

## Abstract

**Background:** Udonthani stroke fast track network was expanded to community hospital as node-rtPA since October 1st, 2013 with an aim to increase rtPA treatment. But node-rtPA community hospitals group had significantly higher rate of post-rtPA symptomatic intracerebral hemorrhage (sICH) than Udonthani hospital group (11.2% vs 6.7%;  $p=0.043$ ). When reviewed non contrast computed tomography brain (NCCT Brain), 58% of Post-rtPA sICH in node-rtPA community hospitals were large cerebral infarction. Alberta Stroke Program Early CT-Score (ASPECTS) is practical method for appraising patients with acute Middle Cerebral Artery (MCA) infarction.

**Objective:** To assess the association between pretreatment ASPECTS and effectiveness of rtPA treatment in acute MCA Infarction and to determine factors associated with good functional outcome (mRS 0-1), poor functional outcome (mRS 2-6) and Post-rtPA sICH.

**Method:** This study was descriptive and analytic prospective cohort study. Adult patients with acute MCA infarction treated with rtPA at Udonthani hospitals between January 1st, 2020 and December 31th, 2020 were included and divided into two groups: ASPECTS  $\leq 6$  and ASPECTS  $> 6$ . The primary end point was functional outcome by modified Rankin scale (mRS) at three months and categorized as good functional outcome (mRS 0-1) and poor functional outcome (mRS 2-6). Secondary end point was post-rtPA sICH. Factors associated with good functional outcome, poor functional outcome and post-rtPA sICH were executed by multiple logistic regression analysis.

**Results:** There were 86 patients with acute MCA infarction were received rtPA treatment: 11 patients

# ความสัมพันธ์ของ Alberta Stroke Program Early CT-Score (ASPECTS) กับการพยากรณ์ประสิทธิผลการรักษาโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันชนิด Middle Cerebral Artery ด้วยยาละลายลิ่มเลือด Recombinant Tissue Plasminogen Activator (rtPA) ทางหลอดเลือดดำที่โรงพยาบาลอุดรธานี

สตรีรัตน์ จันทะศรี,  
ศรินทรา ตั้งพานิชดี,  
ศุภกร ปานวัฒนาวาณิช,  
สมศักดิ์ เทียมเก่า

สตรีรัตน์ จันทะศรี<sup>1</sup>, ศรินทรา ตั้งพานิชดี<sup>2</sup>,  
ศุภกร ปานวัฒนาวาณิช<sup>1</sup>, สมศักดิ์ เทียมเก่า<sup>3</sup>

<sup>1</sup>สาขประสาทวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลอุดรธานี จ.อุดรธานี

<sup>2</sup>ภาควิชารังสีวิทยา โรงพยาบาลกุมภวาปี จ.อุดรธานี

<sup>3</sup>สาขประสาทวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์  
มหาวิทยาลัยขอนแก่น อ.เมือง จ.ขอนแก่น

ผู้รับพิมพ์บทความ:  
พญ.สตรีรัตน์ จันทะศรี

สาขประสาทวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลอุดรธานี จ.อุดรธานี  
Email: osatirrat@yahoo.com

(12.8%) were ASPECTS  $\leq 6$  and 75 patients (87.2%) were ASPECTS  $> 6$ . For primary end point, ASPECTS  $\leq 6$  group had non-significant lower rate of good functional outcome than ASPECTS  $> 6$  group (9.1% vs 53.3 %; adjusted OR 0.24, 95% CI: 0.02 to 2.38, P = 0.221). No significant factors associated with good functional outcome. And, ASPECTS  $\leq 6$  group had non-significant higher rate of poor functional outcome than ASPECTS  $> 6$  group (90.9% vs 46.7%; adjusted OR = 4.24, 95% CI: 0.42 to 42.88, P = 0.221). Statistically non-significant factors associated with poor functional outcome included ASPECTS  $\leq 6$  (adjusted OR 4.24, 95% CI 0.42-42.88, p-value = 0.221), hyperdense MCA sign (adjusted OR 2.45, 95% CI 0.78-7.70, p-value = 0.125), AF (adjusted OR 2.85, 95% CI 0.87-9.30, p-value = 0.083) and more severity (adjusted OR 1.72, 95% CI 0.58-5.15, p-value = 0.332).

For secondary end points, ASPECTS  $\leq 6$  group had non-significant higher rate of post-rtPA sICH than ASPECTS  $> 6$  group (27.3% vs 6.7%; adjusted OR 1.25, 95% CI: 0.12 to 13.34, P = 0.855). Statistically non-significant predictors for post-rtPA sICH included ASPECTS  $\leq 6$  (adjusted OR 1.25, 95% CI 0.12-13.34, p-value = 0.855), hyperdense MCA sign (adjusted OR 4.95, 95% CI 0.42-58.79, p-value = 0.206) and valvular heart disease (adjusted OR 9.46, 95% CI 0.62-143.66, p-value = 0.106)

**Conclusion:** Pretreatment NCCT - ASPECTS  $\leq 6$  predicted poor functional outcome (mRS 2-6) and post-rtPA sICH, statistically non-significant. However, developing NCCT brain interpretation skills with ASPECTS are helpful in post-rtPA sICH prediction and are vital elements for making improvements to the Udonthani stroke fast track service system.

**Keyword:** ASPECTS, Intravenous rtPA, Functional outcome, post-rtPA sICH, Udonthani, stroke fast track.

## บทนำ

โรคหลอดเลือดสมองเป็นสาเหตุการเสียชีวิตอันดับ 2 ในกลุ่มผู้สูงอายุ รองจากโรคหลอดเลือดหัวใจ<sup>1</sup> ในผู้ป่วยที่รอดชีวิตจะมีความพิการ (disability) ระยะยาว จึงเป็นสาเหตุสำคัญของการสูญเสียปีสุขภาวะ (disability adjusted life year) ในกลุ่มผู้สูงอายุ<sup>2</sup>

การรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน (acute ischemic stroke) คือ การละลายลิ่มเลือดเพื่อให้เลือดกลับไปเลี้ยงสมองส่วนที่ขาดเลือด (reperfusion of cerebral blood flow) ให้เร็วที่สุด ซึ่งยาละลายลิ่มเลือด (thrombolytic agent) ที่ได้รับการยอมรับเป็นยามาตรฐาน คือ Recombinant tissue plasminogen activator (rtPA)<sup>3-5</sup> โดยผู้ป่วยจะต้องได้รับการรักษาด้วยยา rtPA ภายใน 4.5 ชั่วโมง<sup>6-10</sup> หลังเกิดอาการของโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน

การรักษาด้วยยา rtPA มีภาวะแทรกซ้อน คือ การเกิดเลือดออกในสมอง (hemorrhagic transformation) จากยา rtPA (post-rtPA symptomatic intracerebral hemorrhage; sICH) ซึ่งมักพบในโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันชนิด Middle Cerebral Artery (MCA) เพราะมีปริมาตรเนื้อสมองขาดเลือดขนาดใหญ่ ดังนั้นจึงมีข้อห้าม (exclusion criteria) ให้ยา rtPA ข้อหนึ่ง คือ ผลเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง (computed tomography; CT brain) พบเนื้อสมองตาย (cerebral infarction) มากกว่า 1 กิลีบ (hypoattenuation area  $> 1/3$  cerebral hemisphere)<sup>8</sup> เนื่องจากเป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดเลือดออกในสมองจากยา rtPA

การตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองโดยไม่ฉีดสารทึบรังสี (non contrast CT brain; NCCT brain) เป็นขั้นตอนที่จำเป็น และใช้อย่างแพร่หลาย สำหรับประเมินผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองเฉียบพลัน เนื่องจากเป็นวิธีที่รวดเร็ว น่าเชื่อถือและราคาไม่แพง การตรวจ NCCT brain เพื่อแยกโรคเลือดออกในสมอง (Intracerebral hemorrhage) ออกจากโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน (acute ischemic stroke) และเพื่อระบุตำแหน่งที่สมองขาดเลือดในระยะแรก

(early ischemic change)<sup>11-14</sup> ในการประเมินปริมาตรเนื้อสมองขาดเลือดขนาดใหญ่มากกว่า 1 ใน 3 ของเนื้อสมองที่เลี้ยง (supply) ด้วยหลอดเลือดแดง MCA ซึ่งเป็นข้อห้ามให้ยา rtPA

เครือข่ายระบบบริการโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน (Stroke Fast Track Network) จังหวัดอุดรธานี ได้พัฒนาให้โรงพยาบาลชุมชนขนาดใหญ่สามารถรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันด้วยยา rtPA ที่โรงพยาบาลชุมชนได้ โดยจัดตั้งเป็น node-rtPA ที่โรงพยาบาลชุมชนขึ้น ตั้งแต่ปีงบประมาณ 2557 และมีการพัฒนาเครือข่ายระบบบริการโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันร่วมกันทั้งจังหวัดอุดรธานีอย่างต่อเนื่องจนถึงปัจจุบัน

ปัญหาและอุปสรรคในการดำเนินงานเครือข่ายระบบบริการโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันจังหวัดอุดรธานี คือ post-rtPA sICH สูงกว่าเกณฑ์มาตรฐาน และความไม่มั่นใจของแพทย์ในเครือข่ายในการแปลผล NCCT brain เพื่อพิจารณาให้การรักษาโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันด้วยยา rtPA

ในปีงบประมาณ 2561 จังหวัดอุดรธานีมีอัตราการเกิด post-rtPA sICH ร้อยละ 12.36 และผลการศึกษาของสตรีรัตน์ จันทะศรี และคณะ<sup>15</sup> ซึ่งเป็นการเปรียบเทียบประสิทธิผลการรักษาโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันด้วยยา rtPA ที่โรงพยาบาลอุดรธานี และที่ Node-rtPA โรงพยาบาลชุมชน พบว่า ประสิทธิภาพด้านความปลอดภัย (safety effectiveness end point) ของการรักษาด้วยยา rtPA โดยประเมินจากอัตรา post-rtPA sICH ของ node-rtPA โรงพยาบาลชุมชนมากกว่าโรงพยาบาลอุดรธานี อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 11.2 และร้อยละ 6.7 ตามลำดับ, adjusted ARR 0.039, 95% CI 0.001, 0.077), p-value = 0.043)

และเมื่อทบทวน NCCT brain พบว่า ผู้ป่วยที่เกิด post-rtPA sICH ที่ node-rtPA โรงพยาบาลชุมชนมีร้อยละ 58 เป็นเนื้อสมองตายขนาดใหญ่ (large cerebral infarction)

ดังนั้น การพัฒนาทักษะในการแปลผลและพัฒนาเครื่องมือที่ช่วยในการแปลผล NCCT brain ที่มีความ

น่าเชื่อถือ ใช้งานง่ายในทางปฏิบัติ แพทย์เวชปฏิบัติทั่วไปใช้งานได้จริง และช่วยพยากรณ์ประสิทธิผลการรักษาโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันชนิด MCA ด้วยยา rtPA จะเป็นแนวทางการพัฒนาระบบบริการดูแลรักษาโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันของจังหวัดอุดรธานี เพื่อลดการเกิด post-rtPA sICH ของจังหวัดอุดรธานีให้ลดลง

Alberta Stroke Program Early CT-Score (ASPECTS) ถือเป็นระบบการประเมินภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองที่มีความถูกต้องแม่นยำ และนำมาใช้ในทางปฏิบัติได้จริง ในการระบุตำแหน่งสมองขาดเลือดในระยะแรกของโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันชนิด MCA<sup>16,17</sup> การแปลผล NCCT brain ก่อนได้รับยา rtPA ด้วยระบบ ASPECTS (pretreatment ASPECTS) เป็นวิธีที่ดีสำหรับพยากรณ์ (predictor) ประสิทธิผลการรักษาโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันชนิด MCA ด้วยยา rtPA โดยการประเมินความพิการด้วย Modified Rankin Scale (mRS) เมื่อติดตามการรักษา 3 เดือนหลังได้รับยา rtPA<sup>13, 18, 19</sup> โดย ASPECTS > 7 มีแนวโน้มลดอัตราตายและได้ประโยชน์จากการรักษาด้วยยา rtPA<sup>20</sup>, ASPECTS > 6 พยากรณ์ว่าความสามารถในการทำงานของร่างกายดี (good functional outcome)<sup>21</sup> และ ASPECTS ≤ 6 พยากรณ์ว่าความสามารถในการทำงานของร่างกายไม่ดี (poor functional outcome)<sup>21</sup> และพยากรณ์ว่ามีโอกาสเกิดเลือดออกในสมองจากยา rtPA (post-rtPA sICH)<sup>16, 17, 21</sup>

ผู้วิจัยจึงต้องการศึกษาความสัมพันธ์ของการแปลผล NCCT brain ก่อนได้รับยา rtPA ด้วยระบบ ASPECTS กับการพยากรณ์ประสิทธิผลการรักษาโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันชนิด MCA ด้วยยา rtPA ทางหลอดเลือดดำ ระหว่างคะแนน ASPECTS ≤ 6 และคะแนน ASPECTS > 6 โดยเปรียบเทียบ

1. ความสามารถในการทำงานของร่างกาย (functional outcome) ด้วย mRS เมื่อติดตามการรักษา 3 เดือน หลังได้รับยา rtPA<sup>6-8</sup>

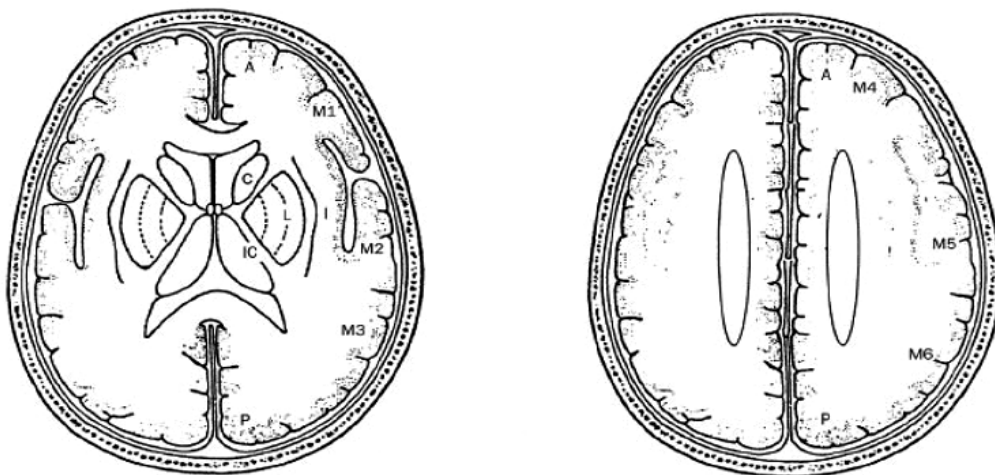
2. การเกิดภาวะแทรกซ้อนมีเลือดออกในสมองจากยา rtPA (post-rtPA sICH)

## นิยาม

Alberta Stroke Program Early CT-Score (ASPECTS) คือ การให้คะแนนภาพตัดขวาง (axial cuts) NCCT brain ก่อนได้รับยา rtPA (pretreatment ASPECTS) ซึ่งปริมาณ 10 ตำแหน่ง โดยใช้ภาพตัดขวาง NCCT brain 2 ระดับ คือ basal ganglionic axial cuts และ supraganglionic cuts ในการระบุตำแหน่งสมองขาดเลือดในระยะแรกของโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันชนิด MCA โดยประเมินตามบริเวณเนื้อสมองที่เลี้ยงโดยแขนงย่อยของหลอดเลือดแดง MCA ซึ่งแบ่งเป็น 10 ตำแหน่ง (แต่ตำแหน่งมีค่าคะแนนเท่ากับ 1) โดยคะแนน 10 คือ ผลอ่านปกติ ส่วนบริเวณที่ขาดเลือดไปเลี้ยง (hypoattenuation) ในแต่ละตำแหน่งจะถูกหักคะแนนออกทีละ 1 คะแนน ดังนั้น คะแนน 0 หมายถึง เนื้อสมองขาดเลือดทั่วทั้งบริเวณที่เลี้ยงโดยหลอดเลือดแดง MCA

การแบ่งเนื้อสมองที่เลี้ยงโดยหลอดเลือดแดง MCA เป็น 10 ตำแหน่ง ดังนี้<sup>17,20</sup> (ภาพที่ 1)

1. Caudate (C)
2. Lentiform nucleus (L)
3. Internal capsule (IC)
4. Insular cortex (I)
5. M1 (anterior MCA cortex)
6. M2 (MCA cortex lateral to insular ribbon)
7. M3 (posterior MCA cortex)
8. M4 (anterior MCA territory immediately superior to M1)
9. M5 (lateral MCA territory immediately superior to M2)
10. M6 (posterior MCA territory immediately superior to M3)



ภาพที่ 1 การแบ่งเนื้อสมองที่เลี้ยงโดยหลอดเลือดแดง Middle Cerebral Artery เป็น 10 ตำแหน่ง (A = Anterior circulation, P = Posterior circulation)

Modified Rankin Scale (mRS) คือ การประเมินความพิการ (disability) ของผู้ป่วยหลังจากเป็นโรคหลอดเลือดสมอง มี 6 ระดับ ดังนี้<sup>13, 18, 19</sup>

mRS 0 = No symptoms at all

mRS 1 = No significant disability despite symptoms : able to carry out all usual duties and

activities

mRS 2 = Slight disability : unable to carry out all previous activities but able to look after own affairs without assistance

mRS 3 = Moderate disability: requiring some help, able to walk without assistance

mRS 4 = Moderately severe disability : unable to walk without assistance, and unable to attend to own bodily needs without assistance

mRS 5 = Severe disability : bed ridden, incontinent, and requiring constant nursing care and attention

mRS 6 = Death

Effectiveness of Intravenous rtPA in Acute Middle Cerebral Artery Infarction คือ ประสิทธิภาพหลักของการรักษาโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันชนิด MCA ด้วยยา rtPA โดยการประเมินความสามารถในการทำงานของร่างกาย (functional outcome) โดยการประเมินความพิการด้วย mRS เมื่อติดตามการรักษา 3 เดือนหลังได้รับยา rtPA จำแนกเป็น 2 ประเภท ได้แก่

1. ความสามารถในการทำงานของร่างกายดี (good functional outcome) คือ ไม่มีความพิการ (non-disability) ซึ่งประเมินจาก mRS 0-1<sup>21-23</sup>

2. ความสามารถในการทำงานของร่างกายไม่ดี (poor functional outcome) คือ มีความพิการ (disability) หรือเสียชีวิต (death) ซึ่งประเมินจาก mRS 2-6<sup>21-23</sup>

Post-rtPA symptomatic ICH คือ ภาวะแทรกซ้อนมีเลือดออกในสมองจากยา rtPA ภายใน 36 ชั่วโมงหลังได้รับยา rtPA ซึ่งมีผลทำให้คะแนน NIHSS เพิ่มขึ้นตั้งแต่ 4 คะแนน ( $\geq 4$ ) หรือมีผลทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิต (death)<sup>8, 24, 25</sup>

Acute ischemic stroke severity คือ ความรุนแรงของอาการทางระบบประสาทของโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน ซึ่งประเมินด้วยคะแนน ด้วย National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) จำแนกความรุนแรงของอาการทางระบบประสาทของโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันแรกเริ่มตั้งแต่ผู้ป่วยมาถึงโรงพยาบาลออกเป็น 4 ระดับ<sup>26</sup> ดังนี้

คะแนน NIHSS < 5 = Mild stroke severity

คะแนน NIHSS 5-14 = Mild to moderately severe stroke severity

คะแนน NIHSS 15-24 = Severe stroke severity

คะแนน NIHSS 25-42 = Very severe stroke severity

## วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของ Pretreatment ASPECTS กับการพยากรณ์ประสิทธิผลการรักษาโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันชนิด MCA ด้วยยา rtPA ทางหลอดเลือดดำ โดยเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มคะแนน ASPECTS  $\leq 6$  และกลุ่ม ASPECTS  $> 6$  ดังนี้

### วัตถุประสงค์หลัก

1. เปรียบเทียบความสามารถในการทำงานของร่างกายดี (good functional outcome; mRS 0-1) เมื่อติดตามการรักษา 3 เดือนหลังได้รับยา rtPA

### วัตถุประสงค์รอง

1. เปรียบเทียบความสามารถในการทำงานของร่างกายไม่ดี (poor functional outcome; mRS 2-6) เมื่อติดตามการรักษา 3 เดือนหลังได้รับยา rtPA

2. เปรียบเทียบการเกิด post-rtPA sICH

3. ศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการเกิด good functional outcome (mRS 0-1), poor functional outcome (mRS 2-6) และ Post-rtPA sICH

4. ศึกษาตำแหน่งสมองขาดเลือดด้วยการแปลผล NCCT brain ก่อนได้รับยา rtPA ด้วยระบบ ASPECTS (pretreatment ASPECTS)

## วิธีการศึกษา

### รูปแบบการวิจัย

Observational Descriptive and Analytic Study ประเภท Prospective Cohort Study

### ประชากร

ศึกษาในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่ได้รับยา rtPA ทุกคน ในช่วงเวลาตั้งแต่ 1 มกราคม พ.ศ. 2563-31 ธันวาคม พ.ศ. 2563

### เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าการศึกษาวิจัย

(Inclusion criteria)

ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันชนิด MCA ที่ได้รับยา rtPA ทุกคน ตามเกณฑ์การพิจารณาให้ยา rtPA (acute stroke fast track protocol)<sup>7</sup>

### เกณฑ์ในการคัดผู้ป่วยออกจากการศึกษาวิจัย (Exclusion criteria)

ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่ได้รับยา rtPA แต่ไม่ใช่โรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันชนิด MCA ถูกคัดออกจากการศึกษาวิจัยนี้ได้แก่

1. ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันชนิด Posterior Cerebral Artery
2. ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันชนิดแกนสมอง (brain stem stroke)
3. ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันชนิด MCA ที่ได้รับยา rtPA แต่ไม่มาติดตามการรักษา 3 เดือน หลังได้รับยา rtPA และไม่สามารถติดต่อผู้ป่วยทางโทรศัพท์เพื่อสอบถามอาการได้

### การตรวจและแปลผลเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองโดยไม่ฉีดสารทึบรังสี (non contrast CT Brain; NCCT Brain)

ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันชนิด MCA ที่ได้รับยา rtPA ทุกคนได้รับการตรวจ NCCT brain ก่อนได้รับยา rtPA และแปลผล NCCT brain ด้วยระบบ ASPECTS (pretreatment ASPECTS) โดยการให้คะแนนภาพตัดขวาง (axial cuts) NCCT brain เชิงปริมาตร 10 ตำแหน่ง ดังกล่าวมาข้างต้น โดยผู้วิจัยร่วมซึ่งเป็นแพทย์เฉพาะทางรังสีวิทยาทั่วไป (radiologist) 1 ท่าน ซึ่งเป็นแพทย์เฉพาะทางรังสีวิทยาประจำโรงพยาบาลกุมภวาปี ซึ่งเป็น node-rtPA ของเครือข่ายระบบบริการโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันของจังหวัดอุดรธานี และแพทย์เฉพาะทางประสาทวิทยา (neurologist) 1 ท่าน ซึ่งเป็นแพทย์เฉพาะทางประสาทวิทยา ประจำโรงพยาบาลอุดรธานี (ไม่ใช่ผู้วิจัยหลัก)

โดยผู้วิจัยร่วมทั้ง 2 ท่าน แยกกันแปลผล NCCT brain อย่างอิสระ และจะทราบเฉพาะข้อมูลอาการแรกเริ่มของโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันก่อนได้รับยา rtPA ว่าผู้ป่วยมีอาการอ่อนแรงซีกขวาหรือซ้าย และไม่ทราบคะแนน NIHSS แรกรับ, คะแนน NIHSS ที่เวลา 24 ชั่วโมงหลังได้รับยา rtPA, การเกิด post-rtPA

sICH และ functional outcome เมื่อติดตามการรักษา 3 เดือนหลังได้รับยา rtPA

หากผลการแปลผล pretreatment ASPECTS ของผู้วิจัยร่วมทั้ง 2 ท่านมีความเห็นต่าง จะขอความคิดเห็นจากผู้เชี่ยวชาญรังสีวิทยาซึ่งเป็นรังสีแพทย์และหัวหน้ากลุ่มงานรังสีวิทยา โรงพยาบาลอุดรธานี และให้คะแนน ASPECTS โดยเสียงข้างมาก จาก 2 ใน 3 ท่าน

แล้วจำแนกการแปลผล pretreatment ASPECTS เป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ 1 ASPECTS  $\leq$  6 และ กลุ่มที่ 2 ASPECTS  $>$  6

### ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย

เก็บข้อมูลผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันชนิด MCA ที่ได้รับยา rtPA ทุกคน ในช่วงเวลาตั้งแต่ 1 มกราคม พ.ศ. 2563-31 ธันวาคม พ.ศ. 2563 ดังนี้

1. ผู้ป่วยทุกคนได้รับการตรวจ NCCT brain ก่อนได้รับยา rtPA

2. NCCT brain ก่อนได้รับยา rtPA ของผู้ป่วยทุกคนได้รับแปลผลด้วยระบบ ASPECTS (pretreatment ASPECTS)

- 2.1 ผู้วิจัยร่วมซึ่งแปลผล pretreatment ASPECTS ทั้ง 2 ท่าน แยกกันแปลผลอย่างอิสระ

- 2.2 การแปลผล pretreatment ASPECTS NCCT มีช่วงคะแนนตั้งแต่ 0-10 คะแนน

คะแนน 0 หมายถึง เนื้อสมองขาดเลือดทั่วทั้งบริเวณที่เลี้ยงโดยหลอดเลือดแดง MCA

คะแนน 10 หมายถึง ผลอ่านปกติ

- 2.3 แบ่งกลุ่มผู้ป่วยตามการแปลผล Pretreatment ASPECTS เป็น 2 กลุ่ม เพื่อเปรียบเทียบ คือ

กลุ่มที่ 1 ASPECTS  $\leq$  6

กลุ่มที่ 2 ASPECTS  $>$  6

3. ผู้ป่วยทุกคนได้รับการตรวจ NCCT brain 24 ชั่วโมงหลังได้รับยา rtPA หรือเมื่อมีอาการเปลี่ยนแปลงทางระบบประสาท เพื่อประเมินการเกิด post-rtPA ICH

4. ผู้ป่วยทุกคนได้รับการประเมินความสามารถในการทำงานของร่างกาย (functional outcome) ด้วย mRS เมื่อติดตามการรักษา 3 เดือนหลังได้รับยา rtPA

### การวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลทั้งหมดบันทึกลงใน Microsoft excel format นำมาวิเคราะห์ด้วยโปรแกรมสำเร็จรูป STATA เวอร์ชัน 13.0 วิเคราะห์การเปรียบเทียบประสิทธิผลของการรักษาโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันชนิด MCA ด้วยยา rtPA ระหว่างผู้ป่วย 2 กลุ่ม โดยแบ่งกลุ่มตามการแปลผล pretreatment ASPECTS คือ กลุ่มที่ 1 ASPECTS  $\leq$  6 และกลุ่มที่ 2 ASPECTS  $>$  6 ดังนี้

1. การวิเคราะห์เพื่อนำเสนอลักษณะทางประชากรของตัวอย่าง ได้แก่ ข้อมูลพื้นฐานส่วนบุคคล คือ อายุ เพศ โรคประจำตัว การสูบบุหรี่ ระดับน้ำตาลในเลือดแรกรับ ความดันโลหิตแรกรับ คะแนน NIHSS จำแนกความรุนแรงของอาการทางระบบประสาทของโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันแรกรับตั้งแต่ผู้ป่วยมาถึงโรงพยาบาล (acute ischemic stroke severity) ระยะเวลาดังแต่ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันเริ่มมีอาการจนกระทั่งได้รับยา rtPA (onset to needle time) และระยะเวลาตั้งแต่ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันมาถึงโรงพยาบาลจนกระทั่งได้รับยา rtPA (door to needle time) ในกรณีข้อมูลแจ้งนับนำเสนอในรูปแบบตารางแจกแจงความถี่และร้อยละ และกรณีข้อมูลต่อเนื่อง นำเสนอโดยค่าเฉลี่ย แล้วนำมาเปรียบเทียบความแตกต่าง โดยใช้สถิติ Chi-square test, independent T-Test ตามลักษณะของข้อมูล

2. การวิเคราะห์เปรียบเทียบประสิทธิผลของการรักษาโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันชนิด MCA ด้วยยา rtPA ระหว่างกลุ่มที่ 1 ASPECTS  $\leq$  6 และกลุ่มที่ 2 ASPECTS  $>$  6 โดยเปรียบเทียบการเกิด good functional outcome (mRS 0-1), poor functional outcome (mRS 2-6) เมื่อติดตามการรักษา 3 เดือนหลังได้รับยา rtPA และ post-rtPA sICH แสดงเป็นร้อยละ แล้วนำมาเปรียบเทียบความแตกต่าง โดยใช้สถิติ Chi-square test พร้อมนำเสนอขนาดความสัมพันธ์ (strength of association) โดย relative risk (RR) และช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 (95% confidence interval; CI)

3. การวิเคราะห์เปรียบเทียบตำแหน่งสมองขาดเลือดด้วยการแปลผล pretreatment ASPECTS ระหว่างกลุ่มที่ 1 ASPECTS  $\leq$  6 และกลุ่มที่ 2 ASPECTS  $>$  6 แสดงเป็นร้อยละ แล้วนำมาเปรียบเทียบความแตกต่าง โดยใช้สถิติ Chi-square test

4. การวิเคราะห์เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยและการเกิด good functional outcome (mRS 0-1), poor functional outcome (mRS 2-6) เมื่อติดตามการรักษา 3 เดือนหลังได้รับยา rtPA และ Post-rtPA sICH โดยใช้สถิติ multiple logistic regression analysis พร้อมนำเสนอการทดสอบขนาดความสัมพันธ์โดย Odds ratio (OR) และ 95% CI โดยค่า p-value  $\leq$  0.05 ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ

### ผลการศึกษา

#### ประชากร

ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2563-31 ธันวาคม พ.ศ. 2563 มีผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน (acute ischemic stroke) ที่ได้รับการรักษาด้วยยา rtPA ทั้งหมด 87 คน เป็นโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันชนิดหลอดเลือดสมองส่วนหลัง (posterior circulation stroke) 1 คน และผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันชนิด MCA 86 คน ดังนั้น มีผู้ป่วยที่นำมาศึกษาในงานวิจัยนี้ คือ ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันชนิด MCA ที่ได้รับยา rtPA จำนวน 86 คน ข้อมูลพื้นฐานคุณลักษณะส่วนบุคคล และลักษณะทางคลินิก (baseline characteristics) ดังแสดงในตารางที่ 1 พบว่าเป็นเพศชาย 45 คน (ร้อยละ 52.3) เป็นเพศหญิง 41 คน (ร้อยละ 47.7) อายุเฉลี่ย  $\pm$  ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน 65.1  $\pm$  12.3 ปี ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง (cardiovascular risk factors) ที่พบมากที่สุด คือ ความดันโลหิตสูง (HT) (ร้อยละ 75.6) รองลงมา คือ โรคเบาหวาน (DM) (ร้อยละ 45.3), โรคหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว (AF) (ร้อยละ 33.7), โรคไขมันในเลือดสูง (DLP) (ร้อยละ 31.4), ประวัติเคยเป็นโรคหลอดเลือดสมอง (old CVD) (ร้อยละ 25.6), สูบบุหรี่ (ร้อยละ 23.3) และโรคคลื่นหัวใจ

ผิดปกติ (valvular heart disease) (ร้อยละ 10.5) ตามลำดับ

มีความดันโลหิตก่อนได้รับยา rtPA ดังนี้ systolic blood pressure เฉลี่ยค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน เท่ากับ  $150.6 \pm 22.1$  mmHg และ diastolic blood pressure เฉลี่ยค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน เท่ากับ  $84.9 \pm 15.4$  mmHg

ระยะเวลาตั้งแต่ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันมาถึงโรงพยาบาล จนกระทั่งได้รับยา rtPA (door to needle time) เฉลี่ยค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน  $56.9 \pm 42.7$  นาที

มีคะแนน NIHSS แรกรับเฉลี่ยค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน เท่ากับ  $12.6 \pm 6.8$  (ระหว่าง 4 - 25 คะแนน) มีคะแนน NIHSS แรกรับสูงสุด 25 คะแนน ไม่มีผู้ป่วยที่คะแนน NIHSS แรกรับมากกว่า 25 คะแนนได้รับการรักษาด้วยยา rtPA เมื่อนำคะแนน NIHSS แรกรับมาประเมินเป็นความรุนแรงของอาการทางระบบประสาทของโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันแรกรับ (acute ischemic stroke severity) พบว่า เป็นกลุ่มความรุนแรงน้อยถึงปานกลาง (mild to moderately stroke ; NIHSS 5-14) มากที่สุด คือ ร้อยละ 50 และเป็นกลุ่มความรุนแรงมากที่สุด (very severe stroke ; NIHSS 25) ร้อยละ 9.3 และเมื่อนำคะแนน NIHSS แรกรับมาจัดกลุ่มความรุนแรงของอาการทางระบบประสาทของโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มความรุนแรงของอาการทางระบบประสาทของโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันน้อย (less severity ; NIHSS

< 15) พบร้อยละ 58.1 และกลุ่มความรุนแรงของอาการทางระบบประสาทของโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันมาก (more severity ; NIHSS  $\geq 15$ ) พบร้อยละ 41.9

NCCT brain ก่อนได้รับยา rtPA 86 คน พบลักษณะการอุดตันภายในหลอดเลือด MCA (hyperdens MCA sign) ร้อยละ 38.4 และไม่พบ hyperdens MCA sign (Non-hyperdens MCA sign) ร้อยละ 61.6 และคะแนน pretreatment ASPECTS พบว่า มีคะแนนตั้งแต่ 0-10 โดยมีคะแนนเฉลี่ย 8.4 ตำแหน่งสมองขาดเลือดที่พบมากที่สุด คือ insular cortex (ร้อยละ 25.6) รองลงมา คือ lentiform nucleus (ร้อยละ 22.1) ดังแสดงในตารางที่ 2

จำแนกผลการแปลผล pretreatment ASPECTS ของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันชนิด MCA ที่ได้รับยา rtPA จำนวน 86 คน เป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ 1 ASPECTS  $\leq 6$  (n = 11) และกลุ่มที่ 2 ASPECTS  $> 6$  (n = 75) ดังแสดงในตารางที่ 1 พบว่า ข้อมูลพื้นฐาน คุณลักษณะส่วนบุคคล และลักษณะทางคลินิก (baseline characteristics) ของทั้ง 2 กลุ่ม ส่วนใหญ่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ยกเว้น กลุ่ม ASPECTS  $\leq 6$  มีอัตรามากกว่ากลุ่ม ASPECTS  $> 6$  อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p < 0.05) ได้แก่ AF (p = 0.039), Valvular heart disease (p = 0.001), คะแนน NIHSS แรกรับเฉลี่ย (p < 0.001), more severity (p = 0.001), และ hyperdens MCA sign (p < 0.001)

**ตารางที่ 1** ข้อมูลพื้นฐานและลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันชนิด MCA ที่ได้รับยา rtPA ทั้งหมด 86 คน, กลุ่มที่ 1 ASPECTS  $\leq 6$  และกลุ่มที่ 2 ASPECTS  $> 6$

Characteristics	Total (n = 86)	Aspect $\leq 6$ (n = 11)	Aspect $> 6$ (n = 75)	p-value
Age (years) (mean $\pm$ SD)	65.1 $\pm$ 12.3	65.6 $\pm$ 13.5	65.0 $\pm$ 12.2	0.882
Gender				0.750
- Male	45 (52.3%)	5 (45.5%)	40 (53.3%)	
- Female	41 (47.7%)	6 (54.5%)	35 (46.7%)	
HT	65 (75.6%)	6 (54.5%)	59 (78.7%)	0.127
DM	39 (45.3%)	3 (27.3%)	36 (48.0%)	0.331
DLP	27 (31.4%)	3 (27.3%)	24 (32.0%)	1.000



**ตารางที่ 1** ข้อมูลพื้นฐานและลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันชนิด MCA ที่ได้รักษา rtPA ทั้งหมด 86 คน, กลุ่มที่ 1 ASPECTS  $\leq$  6 และกลุ่มที่ 2 ASPECTS  $>$  6 (ต่อ)

Characteristics	Total (n = 86)	Aspect $\leq$ 6 (n = 11)	Aspect $>$ 6 (n = 75)	p-value
AF	29 (33.7%)	7 (63.6%)	22 (29.3%)	0.039
Valvular heart disease	9 (10.5%)	5 (45.5%)	4 (5.3%)	0.001
Old CVD	22 (25.6%)	4 (36.4%)	18 (24.0%)	0.461
Smoking	20 (23.3%)	1 (9.1%)	19 (25.3%)	0.445
DTX (mg%) (mean $\pm$ SD)	159.9 $\pm$ 61.5	127.4 $\pm$ 24.5	164.7 $\pm$ 63.9	0.001
SBP (mmHg) (mean $\pm$ SD)	150.6 $\pm$ 22.1	143.0 $\pm$ 16.7	151.7 $\pm$ 22.7	0.226
DBP (mmHg) (mean $\pm$ SD)	84.9 $\pm$ 15.4	84.3 $\pm$ 11.7	85.0 $\pm$ 15.9	0.882
OTD time (min)	112.0 $\pm$ 58.8	108.0 $\pm$ 53.8	112.6 $\pm$ 59.8	0.810
DTN time (min)	56.9 $\pm$ 42.7	53.2 $\pm$ 14.3	57.4 $\pm$ 45.4	0.759
OTN time (min)	164.4 $\pm$ 56.3	160.7 $\pm$ 44.1	164.9 $\pm$ 58.1	0.820
NIHSS (mean $\pm$ SD)	12.6 $\pm$ 6.8	20.0 $\pm$ 4.7	11.5 $\pm$ 6.4	<0.001
Stroke severity				0.007
- Mild stroke	6 (7.0%)	0 (0.0%)	6 (8.0%)	
- Mild to moderate	43 (50.0%)	1 (9.1%)	42 (56.0%)	
- Severe stroke	29 (33.7%)	7 (63.6%)	22 (29.3%)	
- Very severe stroke	8 (9.3%)	3 (27.3%)	5 (6.7%)	
Stroke severity				0.001
- Less severity	50 (58.1%)	1 (9.1%)	49 (65.3%)	
- More severity	36 (41.9%)	10 (90.9%)	26 (34.7%)	
Hyperdens MCA				<0.001
Non-hyperdens MCA	53 (61.6%)	1 (9.1%)	52 (69.3%)	
Hyperdens MCA	33 (38.4%)	10 (90.9%)	23 (30.7%)	
Good functional outcome	41 (47.7%)	1 (9.1%)	40 (53.3%)	0.008
Poor functional outcome	45 (52.3%)	10 (90.9%)	35 (46.7%)	0.008
Post-rtPA symptomatic ICH	8 (9.3%)	3 (27.3%)	5 (6.7%)	0.062

OTD = onset to door time, DTN = door to needle time, OTN = onset to needle time

**ตารางที่ 2** ตำแหน่งสมองขาดเลือดในระยะแรกของโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันชนิด MCA (pretreatment ASPECT)

Characteristics	Total (n=86)	Aspect $\leq$ 6 (n=11)	Aspect $>$ 6 (n=75)	p-value
Caudate	15 (17.4%)	7 (63.6%)	8 (10.7%)	<0.001
Lentiform nucleus	19 (22.1%)	7 (63.6%)	12 (16.0%)	0.002
Internal capsule	14 (16.3%)	7 (63.6%)	7 (9.3%)	<0.001
Insular cortex	22 (25.6%)	8 (72.7%)	14 (18.7%)	0.001
M1	15 (17.4%)	9 (81.8%)	6 (8.0%)	<0.001
M2	12 (14.0%)	9 (81.8%)	3 (4.0%)	<0.001
M3	10 (11.6%)	7 (63.6%)	3 (4.0%)	<0.001
M4	11 (12.8%)	8 (72.7%)	3 (4.0%)	<0.001
M5	12 (14.0%)	8 (72.7%)	4 (5.3%)	<0.001
M6	7 (8.1%)	5 (45.5%)	2 (2.7%)	<0.001

### ประสิทธิผลการรักษา

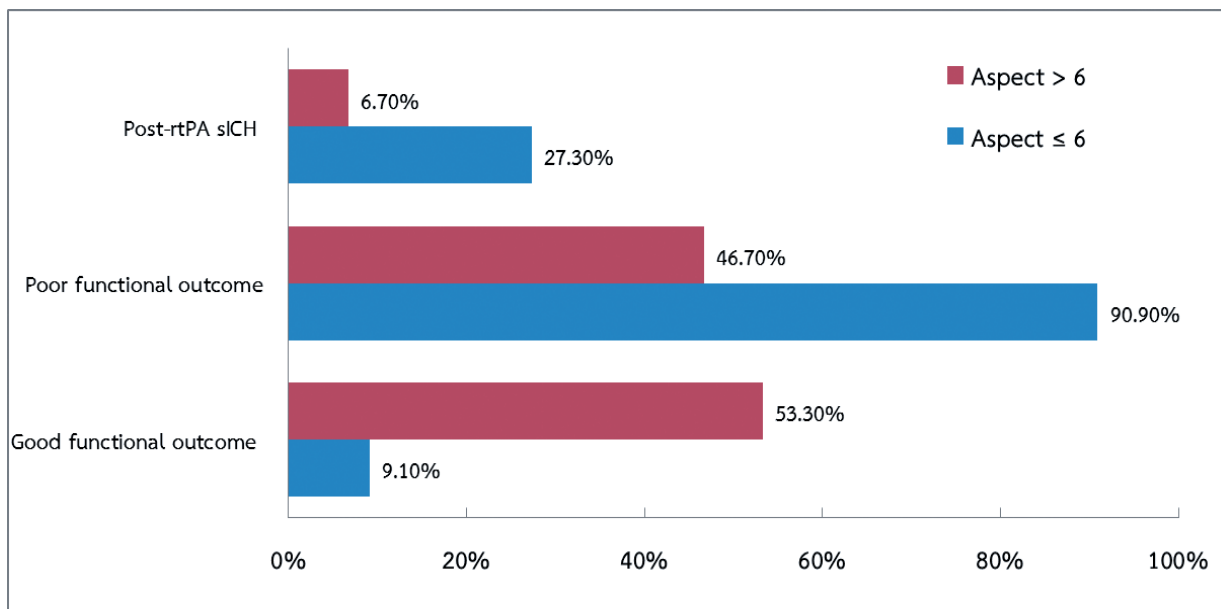
ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันชนิด MCA ที่ได้รับยา rtPA จำนวน 86 คน พบว่ามี good functional outcome (mRS 0-1) 41 คน (ร้อยละ 47.7) และมี poor functional outcome (mRS 2-6) 45 คน (ร้อยละ 52.3) เมื่อติดตามการรักษา 3 เดือนหลังได้รับยา rtPA และมี post-rtPA sICH 8 คน (ร้อยละ 9.3)

เมื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลของการรักษาโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันชนิด MCA ด้วยยา rtPA ระหว่างกลุ่มที่ 1 ASPECTS  $\leq$  6 และกลุ่มที่ 2 ASPECTS  $>$  6 ดังแสดงในตารางที่ 1 และภาพที่ 2 พบว่า

1. กลุ่ม ASPECTS  $\leq$  6 มี good functional outcome (mRS 0-1) น้อยกว่ากลุ่ม ASPECTS  $>$  6 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 9.1 และร้อยละ 53.3 ตามลำดับ,  $p=0.008$ )

2. กลุ่ม ASPECTS  $\leq$  6 มี poor functional outcome (mRS 2-6) มากกว่ากลุ่ม ASPECTS  $>$  6 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 90.9 และร้อยละ 46.7 ตามลำดับ,  $p=0.008$ )

3. กลุ่ม ASPECTS  $\leq$  6 มี post-rtPA sICH มากกว่ากลุ่ม ASPECTS  $>$  6 (ร้อยละ 27.3 และร้อยละ 6.7 ตามลำดับ,  $p=0.062$ )



ภาพที่ 2 ประสิทธิภาพของการรักษาโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันชนิด MCA ด้วยยา rtPA ระหว่างกลุ่มที่ 1 ASPECTS  $\leq$  6 และกลุ่มที่ 2 ASPECTS  $>$  6

เมื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลของการรักษาโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันชนิด MCA ด้วยยา rtPA ระหว่างกลุ่มที่ 1 ASPECTS  $\leq$  6 และกลุ่มที่ 2 ASPECTS  $>$  6 เพื่อหาขนาดความสัมพันธ์ (strength of association) โดย relative risk (RR) และช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 (95% CI) ดังแสดงในตารางที่ 3 และภาพที่ 3 พบว่า

1. กลุ่ม ASPECTS  $>$  6 มีโอกาสเกิด good functional outcome (mRS 0-1) มากกว่ากลุ่ม ASPECTS  $\leq$  6 เป็น 5.87 เท่า อย่างไม่มีนัยสำคัญทาง

สถิติ (RR 5.87, 95% CI 0.89-38.48,  $p$ -value = 0.065)

2. กลุ่ม ASPECTS  $\leq$  6 มีโอกาสเกิด good functional outcome (mRS 0-1) น้อยกว่ากลุ่ม ASPECTS  $>$  6 83% อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (RR 0.17, 95% CI 0.03-1.12,  $p$ -value = 0.065)

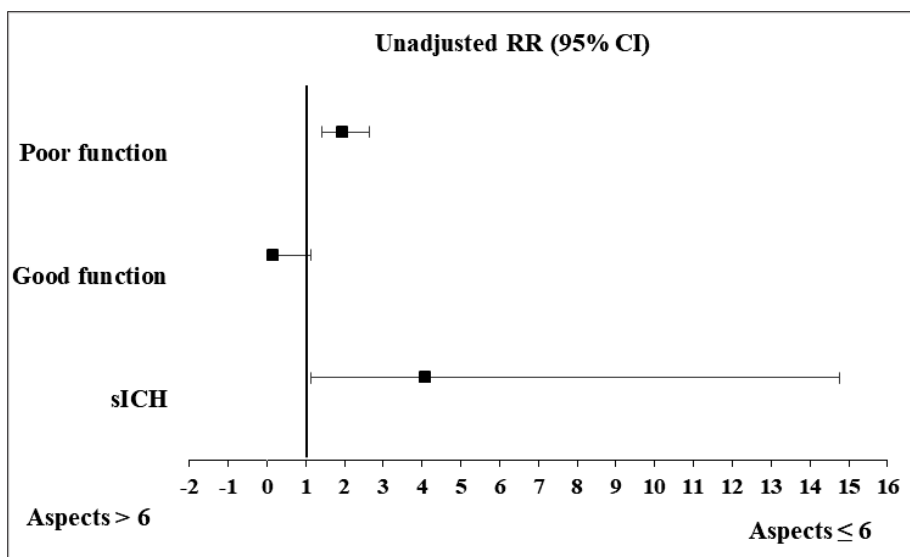
3. กลุ่ม ASPECTS  $\leq$  6 มีโอกาสเกิด poor functional outcome (mRS 2-6) มากกว่ากลุ่ม ASPECTS  $>$  6 1.95 เท่า อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (RR 1.95, 95% CI 1.43-2.64,  $p$ -value  $<$  0.001)

4. กลุ่ม ASPECTS  $\leq 6$  มีโอกาสเกิด post-rtPA sICH มากกว่ากลุ่ม ASPECTS  $> 6$  4.09 เท่า อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (RR 4.09, 95% CI 1.13-14.72, p-value = 0.032)

ดังนั้น กลุ่ม ASPECTS  $\leq 6$  มีโอกาสเกิด poor functional outcome (mRS 2-6) และเกิด post-rtPA sICH มากกว่ากลุ่ม ASPECTS  $> 6$  อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในภาพที่ 3

**ตารางที่ 3** ประสิทธิภาพของการรักษาโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันชนิด MCA ด้วยยา rtPA ระหว่างกลุ่มที่ 1 ASPECTS  $\leq 6$  และกลุ่มที่ 2 ASPECTS  $> 6$  นำเสนอโดย relative risk (RR) และ 95% CI

Outcome	Relative risk	95% CI	p-value
Good functional outcome			0.065
ASPECT $\leq 6$	1		
ASPECT $> 6$	5.87	0.89-38.48	
Good functional outcome			0.065
ASPECT $> 6$	1		
ASPECT $\leq 6$	0.17	0.03-1.12	
Poor functional outcome			< 0.001
ASPECT $> 6$	1		
ASPECT $\leq 6$	1.95	1.43-2.63	
Post-rtPA symptomatic ICH			0.032
ASPECT $> 6$	1		
ASPECT $\leq 6$	4.09	1.13-14.72	



**ภาพที่ 3** ประสิทธิภาพของการรักษาโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันชนิด MCA ด้วยยา rtPA ระหว่างกลุ่มที่ 1 ASPECTS  $\leq 6$  และกลุ่มที่ 2 ASPECTS  $> 6$  นำเสนอโดย relative risk (RR) และ 95% CI

เมื่อวิเคราะห์หาค่า p-value ที่มีผลต่อ good functional outcome (mRS 0-1) เมื่อติดตามการรักษา 3 เดือนหลังได้รับยา rtPA ทดสอบความสัมพันธ์โดย OR และ 95% CI โดยไม่คำนึงถึงผลกระทบจากปัจจัยอื่น (unadjusted) ดังแสดงในตารางที่ 4 พบว่า กลุ่ม ASPECTS  $> 6$ , กลุ่ม

non-hyperdense MCA sign, กลุ่ม non-AF และกลุ่ม less severity (NIHSS  $< 15$ ) เป็นปัจจัยที่มีโอกาสเกิด good functional outcome (mRS 0-1) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p  $< 0.05$ )

และเมื่อใช้สถิติ multiple logistic regression analysis เพื่อทดสอบความสัมพันธ์โดย OR และ 95% CI โดยคำนึงถึงผลกระทบจากปัจจัยอื่นร่วมด้วย (adjusted confounding factors) ดังแสดงในตารางที่ 4 พบว่า ปัจจัยที่มีแนวโน้มที่จะเกิด good functional

outcome (mRS 0-1) ได้แก่ กลุ่ม ASPECTS > 6, กลุ่ม non-hyperdense MCA sign, กลุ่ม non-AF และกลุ่ม less severity (NIHSS < 15) อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

ตารางที่ 4 ปัจจัยที่มีผลต่อ Good functional outcome (mRS 0-1) เมื่อติดตาม 3 เดือนหลังได้รับยา rtPA

Factor	Unadjusted			Adjusted		
	OR	95%CI	p-value	OR	95%CI	p-value
Aspects			0.008			0.221
- Aspect > 6	1.00			1.00		
- Aspect ≤ 6	0.09	(0.01, 0.72)		0.24	(0.02, 2.38)	
Hyperdense MCA			0.001			0.125
- Non-dense MCA	1.00			1.00		
- Hyperdense MCA	0.19	(0.07, 0.51)		0.41	(0.13, 1.28)	
AF			0.001			0.083
- Non-AF	1					
- AF	0.16	(0.06, 0.47)		0.35	(0.11, 1.15)	
Severity			0.002			0.332
- Less severity	1.00			1.00		
- More severity	0.24	(0.09, 0.60)		0.58	(0.19, 1.74)	

เมื่อวิเคราะห์หาปัจจัยที่มีผลต่อ poor functional outcome (mRS 2-6) เมื่อติดตามการรักษา 3 เดือนหลังได้รับยา rtPA ทดสอบความสัมพันธ์โดย OR และ 95% CI โดยไม่คำนึงถึงผลกระทบจากปัจจัยอื่น (unadjusted) และใช้สถิติ multiple logistic regression analysis เพื่อทดสอบความสัมพันธ์โดย OR และ 95% CI โดยคำนึงถึงผลกระทบจากปัจจัยอื่นร่วมด้วย (adjusted confounding factors) ดังแสดงในตารางที่ 5 พบว่า

1. กลุ่ม ASPECTS ≤ 6 มีโอกาสเกิด poor functional outcome (mRS 2-6) มากกว่ากลุ่ม ASPECTS > 6 เป็น 11.43 เท่า อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (OR 11.43, 95% CI 1.39 - 93.80, p-value = 0.008) แต่เมื่อวิเคราะห์โดย adjusted confounding factors พบว่า กลุ่ม ASPECTS ≤ 6 มีแนวโน้มที่จะเกิด poor functional outcome (mRS 2-6) มากกว่ากลุ่ม ASPECTS > 6 เป็น 4.24 เท่า อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (adjusted OR 4.24, 95% CI 0.42-42.88, p-value = 0.221)

2. กลุ่มที่มี hyperdense MCA sign มีโอกาสเกิด poor functional outcome (mRS 2-6) มากกว่ากลุ่ม non-hyperdense MCA sign เป็น 5.10 เท่า อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (OR 5.16, 95% CI 1.95-13.61, p-value = 0.001) แต่เมื่อวิเคราะห์โดย adjusted confounding factors พบว่า กลุ่ม hyperdense MCA sign มีแนวโน้มที่จะเกิด poor functional outcome (mRS 2-6) มากกว่ากลุ่ม non-hyperdense MCA sign เป็น 2.45 เท่า อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (adjusted OR 2.45, 95% CI 0.78-7.70, p-value = 0.125)

3. กลุ่มที่มีโรคหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว (AF) มีโอกาสเกิด poor functional outcome (mRS 2-6) มากกว่ากลุ่มที่ไม่มีโรคหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว (non-AF) เป็น 6.10 เท่า อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (OR 6.10, 95% CI 2.15-17.34, p-value = 0.001) แต่เมื่อวิเคราะห์โดย adjusted confounding factors พบว่า กลุ่ม AF มีแนวโน้มที่จะเกิด poor functional outcome (mRS 2-6) มากกว่ากลุ่ม non-AF เป็น 2.85 เท่า อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

(adjusted OR 2.85, 95% CI 0.87-9.30, p-value = 0.083)

4. กลุ่ม more severity (NIHSS  $\geq$  15) มีโอกาสเกิด poor functional outcome (mRS 2-6) มากกว่ากลุ่ม less severity (NIHSS < 15) เป็น 4.24 เท่า อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (OR 4.24, 95% CI 1.68-10.71,

p-value = 0.002) แต่เมื่อวิเคราะห์โดย adjusted confounding factors พบว่า กลุ่ม more severity (NIHSS  $\geq$  15) มีแนวโน้มที่จะเกิด poor functional outcome (mRS 2-6) มากกว่ากลุ่ม less severity (NIHSS < 15) เป็น 1.72 เท่า อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (adjusted OR 1.72, 95% CI 0.58-5.15, p-value = 0.332)

**ตารางที่ 5** ปัจจัยที่มีผลต่อ Poor functional outcome (mRS 2-6) เมื่อติดตาม 3 เดือนหลังได้รับยา rtPA

Factor	Unadjusted			Adjusted		
	OR	95%CI	p-value	OR	95%CI	p-value
Aspects			0.008			0.221
- Aspect > 6	1.00			1.00		
- Aspect $\leq$ 6	11.43	(1.39, 93.80)		4.24	(0.42, 42.88)	
Hyperdense MCA			0.001			0.125
- Non-dense MCA	1.00			1.00		
- Hyperdens MCA	5.16	(1.95, 13.61)		2.45	(0.78, 7.70)	
AF			0.001			0.083
- Non-AF	1					
- AF	6.10	(2.15, 17.34)		2.85	(0.87, 9.30)	
Severity			0.002			0.332
- Less severity	1.00			1.00		
- More severity	4.24	(1.68, 10.71)		1.72	(0.58, 5.15)	

เมื่อวิเคราะห์หาปัจจัยที่มีผลต่อเกิด Post-rtPA sICH ทดสอบความสัมพันธ์โดย OR และ 95% CI โดยไม่คำนึงถึงผลกระทบจากปัจจัยอื่น (unadjusted) และใช้สถิติ multiple logistic regression analysis เพื่อทดสอบความสัมพันธ์โดย OR และ 95% CI โดยคำนึงถึงผลกระทบจากปัจจัยอื่นร่วมด้วย (adjusted confounding factors) ดังแสดงในตารางที่ 6 พบว่า

1. กลุ่ม ASPECTS  $\leq$  6 มีโอกาสเกิด post-rtPA sICH มากกว่ากลุ่ม ASPECTS > 6 เป็น 5.25 เท่า อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (OR 5.25, 95% CI 1.05-26.20, p-value = 0.062) และเมื่อวิเคราะห์โดย adjusted confounding factors พบว่า กลุ่ม ASPECTS  $\leq$  6 มีแนวโน้มที่จะเกิด post-rtPA sICH มากกว่ากลุ่ม ASPECTS > 6 เป็น 1.25 เท่า อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (adjusted OR 1.25, 95% CI 0.12-13.34, p-value = 0.855)

2. กลุ่มที่มี hyperdense MCA sign มีโอกาสเกิด post-rtPA sICH มากกว่ากลุ่ม non-hyperdense MCA sign เป็น 5.67 เท่า อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (OR 5.67, 95% CI 1.07-30.01, p-value = 0.050) แต่เมื่อวิเคราะห์โดย adjusted confounding factors พบว่า กลุ่ม hyperdense MCA sign มีแนวโน้มที่จะเกิด post-rtPA sICH มากกว่ากลุ่ม non-hyperdense MCA sign เป็น 4.95 เท่า อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (adjusted OR 4.95, 95% CI 0.42-58.79, p-value = 0.206)

3. กลุ่มที่มีโรคหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว (AF) มีโอกาสเกิด post-rtPA sICH มากกว่ากลุ่มที่ไม่มีโรคหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว (non-AF) เป็น 7.17 เท่า อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (OR 7.17, 95% CI 1.35-38.21, p-value = 0.016) แต่เมื่อวิเคราะห์โดย adjusted confounding factors พบว่า กลุ่ม AF มีแนวโน้มที่จะเกิด post-rtPA sICH ไม่แตกต่างจากกลุ่ม non-AF (adjusted OR 0.94, 95% CI 0.08-10.38, p-value = 0.957)

4. กลุ่ม valvular heart disease มีโอกาสเกิด Post-rtPA sICH มากกว่ากลุ่ม non-valvular heart disease เป็น 7.20 เท่า อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (OR 7.20, 95% CI 1.37-37.72, p-value = 0.035) แต่เมื่อวิเคราะห์โดย adjusted confounding factors พบว่า

กลุ่ม valvular heart disease มีแนวโน้มที่จะเกิด post-rtPA sICH มากกว่ากลุ่ม non-valvular heart disease เป็น 9.46 เท่า อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (adjusted OR 9.46, 95% CI 0.62-143.66, p-value = 0.106)

#### ตารางที่ 6 ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิด Post-rtPA sICH

Factor	Unadjusted			Adjusted		
	OR	95%CI	p-value	OR	95%CI	p-value
Aspects						0.855
- Aspect > 6	1.00		0.062	1.00		
- Aspect ≤ 6	5.25	(1.05, 26.20)		1.25	(0.12, 13.34)	
Dense MCA			0.050			0.206
- No (0)	1.00			1.00		
- Yes (1)	5.67	(1.07, 30.01)		4.95	(0.42, 58.79)	
AF			0.016			0.957
- Non-AF	1			1		
- AF	7.17	(1.35, 38.21)		0.94	(0.08, 10.38)	
Valvular heart disease			0.035			0.106
- Non-VHD	1			1		
- VHD	7.20	(1.37, 37.72)		9.46	(0.62, 143.66)	

แม้ว่าผลการวิเคราะห์เพื่อทดสอบความสัมพันธ์ระหว่าง ASPECT ≤ 6 และประสิทธิผลของการรักษาโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันชนิด MCA ด้วยยา rtPA ด้วยสถิติ multiple logistic regression analysis โดยคำนึงถึงผลกระทบจากปัจจัยอื่นร่วมด้วย (adjusted confounding factors) ดังแสดงในตารางที่ 4-7 พบว่า

1. ASPECT ≤ 6 ไม่มีผลต่อ good functional outcome (mRS 0-1) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (adjusted OR 0.24, 95% CI: 0.02 to 2.38, P = 0.221)

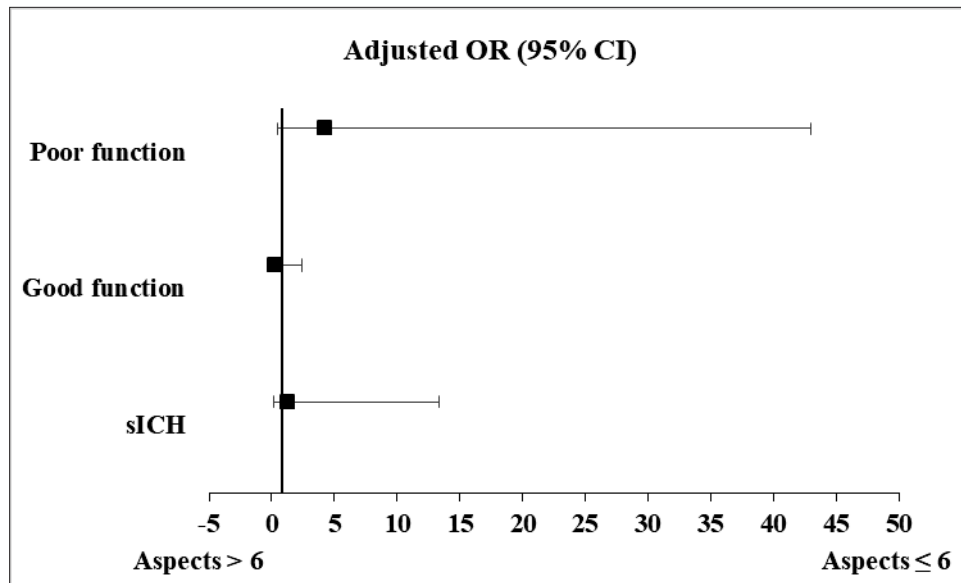
2. ASPECT ≤ 6 ไม่มีผลต่อ poor functional outcome (mRS 2-6) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (adjusted OR = 4.24, 95% CI: 0.42 to 42.88, P = 0.221)

3. ASPECT ≤ 6 ไม่มีผลต่อ post-rtPA sICH อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (adjusted OR 1.25, 95% CI: 0.12 to 13.34, P = 0.855)

แต่กลุ่ม ASPECT ≤ 6 มีแนวโน้มที่จะเกิด poor functional outcome (mRS 2-6) และ post-rtPA sICH มากกว่ากลุ่ม ASPECT > 6 ดังแสดงในภาพที่ 4

ตารางที่ 7 ผลการวิเคราะห์ด้วยสถิติ Multiple logistic regression analysis เพื่อทดสอบความสัมพันธ์ระหว่าง ASPECT ≤ 6 และประสิทธิผลของการรักษาโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันชนิด MCA ด้วยยา rtPA โดย OR และ 95% CI โดยคำนึงถึงผลกระทบจากปัจจัยอื่น (adjusted confounding factors)

Effectiveness of intravenous rtPA for Acute ischemic Stroke	adjusted OR	95%CI	p-value
Good functional outcome; mRS 0-1	0.24	0.02 to 2.38	0.221
Poor functional outcome; mRS 2-6	4.24	0.42 to 42.88	0.221
Post-rtPA symptomatic ICH	1.25	0.12 to 13.34	0.855



ภาพที่ 4 ความสัมพันธ์ระหว่าง ASPECT  $\leq 6$  และประสิทธิผลของการรักษาโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันชนิด MCA ด้วยยา rtPA โดย OR และ 95% CI โดยคำนึงถึงผลกระทบจากปัจจัยอื่น (Adjusted confounding factors)

## วิจารณ์

การศึกษานี้พบว่า ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันชนิด MCA ที่ได้รับยา rtPA มี good functional outcome (mRS 0-1) เมื่อติดตามการรักษา 3 เดือนหลังได้รับยา rtPA ร้อยละ 47.7 ซึ่งใกล้เคียงกับผลการศึกษาที่เป็นมาตรฐานสากล ECLASS III Study<sup>8</sup> ซึ่งมีผลการรักษาที่ต้องการ (favorable outcome; mRS 0-1) เมื่อติดตามการรักษา 90 วันหลังได้รับยา rtPA ร้อยละ 52.4

ผลการศึกษานี้พบว่า การตรวจ NCCT brain และการแปลผล pretreatment ASPECTS เป็นวิธีที่ใช้ในทางปฏิบัติได้จริง และเป็นวิธีที่ช่วยพยากรณ์ (predictor) ประสิทธิภาพการรักษาโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันชนิด MCA ด้วยยา rtPA ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาในต่างประเทศ<sup>16, 17, 21</sup>

แม้ว่าผลการศึกษานี้จะไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ และมีช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 กว้าง ซึ่งเป็นผลจากมีจำนวนผู้ป่วยที่ศึกษาน้อยเพียง 86 คน โดยเป็นผู้ป่วยที่เกิด poor functional outcome (mRS 2-6) 45 คน (ร้อยละ 52.3) และผู้ป่วยที่เกิด post-rtPA sICH จำนวนน้อยเพียง 8 คน (ร้อยละ 9.3) ซึ่งอาจทำให้ความน่าเชื่อถือ

ทางสถิติลดลง แต่อย่างไรก็ตาม พบว่า กลุ่ม ASPECT  $\leq 6$  มีแนวโน้มที่จะเกิด poor functional outcome (mRS 2-6) เมื่อติดตามการรักษา 3 เดือนหลังได้รับยา rtPA (adjusted OR = 4.24, 95% CI: 0.42 to 42.88, P = 0.221) และเกิด post-rtPA sICH (adjusted OR 1.25, 95% CI: 0.12 to 13.34, P = 0.855) มากกว่ากลุ่ม ASPECT  $> 6$  ดังแสดงในภาพที่ 4

แม้ว่าผลการวิเคราะห์ด้วยสถิติ multiple logistic regression analysis โดย adjusted OR และ 95% CI จะไม่พบปัจจัยที่มีผลต่อประสิทธิผลของการรักษาโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันชนิด MCA ด้วยยา rtPA อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่พบว่ามีปัจจัยที่มีแนวโน้มจะมีผลต่อประสิทธิผลของการรักษาโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันชนิด MCA ด้วยยา rtPA ดังนี้

1. ปัจจัยที่มีแนวโน้มจะมีผลต่อ good functional outcome (mRS 0-1) เมื่อติดตามการรักษา 3 เดือนหลังได้รับยา rtPA ได้แก่

1.1 กลุ่ม ASPECT  $> 6$  ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Georgios Tsivgoulis, et al<sup>21</sup> พบว่า กลุ่ม ASPECTS 7-10 มีความน่าจะเป็นที่จะมี good functional outcome (mRS  $\leq 2$ ) เมื่อติดตามการ

รักษา 3 เดือนหลังได้รับยา rtPA เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่ม ASPECTS 0-6 (OR 4.68, 95% CI 1.48-14.77, p-value = 0.009)

1.2 กลุ่ม non-hyperdense MCA sign ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ K Abul-Kasim, et al<sup>35</sup> พบว่า กลุ่ม hyperdense MCA sign มีโอกาสเกิด poor functional outcome (mRS 2-6) มากกว่ากลุ่ม non - hyperdense MCA sign อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value = 0.02) และพบว่ากลุ่มที่ไม่มีการอุดตันภายในหลอดเลือด MCA (without hyperdense MCA sign) มีโอกาสเกิด favorable outcome (mRS 0-1) มากกว่ากลุ่ม hyperdense MCA sign (60% และ 31% ตามลำดับ, p = 0.002)

1.3 กลุ่ม non-AF ซึ่งสนับสนุนผลการศึกษารองของ Rongzheng Yue, et al<sup>36</sup> พบว่า กลุ่มที่ไม่มีโรคหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว (without AF) มีโอกาสเกิด good functional outcome (mRS 0-2) มากกว่ากลุ่ม AF 1.95 เท่า เมื่อติดตามการรักษา 90 วันหลังได้รับยา rtPA อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (OR 1.95, 95% CI 1.33-2.85, p-value = 0.001)

1.4 กลุ่ม less severity (NIHSS < 15) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ pompart A. Dharmasaroja, et al<sup>37</sup> พบว่า กลุ่มที่มี more severity (NIHSS ≥ 15) มีโอกาสเกิด good functional outcome (mRS 0-2) น้อยกว่ากลุ่มที่มี less severity (NIHSS < 15) 80.7% เมื่อติดตามการรักษา 3 เดือนหลังได้รับยา rtPA อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (OR 0.193, 95% CI 0.084-0.442, p-value < 0.001)

2. ปัจจัยที่มีแนวโน้มจะมีผลต่อ poor functional outcome (mRS 2-6) เมื่อติดตามการรักษา 3 เดือนหลังได้รับยา rtPA ได้แก่

2.1 กลุ่ม ASPECTS ≤ 6 ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Georgios Tsivgoulis, et al<sup>21</sup> พบว่า กลุ่ม ASPECTS ≤ 6 มีโอกาสเกิด poor functional outcome (mRS > 2) มากกว่า good functional outcome (mRS ≤ 2) (21% และ 6% ตามลำดับ, p = 0.005)

2.2 กลุ่ม hyperdense MCA sign ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ K Abul-Kasim, et al<sup>35</sup> พบว่า กลุ่ม hyperdense MCA sign มีโอกาสเกิด poor functional outcome (mRS 2-6) มากกว่ากลุ่ม non - hyperdense MCA sign อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value = 0.02) แต่การศึกษาของ Grant Mair, et al<sup>38</sup> พบว่า hyperdense MCA sign ไม่สัมพันธ์กับการเกิด poor functional outcome (p-value = 0.167)

2.3 กลุ่ม AF ซึ่งสนับสนุนการศึกษารองของ Nam HS, et al<sup>39</sup> และ Wang XG, et al<sup>40</sup> พบว่า โรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่มีโรคหัวใจห้องบนสั่นพลิ้วร่วม (cardioembolic stroke with AF) มีโอกาสเกิด poor functional outcome (mRS 2-6) มากกว่ากลุ่มที่ไม่มีโรคหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว (without AF) เมื่อติดตามการรักษา 3 เดือนหลังได้รับยา rtPA

ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่มีโรคหัวใจห้องบนสั่นพลิ้วร่วม (cardioembolic stroke with AF) และได้รับการรักษาด้วยยา rtPA มีโอกาสเกิด Poor functional outcome (mRS 2-6) เมื่อติดตามการรักษา 3 เดือนหลังได้รับยา rtPA มากกว่ากลุ่ม non-AF เป็นผลจาก

- โรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่มีโรคหัวใจห้องบนสั่นพลิ้วร่วม (cardioembolic stroke with AF) สัมพันธ์กับเนื้อสมองตายขนาดใหญ่ (large cerebral infarction) ส่งผลให้เกิดการไหลเวียนโลหิตในสมอง (collateral circulation) ลดลง และเกิดการลดลงของการไหลเวียนโลหิตในสมองอย่างรุนแรง (more severe cerebral hypoperfusion)<sup>41</sup>

- โรคหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว (AF) สัมพันธ์กับลิ่มเลือดจากห้องหัวใจ (cardiac thrombus) ซึ่งอาจจะเป็นลิ่มเลือดขนาดใหญ่และลิ่มเลือดเก่า (large and old thrombi) ทำให้ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือด (thrombolytic therapy)<sup>41, 42</sup>

- โรคหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว (AF) สัมพันธ์กับภาวะการแข็งตัวของเลือดมากกว่าปกติ (more hypercoagulable and prothrombotic state) ทำให้ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือด (thrombolytic therapy)<sup>36</sup>



2.4 กลุ่ม more severity (NIHSS  $\geq$  15) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Pompart A. Dharmasaroja, et al<sup>37</sup> พบว่า กลุ่ม more severity (NIHSS  $\geq$  15) สัมพันธ์กับการเกิด poor functional outcome (mRS 2-6) เมื่อติดตามการรักษา 3 เดือนหลังได้รับยา rtPA อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (OR 0.193, 95% CI 0.084-0.442, p-value < 0.001)

3. ปัจจัยที่มีแนวโน้มจะมีผลต่อการเกิด post-rtPA sICH

3.1 กลุ่ม ASPECTS  $\leq$  6 ซึ่งสนับสนุนการศึกษาของ J. H. Warwick Pexman, et al<sup>17</sup> พบว่า ASPECTS < 7 พยากรณ์ว่าจะมีโอกาสเกิด post-rtPA sICH อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value = 0.012) แต่การศึกษาของสุภัชชา จันทน์ปรีดา และคณะ<sup>44</sup> ซึ่งพบว่า กลุ่ม ASPECTS  $\leq$  6 และกลุ่ม ASPECTS > 6 เกิด post-rtPA sICH ไม่แตกต่างกัน (ร้อยละ 10.34 และร้อยละ 5.56 ตามลำดับ, p = 0.567) และเนื่องจากผลการศึกษานี้มีช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 กว้าง (95% CI 0.12 - 13.34) ซึ่งเป็นผลจากมีจำนวนผู้ป่วยที่ศึกษาน้อย โดยเป็นผู้ป่วยที่เกิด post-rtPA sICH เพียง 8 คน ทำให้ความน่าเชื่อถือทางสถิติลดลง

3.2 กลุ่ม hyperdense MCA sign ซึ่งสนับสนุนการศึกษาของ Ming Zou, et al<sup>45</sup> พบว่า กลุ่ม hyperdense MCA sign มีโอกาสเกิด post-rtPA sICH มากกว่ากลุ่ม non-hyperdense MCA sign เป็น 2.69 เท่า อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (adjusted OR 2.69, 95% CI 1.23-5.88, p-value = 0.013) แต่เนื่องจากผลการศึกษานี้มีช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 กว้าง (95% CI 0.42 - 58.79) ซึ่งเป็นผลจากมีจำนวนผู้ป่วยที่ศึกษาน้อย โดยเป็นผู้ป่วยที่เกิด post-rtPA sICH เพียง 8 คน ทำให้ความน่าเชื่อถือทางสถิติลดลง

3.3 การศึกษานี้ พบว่า กลุ่ม AF และกลุ่ม non-AF มีโอกาสเกิด post-rtPA sICH ไม่แตกต่างกัน ซึ่งแตกต่างจากผลการศึกษาของ Rongzheng Yue and et al<sup>34</sup> พบว่า กลุ่มที่มีโรคหัวใจห้องบนสั่นพลิ้วร่วม (cardioembolic stroke with AF) มีโอกาสเกิด post-rtPA sICH มากกว่ากลุ่มที่ไม่มีโรคหัวใจห้องบน

สั่นพลิ้ว (without AF) 1.28 เท่า (OR 1.28, 95% CI 1.08-1.52, p-value = 0.006) รวมทั้งการศึกษาของ Nam HS, et al<sup>39</sup> และ Wang XG, et al<sup>40</sup> พบว่า โรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่มีโรคหัวใจห้องบนสั่นพลิ้วร่วม (cardioembolic stroke with AF) มีโอกาสเกิด post-rtPA sICH มากกว่ากลุ่มที่ไม่มีโรคหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว (without AF)

และมีหลายการศึกษารายงานว่า โรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่มีโรคหัวใจห้องบนสั่นพลิ้วร่วม (cardioembolic stroke with AF) และได้รับการรักษาด้วยยา rtPA พบว่า มีอัตราตาย (mortality rate) สูงกว่า และมีความเสี่ยงเกิด post-rtPA sICH มากกว่ากลุ่ม non-AF เนื่องจากว่า โรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่มีโรคหัวใจห้องบนสั่นพลิ้วร่วม (cardioembolic stroke with AF) สัมพันธ์กับการลดลงของการไหลเวียนโลหิตในสมองอย่างรุนแรง (more severe cerebral hypoperfusion), การขยายขนาดของเนื้อสมองที่ขาดเลือด (increase infarct growth) และการเพิ่มภาวะเลือดออกในสมองตามหลังสมองขาดเลือดเฉียบพลัน (increase hemorrhagic transformation)<sup>41, 46, 47</sup>

3.4 กลุ่มที่มีโรคลิ้นหัวใจผิดปกติ (valvular heart disease) ซึ่งสัมพันธ์กับโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่มีโรคหัวใจห้องบนสั่นพลิ้วร่วม (cardioembolic stroke with AF) และเนื้อสมองตายขนาดใหญ่ (large cerebral infarction) ซึ่งมีโอกาสเกิด post-rtPA sICH มากกว่า แต่เนื่องจากผลการศึกษานี้มีช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 กว้าง (95% CI 0.62-143.66) ซึ่งเป็นผลจากมีจำนวนผู้ป่วยที่ศึกษาน้อย โดยเป็นผู้ป่วยที่เกิด post-rtPA sICH เพียง 8 คน (ร้อยละ 9.3) ทำให้ความน่าเชื่อถือทางสถิติลดลง

## ข้อเสนอแนะ

แม้ว่าผลการวิเคราะห์โดยคำนึงถึงผลกระทบจากปัจจัยอื่นร่วมด้วยของการศึกษาวิจัยนี้ จะไม่พบปัจจัยที่มีผลต่อความสามารถในการทำงานของร่างกาย (functional outcome) เมื่อติดตามการรักษา 3 เดือนหลังได้รับยา rtPA และ post-rtPA sICH อย่างมีนัยสำคัญ

ทางสถิติ แต่พบว่า ASPECTS  $\leq 6$  มีแนวโน้มที่จะเกิด poor functional outcome และ post-rtPA sICH และพบว่า มีหลายปัจจัยที่มีแนวโน้มที่จะเกิด poor functional outcome และ post-rtPA sICH

ดังนั้น ASPECTS  $\leq 6$  และปัจจัยดังกล่าวมาข้างต้น ได้แก่ hyperdense MCA sign, AF, more severity (NIHSS  $\geq 15$ ) จึงไม่ใช่ข้อห้าม (contraindication) ในการให้การรักษาโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันชนิด MCA ด้วยยา rtPA แต่ ASPECTS  $\leq 6$  จะมีประโยชน์ช่วยเฝ้าระวัง post-rtPA sICH โดยให้ rtPA อย่างระมัดระวังมากขึ้น โดยการทบทวนปัจจัยร่วมอื่นๆ ที่ส่งผลให้เกิด post-rtPA sICH มากขึ้น เช่น อายุมากกว่า 80 ปี ตามผลการศึกษาของ Longstreth และคณะ<sup>47</sup>, ความดันโลหิตสูง BP  $\geq 185/110$  มิลลิเมตรปรอท (pretreatment hypertension) และพยายามควบคุมความดันโลหิตให้ BP  $< 180/105$  มิลลิเมตรปรอท ด้วยยาลดความดันโลหิตสูง (Nifedipine) ระหว่างรักษาด้วยยาโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันชนิด MCA ด้วยยา rtPA ซึ่งยา Nifedipine มีทุก node-rtPA โรงพยาบาลชุมชนในจังหวัดอุดรธานี

เพราะฉะนั้น การเพิ่มทักษะการแปลผล NCCT Brain ก่อนได้รับยา rtPA ด้วยระบบ ASPECTS ให้แพทย์เวชปฏิบัติทั่วไปในโรงพยาบาลชุมชน จะเป็นแนวทางที่เครือข่ายระบบบริการโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน (Stroke Fast Track Network) ของจังหวัดอุดรธานี พัฒนาใช้เพื่อลดอัตราการเกิด post-rtPA sICH ของ node-rtPA โรงพยาบาลชุมชนและจังหวัดอุดรธานี

## เอกสารอ้างอิง

- Lopez AD, Mather CD, Ezzati M, et al. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet* 2006;367:1747-57.
- Feigin VL, ForouzanfarMH, KrishnamurthiR. Global Burden of Disease, Injuries, and Risk Factors Study 2010 (GBD2010) and the GBDstroke Experts Group. Global and regional burden of stroke during 1990-2010 : finding from the Global burden of Disease Study 2010;383:245-54.
- Brott T, Broderick J, Kothari R, O'Donoghue M, Barsan W, Tomsick T, et al; NINDS rtPA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;333:1581-8.
- Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke: the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* 1995;274:1017-25.
- 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). *Lancet* 1998;352:1245-51.
- Marler JR, Tilley BC, Lu M, et al; NINDS rtPA Stroke Study Group. Early stroke treatment associated with better outcome. *Neurology* 2000;55:1649-55.
- Hacke W, Donnan G, Fieschi C, et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 2004;363:768-74.
- Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Davalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke (ECASS III). *N Engl J Med* 2008;359:1317-29.
- Floris R, Cozzolino V, Meschini A, Garaci F, Konda D, Marziali S, et al. Efficacy of systemic thrombolysis within 4.5 h from stroke symptom onset: a single-centre clinical and diffusion-perfusion 3T MRI study. *Radiol Med* 2014;119:767-74.
- Del Zoppo GJ, Saver JL, Jauch EC, Adams HP. Expansion of the time window for treatment of acute ischemic stroke with intravenous tissue plasminogen activator. *Lancet* 2009;372:1303-9.
- Radhiana H, Syazarina SO, Shahizon Azura MM, Hilwati H, Sobri MA. Non-contrast computed tomography in acute ischemic stroke: A pictorial review. *Med J Malaysia* 2013;68:933-1000.
- El-Koussy M, Schroth G, Brekenfeld C, Arnold M. Imaging of acute ischemic stroke. *European Neurology* 2014; 72:309-16.
- Zanzmera P, Srivastava P, Garg A, Bhatia R, Singh M, Tripathi M, et al. Prediction of stroke outcome in relation to Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) at admission in acute ischemic stroke: A prospective study from tertiary care hospital in north India. *Neurology Asia* 2012;17:101-7.

14. พรภัทร ธรรมสโรช. Multimodal computed tomography of the brain. *J Thai Stroke soc* 2014;13:13-5.
15. สตรีรัตน์ จันทะศรี, สมศักดิ์ เทียมเก่า, ประภัสรา ศิริกาญจน์. Effectiveness of intravenous recombinant tissue plasminogen activator (rtPA) for acute ischemic stroke in Udonthani hospital versus node-rtPA community hospital. *Thai Journal of Neurology* 2020;36:34-57.
16. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. *Lancet* 2000;355:1670-4.
17. Pexman JHW, Barber PA, Hill MD, Sevick RJ, Demchuk AM, Hudon ME, Hu WY, Buchan AM. Use of the Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) for assessing CT scans in patients with acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22:1534-42.
18. Beak JH, Kim K, Lee YB, Park KH, Park HM, Shin DJ, et al. Predicting stroke outcome using clinical-versus imaging based scoring system. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Disease* 2015;24:642-8.
19. Phuttharak W, Sawanyawisuth K, Sangpetngam B, Tiamkao S. CT interpretation by ASPECTS in hyperacute ischemic stroke predicting functional outcome. *Jpn J Radiol* 2013;31:701-5.
20. Andrew M. Demchuk, Michael D. Hill, Philip A. Barber, Brian Silver, Suresh C. Patel, Steven R. Levine. Importance of Early Ischemic Computed Tomography Changes Using ASPECTS in NINDS rtPA Stroke Study. *Stroke* 2005;36:2110-5.
21. Tsvigoulis G, Saqqur M, Sharma VK, et al. Alexandrov, for the CLOTBUST Investigators. Association of pretreatment ASPECTS scores with tPA-induced arterial recanalization in acute middle cerebral artery occlusion. *J Neuroimaging* 2008;18:56-61.
22. Weisscher N, Vermeulen M, Roos YB, de Haan RJ. What should be defined as good outcome in stroke trials; a modified Rankin score of 0-1 or 0-2 ?. *J Neurol* 2008; 255:867-74.
23. Gumbinger C, Reuter B, Stock C, Sauer T, Wietholter H, Bruder I, Rode S, Kern R, Ringleb P, Hennerici M, Hacke W. Time to treatment with recombinant tissue plasminogen activator and outcome of stroke in clinical practice: retrospective analysis of hospital quality assurance in data with comparison with results from randomized clinical trials. *BMJ* 2014;348:g3429.
24. Wahlgren N, Ahmed N, Eriksson N, Aichner F, et al; for the SITS-MOST Investigators. 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;39:3316-22.
25. Yaghi S, Willey JZ, Cucchiara B, et al. Mayer, Kevin N. Sheth, Lee H. Schwamm. 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:e343-e361.
26. Brott T, Adams HP Jr, Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 1989;20:864-70.
27. Lyden P, Brott T, Tilley B, Welch KM, Mascha EJ, Levine S, et al. Improved reliability of the NIH Stroke Scale using video training. NINDS TPA Stroke Study Group. *Stroke* 1994;25:632-40.
28. Lyden P, Lu M, Levine S, Brott T, Broderick J; NINDS rtPA Stroke Study Group. A modified National Institutes of Health Stroke Scale for use in stroke clinical trials: preliminary reliability and validity. *Stroke* 2001;32:1310-17.
29. Lyden P, Raman R, Liu L, Emr M, Warren M, Marler J. National Institutes of Health Stroke Scale certification is reliable across multiple venues. *Stroke* 2009;40:2507-11.
30. Fonarow GG, Pan W, Saver JL, Smith EE, Reeves MJ, Broderick JP, et al. Comparison of 30-day mortality models for profiling hospital performance in acute ischemic stroke with vs without adjustment for stroke severity. *JAMA* 2012;308:257-64.
31. Lyden P. Using the National Institutes of Health Stroke Scale A cautionary tale. *Stroke* 2017;48:513-19.
32. Ngamjarus C, Chongsuvivatwong V. n4Studies: Sample size and power calculations for iOS. The Royal Golden Jubilee Ph.D. Program - The Thailand Research Fund&Prince of Songkla University 2014.
33. Bernard R. Fundamentals of biostatistics (5<sup>th</sup> ed). Duxbury: Thomson Learning 2000:384-5.
34. Fleiss JL, Levin B, Paik MC. Statistical methods for rates and proportions (3<sup>rd</sup> ed). John Wiley&Sons 2003:76.
35. K Abul-Kasim, M Brizzi, J Petersson. Hyperdense middle cerebral artery sign is an ominous prognostic marker despite optimal workflow. *Acta Neurol Scand* 2010; 122:132-9.

36. Yue R, Li D, Yu J, et al. Atrial fibrillation is associated with poor outcome in thrombolized patients with acute ischemic stroke, A systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2016;95:e3054.
37. Pornpatr A. Dharmasaroja, Permphan Dharmasaroja, Sombat Muengtaweepongsa. Outcome of Thai patients with acute ischemic stroke after intravenous thrombolysis. *Journal of the Neurological Sciences* 2011;300:74-7.
38. Grant Mair, Zoe Morris, Anders von Heijne, et al. Effect of alteplase on the CT hyperdense artery sign and outcome after ischemic stroke. *Neurology* 2016;86:118-25
39. Nam HS, Lee KY, Kim YD, et al. Failure of complete recanalization is associated with poor outcome after cardioembolic stroke. *Eur J Neuro* 2011;18:1171-8.
40. Wang XG, Zhang LQ, Liao XL, et al. Unfavorable outcome of thrombolysis in Chinese patients with cardioembolic stroke: a prospective cohort study. *CNS Neurosci Ther* 2015;21:657-61.
41. Sanak D, Herzig R, Kral M, et al. Is atrial fibrillation associated with poor outcome after thrombolysis?. *J Neurol* 2010;257:999-1003.
42. Kimura K, Iguchi Y, Shibuzaki K, et al. IV t-PA therapy in acute stroke patients with atrial fibrillation. *J Neurol Sci* 2009;276:6-8.
43. Saito T, Tamura K, Uchida D, et al. Histopathological evaluation of left atrial appendage thrombogenesis removed during surgery for atrial fibrillation. *Am Heart J* 2007;153:704-11.
44. สุภัชชา จันทร์ปรีดา, วรินทร์ พุทธิรักษ์, วรานนท์ มั่นคง. การประเมินผลเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ที่ไม่ฉีดสารทึบรังสีก่อนได้รับการรักษาโดยใช้ Alberta Stroke Program Early CT Score กับพยากรณ์ความสามารถในการทำงานของร่างกายผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดเฉียบพลันภายหลังการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำในโรงพยาบาลชุมชนแพะ จังหวัดขอนแก่น. *วารสารสมาคมประสาทวิทยาภาคตะวันออกเฉียงเหนือ* 2558;4:42-72.
45. Ming Zou, Leonid Churilov, Anna He, et al. Hyperdense middle cerebral artery sign is associated with increased risk of hemorrhagic transformation after intravenous thrombolysis for patients with acute ischaemic stroke. *J ClinNeurosci* 2013;20:984-7.
46. Tu HT, Campbell BC, Christensen s, et al. Worse stroke outcome in atrial fibrillation is explained by more severe hypoperfusion, infarction growth, and hemorrhagic transformation. *Int J Stroke* 2015;10:534-540.
47. Saposnik G, Gladstone D, Raptis R, et al. Atrial fibrillation in ischemic stroke; predicting response to thrombolysis and clinical outcome. *Stroke* 2013;44:99-104.
48. Longstreth WT, Jr, Katz R, Tirschwell DL, Cushman M, Psaty BM. Intravenous tissue plasminogen activator and stroke in the elderly. *Am J Emerg Med* 2010;28:359-63.