

ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการมีเลือดออกในสมองในผู้ป่วยหลอดเลือดสมองขาดเลือด ที่ได้รับยา rt-PA โรงพยาบาลชัยภูมิ

อภิสิทธิ์ ทองงาม, พ.บ.*

บทคัดย่อ

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อวิเคราะห์ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดออกในสมองในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดที่ได้รับยา rt-PA โรงพยาบาลชัยภูมิ เป็นการศึกษาเชิงวิเคราะห์แบบภาคตัดขวางโดยใช้ข้อมูลย้อนหลังในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่ได้รับยา rt-PA ระหว่างปี พ.ศ. 2565-2567 จำนวน 370 ราย วิเคราะห์ข้อมูลด้วยสถิติเชิงพรรณนา และ Multiple logistic regression

ผลการศึกษา พบว่ากลุ่มตัวอย่างมีอายุมาตรฐาน 69 ปี (21-92 ปี) ส่วนใหญ่เป็นเพศชาย (ร้อยละ 54.1) และพบอัตราการเกิดภาวะเลือดออกในสมองหลังได้รับยา rt-PA ร้อยละ 14.3 (95% CI: 10.9-18.3) นอกจากนี้ ยังพบว่าระดับความดันโลหิตทั้ง Systolic และ Diastolic ลดลงอย่างมีนัยสำคัญหลังได้รับยา rt-PA ($p < 0.001$) ผลการวิเคราะห์ถดถอยโลจิสติกส์แบบพหุตัวแปร พบว่า ภาวะติดเชื้อ (OR = 2.99, 95% CI: 1.46-6.10), โรคไตเรื้อรังระยะ 3-5 (OR = 2.27, 95% CI: 1.06-4.86), อายุที่เพิ่มขึ้น (OR = 1.04, 95% CI: 1.01-1.08) และระยะเวลา Door to Needle time (OR = 1.01, 95% CI: 1.001-1.03) มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับการเกิดภาวะเลือดออกในสมองหลังได้รับยา rt-PA

ภาวะติดเชื้อ โรคไตเรื้อรังระยะ 3-5 อายุ และระยะเวลา Door to Needle time เป็นปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดออกในสมองในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดที่ได้รับยา rt-PA การประเมินและจัดการปัจจัยเหล่านี้อย่างเหมาะสมอาจช่วยลดความเสี่ยงและปรับปรุงผลลัพธ์การรักษาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ให้ดีขึ้น

คำสำคัญ : ภาวะเลือดออกในสมอง, ผู้ป่วยหลอดเลือดสมองขาดเลือด, ยา rt-PA

*นายแพทย์ชำนาญการ กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลชัยภูมิ

*ผู้ประพันธ์บรรณกิจ: อภิสิทธิ์ ทองงาม, E-mail: doctor_takung@hotmail.com

Risk Factors Related to Intracranial Hemorrhage in Ischemic Stroke Patients Undergoing rt-PA Treatment at Chaiyaphum Hospital

Apisit Thongngam, M.D.*

Abstract

This study aimed to analyze factors associated with hemorrhagic transformation in ischemic stroke patients who received rt-PA at Chaiyaphum Hospital. This was a cross-sectional analytical study using retrospective data from 370 stroke patients who received rt-PA between 2022 and 2024. Data were analyzed using descriptive statistics and multiple logistic regression.

The study found that the median age of the sample was 69 years (21-92 years), with the majority being male (54.1%). The incidence of hemorrhagic transformation after rt-PA administration was 14.3% (95% CI: 10.9-18.3). Additionally, both systolic and diastolic blood pressure levels significantly decreased after rt-PA administration ($p < 0.001$). Multiple logistic regression analysis revealed that alcohol dependence (OR = 2.99, 95% CI: 1.46-6.10), chronic kidney disease stages 3-5 (OR = 2.27, 95% CI: 1.06-4.86), increasing age (OR = 1.04, 95% CI: 1.01-1.08), and Door-to-Needle time (OR = 1.01, 95% CI: 1.001-1.03) were statistically significantly associated with hemorrhagic transformation after rt-PA administration.

Alcohol dependence, chronic kidney disease stages 3-5, age, and Door-to-Needle time are factors associated with hemorrhagic transformation in ischemic stroke patients receiving rt-PA. Appropriate assessment and management of these factors may help reduce the risk and improve treatment outcomes in this patient group.

Keyword : Intracranial hemorrhage, ischemic stroke patients, rt-PA

* Medical Doctor Professional level, Internal Medicine Group, Chaiyaphum Hospital.

*Corresponding author: Apisit Thongngam, E-mail: doctor_takung@hotmail.com

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

โรคหลอดเลือดสมองเป็นปัญหาสาธารณสุขระดับโลกที่ก่อให้เกิดภาระทางสุขภาพและเศรษฐกิจอย่างมหาศาล^(1, 2) โดยเฉพาะโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือด (Ischemic Stroke) ซึ่งพบได้ถึงร้อยละ 85 ของจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด⁽³⁾ ในประเทศไทย โรคนี้เป็นสาเหตุหลักของการเสียชีวิตและความพิการถาวร โดยมีความชุกร้อยละ 1.9 ในประชากรอายุ 45 ปีขึ้นไป และพบบ่อยในผู้ชายที่มีอายุเฉลี่ย 65 ปี⁽⁴⁾ แม้โรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดจะพบมากที่สุด แต่โรคหลอดเลือดสมองแตก (Hemorrhagic Stroke) ก็พบในคนไทยได้บ่อยกว่าชาวตะวันตก^(4, 5) ผู้ป่วยประมาณร้อยละ 32 ที่รอดชีวิตต้องเผชิญกับความพิการระดับปานกลางถึงรุนแรง พร้อมค่าใช้จ่ายในการรักษาเฉลี่ย 37,179 บาทต่อปีต่อคน สะท้อนถึงความสูญเสียทางเศรษฐกิจที่ต้องเร่งแก้ไข^(6, 7)

ปัจจุบัน การรักษาด้วยยาสลายลิ่มเลือด Recombinant Tissue Plasminogen Activator (rt-PA) ถือเป็นมาตรฐานการรักษาที่ได้รับการยอมรับทั่วโลก^(8, 9) จากการวิเคราะห์พบว่า การให้ยา rt-PA ภายใน 3 - 4.5 ชั่วโมงแรกหลังเกิดอาการสามารถเพิ่มโอกาสฟื้นตัวเป็นปกติหรือมีความพิการเพียงเล็กน้อยได้^(10, 11) อย่างไรก็ตาม ในประเทศไทยมีผู้ป่วยเพียงร้อยละ 27.1 ที่ได้รับยา rt-PA ส่วนหนึ่งเป็นเพราะความกังวลเกี่ยวกับภาวะแทรกซ้อน^(12, 13) โดยเฉพาะภาวะเลือดออกในสมองที่มีอาการ (Symptomatic Intracerebral Hemorrhage: sICH) ซึ่งพบได้ร้อยละ 2-7 ของผู้ป่วยที่ได้รับยา rt-PA⁽¹⁴⁾ การศึกษาล่าสุดพบว่า การเกิด sICH เพิ่มความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตใน

โรงพยาบาลสูงถึง 5.9 เท่า⁽¹⁵⁾ รวมทั้งเพิ่มโอกาสพิการอย่างรุนแรง⁽¹⁶⁾

จากการทบทวนวรรณกรรม พบว่าปัจจัยเสี่ยงสำคัญของ sICH ได้แก่ การมีอายุมาก, คะแนน NIHSS สูง ระดับน้ำตาลในเลือดสูง, การใช้ยาต้านเกล็ดเลือดก่อนรักษา และความดันโลหิตสูงหลังให้ยา^(17, 18) นอกจากนี้ ภาวะเลือดออกในสมองขนาดเล็ก (Cerebral Microbleeds) ยังเพิ่มความเสี่ยง sICH ถึง 1.84 เท่า⁽¹⁹⁾ อย่างไรก็ตาม การศึกษาในประเทศไทยยังมีข้อจำกัด ขณะที่งานวิจัยของ Khan และคณะ (2017) ระบุว่าผู้ป่วยเอเชียมีแนวโน้มจะเกิด sICH สูงกว่าชาวตะวันตก⁽²⁰⁾ สะท้อนถึงความจำเป็นต้องศึกษาปัจจัยเสี่ยงเฉพาะกลุ่ม และระบบบริการสุขภาพของไทย ที่อาจส่งผลกระทบต่อความเสี่ยงและผลลัพธ์การรักษา

แม้มีการศึกษาปัจจัยเสี่ยง sICH ในต่างประเทศจะมีจำนวนมาก แต่การวิจัยในไทยยังขาดข้อมูลที่ครอบคลุม งานวิจัยส่วนใหญ่เป็นการศึกษาเชิงเดี่ยว (Single-center) ทำให้ไม่สามารถสรุปผลเพื่อใช้ในนโยบายระดับชาติได้ นอกจากนี้ แนวทางป้องกันและจัดการ sICH ในบริบทของไทยยังไม่ได้มีการพัฒนาอย่างเป็นระบบ การศึกษานี้จึงมุ่งเติมเต็มช่องว่างดังกล่าว โดยวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของปัจจัยเสี่ยง sICH หลังให้ยา rt-PA ในประชากรไทยอย่างรอบด้าน เพื่อออกแบบมาตรการลดภาวะแทรกซ้อนและยกระดับคุณภาพการรักษาให้สอดคล้องกับวิถีชีวิตและระบบสุขภาพของประเทศ

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

เพื่อศึกษาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการมีเลือดออกในสมองในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดหลังได้รับยา rt-PA โรงพยาบาลชัยภูมิ

กรอบแนวคิดในการวิจัย

การวิจัยนี้พิจารณาภาวะเลือดออกในสมองภายหลังการได้รับยา rt-PA ว่าเป็นผลจากปัจจัยที่เกี่ยวข้องกันอย่างซับซ้อนอย่างไร ซึ่งปัจจัยเหล่านี้ครอบคลุมลักษณะเฉพาะของผู้ป่วย ได้แก่

อายุ เพศ ดัชนีมวลกาย ภาวะโรคประจำตัวต่าง ๆ และประวัติการใช้ยา ลักษณะจำเพาะของโรคหลอดเลือดสมองที่ผู้ป่วยเผชิญได้แก่ความรุนแรง ตำแหน่งที่เกิดการขาดเลือด และระยะเวลาตั้งแต่เกิดอาการ ปัจจัยด้านการรักษาที่ผู้ป่วยได้รับ ได้แก่ขนาดยา rt-PA ที่ใช้ และข้อมูลจากห้องปฏิบัติการ ได้แก่ การแข็งตัวของเลือด ระดับน้ำตาล การทำงานของอวัยวะ และเกล็ดเลือด ก่อนการให้ยา rt-PA ซึ่งการวิเคราะห์ปัจจัยอย่างรอบด้านจะช่วยให้เข้าใจกลไกการเกิดภาวะแทรกซ้อนและนำไปสู่แนวทางการป้องกันที่มีประสิทธิภาพยิ่งขึ้น

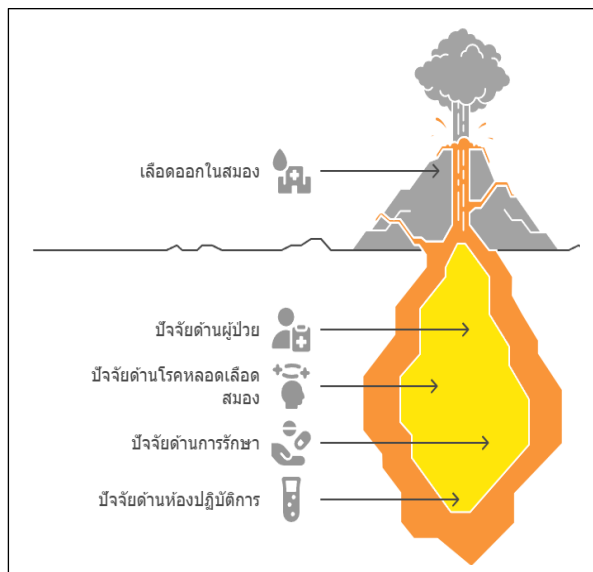


Figure 1: Conceptual Framework of the Research

ระเบียบวิธีวิจัย

รูปแบบการวิจัย

เป็นการศึกษาเชิงวิเคราะห์แบบภาคตัดขวาง (Cross-sectional analytical study) โดยใช้ข้อมูลย้อนหลัง (secondary data) ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่ได้รับยา rt-PA ระหว่างปี พ.ศ.2565 – 2567

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ประชากรเป้าหมายในการศึกษาคือผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่ได้รับยา rt-PA โดยขนาดตัวอย่างคำนวณจากสูตรสำหรับการวิเคราะห์ Multiple logistic regression ตามแนวทางของ Chow, Shao และ Wang (2008)⁽²¹⁾ ร่วมกับ Hsieh, Bloch และ Larsen (1998)⁽²²⁾ โดยอาศัย

ค่าพารามิเตอร์ที่อ้างอิงจากงานวิจัยของ Fekete และคณะ (2023)⁽²³⁾ ซึ่งได้รายงานค่า Odds ratio ของตัวแปรสำคัญไว้ที่ 3.45 และมีสัดส่วนกลุ่มตัวอย่างในกลุ่มที่ 1 และกลุ่มที่ 2 ที่ร้อยละ 2.95 และ 97.1 ตามลำดับ การคำนวณได้กำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ 0.05 (แบบสองทาง) และกำหนดอำนาจการทดสอบที่ 0.80 (หรือ $\beta = 0.20$)

จากการคำนวณขั้นตอนสำหรับกรณีที่มีตัวแปรอิสระเพียง 1 ตัว ได้ขนาดกลุ่มตัวอย่างขั้นต่ำที่ 182 ราย (แบ่งเป็นกลุ่มที่ 1 จำนวน 6 ราย และกลุ่มที่ 2 จำนวน 176 ราย) อย่างไรก็ตาม เนื่องจากการวิจัยนี้ต้องการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรอิสระหลายตัว จึงจำเป็นต้องปรับขนาดกลุ่มตัวอย่างด้วยค่า Variance Inflation Factor (VIF) ซึ่งคำนวณจากสูตร $VIF = \frac{1}{(1-\rho^2)}$ โดย ρ คือค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรอิสระ

จากการพิจารณาตารางคำนวณค่า VIF ที่ระดับความสัมพันธ์ต่างๆ และการคาดการณ์ว่าความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรอิสระในการศึกษานี้มีค่าประมาณ 0.5 (ซึ่งให้ค่า $VIF = 2$) ทำให้ต้องปรับขนาดกลุ่มตัวอย่างจากเดิม โดยกลุ่มที่ 1 เพิ่มขึ้นเป็น 35 ราย กลุ่มที่ 2 เพิ่มขึ้นเป็น 335 ราย รวมเป็นขนาดกลุ่มตัวอย่างทั้งสิ้น 370 ราย

เครื่องมือในการวิจัยและการเก็บรวบรวมข้อมูล

การศึกษานี้ใช้ข้อมูลจากระบบบันทึกเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ (HosXp) ของโรงพยาบาล เพื่อรวบรวมข้อมูลย้อนหลังของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบ/ขาดเลือด ที่ได้รับ

ยา rt-PA โดยครอบคลุมข้อมูลหลัก 7 ด้าน ประกอบด้วย 1) ข้อมูลประชากร (อายุ เพศ น้ำหนัก ภูมิภาค ส่วนสูง ดัชนีมวลกาย), 2) ประวัติโรคประจำตัว เช่น ความดันโลหิตสูง เบาหวาน โรคหัวใจ โรคไต โรคไขมันสูง โรคอ้วน โรคหลอดเลือดสมองก่อนหน้านี้, 3) ประวัติการใช้ยา ได้แก่ ยาต้านเกล็ดเลือด ยาต้านการแข็งตัวของเลือด การสูบบุหรี่ ดื่มสุรา, 4) ข้อมูลโรคหลอดเลือดสมอง เช่น ความรุนแรง (NIHSS score) ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มมีอาการจนได้รับยา และตำแหน่งหลอดเลือดขาดเลือด, 5) รายละเอียดการรักษา เช่น ขนาดยา t-PA การควบคุมความดันโลหิตหลังให้ยา, 6) ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ เช่น ความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด (CBC) การแข็งตัวของเลือด ระดับน้ำตาล eGFR LDL HbA1c และ 7) ความดันโลหิตแรกรับ และหลังได้ยารวมทั้งภาวะแทรกซ้อน (ซึมลง ภาวะเลือดออกในสมองที่มีอาการ (Symptomatic Intracerebral Hemorrhage: sICH) เลือดออกส่วนอื่น ๆ ของร่างกาย)

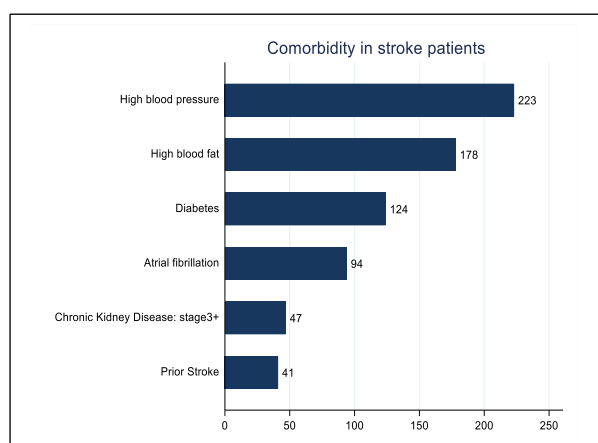
ทีมวิจัยที่ได้รับคัดเลือกจะสืบค้นและบันทึกข้อมูลตามแบบเก็บข้อมูลที่ได้รับการตรวจสอบความตรงเชิงเนื้อหาจากผู้เชี่ยวชาญ (CVI = 4.0) โดยการเข้าถึงข้อมูลได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์

การวิเคราะห์ข้อมูล

การวิเคราะห์ข้อมูลใช้สถิติเชิงพรรณนาในการอธิบายคุณลักษณะของกลุ่มตัวอย่าง โดยนำเสนอด้วยความถี่ ร้อยละสำหรับข้อมูลแบบแจกนับ (Categorical data) ส่วนข้อมูลต่อเนื่อง (Continuous data) ที่มีการแจกแจงปกติจะ

นำเสนอด้วยค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ขณะที่ข้อมูลที่มีการแจกแจงไม่ปกติจะใช้มัธยฐานค่าต่ำสุดและค่าสูงสุด

ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดออกในสมอง ใช้การวิเคราะห์ถดถอยโลจิสติก โดยเริ่มจากการวิเคราะห์ตัวแปรเดียว (Univariable Logistic Regression) เพื่อวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ในตัวแปรเชิงเดี่ยวที่อาจมีความสัมพันธ์กับผลลัพธ์ โดยใช้ค่า $p < 0.20$ เป็นเกณฑ์สำหรับการพิจารณา และจะถูกนำเข้าสู่การวิเคราะห์แบบ Multivariable Logistic Regression แบบ Backward elimination โดยกำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ $p\text{-value} < 0.05$ ผลการวิเคราะห์จะนำเสนอในรูปของ Adjusted Odds Ratio พร้อม 95% Confidence interval และตรวจสอบความเหมาะสมของโมเดลด้วย Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test



จากการประเมินความรุนแรงของโรคหลอดเลือดสมอง พบว่ามีผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่มอาการเพียงเล็กน้อย (minor) ร้อยละ 1.4 และ

ผลการวิจัย

กลุ่มตัวอย่างที่ได้จากข้อมูลทุติยภูมิระหว่างปี 2565 ถึง 2567 มีจำนวนทั้งสิ้น 370 ราย เป็นผู้ป่วยในพื้นที่จังหวัดชัยภูมิ ร้อยละ 96.2 ที่เหลือมาจากพื้นที่อื่น ลักษณะทางประชากรเป็นเพศชายมากกว่าเพศหญิงเล็กน้อย (ร้อยละ 54.1: 45.9) มีอายุมัธยฐาน 69 ปี (ค่าต่ำสุด = 21, ค่าสูงสุด = 92) ในกลุ่มตัวอย่างดังกล่าว มีพฤติกรรมสูบบุหรี่ร้อยละ 28.9 และดื่มสุรา ร้อยละ 21.6 ทั้งนี้ พฤติกรรมดังกล่าว พบได้ทั้งชายและหญิง

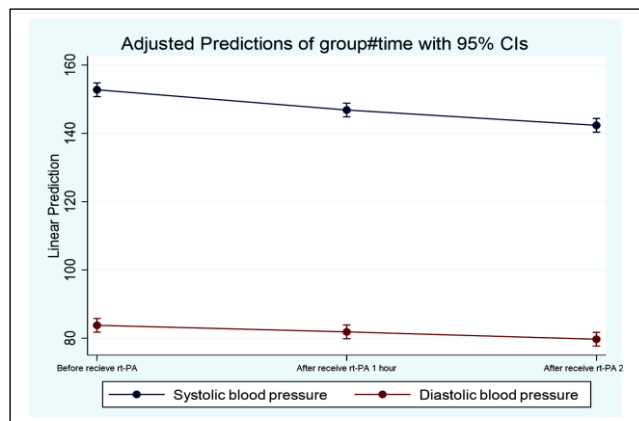
ภาวะสุขภาพก่อนหน้านี้นี้ พบว่า เป็นโรคความดันโลหิตสูง ร้อยละ 60.3 รองลงมา มีภาวะไขมันในเลือดสูง ร้อยละ 48.1 และเบาหวาน ร้อยละ 33.5, หัวใจเต้นผิดจังหวะ ร้อยละ 25.4, โรคไตระยะ 3 ขึ้นไป ร้อยละ 12.7 และเคยเป็นโรคหลอดเลือดสมองมาก่อนหน้านี้ ร้อยละ 11.1 ดังรูปภาพที่ 2

Figure 2: Complications in the Stroke Patient Group

อาการปานกลาง (moderate) ร้อยละ 71.6 ส่วนอาการค่อนข้างรุนแรง (moderate to severe) พบร้อยละ 24.1 และอาการรุนแรง พบร้อยละ 3.0

และพบว่าผู้ป่วยร้อยละ 14.3 ที่มีภาวะเลือดออกในสมองหลังได้รับยาละลายลิ่มเลือด rt-PA (95% CI: 10.9, 18.3) และร้อยละ 5.1 ต้องได้รับการรักษาด้วยการสวนหลอดเลือดสมองต่อ (mechanical thrombectomy) หลังได้รับยาละลายลิ่มเลือด ซึ่งโรงพยาบาลชัยภูมิเริ่มให้การรักษาดังกล่าวด้วยวิธีการสวนหลอดเลือดสมอง ตั้งแต่เมษายน 2566

จากการวิเคราะห์ระดับความดันโลหิตพบว่า มีการลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ



(p-value < 0.001) ทั้ง Systolic blood pressure (SBP) และ Diastolic blood pressure (DBP) หลังได้รับยา rt-PA โดยค่าเฉลี่ย SBP ลดลงจาก 152.77 มม.ปรอท (S.D. = 26.03) ก่อนได้รับยา เป็น 146.85 มม.ปรอท (S.D. = 22.86) ที่ 1 ชั่วโมง และ 142.35 มม.ปรอท (S.D. = 23.03) ที่ 24 ชั่วโมง ในขณะที่ค่าเฉลี่ย DBP ลดลงจาก 83.77 มม.ปรอท (S.D. = 14.93) เป็น 81.85 มม.ปรอท (S.D. = 13.39) ที่ 1 ชั่วโมง และ 79.69 มม.ปรอท (S.D. = 13.83) ที่ 24 ชั่วโมง

Figure 3: Systolic and Diastolic Blood Pressure Levels Before and After Receiving rt-PA within 24 Hours

ผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดออกในสมองหลังได้รับยา rt-PA มีการใช้ยาต้านเกล็ดเลือดและต้านการแข็งตัวของเลือดก่อนได้รับการรักษา โดยพบว่าการใช้ยา Aspirin (ASA) มากที่สุดคิดเป็นร้อยละ 11.4 รองลงมาคือ Warfarin ร้อยละ 5.4 ส่วน Clopidogrel และ NOAC (Novel Oral Anticoagulants) พบร้อยละ 1.4 และ 1.1 ตามลำดับ นอกจากนี้ยังพบภาวะอ้วน (BMI > 30) ในผู้ป่วยร้อยละ 10.5

ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการพบว่า ผู้ป่วยมีระดับน้ำตาลในเลือดเฉลี่ย 136.13 มก.% (S.D. = 81.06) ซึ่งสูงกว่าค่าปกติ จำนวนเกล็ดเลือดเฉลี่ยอยู่ที่ 242.26×10^3 เซลล์/ลบ.มม. (S.D. = 81.23) ซึ่งอยู่ในเกณฑ์ปกติ ค่า PT เฉลี่ยอยู่ที่ 11.96 นาที (S.D. = 1.59) และค่า INR เฉลี่ย 1.05 (S.D. = 0.14) ซึ่งสะท้อนการแข็งตัวของเลือดที่อยู่ในเกณฑ์ปกติหรือใกล้เคียงปกติ นอกจากนี้มีค่า HbA1C เฉลี่ย 6.57% (S.D. = 1.84) ค่า eGFR เฉลี่ย 75.89 (S.D. = 23.13) และค่า LDL เฉลี่ย 108.16 มก./ดล. (S.D. = 38.17)

Table 1: Prior Medication and Laboratory Results in Ischemic Stroke Patients

Drug treatment	n(total)	n(%)	Laboratory results	Mean	sd.
On ASA	370	42(11.4%)	Blood sugar (mg%)	136.13	81.06
On Clopidogrel	370	5(1.4%)	Platelet (1000cell/mm ³)	242.26	81.23
On Warfarin	370	20(5.4%)	PT (min)	11.96	1.59
On NOAC	370	4(1.1%)	INR (numeric)	1.05	0.14
Obesity (BMI>30)	370	39(10.5%)	HbA1C (mg%)	6.57	1.84
			eGFR	75.89	23.13
			LDL (mg/dl)	108.16	38.17

ปัจจัยเสี่ยงต่อภาวะเลือดออกในสมอง หลังได้รับยา rt-PA จากการวิเคราะห์หัตถดถอยโลจิสติกพบว่า ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการมีเลือดออกในสมองของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองชนิดสมองขาดเลือด หลังได้รับยา rt-PA โรงพยาบาลชัยภูมิ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ ภาวะติดสุราเป็นปัจจัยที่เพิ่มความเสี่ยงมากที่สุดถึง 2.99 เท่า (95% CI: 1.46, 6.10) รองลงมา

คือโรคไตเรื้อรังระยะ 3-5 ซึ่งเพิ่มความเสี่ยง 2.27 เท่า (95% CI: 1.06, 4.86) นอกจากนี้ ทุก 1 ปีที่เพิ่มขึ้นของอายุเพิ่มความเสี่ยง 1.04 เท่า (95% CI: 1.01, 1.08) และทุก 1 นาทีที่เพิ่มขึ้นของระยะเวลา Door to Needle เพิ่มความเสี่ยง 1.01 เท่า (95% CI: 1.001, 1.03) โมเดลนี้มีความเหมาะสมทางสถิติ (Goodness of fit = 0.329)

Table 2: Multivariable analysis of factors associated with intracranial hemorrhage

Variable	n	OR _(crude)	OR _(Adjusted)	95% CI OR _(Adjusted)	p-value
Age	370	1.04	1.04	1.01, 1.08	0.004
Alcohol dependent	370	1.90	2.99	1.46, 6.10	0.003
Door to Needle (min)	358	1.01	1.01	1.001, 1.03	0.034
CKD stage 3 – 5	370	2.71	2.27	1.06, 4.86	0.035
Chi-square test for goodness of fit test = 0.329					

สรุปและอภิปรายผล

การศึกษาปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดออกในสมองหลังได้รับยาละลายลิ่มเลือด rt-PA ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองในพื้นที่จังหวัดชัยภูมินี้ ให้ข้อมูลที่มีคุณค่าและชี้ให้เห็นประเด็นสำคัญหลายประการที่สามารถนำไปพัฒนาแนวทางการดูแลผู้ป่วยได้อย่างเป็นรูปธรรม

ภาวะเลือดออกในสมองหลังได้รับยา rt-PA: ความชุกและความสำคัญ

การศึกษานี้พบความชุกของการเกิดภาวะเลือดออกในสมองภายหลังได้รับยา rt-PA ร้อยละ 14.3 (95% CI: 10.9, 18.3) ซึ่งค่อนข้างสูงเมื่อเทียบกับการศึกษาของ Sariaslani and Piran (2022)⁽²⁴⁾ ที่รายงานการเกิดภาวะนี้ประมาณร้อยละ 11.7 ความแตกต่างนี้อาจเกิดจากหลายปัจจัยระหว่างการศึกษิต่าง ๆ ลักษณะทางประชากรที่แตกต่างกัน หรือเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยที่จะได้รับยา rt-PA ที่ต่างกัน

มีการศึกษาที่สนับสนุนว่าประชากรเอเชียมีความเสี่ยงต่อการเกิด sICH สูงกว่าประชากรตะวันตก⁽²⁰⁾ ซึ่งอาจอธิบายอัตราการเกิดที่สูงในการศึกษานี้ได้บางส่วน นอกจากนี้ ผู้ป่วยในการศึกษานี้มีโรคประจำตัวสูง โดยเฉพาะความดันโลหิตสูง (ร้อยละ 60.3) ไขมันในเลือดสูง (ร้อยละ 48.1) และเบาหวาน (ร้อยละ 33.5) ซึ่งล้วนเป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกในสมอง

ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์และการเปรียบเทียบกับงานวิจัยอื่น

การศึกษานี้ระบุปัจจัยที่มีความสัมพันธ์สำคัญ 4 ประการ ได้แก่ ภาวะติดสุรา โรคไตเรื้อรังระยะ 3-5 อายุที่เพิ่มมากขึ้น และระยะเวลา Door to Needle ซึ่งมีประเด็นที่น่าสนใจ ดังนี้

ภาวะติดสุรา เป็นปัจจัยที่สำคัญที่สุด ซึ่งพบว่าภาวะติดสุราเพิ่มความเสี่ยงถึง 2.99 เท่า (95% CI: 1.46, 6.10) เป็นข้อค้นพบที่สำคัญและน่าสนใจมาก แม้ว่าการดื่มแอลกอฮอล์จะเป็นปัจจัยเสี่ยงที่ทราบกันดีสำหรับโรคหลอดเลือดสมอง แต่บทบาทของการดื่มแอลกอฮอล์ต่อความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกในสมองหลังได้รับยา rt-PA ยังไม่ได้รับการศึกษาอย่างกว้างขวาง Song และคณะ (2023)⁽²⁵⁾ ได้รายงานว่า การบริโภคแอลกอฮอล์เป็นประจำไม่ได้เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกในสมองหลังได้รับยา rt-PA อย่างมีนัยสำคัญ แต่การศึกษาดังกล่าวไม่ได้เจาะจงศึกษาในผู้ที่มีภาวะติดสุรา มีการศึกษาโดย Weisberg (1988)⁽²⁶⁾ ที่พบว่าภาวะถอนพิษสุรา (alcohol withdrawal) อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกในสมองในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษา

การพบว่าโรคไตเรื้อรังระยะ 3-5 เพิ่มความเสี่ยง 2.27 เท่า (95% CI: 1.06, 4.86) สอดคล้องกับการศึกษาของ Chao และคณะ (2015)⁽²¹⁾ และ Hsieh และคณะ (2014)⁽²²⁾ ที่พบว่าการทำงานของไตที่บกพร่องเป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญต่อการเกิดภาวะเลือดออกในสมองหลังได้รับยา

rt-PA โรคไตเรื้อรังส่งผลต่อการทำงานของเกล็ดเลือด และอาจมีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา rt-PA ทำให้เพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออก นอกจากนี้ ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังมักมีโรคร่วมอื่น ๆ เช่น ความดันโลหิตสูง และโรคหลอดเลือดแดงแข็ง ซึ่งเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด sICH

การพบว่าทุก 1 ปีที่เพิ่มขึ้นของอายุเพิ่มความเสี่ยง 1.04 เท่า (95% CI: 1.01, 1.08) สอดคล้องกับหลายการศึกษาก่อนหน้านี้^(17, 18) ผู้สูงอายุมีความเปราะบางของหลอดเลือดสมองมากขึ้น และมักมีโรคร่วมหลายโรคที่เพิ่มความเสี่ยง ประเด็นนี้มีความสำคัญเนื่องจากประชากรไทยกำลังเข้าสู่สังคมผู้สูงอายุอย่างรวดเร็ว และอายุมาตรฐานของผู้ป่วยในการศึกษานี้คือ 69 ปี

การพบว่าทุก 1 นาทีที่เพิ่มขึ้นของระยะเวลา Door to Needle เพิ่มความเสี่ยง 1.01 เท่า (95% CI: 1.001, 1.03) เป็นข้อค้นพบที่น่าสนใจและมีนัยสำคัญทางคลินิก แม้ว่าค่า OR จะไม่สูงมาก แต่ในทางปฏิบัติมีความหมายมาก เนื่องจากเวลา Door to Needle อาจมีความแตกต่างกันได้หลายสิบนาที ยิ่งเวลานานขึ้น ความเสี่ยงก็ยิ่งเพิ่มขึ้น

ข้อสังเกตอื่น ๆ ที่น่าสนใจ

การศึกษานี้พบว่าความดันโลหิตทั้ง Systolic และ Diastolic ลดลงอย่างมีนัยสำคัญหลังได้รับยา rt-PA โดยเฉพาะที่ 24 ชั่วโมง ซึ่งอาจเป็นผลจากการจัดการความดันโลหิตตามแนวทางการรักษาผู้ป่วยที่ได้รับยา rt-PA แม้ว่าความดันโลหิตสูงไม่ได้ถูกระบุเป็นปัจจัยเสี่ยงในการวิเคราะห์ถดถอยโลจิสติกพหุตัวแปร แต่มีความเป็นไปได้ว่าการควบคุมความดันโลหิตที่ดีหลังให้ยาอาจมี

ส่วนช่วยลดความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกในสมอง นอกจากนี้ ยังพบว่า การใช้ยา Aspirin ก่อนได้รับยา rt-PA พบได้ร้อยละ 11.4 และการใช้ Warfarin พบร้อยละ 5.4 ซึ่งเป็นสัดส่วนที่ค่อนข้างสูง แม้การศึกษานี้จะไม่พบความสัมพันธ์ที่มีนัยสำคัญระหว่างการใช้ยาเหล่านี้กับการเกิดภาวะเลือดออกในสมอง แต่การศึกษาของ Bow และคณะ (2024)⁽²⁷⁾ รายงานว่าการใช้ยาต้านเกล็ดเลือดหรือยาต้านการแข็งตัวของเลือดเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด sICH ความแตกต่างนี้อาจเกิดจากขนาดตัวอย่างที่จำกัด หรือปฏิสัมพันธ์กับปัจจัยอื่น ๆ

สรุปผลวิจัย

การศึกษานี้ให้ข้อมูลที่มีคุณค่าเกี่ยวกับปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกในสมองหลังได้รับยา rt-PA ในบริบทของประเทศไทย โดยเฉพาะการค้นพบว่าภาวะติดเชื้อ โรคไตเรื้อรังระยะ 3-5 อายุที่เพิ่มขึ้น และระยะเวลา Door to Needle ที่นานขึ้น เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกในสมองอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผลการศึกษานี้สามารถนำไปพัฒนาแนวทางการคัดกรอง การเฝ้าระวัง และการดูแลผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่ได้รับยา rt-PA อย่างเฉพาะเจาะจงมากขึ้น เพื่อลดความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกในสมองและเพิ่มความปลอดภัยในการใช้ยา rt-PA

ข้อเสนอแนะ

1. พัฒนาแนวทางการคัดกรองและเฝ้าระวังเฉพาะในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงสูง ได้แก่ ผู้ที่มีภาวะติดเชื้อ โรคไตเรื้อรังระยะ 3-5 ผู้สูงอายุ และ

ผู้ที่มีระยะเวลา Door to Needle นาน โดยอาจพิจารณาการติดตามความดันโลหิตที่เข้มงวดมากขึ้น การตรวจภาพถ่ายสมองซ้ำเร็วขึ้น และการให้ยาลดความดันโลหิตเชิงรุกมากขึ้น

2. เพิ่มการประเมินและซักประวัติการดื่มแอลกอฮอล์อย่างละเอียดในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองทุกราย และพัฒนาแนวทางการจัดการภาวะถอนพิษสุราในผู้ป่วยที่ได้รับยา rt-PA เพื่อลดความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกในสมอง

3. การพัฒนาระบบ Stroke Fast Track เพื่อลดระยะเวลา Door to Needle โดยอาจพิจารณาการซักประวัติและตรวจร่างกายขณะรอผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ การเตรียมยา rt-PA ล่วงหน้า และการพัฒนาระบบการแจ้งเตือนทีมแพทย์ฉุกเฉิน

4. การติดตามการทำงานของไตในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง โดยเฉพาะก่อนการให้ยา rt-PA และพิจารณาการปรับขนาดยาหรือการให้การรักษาเฉพาะในผู้ป่วยที่มีโรคไตเรื้อรังระยะ 3-5

ข้อพิจารณาด้านจริยธรรมการวิจัย

งานวิจัยนี้ผ่านการรับรองจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์จากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ของโรงพยาบาลชัยภูมิ หมายเลขรับรอง 044/2567 ลงวันที่ 30 ตุลาคม 2567

เอกสารอ้างอิง

1. Donkor ES. Stroke in the 21st Century: A Snapshot of the Burden, Epidemiology, and Quality of Life. *Stroke Res Treat* 2018;2018:3238165. DOI:[10.1155/2018/3238165](https://doi.org/10.1155/2018/3238165)
2. Shrivastava SR, Shrivastava PS, Ramasamy JD. Reduction in global burden of stroke in underserved areas. *J Neurosci Rural Pract* 2013;4(4):475-6. DOI:[10.4103/0976-3147.120194](https://doi.org/10.4103/0976-3147.120194)
3. Cheng F, Cheng P, Xie S, Wang HL, Tang Y, Liu Y, et al. Epidemiological trends and age-period-cohort effects on ischemic stroke burden across the BRICS-plus from 1992 to 2021. *BMC Public Health* 2025;25(1):137. DOI:[10.1186/s12889-025-21310-9](https://doi.org/10.1186/s12889-025-21310-9)
4. Suwanwela NC. Stroke epidemiology in Thailand. *J Stroke* 2014;16(1):1-7. DOI:[10.5853/jos.2014.16.1.1](https://doi.org/10.5853/jos.2014.16.1.1)
5. Pongvarin N. Burden of stroke in Thailand. *Int J Stroke* 2007;2(2):127-8. DOI:[10.1111/j.1747-4949.2007.00104.x](https://doi.org/10.1111/j.1747-4949.2007.00104.x)
6. Kumluang S, Wu O, Langhorne P, Geue C. Stroke resource utilisation and all-cause mortality in Thailand 2017–2020: A retrospective, cross-sectional study. *BMJ Open* 2023;13(6):e072259. DOI:[10.1136/bmjopen-2023-072259](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2023-072259)

7. Oupra R, Griffiths R, Pryor J. Effect of a community based rehabilitation program on outcomes for stroke survivors in Thailand. Journal of Health Science 2008;2(2):1-7. <https://he01.tci-thaijo.org/index.php/JHR/article/view/4934>
8. Zhang S, Wang D, Li L. Recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-PA) effectively restores neurological function and improves prognosis in acute ischemic stroke. Am J Transl Res 2023;15(5):3460-7. PMCID: [PMC10251022](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC10251022/)
9. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, Zoppo GD, Sandercock P, Lindley RL, 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](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60738-7)
10. Robinson T, Zaheer Z, Mistri AK. Thrombolysis in Acute Ischaemic Stroke: an Update. Ther Adv Chronic Dis 2011;2(2):119-31. DOI:[10.1177/2040622310394032](https://doi.org/10.1177/2040622310394032)
11. Kelley RE. Thrombolytic therapy for acute ischemic stroke. J La State Med Soc 2000;152(5):253-8. PMID: [10875215](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10875215/)
12. Ratanakorn D, Keandoungchun J, Sittichanbuncha Y, Laothamatas J, Tegeler CH. Stroke fast track reduces time delay to neuroimaging and increases use of thrombolysis in an academic medical center in Thailand. J Neuroimaging 2012;22(1):53-7. DOI:[10.1111/j.1552-6569.2010.00555.x](https://doi.org/10.1111/j.1552-6569.2010.00555.x)
13. Balami JS, Sutherland BA, Buchan AM. Complications associated with recombinant tissue plasminogen activator therapy for acute ischaemic stroke. CNS Neurol Disord Drug Targets 2013;12(2):155-69. DOI:[10.2174/18715273112119990050](https://doi.org/10.2174/18715273112119990050)
14. Mazya M, Egido JA, Ford GA, Lees KR, Mikulik R, Toni D, 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](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.644815)
15. Al-Khaled M, Matthis C, Eggers J. Predictors of in-hospital mortality and the risk of symptomatic intracerebral hemorrhage after thrombolytic therapy with recombinant tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke. J Stroke Cerebrovasc Dis 2014;23(1):7-11. DOI:[10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.04.004](https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.04.004)

16. Masotti L, Grifoni E, Migli L, Dei A, Spina R, Calamai I, et al. Prognostic determinants in patients with non traumatic intracerebral hemorrhage: A real life report. *Acta Clin Belg* 2021;76(5):365-72.
DOI:[10.1080/17843286.2020.1750151](https://doi.org/10.1080/17843286.2020.1750151)
17. Saloheimo P, Juvela S, Hillbom M. Use of Aspirin, Epistaxis, and Untreated Hypertension as Risk Factors for Primary Intracerebral Hemorrhage in Middle-Aged and Elderly People. *Stroke* 2001;32(2):399-404. DOI:[10.1161/01.str.32.2.399](https://doi.org/10.1161/01.str.32.2.399)
18. Zia E, Pessah-Rasmussen H, Khan FA, Norrving B, Janzon L, Berglund G, et al. Risk factors for primary intracerebral hemorrhage: a population-based nested case-control study. *Cerebrovasc Dis* 2006;21(1-2):18-25. DOI:[10.1159/000089589](https://doi.org/10.1159/000089589)
19. Hussein AS, Shawqi M, Bahbah EI, Ragab B, Sunoqrot M, Gadallah A, et al. Do cerebral microbleeds increase the risk of dementia? A systematic review and meta-analysis. *IBRO Neurosci Rep* 2022;14:86-94.
DOI:[10.1016/j.ibneur.2022.12.009](https://doi.org/10.1016/j.ibneur.2022.12.009)
20. Khan NA, McAlister FA, Pilote L, Palepu A, Quan H, Hill MD, et al. Temporal trends in stroke incidence in South Asian, Chinese and white patients: A population based analysis. *PLoS One* 2017;12(5):e0175556.
DOI:[10.1371/journal.pone.0175556](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175556)
21. Chow SC, Shao J, Wang H [editor]. *Sample size calculations in clinical research*. 2nd ed. Boca Raton : Chapman & Hall/CRC, 2008.
22. Hsieh FY, Bloch DA, Larsen MD. A simple method of sample size calculation for Linear and logistic regression. *Stat Med* 1998;17(14):1623-34.
DOI:[10.1002/\(sici\)1097-0258\(19980730\)17:14<1623::aid-sim871>3.0.co;2-s](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0258(19980730)17:14<1623::aid-sim871>3.0.co;2-s)
23. Fekete KE, Heja M, Marton S, Toth J, Harman A, Horváth L, et al. Predictors and long-term outcome of intracranial hemorrhage after thrombolytic therapy for acute ischemic stroke-A prospective single-center study. *Front Neurol* 2023;14:10800046.
DOI:[10.3389/fneur.2023.1080046](https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1080046)
24. Sariaslani P, Piran R. Evaluation of the Prevalence of Intracerebral Hemorrhage and Related Factors in Patients with Acute Ischemic Stroke Receiving Tissue Plasminogen Activator. *J Kermanshah Univ Med Sci* 2022;26(1):e118448.
DOI:<https://doi.org/10.5812/jkums-118448>
25. Song RJ, Larson MG, Aparicio HJ, Gaziano JM, Wilson P, Cho K, et al. Moderate alcohol consumption on the risk of stroke in the Million Veteran Program. *BMC Public Health* 2023;23(1):2485.
DOI:[10.1186/s12889-023-17377-x](https://doi.org/10.1186/s12889-023-17377-x)

26. Weisberg LA. Alcoholic intracerebral hemorrhage. Stroke 1988;19(12):1565-9.
DOI:[10.1161/01.str.19.12.1565](https://doi.org/10.1161/01.str.19.12.1565)

27. Boe NJ, Hald SM, Kristensen AR, Möller S, Bojsen JA, Elhakim MT, et al. Association of Antithrombotic Drug Use with Incident Intracerebral Hemorrhage Location. Neurology 2024;102(12):e209442.
DOI:[10.1212/WNL.0000000000209442](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000209442)