIHSS≥5	65	8	57	2.51(0.13-47.61)	0.53
ปัจจัยเสี่ยง					
0 ข้อ	1	0	1	-	-
1 ข้อ	3	1	2	1.8(0.04-79.42)	0.76
2 ข้อ	4	1	3	1.28(0.03-53.51)	0.89
≥3 ข้อ	65	6	59	0.32(0.01-8.89)	0.5

*มีนัยสำคัญทางสถิติ

ตารางที่ 10 ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกในสมองภายหลังการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือด

ปัจจัยเสี่ยง	จำนวน(ราย)	ICH(ราย)	No ICH(ราย)	OR(95%CI)	p-value
เพศชาย	33	4	29	0.78(0.2-3.04)	0.72
อายุ>60ปี	56	5	51	0.24(0.06-0.94)	0.04*
DM2	18	3	15	1.37(0.32-5.97)	0.67
HT	52	6	46	0.55(0.14-2.21)	0.4
AF	21	5	16	2.94(0.75-11.48)	0.12
CHF	2	0	2	1.88(0.18-19.75)	0.6
NIHSS≥5	65	10	55	3.21(0.17-60.08)	0.43
ปัจจัยเสี่ยง	จำนวน(ราย)	ICH(ราย)		OR(95%CI)	P-value
0 ข้อ	1	0		-	-
1 ข้อ	5	1		1(0.02-40.27)	1
2 ข้อ	8	1		1.66(0.04-64.08)	0.78
≥3 ข้อ	59	8		2.01(0.07-53.77)	0.67

*มีนัยสำคัญทางสถิติ

วิจารณ์

จากการศึกษาข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันเฉียบพลันที่ได้รับการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดในหอผู้ป่วยวิกฤตทางอายุรกรรมโรงพยาบาลแพร่ ตั้งแต่ช่วงเดือนมกราคม พ.ศ. 2560 – ธันวาคม พ.ศ. 2560 จำนวน 73 ราย พบว่าผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองเฉียบพลันที่ได้รับการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำเป็นเพศหญิงมากกว่าเพศชาย และมากกว่าครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยมีภาวะความดันโลหิตสูง และภาวะไขมันผิดปกติร่วมด้วย นอกจากนี้ยังพบว่ามีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะและโรคเบาหวานร่วมด้วย รองลงมา ซึ่งในการศึกษานี้มีแนวโน้มว่ายังมีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมองมากยิ่งขึ้นพบอุบัติการณ์การเกิดโรคหลอดเลือดสมองเฉียบพลันมากขึ้นเท่านั้น

ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองเฉียบพลันที่ได้รับการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดส่วนใหญ่มีอาการทางระบบประสาทดีขึ้นภายหลังการรักษาซึ่งพบถึง 63 ราย(ร้อยละ 88.7) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมาก่อนหน้านี้ถึงประสิทธิภาพของการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ^(6,17-18) แต่กลับพบว่าผู้ที่เกิดภาวะเลือดออกในสมองภายหลังการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดสูงถึง 10 ราย คิดเป็นร้อยละ 13.7ซึ่งพบว่ามีอัตราการเกิดภาวะเลือดออกในสมองที่ค่อนข้างสูงเมื่อเทียบกับการศึกษาที่

ผ่านมาก่อนหน้านี้ถึง 2 เท่า โดยพบว่าเพศชายและเพศหญิงมีอุบัติการณ์การเกิดเลือดออกในสมองไม่แตกต่างกัน แต่ในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 60 ปีกลับพบมีอุบัติการณ์การเกิดเลือดออกในสมองต่ำกว่าผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 60 ปี อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ(p=0.04)ซึ่งต่างจากการศึกษาที่ผ่านมาที่พบว่าเพศชายเป็นปัจจัยเสี่ยงมากกว่าเพศหญิง และอายุที่มากกว่า 60 ปีเป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญต่อการเกิดภาวะเลือดออกในสมองภายหลังการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือด⁽¹³⁻¹⁶⁾ นอกจากนี้พบว่าโรคเบาหวาน ภาวะความดันโลหิตสูง ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ ภาวะหัวใจวายและความรุนแรงของอาการของโรคหลอดเลือดสมองไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดออกในสมองภายหลังการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และนอกจากนี้การที่ผู้ป่วยเข้าถึงระบบบริการที่ล่าช้าโดยมีระยะเวลาเฉลี่ยนับตั้งแต่มีอาการจนมาถึงโรงพยาบาลคือ 90 นาทีและการที่โรงพยาบาลแพร่ยังขาด stroke unit เนื่องจากการศึกษาที่ผ่านมามีการจัดตั้ง stroke unit มีส่วนสำคัญที่ทำให้ผลการรักษาดีขึ้น^(19,20) ซึ่งปัจจัยดังกล่าวอาจเป็นเหตุให้เกิดภาวะแทรกซ้อนได้สูงกว่าการศึกษาที่ผ่านมาได้

ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองเฉียบพลันจากการศึกษานี้ในรายที่มีอาการแยกลงภายหลังการรักษาด้วย

ยาละลายลิ่มเลือดพบว่าสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดออกในสมองอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.0001$) แต่กลับพบว่าผู้ที่มียาอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 60 ปีและผู้ที่มีภาวะความดันโลหิตสูงมีอาการที่แย่งหลังการรักษาต่ำกว่าผู้ที่มีอายุน้อยกว่า 60 ปีและผู้ที่ไม่มีความดันโลหิตสูงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.008$ และ 0.03 ตามลำดับ) ส่วนปัจจัยอื่นได้แก่ เพศชาย โรคเบาหวาน ภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะและความรุนแรงของอาการโรคหลอดเลือดสมองพบว่าไม่มีความสัมพันธ์กับอาการที่แย่งหลังการรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และเมื่อวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงเหล่านี้ร่วมกันก็พบว่าผู้ที่ไม่มียาปัจจัยเสี่ยงจนถึงผู้ที่มีปัจจัยเสี่ยงตั้งแต่ 3 ข้อขึ้นไปก็ไม่พบความสัมพันธ์กับอาการที่แย่งหลังการรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน

สรุป

การรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำในโรคหลอดเลือดสมองเฉียบพลันในโรงพยาบาลแพร่มีประสิทธิภาพค่อนข้างสูงในการรักษาและลดความพิการได้ แต่ก็พบภาวะแทรกซ้อนได้มากเช่นกัน โดยเฉพาะอย่างยิ่งการเกิดภาวะเลือดออกในสมองตามมาซึ่งพบว่าเป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญที่ทำให้ผลการรักษาแย่งและก่อให้เกิดความพิการตามมาได้ถึงแม้ว่าโรคหลอดเลือดสมองจะพบมากขึ้นในทุกๆปี แต่ก็สามารถให้การป้องกันได้โดยการลดปัจจัยเสี่ยงต่างๆ โดยเฉพาะอย่างยิ่งภาวะความดันโลหิตสูงและภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ

ข้อเสนอแนะ

เนื่องจากการศึกษานี้ เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง (Retrospective descriptive study) จึงอาจมีความคลาดเคลื่อน ที่เกิดขึ้นจากการเก็บข้อมูลได้แก่ ขาดข้อมูลพื้นฐานบางประการของผู้ป่วยในแต่ละราย เช่นโรคประจำตัวยาที่ใช้อยู่ปัจจุบัน ความรุนแรงของอาการทางระบบประสาทในแต่ละรายและอาการทางระบบประสาทที่เปลี่ยนแปลงไปหลังได้รับการรักษาความไม่สมบูรณ์ของเวชระเบียนและนอกจากนี้อาจต้องศึกษาในกลุ่มประชากรกลุ่มใหญ่ขึ้นเพื่อให้ได้ผลการรักษาที่ชัดเจนมากขึ้นต่อไป

การให้การป้องกันโรคหลอดเลือดสมอง(primary prevention)ถือเป็นหัวใจสำคัญในการดูแลป้องกัน แต่หากเกิดโรคหลอดเลือดสมองขึ้นแล้วการเข้าถึงระบบบริการสุขภาพอย่างเร่งด่วนที่สุดคือหัวใจสำคัญของการรักษา ดังนั้นควรรณรงค์ให้ประชาชนตระหนักถึงโรคหลอดเลือดสมองให้มากขึ้นและประชาสัมพันธ์ให้ทั่วถึงเกี่ยวกับความเร่งด่วนในการรักษาเพื่อให้เข้าถึงบริการได้รวดเร็วที่สุด และควรมีการจัดตั้ง stroke unit เพื่อลดอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นรวมถึงมีศัลยแพทย์ที่เพียงพอเพื่อรักษาภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นโดยเฉพาะอย่างยิ่งภาวะเลือดออกในสมองได้อย่างทันทั่วถึง

การให้คำแนะนำก่อนการรักษานอกจากจะอธิบายถึงข้อดีแล้ว การแจ้งให้ทราบถึงภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นได้ตามหลังการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือด โดยเฉพาะภาวะเลือดออกในสมองนั้นมีความสำคัญมาก เนื่องจากพบอุบัติการณ์ค่อนข้างสูงในการศึกษานี้เมื่อเทียบกับการศึกษาที่ผ่านมาและสัมพันธ์กับผลการรักษาที่แย่งอย่างชัดเจนจนอาจนำไปสู่การฟ้องร้องตามมาได้

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณแพทย์หญิงสุวรรณา ติระวณิชย์ ผู้อำนวยการโรงพยาบาลแพร่ที่สนับสนุนการศึกษานี้ครั้งนี้ ขอขอบคุณนายแพทย์สมพงษ์ รัตนดิษฐ์ นายแพทย์เชี่ยวชาญกลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลแพร่ ที่ให้คำแนะนำงานวิจัยนี้ ขอขอบคุณนายแพทย์เอกชัย อนันตพรค นายแพทย์เชี่ยวชาญ กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลแพร่ ที่ช่วยตรวจทานแก้ไขงานวิจัยนี้ ขอขอบคุณ คุณต้นสนีย์ ตันต์จรัล ที่ช่วยวิเคราะห์ข้อมูลงานวิจัยนี้ขอขอบคุณคุณกัญญา ปวงจันทร์ ที่ช่วยรวบรวมข้อมูลงานวิจัยนี้ ขอขอบคุณเจ้าหน้าที่กลุ่มงานอายุรกรรมทุกท่านที่ช่วยเหลือเกี่ยวกับเอกสารและขั้นตอนต่างๆ ในการทำวิจัยครั้งนี้ให้สำเร็จลุล่วงด้วยดี

เอกสารอ้างอิง

1. Truelsen T, Begg S, Mathers C. The global burden of cerebrovascularDisease[Internet]. 2000[cited 2017 Jun 15]. 1-56. Available from: [http:// www.who.int/healthinfo/statistics/bod_cerebrovascular diseasestroke.pdf](http://www.who.int/healthinfo/statistics/bod_cerebrovascular_diseasestroke.pdf)
2. พรรณวลัย ผดุงวณิชย์กุล. โรคหลอดเลือดสมอง (stroke) [Internet]. (ม.ป.ท.).[เข้าถึงเมื่อ 2 พ.ค.2560]. เข้าถึงได้จาก: http://www.med.nu.ac.th/dpMed/ file Knowledge/106_2017-08-19.pdf
3. โรคหลอดเลือดในสมอง (Stroke) และการรักษา [Internet]. (ม.ป.ท.).[เข้าถึงเมื่อ 1 พ.ค.2560]. เข้าถึงได้จาก: <http://thaihealthlife.com/>
4. Minnerup J, Wersching H, Unrath M, Berger K. Explaining the Decrease of In-Hospital, Mortality from Ischemic Stroke. PLOS One 2015;10(7): e0131473.
5. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, von Kummer R, Broderick JP, et.al.Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. Lancet 2004;363(9411):768-74.
6. 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.
7. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. International Stroke Trial Collaborative Group. Lancet 1997;349(9065):1569-81.
8. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. Lancet 1997;349(9066):1641-9.
9. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, etal. A Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke. N Engl J Med 2015;372(1):11-20.
- 10.Sun Y, Paulus D, Eyssen M, Maervoet J, Saka O. A systematic review and meta-analysis of acute stroke unit care: What's beyond the statistical significance?.BMC Med Res Methodo 2013;13:132.
11. Hofmeijer J, Kappelle LJ, Algra A, Amelink GJ, van Gijn J, van der Worp HB. Surgical decompression for space-occupying cerebral infarction (the HemicraniectomyAfter Middle Cerebral Artery infarction with Life-threatening Edema Trial [HAMLET]): a multicentre, open, randomised trial. Lancet Neurol 2009;8(4):326-33.
- 12.Powers WJ, RabinsteinAA, Ackerson T, AdeoyeOM., BambakidisNC, Becker K,etal. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association. Stroke 2018;49(5):1-20.
13. Miller DJ, Simpson JR, Silver B. Safety of Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke: A Review of Complications, Risk Factors, and Newer Technologies [Review Article]. Journals Permissions [Internet]. 2011;1(3). Available form: <http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1941875211408731?journalCode=nhoa>
- 14.Lansberg MG, ThijsVN, Bamme R, Kemp S, Wiiman CA, Marks MP, et.al. Risk Factors of Symptomatic Intracerebral Hemorrhage AftertPA Therapy for Acute Stroke,NIH. Stroke 2007;38(8): 2275–78.

15. 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.
16. Nguyen Vu CL, Yan B. Post Thrombolysis Intracerebral Haemorrhage: A Review of the Current Understanding of Risk Factors and Prediction Models. *J Neurol Disord Stroke* 2016; 4(1):1107.
17. Mann J. Truths about the NINDS study: setting the record straight. *West J Med* 2002;176(3):192-4.
18. Wardlaw JM, Lindley RI, Lewis S. Thrombolysis for acute ischemic stroke: still a treatment for the few by the few. *West J Med* 2002;176(3):198-9.
19. Evans A, Harraf F, Donaldson N, Kalra L. Randomized Controlled Study of Stroke Unit Care Versus Stroke Team Care in Different Stroke Subtypes. *Stroke* 2002;33(2):449-55.
20. Indredavik B, Bakke F, Slørdahl SA, Rokseth R, Håheim LL. Stroke Unit Treatment Improves Long-term Quality of Life A Randomized Controlled Trial. *Stroke* 1998;29(5):895-99.