

Thai  
.....  
Journal  
.....  
of  
.....  
Neurology



วารสาร  
.....  
ประสาทวิทยา  
.....  
แห่งประเทศไทย

คณะบรรณาธิการของวารสารประสาทวิทยาแห่งประเทศไทย

บรรณาธิการหลัก

ศ.นพ.สมศักดิ์ เทียมเก่า

อนุสาขาวิชาประสาทวิทยา สาขาวิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

บรรณาธิการร่วม

- |                                    |   |
|------------------------------------|---|
| 1. นพ.เมธา อภิวัฒน์นากุล           | กลุ่มงานประสาทวิทยา สถาบันประสาทวิทยา   |
| 2. พญ.ชวัลรัตน์ หวังพลพัฒน์ศิริ    | กลุ่มงานประสาทวิทยา สถาบันประสาทวิทยา   |
| 3. นพ.สุรศักดิ์ โกมลจันทร์         | กลุ่มงานประสาทวิทยา สถาบันประสาทวิทยา   |
| 4. นพ.สุรัตน์ ตันประเวช            | สาขาวิชาประสาทวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่     |
| 5. รศ.นพ.พรชัย สกิตร์ปัญญา         | สาขาวิชาประสาทวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ |
| 6. พอ.(พิเศษ) โยธิน ชินวลัญช์      | แผนกประสาทวิทยา โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า  |
| 7. พอ.(พิเศษ) เฉษฐา อุดมมงคล       | แผนกประสาทวิทยา โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า  |
| 8. พศ.นพ.ชูศักดิ์ ลิ้มภัย          | สาขาวิชาประสาทวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย    |
| 9. นพ.ดำรงวิทย์ สุขะจินตนากาญจน์   | กลุ่มงานประสาทวิทยา โรงพยาบาลราชวิถี  |
| 10. พญ.สิริภัสรา พูลพล             | กลุ่มงานประสาทวิทยา โรงพยาบาลราชวิถี  |
| 11. ศ.นพ.ก้องเกียรติ กุลทักันทรากร | สาขาวิชาประสาทวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์    |
| 12. รศ.นพ.สมบัติ นุ่มทวีพงษ์       | สาขาวิชาประสาทวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์    |
| 13. พศ.นพ.ณรงค์เกียรติ เกษมทรัพย์  | สาขาวิชาประสาทวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น       |
| 14. ศ.พญ.นาราพร ประยูรวิวัฒน์      | สาขาวิชาประสาทวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล             |
| 15. รศ.พญ.วรพรรณ เสนานรงค์         | สาขาวิชาประสาทวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล             |
| 16. พศ.นพ.สุพจน์ ตูลยาเดชาเนก      | สาขาวิชาประสาทวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี        |

คณะบรรณาธิการ

**ประธานวิชาการสมาคมโรคลมชักแห่งประเทศไทย**

**ประธานวิชาการสมาคมหลอดเลือดสมองแห่งประเทศไทย**

**ประธานวิชาการสมาคมโรคสมองเสื่อมแห่งประเทศไทย**

**ประธานวิชาการชมรมโรคพาร์กินสันแห่งประเทศไทย**

**ประธานวิชาการชมรมศึกษาโรคปวดศีรษะ**

**ประธานวิชาการชมรมโรคเส้นประสาทร่วมกล้ามเนื้อและเวชศาสตร์ไฟฟ้าวินิจฉัย**

**ประธานวิชาการชมรม Multiple Sclerosis**

สำนักงานสมาคมประสาทวิทยาแห่งประเทศไทย

เลขที่ 2 อาคารเฉลิมพระบารมี 50 ปี ซอยศูนย์วิจัย ถ.เพชรบุรีตัดใหม่ ห้วยขวาง บางกะปิ

กรุงเทพฯ 10320 E-mail : nstt2004@gmail.com

www.neurothai.org



คณะกรรมการบริหารสมาคมประสาทวิทยาแห่งประเทศไทย

สมัยวาระ พ.ศ. 2566-2568

- |                                   |   |
|-----------------------------------|---|
| 1. พญ.ทัศนีย์ ตันตฤทธิศักดิ์      | นายกสมาคม   |
| 2. ศ.นพ.สมศักดิ์ เทียมเก่า        | อุปนายก คนที่ 1 และบรรณธิการวารสาร  |
| 3. ศ.นพ.ก้องเกียรติ กุณทัณฑ์กรากร | อุปนายก คนที่ 2   |
| 4. รศ.พญ.กนกวรรณ บุญญพิสิฏฐ์      | เลขาธิการ และประธานฝ่ายพัฒนาหลักสูตรและกระบวนการ<br>ฝึกอบรมและสอบแพทย์ประจำบ้าน สาขาประสาทวิทยา |
| 5. นพ.เมธา อภิวัฒน์กุล            | เทรียนูญิก และรองเลขาธิการ  |
| 6. พศ.ดร.นพ.จรุงไทย เดชเทวพร      | ประธานฝ่ายวิชาการ   |
| 7. ศ.นพ.รุ่งโรจน์ พิทยศิริ        | ประธานฝ่ายวิจัย และวิเทศสัมพันธ์  |
| 8. พ.อ.นพ.เจษฎา อุดมมงคล          | ปฏิคม และประชาสัมพันธ์  |
| 9. พศ.นพ.สุรัตน์ ตันประเวช        | นายทะเบียน และเว็บไซต์  |
| 10. รศ.นพ.สมบัติ ช่มุ่งทวีพงษา    | กรรมการกลาง และฝ่ายจริยธรรม   |
| 11. พ.อ.พญ.พาสิริ สุทธินามสุวรรณ  | กรรมการกลาง และรองเลขาธิการ และผู้ช่วยปฏิคม   |
| 12. รศ.พญ.วรพรรณ เสนานรงค์        | กรรมการกลาง และฝ่ายประสานงานกับสมาคมโรคสมองเสื่อมฯ  |
| 13. พศ.นพ.สุวัฒน์ ศรีสุวรรณานุกร  | กรรมการกลาง และผู้ช่วยฝ่ายจริยธรรม  |
| 14. รศ.พญ.อรอุมา ชุตินทร          | กรรมการกลาง   |
| 15. พศ.พญ.สุวรรณา เศรษฐวัชรานิช   | กรรมการกลาง และผู้แทนภาคใต้   |

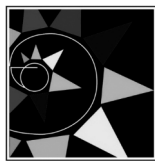
รายนามคณะกรรมการบริหารชมรมโรคมาร์กินสันไทย และคณะกรรมการที่ปรึกษา

สมัยวาระ พ.ศ. 2566-2568

- |  |                             |
|--|-----------------------------|
| 1. รศ.นพ.ประวีณ ไส่หิ่เลขา                   | ประธานชมรม                  |
| 2. พญ.ณัฐดา ลิ้มภัย                          | รองประธานชมรม               |
| 3. พศ. (พิเศษ) ดร.พญ.อรอนงค์ โพธิ์แก้ววางกุล | ฝ่ายประสานงาน และเทรียนูทิก |
| 4. พศ.พญ.พัทธมน ปัญญาแก้ว                    | ประธานฝ่ายวิชาการ           |
| 5. พันเอก นพ.ปานศิริ ไชยรังษฤกษ์             | ที่ปรึกษาคณะกรรมการบริหาร   |
| 6. นพ.อักรวุฒิ วิริยเวชกุล                   | ที่ปรึกษาคณะกรรมการบริหาร   |
| 7. ศ.นพ.รุ่งโรจน์ พิทยศิริ                   | ที่ปรึกษาคณะกรรมการบริหาร   |
| 8. นพ.อภิชาติ พิศาลพงศ์                      | ที่ปรึกษาคณะกรรมการบริหาร   |
| 9. นพ.ไพโรจน์ บุญคงชื่น                      | ที่ปรึกษาคณะกรรมการบริหาร   |
| 10. พศ.พญ.สุวรรณา เศรษฐวัชราวณิช             | ที่ปรึกษาคณะกรรมการบริหาร   |
| 11. พศ.นพ.สุรัตน์ ต้นประเวช                  | กรรมการ                     |
| 12. นพ.สุรัตน์ สิงห์มณีสกุลชัย               | กรรมการ                     |
| 13. พญ.ปรียา จาโกคำ                          | กรรมการ                     |
| 14. นพ.สิทธิ เพชรรัชตะชาติ                   | กรรมการ                     |
| 15. พศ.นพ.ปรัชญา ศรีวานิชภูมิ                | กรรมการ                     |
| 16. รศ.นพ.พิเชฐ เต็มสารทรัพย์                | กรรมการ                     |
| 17. ดร.พญ.จิรดา ศรีเงิน                      | กรรมการ                     |
| 18. นพ.ชยุตม์ เกษมศุข                        | กรรมการ                     |
| 19. พญ.ยุวดี พิทักษ์ปฐพี                     | กรรมการ                     |
| 20. พศ.นพ.นรงค์ฤทธิ์ เกษมทรัพย์              | กรรมการ                     |
| 21. นพ.ชญาศักดิ์ วันกนียวงศ์                 | กรรมการ                     |
| 22. นพ.วัชร รัตนชัยสิทธิ์                    | กรรมการ                     |
| 23. นพ.วีรวัฒน์ แสงภัทราชัย                  | กรรมการ                     |
| 24. นพ.ธนัทสิน บุญมงคล                       | กรรมการ                     |
| 25. พญ.ยุวดี ทองเชื่อม                       | กรรมการ                     |
| 26. พญ.กิตญา ประเสริญ                        | กรรมการ                     |

คณะกรรมการที่ปรึกษา

1. พลตรีหญิง ศ.คลินิก พญ.จิตถนอม สุวรรณเดมีย์
2. ศ.พญ.รวิพรรณ วิฑูรณชัย
3. รศ.พญ.ศิวาพร จันทร์กระจ่าง
4. นพ.สมศักดิ์ ลัทธิกุลธรรม
5. ศ.นพ.กัมมันต์ พันธุมจินดา
6. นพ.สมชาย ไทวณะบุตร
7. รศ.พญ.นาราพร ประยูรวิวัฒน์
8. ศ.พญ.นิจศรี ชาญนรงค์
9. พญ.กัศนีย์ ต้นตฤทธิศักดิ์



ชมรมศึกษาโรคปอดศีรษะ

รายนามคณะกรรมการบริหารชมรมโรคปอดศีรษะ  
สมัยวาระ พ.ศ. 2566-2568

- |                                       |  |
|---------------------------------------|--|
| 1. ศ.กิตติคุณ นพ.กัมมันต์ พันธุมจินดา | ที่ปรึกษา                              |
| 2. รศ.พญ.ศิวาพร จันท์กระจ่าง          | ที่ปรึกษา                              |
| 3. รศ.ดร.ภญ.จุฑามณี สุทธิสีสังข์      | ที่ปรึกษา                              |
| 4. ศ.นพ.อนันต์ ศรีเกียรติขจร          | ที่ปรึกษา                              |
| 5. รศ.ดร.นพ.ธนิษร์ อัสววิเชียรจินดา   | ที่ปรึกษา                              |
| 6. พศ.นพ.สุรัตน์ ต้นประเวช            | ประธานชมรม และฝ่ายพัฒนานาบริการ        |
| 7. นพ.กัศัตกร ว่องไววานิชย์           | รองประธานชมรม                          |
| 8. พศ.นพ.เสกข์ แทนประเสริฐสุข         | ประธานฝ่ายวิจัย                        |
| 9. นพ.ประทีป อนุกุลวิทยา              | ประธานฝ่ายพัฒนาการศึกษา                |
| 10. พศ.ดร.นพ.จรุงไทย เดชเทวพร         | ประธานฝ่ายกิจกรรมวิชาการ               |
| 11. พญ.กนกรัตน์ สุวรรณละออง           | กรรมการและตัวแทนภาคใต้                 |
| 12. รศ.พญ.กรรณิการ์ คงบุญเกียรติ      | กรรมการ และตัวแทนภาคตะวันออกเฉียงเหนือ |
| 13. นพ.นพดนัย ศิริมหาราช              | กรรมการ และตัวแทนภาคเหนือ              |
| 14. นพ.สุรศักดิ์ โกมลจันทร์           | กรรมการ                                |
| 15. รศ.นพ.วัฒน์ชัย โชติชัยวัตรกุล     | กรรมการ                                |
| 16. พญ.เพชรรัตน์ ดุสิตานนท์           | กรรมการ                                |
| 17. พญ.จุฑาทิพย์ รัตน์พันธ์           | กรรมการ                                |
| 18. พญ.ธนิษจitra พูลเพชรพันธุ์        | กรรมการ                                |
| 19. นพ.วนกร รัตนวงษ์                  | กรรมการ                                |
| 20. นพ.ชุตินเทพ ทัพพิ                 | กรรมการ                                |



รายนามคณะกรรมการชมรมโรคเส้นประสาทร่วมกล้ามเนื้อ และเวชศาสตร์ไฟฟ้าวิจัย  
สมัยวาระ พ.ศ. 2564-2566

- |                                 |                      |
|---------------------------------|----------------------|
| 1. ศ.พญ.รวีพรรณ วิฑูรพณิชย์     | ที่ปรึกษา            |
| 2. ดร.นพ.จรุงไทย เดชเทวพร       | ประธาน               |
| 3. ศ.นพ.ก้องเกียรติ กุณฑกักรากร | รองประธาน 1          |
| 4. รศ.พญ.กนกวรรณ บุญญพิสิฏฐ์    | รองประธาน 2          |
| 5. นพ.นฤพัชร์ สอนประเสริฐ       | เลขานุการ            |
| 6. รศ.นพ.ชัยยศ คงคศิริธรรม      | เหรัญญิก             |
| 7. พญ.อารดา โรจนอุดมศาสตร์      | ประธานวิชาการ        |
| 8. พญ.ธนันท์ ธรรมมงคลชัย        | รองประธานวิชาการ     |
| 9. นพ.ธเนศ เต็มกลิ่นจันทร์      | ปฏิคม                |
| 10. นพ.จักรกฤษ อมรวิทย์         | นายกฯเขียน           |
| 11. นพ.อาคม อารยาวิชานนท์       | กรรมการ และผู้แทนภาค |
| 12. ศ.นพ.ธีรธร พูลเกษ           | กรรมการ              |
| 13. พญ.สิญจสมัย พงษ์ภักดี       | กรรมการ              |
| 14. พศ.นพ.ณัฐ พสุธารชาติ        | กรรมการ              |
| 15. พศ.พญ.อรณี แสนมณีชัย        | กรรมการ              |
| 16. พศ.พญ.จริยา ไวศยารัทธ์      | กรรมการ              |
| 17. พญ.จันทิมา แทนบุญ           | กรรมการ              |

รายนามคณะกรรมการบริหารชมรม MS

สมัยวาระ พ.ศ. 2566-2568

1. ศ.พญ.นาราพร ประยูรวิวัฒน์	ที่ปรึกษาชมรม
2. พญ.สสิธร ศิริโท	ประธานชมรม
3. นพ.เมธา อภิวัฒน์นากุล	รองประธาน
4. นพ.สหรัฐ อังศุมาศ	เหรัญญิก
5. ดร.นพจรงค์ไทย จรุงไทย	ประธานวิชาการ
6. นพ.ณัฐพล รัตนธรรมสกุล	เลขานุการ
7. รศ.ดร.นพ.ธนิษฐ์ อัครวิเชียรจินดา	กรรมการ
8. พญ.พกามาศ พสกภักดี	กรรมการ
9. พญ.จันจิรา สาธุกิจชัย	กรรมการ
10. พญ.จิราพร จิตประไพกุลศาล	กรรมการ
11. พศ.นพ.นรงค์ฤทธิ์ เกษมทรัพย์	กรรมการ
12. พศ.นพ.เพ็ญรัตน์ ก่อรัตนคุณ	กรรมการ

## บทบรรณาธิการ

สวัสดีครับท่านสมาชิกสมาคมประสาทวิทยาแห่งประเทศไทย และผู้อ่านทุกท่าน เวลานั้นผ่านไปอย่างรวดเร็วมาก อายุของวารสารนั้นก้าวเข้าสู่ปีที่ 40 วารสารสมาคมประสาทวิทยาแห่งประเทศไทยนั้นได้มีการพัฒนารูปแบบเนื้อหาอย่างต่อเนื่องในระยะเวลา 39 ปีที่ผ่านมา ปัจจุบันนี้วารสารได้รับการประเมินระดับชาติ อยู่ในฐานของ Thai Citation Index หรือ TCI นั้นหมายถึงวารสารนี้มีมาตรฐาน และเป็นที่ยอมรับในระดับชาติ

การเผยแพร่ผลงานต่างๆ ในรูปแบบ original article มีอย่างสม่ำเสมอ ซึ่งส่วนใหญ่เป็นผลงานของแพทย์ประจำบ้าน แพทย์ต่อยอดสาขาประสาทวิทยา บางส่วนเป็นผลงานของสมาชิก ซึ่งทุกๆ เรื่องนั้นเป็นผลงานที่ดี มีคุณภาพอย่างยิ่ง อย่างไรก็ตามโอกาสพัฒนาของวารสารสมาคมประสาทวิทยาแห่งประเทศไทยนั้นมีการ citation ต่ำ ในส่วนนี้ผมอยากเชิญชวนให้ทุกท่านมีการ citation บทความที่เผยแพร่ในวารสารด้วย เพื่อเป็นการเพิ่มคุณค่าของวารสารให้มากยิ่งขึ้น

กองบรรณาธิการหวังว่าจะยังคงได้รับบทความดีๆ จากท่านสมาชิกมาเผยแพร่ในวารสารอย่างต่อเนื่องตลอดจนคำแนะนำที่มีประโยชน์ต่อการพัฒนาวารสารให้มีคุณค่ามากยิ่งขึ้น

ศ.นพ. สมศักดิ์ เทียมเก่า

บรรณาธิการวารสารและอุปนายกสมาคมประสาทวิทยาแห่งประเทศไทย

# คำแนะนำสำหรับผู้พิมพ์ในการส่งบทความทางวิชาการ เพื่อรับการพิจารณาลงในวารสารประสาทวิทยาแห่งประเทศไทย (Thai Journal of Neurology)

วารสารประสาทวิทยาแห่งประเทศไทย หรือ Thai Journal of Neurology เป็นวารสารที่จัดทำขึ้นเพื่อเผยแพร่ความรู้โรคทางระบบประสาทและความรู้ทางประสาทวิทยาศาสตร์ในทุกสาขาที่เกี่ยวข้อง เช่น การเรียนรู้ พฤติกรรม สารสนเทศ ความปวด จิตเวชศาสตร์ และอื่นๆ ต่อสมาชิกสมาคมฯ แพทย์สาขาวิชาที่เกี่ยวข้อง นักวิทยาศาสตร์ ผู้สนใจด้านประสาทวิทยาศาสตร์ เป็นสื่อกลางระหว่างสมาชิกสมาคมฯ และผู้สนใจ เผยแพร่ผลงานทางวิชาการและผลงานวิจัยของสมาชิกสมาคมฯ แพทย์ประจำบ้านและแพทย์ต่อยอดด้านประสาทวิทยา นักศึกษาสาขาประสาทวิทยาศาสตร์ และเพื่อพัฒนาองค์ความรู้ใหม่ ส่งเสริมการศึกษาต่อเนื่อง โดยกองบรรณาธิการสงวนสิทธิ์ในการตรวจทางแก้ไขต้นฉบับ และพิจารณาตีพิมพ์ตามความเหมาะสม บทความทุกประเภท จะได้รับการพิจารณาถึงความถูกต้อง ความน่าเชื่อถือ ความน่าสนใจ ตลอดจนความเหมาะสมของเนื้อหาจากผู้ทรงคุณวุฒิจากในหรือนอกกองบรรณาธิการ วารสารมีหลักเกณฑ์และคำแนะนำทั่วไป ดังต่อไปนี้

**1. ประเภทของบทความ** บทความที่จะได้รับการตีพิมพ์ในวารสารอาจเป็นบทความประเภทใดประเภทหนึ่งดังต่อไปนี้

**1.1 บทบรรณาธิการ (Editorial)** เป็นบทความสั้น ๆ ที่บรรณาธิการและผู้ทรงคุณวุฒิที่กองบรรณาธิการเห็นสมควร เขียนแสดงความคิดเห็นในแง่มุมต่าง ๆ เกี่ยวกับบทความในวารสารหรือเรื่องที่บุคคลนั้นเชี่ยวชาญ

**1.2 บทความทั่วไป (General article)** เป็นบทความวิชาการด้านประสาทวิทยาและประสาทวิทยาศาสตร์ และสาขาวิชาอื่นที่เกี่ยวข้อง

**1.3 บทความปริทัศน์ (Review article)** เป็นบทความที่เขียนจากการรวบรวมความรู้ในเรื่องใดเรื่องหนึ่งทางประสาทวิทยาและประสาทวิทยาศาสตร์ และสาขาวิชาอื่นที่เกี่ยวข้อง ที่ผู้เขียนได้จากการอ่านและ

วิเคราะห์จากวารสารต่าง ๆ ควรเป็นบทความที่รวบรวมความรู้ใหม่ ๆ ที่น่าสนใจที่ผู้อ่านสามารถนำไปประยุกต์ได้ โดยอาจมีบทสรุปหรือข้อคิดเห็นของผู้เขียนด้วยก็ได้

**1.4 นิพนธ์ต้นฉบับ (Original article)** เป็นเรื่องรายงานผลการศึกษาวิจัยทางประสาทวิทยาและประสาทวิทยาศาสตร์ และสาขาวิชาอื่นที่เกี่ยวข้องของผู้เขียนเอง ประกอบด้วยบทคัดย่อ บทนำ วัสดุและวิธีการ ผลการศึกษา สรุปและวิจารณ์ผลการศึกษา และเอกสารอ้างอิง

**1.5 ย่อวารสาร (Journal reading)** เป็นเรื่องย่อของบทความที่น่าสนใจทางประสาทวิทยาและประสาทวิทยาศาสตร์ และสาขาวิชาอื่นที่เกี่ยวข้อง

**1.6 วิทยาการก้าวหน้า (Recent advance)** เป็นบทความสั้น ๆ ที่น่าสนใจแสดงถึงความรู้ ความก้าวหน้าทางวิชาการด้านประสาทวิทยาและประสาทวิทยาศาสตร์ และสาขาวิชาอื่นที่เกี่ยวข้อง

**1.7 จดหมายถึงบรรณาธิการ (Letter to the editor)** อาจเป็นข้อคิดเห็นเกี่ยวกับบทความที่ตีพิมพ์ไปแล้วในวารสารและกองบรรณาธิการได้พิจารณาเห็นว่าจะเป็นประโยชน์ต่อผู้อ่านท่านอื่น หรืออาจเป็นผลการศึกษาค้นพบความรู้ใหม่ ๆ ที่สั้นและสมบูรณ์ในตัว

**1.8 กรณีศึกษาน่าสนใจ (Interesting case)** เป็นรายงานผู้ป่วยที่น่าสนใจหรือผู้ป่วยที่มีการวินิจฉัยที่พบไม่บ่อยผู้อ่านจะได้เรียนรู้จากตัวอย่างผู้ป่วย

**1.9 บทความอื่น ๆ** ที่กองบรรณาธิการเห็นสมควรเผยแพร่

## 2. การเตรียมต้นฉบับ

**2.1** ให้พิมพ์ต้นฉบับด้วย font Angsana New ขนาดอักษร 14 โดยพิมพ์เว้นระยะห่างระหว่างบรรทัด 2 ช่วง (double space) และใส่เลขหน้ากำกับไว้ทุกหน้า

**2.2** หน้าแรกประกอบด้วย ชื่อเรื่อง ชื่อผู้เขียน และสถานที่ทำงานภาษาไทยและภาษาอังกฤษ และ



ระบุชื่อผู้เขียนที่รับผิดชอบในการติดต่อ (corresponding author) ไว้ให้ชัดเจน ชื่อเรื่องควรสั้นและได้ใจความตรงตามเนื้อเรื่อง

2.3 เนื้อเรื่องและการใช้ภาษา เนื้อเรื่องอาจเป็นภาษาไทยหรือภาษาอังกฤษ ถ้าเป็นภาษาไทยให้ยึดหลักพจนานุกรมฉบับราชบัณฑิตยสถานและควรใช้ภาษาไทยให้มากที่สุด ยกเว้นคำภาษาอังกฤษที่แปลแล้วได้ใจความไม่ชัดเจน

2.4 รูปภาพและตาราง ให้พิมพ์แยกต่างหาก หน้าละ 1 รายการ โดยมีคำอธิบายรูปภาพเขียนแยกไว้ต่างหาก รูปภาพที่ใช้ถ้าเป็นรูปจริงให้ใช้รูปถ่ายสี ขนาด 3" x 5" ถ้าเป็นภาพเขียนให้เขียนด้วยหมึกดำบนกระดาษมันสีขาวหรือเตรียมในรูปแบบ digital file ที่มีความคมชัดสูง

2.5 นิพนธ์ต้นฉบับให้เรียงลำดับเนื้อหา ดังนี้

บทคัดย่อภาษาไทยและภาษาอังกฤษพร้อมคำสำคัญ (keyword) ไม่เกิน 5 คำ บทนำ (introduction) วัสดุและวิธีการ (material and methods) ผลการศึกษา (results) สรุปและวิจารณ์ผลการศึกษา (conclusion and discussion) กิตติกรรมประกาศ (acknowledgement) และเอกสารอ้างอิง (references)

2.6 เอกสารอ้างอิงใช้ตามระบบ Vancouver's International Committee of Medical Journal โดยใส่หมายเลขเรียงลำดับที่อ้างอิงในเนื้อเรื่อง (superscript) โดยบทความที่มีผู้เขียนจำนวน 3 คน หรือน้อยกว่าให้ใส่ชื่อผู้เขียนทุกคน ถ้ามากกว่า 3 คน ให้ใส่ชื่อเฉพาะ 3 คนแรก ตามด้วยอักษร et al ดังตัวอย่าง

#### วารสารภาษาอังกฤษ

Leelayuwat C, Hollinsworth P, Pummer S, et al. Antibody reactivity profiles following immunisation with diverse peptides of the PERB11 (MIC) family. Clin Exp Immunol 1996;106:568-76.

#### วารสารที่มีบรรณาธิการ

Solberg He. Establishment and use of reference values with an introduction to statistical technique. In: Tietz NW, ed. Fundamentals of Clinical Chemistry. 3rd. ed. Philadelphia: WB Saunders, 1987:202-12.

### 3. การส่งต้นฉบับ

ส่งต้นฉบับของบทความทุกประเภทในรูปแบบไฟล์เอกสารไปที่ [www.thaijoneuro.com](http://www.thaijoneuro.com)

### 4. เงื่อนไขในการพิมพ์

4.1 เรื่องที่ส่งมาลงพิมพ์ต้องไม่เคยตีพิมพ์หรือกำลังรอตีพิมพ์ในวารสารอื่น หากเคยนำเสนอในที่ประชุมวิชาการใดให้ระบุเป็นเชิงอรรถ (foot note) ไว้ในหน้าแรกของบทความ ลิขสิทธิ์ในการพิมพ์เผยแพร่ของบทความที่ได้รับการตีพิมพ์เป็นของวารสาร

บทความจะต้องผ่านการพิจารณาจากผู้เชี่ยวชาญ 3 ท่าน (reviewer) ซึ่งผู้เชี่ยวชาญทั้ง 3 ท่านนั้นจะไม่ทราบผลการพิจารณาของท่านอื่น ผู้รับผิดชอบบทความจะต้องตอบข้อสงสัยและคำแนะนำของผู้เชี่ยวชาญทุกประเด็น ส่งกลับให้บรรณาธิการพิจารณาอีกครั้งว่ามีความเหมาะสมในการเผยแพร่ในวารสารหรือไม่

4.2 ข้อความหรือข้อคิดเห็นต่าง ๆ เป็นของผู้เขียนบทความนั้น ๆ ไม่ใช่ความเห็นของกองบรรณาธิการหรือของวารสาร และไม่ใช่ความเห็นของสมาคมประสาทวิทยาแห่งประเทศไทย

4.3 สมาคมฯ จะมอบวารสาร 5 เล่ม ให้กับผู้เขียนที่รับผิดชอบในการติดต่อเป็นอนินันท์นาการ

4.4 สมาคมฯ จะมอบค่าเผยแพร่ผลงานวิจัย นิพนธ์ต้นฉบับกรณีผู้รับผิดชอบบทความหรือผู้พิมพ์หลักเป็นแพทย์ประจำบ้านหรือแพทย์ต่อยอดประสาทวิทยา

.....

## ORIGINAL ARTICLE

- The Development of Sleep Condition Indicator (SCI) Thai Version to Diagnose and Follow Up Thai Patients with Insomnia	1
- Risk of Distal Embolization in Acute Large Arterial Occlusion Prior to Endovascular Stroke Treatment in Neurological Institute of Thailand	13
- Cost of Treatment for In-patient with Acute Stroke	23
- Efficacy and Safety of Perampanel in Super-refractory Status Epilepticus	34
- Clinical Outcomes and Risk Factors for Mortality in Status Epilepticus Patients	43
- Utilization of the Athens Insomnia Scale-Thai Version (AIS-Thai) among Thai People	52
- Comparison of Maternal and Fetal Outcomes, In Epileptic and Non-Epileptic Mothers	59
- Relationship between Atrial Fibrillation and Worse Outcomes in Stroke Patients after Intravenous Thrombolysis	67

.....

## TOPIC REVIEW

- การใช้ Siponimod ในการรักษาโรคปลอกประสาทเสื่อมแข็ง	75
--	----

.....

## Abstract

**Background:** Insomnia disorder is a common condition that is often unrecognized. Therefore, a simple battery, especially for local language, is required.

**Methods:** The Sleep Condition Indicator (SCI) was translated from the original English into Thai by two bilingualists (English/Thai). Patients in out-patient clinic of Phramongkutklao hospital both clinically insomnia (base on DSM-V) and no insomnia were self-rated by SCI. Receiver operating characteristic (ROC) and area under the ROC curve (AuROC) calculations were analyzed for cut-off points. The reliable change index (RCI) was further assessed among 4-week post-treatment patients.

**Results:** A total of 179 adults, 92 had insomnia disorder (study group) and 87 had no insomnia (control group). Sleep condition indicator (SCI)-Thai had an AuROC value of 0.984 (95%CI: 0.965-1.000). When considering the cut-off point from Youden's index, it was found that an SCI score of less than or equal to 26 was the most accurate in diagnosing insomnia. The sensitivity was 94.6% (95% CI: 87.8-98.2), and the specificity was 100% (95% CI: 95.8-100). Fifty-two of 92 patients with significant clinical improvement after 4 weeks of treatment had a reliable change index (RCI) mean of 3.81 (95% CI: 3.32-4.30; p-value< 0.001). The group with medicine treatment had a 1.53-point difference in the pre-and post-treatment SCI scores more than the non-medicine treatment group (95%CI:0.34-2.73).

**Conclusion:** The SCI Thai version is an efficiency tool for diagnosing insomnia (a cut-off of 26) and following up for post-treatment improvement (a RCI of 4), and all medicine-treated participants had improved clinical symptoms.

**Keywords:** Insomnia disorder, Sleep condition indicator (SCI), Increase Reliable change index (RCI)

# The Development of Sleep Condition Indicator (SCI) Thai Version to Diagnose and Follow Up Thai Patients with Insomnia

Atichok Pitakkittiporn,  
Pasiri Sithinamsuwan

Atichok Pitakkittiporn, Pasiri Sithinamsuwan  
Department of Internal Medicine, Phramongkutklao Hospital

Corresponding author:  
Pasiri Sithinamsuwan  
Department of Internal Medicine, Phramongkutklao Hospital  
E-mail : Joepcm35@gmail.com

## Introduction

### 1. Background and signification of the research problem

Insomnia is one of the most common mental health problems worldwide especially among those with age older than 60 years old<sup>1</sup> or those with neurological condition especially neurodegenerative disorders. It affects quality of life as individuals often develop clinically hypersomnolence affecting both physical and mental healths.<sup>2</sup> The standard diagnosis of insomnia is based on diagnostic criteria of insomnia disorder from the Fifth Edition of Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V)<sup>3</sup> that the general practice may not recognize. Therefore, there are various insomnia batteries developed for using in insomnia field i.e., the Pittsburgh sleep quality index (PSQI), Insomnia severity index (ISI) and the sleep condition indicator (SCI).<sup>4</sup>

The sleep condition indicator (SCI) was recently developed.<sup>4</sup> It composes of eight items (Table 1.), comprising two quantitative items on sleep continuity (item 1: getting to sleep; item 2: remaining asleep), two qualitative items on sleep satisfaction/ dissatisfaction (item 4: sleep quality; item 7: troubled or not), two quantitative items on severity (item 3: nights per week; item 8: duration of problem) and two qualitative items on attributed daytime consequences of poor sleep [item 5: effects on mood, energy or relationships (personal functioning)]; item 6: effects on concentration, productivity, or ability to stay awake (daytime performance). The SCI was validated quantitative criteria indicative of insomnia disorder (e.g., 31-45 minutes to fall asleep) serve as responses for sleep continuity items 1 and 2. Items 5 and 6 on daytime effects were derived by principal components analysis, as described in the initial validation report.

**Table 1** Sleep condition indicator (SCI)

Thinking about a typical night in the last month:

Item	Score				
	4	3	2	1	0
1 How long does it take you to fall asleep?	0-15 min	16-30 min	31-45 min	46-60 min	≥ 61 min
2 If you then wake up during the night... how long are you awake for in total? (Add up all the waking)	0-15 min	16-30 min	31-45 min	46-60 min	≥ 61 min
3 How many nights a week do you have a problem with your sleep?	0-1	2	3	4	5-7
4 How would you rate your sleep quality?	Very good	Good	Average	Poor	Very poor
5 Affected your mood, energy, or relationships?	Not at all	A little	Somewhat	Much	Very much
6 Affected your concentration, productivity, or ability to stay awake	Not at all	A little	Somewhat	Much	Very much
7 Troubled you in general finally:	Not at all	A little	Somewhat	Much	Very much
8 How long have you had a problem with your sleep?	I don't have a problem /<1month	1-2 months	3-6 months	7-12 months	>1 year

Scoring instructions: Add the item scores to obtain the SCI total (minimum 0, maximum 32); a higher score means better sleep. Scores can be converted to 0-10 format (minimum 0, maximum 10) by dividing total by 3.2 to facilitate interpretation; Item scores in grey area represent threshold criteria for DSM-5 insomnia disorder.

The SCI was translated into many languages including Italian<sup>5</sup>, Romanian<sup>6</sup>, Chinese<sup>7</sup> and French<sup>8</sup> and has been validated with the Fifth Edition of Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V) criteria. The cut-off of 16 for possible insomnia disorder and the increase Reliable change index (RCI) of 7 point or greater is the most parsimonious value for using in clinical and research practices that represent clinical improvement in insomnia disorder. However, there is no Thai version of SCI available. We therefore aimed to develop and validate the SCI-Thai version as an insomnia questionnaire.

## 2. Research Objective

### 2.1 Primary Objectives

- 2.1.1 To develop a Thai version of SCI
- 2.1.2 To find a cut-off value from the SCI Thai version for diagnosing insomnia.

### 2.2 Secondary Objectives

- 2.2.1 To determine the change of RCI that indicates a clinical response.
- 2.2.2 To compare the efficacy between pharmacological and non-pharmacological treatments, using our SCI-Thai version.

## 3. Research Hypothesis

Based on our SCI-Thai version of the insomnia questionnaire, a cut-off less than or equal to 16 can be employed to diagnose insomnia

## 4. Expected Benefit

To develop a Thai version as a questionnaire to diagnose and follow up patients with insomnia efficiently.

## Methodology

### 1. Research Model

A cross-sectional study

### 2. Population Characteristics

#### 2.1 Target Population

Volunteers who attended out-patient clinics at Phramongkutklao Hospital

#### 2.2 Sampling

Consecutive patients were invited and read the information sheet. Individuals who accepted to participate in the study signed a consent form.

#### 2.3 Sample Size

The target population included a group of patients with insomnia which could not be estimated. Therefore, to calculate the sample size, it was necessary to calculate the acceptable error level.

It was estimated that for the samples in this study as acceptable error, ( $e$ ) was estimated to be less than 10%. A population of at least 100 volunteers therefore was required.

#### 2.4 Inclusion Criteria

- Volunteers aged 20-75 years old who visited to Phramongkutklao Hospital
- Volunteers who voluntarily participated in the study signed their written consent

#### 2.5 Exclusion Criteria

- Volunteers with previously diagnosed with one or more sleep disorders, such as breathing-related sleep disorder, narcolepsy, circadian rhythm sleep-wake disorder, and parasomnia
- Body mass index (BMI) > 35 kg/m<sup>2</sup>

- Volunteers with significant psychiatric disorder
- Volunteers with metabolic equivalent (MET) score < 4
- Volunteers with any other severe diseases and inability to control disease as follows:
  - Cardiovascular diseases, such as decompensated heart failure, uncontrolled arrhythmia, severe valvular heart disease, etc.
  - Uncontrolled respiratory diseases such as Asthma, COPD, pulmonary fibrosis, etc.
  - Chronic infectious diseases, such as AIDs, active tuberculosis disease, etc.
  - Severe anemia
  - Advanced cirrhosis

- Advanced cancer
- Volunteers with substance abuse or currently having neuropsychiatric symptoms from prescription drugs
- Volunteers with significant visual problems
- Pregnancy and lactation
- Currently taking sleeping pills regularly
- shift worker

### 3. Methods

**3.1 To develop the SCI-Thai** The original sleep condition indicator (SCI) was translated from English into Thai language by two bi- linguists (Thai-English) who had different backgrounds, one was medical personal, and the other was non-medical (Table 2).

Table 2 Thai Version of the Insomnia Questionnaire

#### แบบสอบถามประเมินโรคนอนไม่หลับ

โดยให้ผู้กรอกแบบสอบถามจากบาทลงในช่องประเมินระดับคะแนนโรคนอนไม่หลับในแต่ละหัวข้อ และรวมผลคะแนนจากการทดสอบ

หัวข้อ	ระดับคะแนน				
	4	3	2	1	0
1. ท่านใช้เวลา นอนเพียงใดขณะเริ่มเข้านอนจนหลับ	0-15 นาที	16-30 นาที	31-45 นาที	46-60 นาที	มากกว่า 60 นาที
2. ถ้าท่านตื่นหลังจากเข้านอนไปแล้ว เวลาที่ท่านตื่นคิดเป็นเวลาประมาณเท่าไร (นับรวมเวลาทุกครั้งตื่นระหว่างคืน)	0-15 นาที	16-30 นาที	31-45 นาที	46-60 นาที	มากกว่า 60 นาที
3. ท่านมีปัญหากับการนอนจำนวนกี่ครั้งต่อสัปดาห์	0-1 วันต่อสัปดาห์	2 วันต่อสัปดาห์	3 วันต่อสัปดาห์	4 วันต่อสัปดาห์	5-7 วันต่อสัปดาห์
4. ท่านประเมินคุณภาพการนอนว่าดีเพียงใด	ดีเยี่ยม	ดี	ปานกลาง	แย่มาก	แย่มาก
5. อาการนอนไม่หลับส่งผลกระทบต่ออารมณ์ พลังงาน และความสัมพันธ์ต่อบุคคลรอบข้างของท่านเพียงใด	ไม่ส่งผล	ส่งผลเล็กน้อย	ส่งผลปานกลาง	ส่งผลมาก	ส่งผลมากที่สุด
6. อาการนอนไม่หลับส่งผลกระทบต่อสมาธิ ประสิทธิภาพการทำงาน และความตื่นตัวของท่านเพียงใด	ไม่ส่งผล	ส่งผลเล็กน้อย	ส่งผลปานกลาง	ส่งผลมาก	ส่งผลมากที่สุด
7. อาการนอนไม่หลับของท่านส่งผลกระทบต่อชีวิตโดยรวมของท่านมากน้อยเพียงใด	ไม่ส่งผล	ส่งผลเล็กน้อย	ส่งผลปานกลาง	ส่งผลมาก	ส่งผลมากที่สุด
8. ท่านประสบปัญหาเกี่ยวกับอาการนอนไม่หลับมานานเพียงใด	น้อยกว่า 1 เดือน	1-2 เดือน	3-6 เดือน	7-12 เดือน	มากกว่า 1 ปี

ผลคะแนนรวมเท่ากับ \_\_\_\_/32

คะแนนรวมทั้งหมดจากแบบประเมินต่ำที่สุดเท่ากับ 0 คะแนน และสูงที่สุดเท่ากับ 32 คะแนน กรณีที่ได้คะแนนสูงบ่งบอกถึงการมีสุขภาพการนอนที่ดี

คะแนนตั้งแต่ 0-2 คะแนนในแต่ละหัวข้อ บ่งบอกถึงค่าเกณฑ์การวินิจฉัยโรคนอนไม่หลับตาม DSM-5

### 3.2 Procedures

Individuals were evaluated at out-patient clinic of Phramongkutklao Hospital and classified clinically into insomnia (experiment) groups and non-insomnia groups using DSM-V diagnostic criteria. Demographic data were collected. Both groups were asked to complete a general information questionnaire and the Thai version of the Sleep Condition Indicator (SCI). Treatments for insomnia were initiated. There were 1) pharmacological treatment group and 2) non-pharmacological group. After that, those individuals with clinical diagnosis as insomnia, were followed up and re-evaluated for another SCI-Thai at 4 weeks.

### 4. Data Collection

The demographic data and the result of the study were kept and confidential. Only the researcher could access them.

### 5. Data Analysis Using Statistical Packages

The data were classified as two groups. The qualitative data reported as number and percent; the quantitative data reported as mean and standard deviation or the median and quartile range as appropriate for the information. The results of Receiver operating characteristic (ROC) and Area under the ROC curve (AuROC) calculations, considering the selection of cut-off points from Youden's index, were reported with sensitivity, specificity, accuracy, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV) and the reliable change index (RCI) that represent of clinical improvement.

The reliable change index (RCI) was assessed by the change of the Thai version of the SCI between pre and 4-week post treatments. To determine the RCI, paired t-test was used and the

medical treatment group and non-medical treatment group were compared. A Propensity Score Analysis was used if the pharmacological treatment and non-pharmacological treatment groups resulted in common different characteristics of the samples. Analysis was performed using SPSS Statistics package version 22.

## Result

### 1. Population General Data

From November 2021 to April 2022, 179 participants were enlisted, divided into 2 groups: the experimental group (n=92) and the control group (n=87), Table 3. There were some parameters that were statistically significant difference between group, i.e. body mass index ( $23.88 \pm 3.95$  vs  $21.34 \pm 3.64$ ;  $p < 0.001$ ), marital status (68.5% vs 49.4%;  $p < 0.001$ ), and underlying disease (69.6% vs 31% ;  $p < 0.001$ ) while other characteristics of both groups were not different.

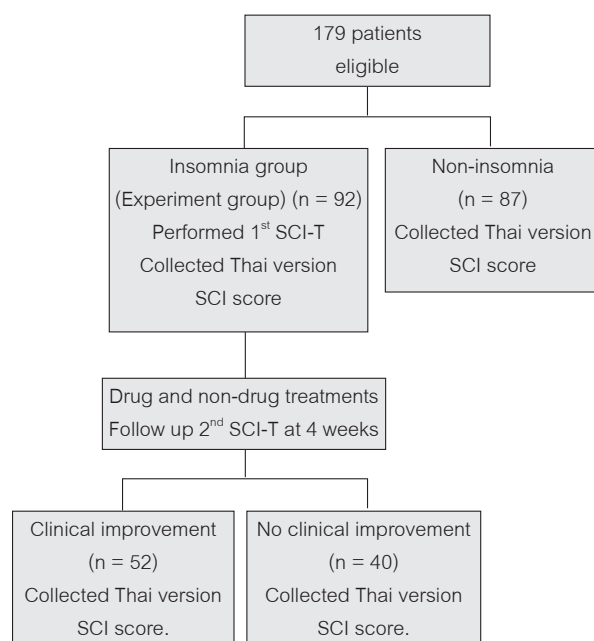


Figure 1 Screening, grouping and follow-up

Table 3 Demographic characteristics

Characteristics	Insomnia (n = 92) N (%)		Non-insomnia (n = 87) N (%)		p-value
Gender					
Male	55	(59.8)	42	(48.3)	0.123
Female	37	(40.2)	45	(51.7)	
Age (years), Mean±SD	59.91±17.00		52.55±15.64		0.003
Weight (kg), Mean±SD	64.23±14.55		58.38±11.04		0.003
BMI (kg/m <sup>2</sup> ), Mean±SD	23.88±3.95		21.34±3.64		<0.001
Normal (18.5-22.9 kg/m <sup>2</sup> )	38	(41.3)	64	(73.6)	<0.001
Overweight (23-24.9 kg/m <sup>2</sup> )	21	(22.8)	11	(12.6)	
Obesity (over 25 kg/m <sup>2</sup> )	33	(35.9)	12	(13.8)	
Marital status					
Married	63	(68.5)	43	(49.4)	<0.001
Not married	23	(25.0)	44	(50.6)	
Divorced	6	(6.5)	0	(0.0)	
Education					
Not education	1	(1.1)	0	(0.0)	<0.001
Primary school	29	(31.5)	24	(27.6)	
High school	41	(44.6)	17	(19.5)	
Bachelor's degree	17	(18.5)	46	(52.9)	
Master's degree or higher	4	(4.3)	0	(0.0)	
Income					
<10,000 baht per month	22	(23.9)	18	(20.7)	0.013
10,001-20,000 baht per month	17	(18.5)	19	(21.8)	
20,001-30,000 baht per month	38	(41.3)	46	(52.9)	
30,001-50,000 baht per month	5	(5.4)	4	(4.6)	
50,001-100,000 baht per month	10	(10.9)	0	(0.0)	
Underlying disease	64	(69.6)	27	(31.0)	<0.001
Dyslipidemia	48	(52.2)	16	(18.4)	<0.001
Hypertension	40	(43.5)	15	(17.2)	<0.001
Diabetes	13	(14.1)	4	(4.6)	0.030
Old cerebrovascular disease	7	(7.6)	0	(0.0)	0.014
Chronic kidney disease	2	(2.2)	0	(0.0)	0.498
Tea drinking	12	(13)	12	(13.8)	0.883
Coffee drinking	36	(39.1)	37	(42.5)	0.644
Smoking	15	(16.3)	20	(23.0)	0.260
Alcohol drinking	21	(22.8)	28	(32.2)	0.160

BMI: body mass index

### 3.2 Findings

**Primary finding:** The Thai version of the questionnaire to diagnose and follow-up

The insomnia questionnaire tool in Thai version to diagnose insomnia patients was validated by

receiver operating characteristic (ROC) and area under the ROC curve (AuROC). It was found that the AuROC value was 0.984 (95%CI: 0.965-1.000). (Figure 2. and Table 4.)



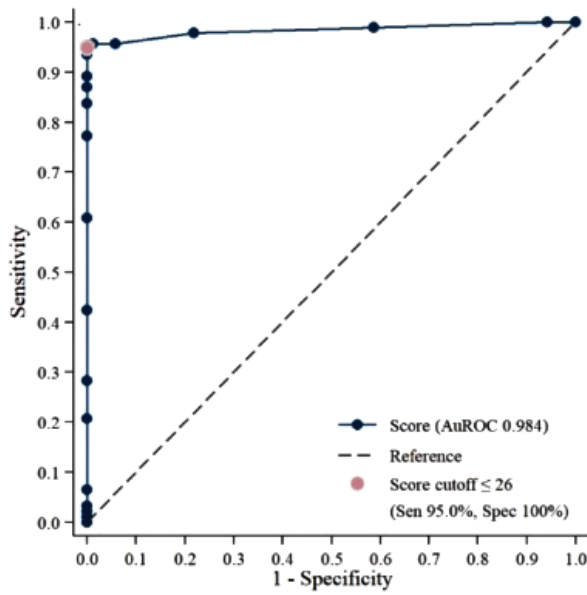


Figure 2 .....

**Table 4** Area under the ROC curve of insomnia questionnaire tool for predicting insomnia

Tool	AuROC	SE	95% CI	P
SCI score	0.984	0.010	0.965 1.000	<0.001

It was found that an SCI score of less than or equal to 26 was the best cut-off for diagnosing insomnia with the sensitivity of 94.6% (95%CI: 87.8-98.2), the specificity of 100% (95%CI: 95.8-100),

the predicted positive outcome of 100% (95%CI: 95.8-100) and the predicted value of negative outcome 94.6% (95%CI: 87.8-98.2). (Table 5)

**Table 5** Diagnostic Test Performance of Insomnia Questionnaire Tool for Predicting Insomnia

Test	Cutoff	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	LR+	LR-
SCI score	≤ 16	28.3 (19.4-38.6)	100 (95.8-100)	100 (86.8-100)	56.9 (48.6-64.8)	NR	0.72 (0.63-0.82)
SCI score	≤ 26	94.6 (87.8-98.2)	100 (95.8-100)	100 (95.8-100)	94.6 (87.8-98.2)	NR	0.05 (0.02-0.13)
SCI score	≤ 28	95.7 (89.2-98.8)	94.3 (87.1-98.1)	94.6 (87.9-98.2)	95.3 (88.5-98.7)	16.64 (7.1-39.02)	0.05 (0.02-0.12)

**Secondary outcome finding: Reliable Change Index (RCI)**

1. The reliable change index (RCI) to determine clinical improvement

Four weeks after treatments among insomnia patients, there were 52 out of 92 persons who had

significantly clinical improvement. The SCI-Thai was re-assessed and found that the average Reliable change index (RCI)'s of 3.81 (95%CI: 3.32-4.30; p-value < 0.001) indicated clinical improvement, as shown in Figure 3 and Table 6.

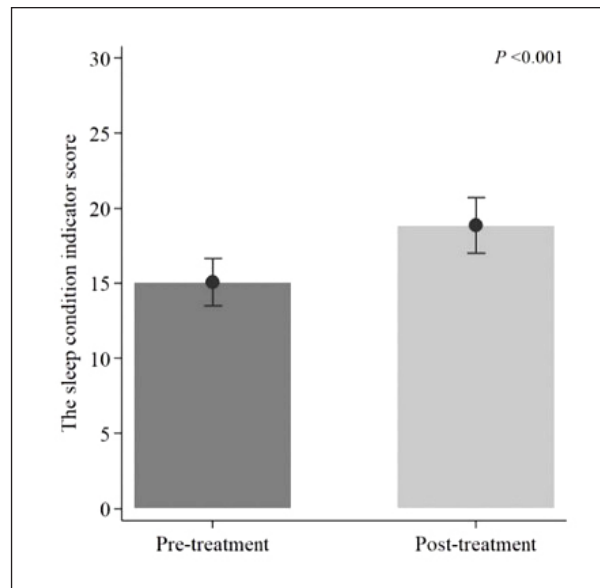


Figure 3 The change of SCI score between pre- and post-treatment

Table 6 Comparison of insomnia assessment before and after 4 weeks of treatment

	Pre-treatment		Post-treatment		Mean difference		t	p-value ( $<0.05$ )
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	(95%CI)		
Total score from question 1-7	15.08	1.57	18.88	1.84	3.81	(3.32-4.30)	15.596	$<0.001^*$

2. To compare the effectiveness between pharmacological treatment and non-pharmacological medicine treatment.

Total of 92 volunteers 28 individuals were treated by sleep promoting agents, whilst 64 individuals were on non-drug approach. people without medication. The results of the study were as follows:

#### Demographic characteristics of the insomnia as an experiment group

The study aimed to compare the effectiveness between drug and non-drug treatments. Due to the different general characteristics of both groups, therefore, propensity score analysis was used in the study by Propensity Score Matching (PSM) to calculate propensity score used for a pair of both groups. The experimental group's propensity score was matched to the control group's propensity

score by the nearest-neighbor matching ratio of 1:1. The propensity score was calculated by a multiple logistic regression analysis considering the variables analyzed, namely gender, age, body mass index, status, occupation, education, average monthly income, congenital disease, regular medication, tea drinking, coffee drinking, smoking, and alcohol consumption. The results showed that before matching with the propensity score, the participants with medicine and non-medicine treatments had statistically significantly difference in mean propensity scores. with mean values of  $0.46 \pm 0.25$  and  $0.24 \pm 0.17$ , respectively, and after matching with the propensity score, the participants with medicine and non-medicine treatments had no statistically significant difference in mean propensity scores with mean values of  $0.46 \pm 0.25$  and  $0.38 \pm 0.16$ , respectively.

For the general characteristics of the participants after matching with propensity score, the majority of participants with drug and non-drug treatments were male, 53.6% and 50% male, respectively. They had a mean age of 61.14 (SD17.9) years old and 59.89 (SD 17.2) years old, weight 58.14 (SD13.3) and 58.79 (SD14.1), respectively, and had mean body mass index of 22.09 (SD3.2) and 22.11 (SD3.6), respectively. Most participants with drug and non-drug treatments had a normal body mass index of 60.7% and 64.2%, were domiciled in Bangkok, 67.9% and 67.9%, respectively, were married, 57.1% and 71.4%, were housewives, 25% and 32.1%, respectively, had

primary education, 35.7% and 48.9%, respectively, and had monthly incomes of 20,001-30,000 baht, 39.3% and 32.1%, respectively. The participants with drug and non-drug treatments had a co-morbid condition, 67.9% and 64.3%, respectively, including hypercholesterolemia, 50% and 39.3%, hypertension, 35.7% and 35.7%, diabetes, 10.7% and 10.7%, Old CVA, 3.6% and 17.9%, chronic kidney disease 3.6% and 3.6%, and others, 7.1% and 25%, respectively. They took regular medicine, 67.9% and 64.3%, drank tea, 7.1% and 10.7%, drank coffee, 39.3% and 35.7%, smoked, 17.9% and 14.3%, and drank alcohol, 17.9% and 21.4%, respectively (Table 7).

**Table 7** General characteristics of the participants classified by exposure to sleeping pills (n = 92)

Characteristic	Before Propensity Score Matching (Full Patient Cohort)				After Propensity Score Matching (Full Patient Cohort)						
	A Group with Sleeping Pills (n = 28)		A Group without Sleeping Pills (n = 64)		p-value	SMD	A Group with Sleeping Pills (n = 28)		A Group without Sleeping Pills (n = 28)		
	Qty.	Pct.	Qty.	Pct.			Qty.	Pct.	Qty.	Pct.	
Propensity Score, Mean±SD	0.46±0.25		0.24±0.17		<0.001*		0.46±0.25		0.38±0.16		0.134
Gender											
Male	15 (53.6)		40 (62.5)		0.422	0.182	15 (53.6)		14 (50.0)		0.789 0.072
Female	13 (46.4)		24 (37.5)				13 (46.4)		14 (50.0)		
Age (Year), Mean±SD	61.14±17.93		59.38±16.69		0.324	0.102	61.14±17.93		59.89±17.23		0.791 0.071
Weight (kg), Mean±SD	58.14±13.32		66.89±14.35		0.004*	-0.632	58.14±13.32		58.79±14.06		0.861 -0.047
Body Mass Index (kg/m <sup>2</sup> ), Mean±SD	22.09±3.24		24.66±4.00		0.002*	-0.706	22.09±3.24		22.11±3.62		0.984 -0.005
Normal	17 (60.7)		21 (32.8)		0.003*	0.880	17 (60.7)		18 (64.2)		0.543 0.299
Overweight	8 (28.6)		13 (20.3)				8 (28.6)		5 (17.9)		
Obese	3 (10.7)		30 (46.9)				3 (10.7)		5 (17.9)		
Domicile											
Bangkok	19 (67.9)		42 (65.6)		0.521	0.368	19 (67.9)		19 (67.9)		0.589 0.278
Other province	9 (32.1)		18 (28.1)				9 (32.1)		8 (28.6)		
Not specified	0 (0.0)		4 (6.3)				0 (0.0)		1 (3.5)		
Status											
Married	16 (57.1)		47 (73.4)		0.241	0.362	16 (57.1)		20 (71.4)		0.241 0.302
Single	9 (32.1)		14 (21.9)				9 (32.1)		6 (21.4)		
Divorced	3 (10.7)		3 (4.7)				3 (10.7)		2 (7.14)		
Occupation											
General employee	6 (21.4)		9 (14.1)		0.380	0.533	6 (21.4)		5 (17.9)		0.427 0.665
Housewife	7 (25.0)		15 (23.4)				7 (25.0)		9 (32.1)		
Merchant	4 (14.3)		9 (14.1)				4 (14.3)		3 (10.7)		
Retired/Pensioner	6 (21.4)		19 (29.7)				6 (21.4)		5 (17.9)		
Government officer	2 (7.1)		10 (15.6)				2 (7.1)		6 (21.4)		
Employee	1 (3.6)		2 (3.1)				1 (3.6)		0 (0.0)		
Other	2 (7.1)		0 (0.0)				2 (7.1)		0 (0.0)		

**Table 7** General Characteristics of the Participants Classified by Exposure to Sleeping Pills (n = 92)

Characteristic	Before Propensity Score Matching				After Propensity Score Matching					
	(Full Patient Cohort)				(Full Patient Cohort)					
	A Group with Sleeping Pills		A Group without Sleeping Pills		p-value	SMD	A Group with Sleeping Pills		A Group without Sleeping Pills	
	(n = 28)		(n = 64)				(n = 28)		(n = 28)	
Qty.	Pct.	Qty.	Pct.			Qty.	Pct.	Qty.	Pct.	
Education										
None	0 (0.0)		1 (1.6)	0.714	0.362	0 (0.0)		0 (0.0)		0.633 0.363
Primary	10 (35.7)		19 (29.7)			10 (35.7)		12 (48.9)		
Secondary or Equivalent	10 (35.7)		31 (48.4)			10 (35.7)		7 (25.0)		
Bachelor's degree	7 (25.0)		10 (15.6)			7 (25.0)		6 (21.4)		
Master's degree	1 (3.6)		3 (4.7)			1 (3.6)		3 (10.7)		
Average Monthly Income										
<10,000 Baht	9 (32.1)		13 (20.3)	0.558	0.473	9 (32.1)		9 (32.1)		0.804 0.428
10,001-20,000 Baht	5 (17.9)		12 (18.8)			5 (17.9)		4 (14.3)		
20,001-30,000 Baht	11 (39.3)		27 (42.2)			11 (39.3)		9 (32.1)		
30,001-50,000 Baht	0 (0.0)		5 (7.8)			0 (0.0)		2 (7.1)		
50,001-100,000 Baht	3 (10.7)		7 (10.9)			3 (10.7)		4 (14.3)		
Congenital disease	19 (67.9)		45 (70.3)	0.814	0.053	19 (67.9)		18 (64.3)		0.778 0.075
Dyslipidemia	14 (50.0)		34 (53.1)	0.782	0.063	14 (50.0)		11 (39.3)		0.420 0.217
Hypertension	10 (35.7)		30 (46.9)	0.320	0.228	10 (35.7)		10 (35.7)		1.000 0.000
Diabetes	3 (10.7)		10 (15.6)	0.747	0.146	3 (10.7)		3 (10.7)		1.000 0.000
Previous stroke	1 (3.6)		6 (9.4)	0.671	0.234	1 (3.6)		5 (17.9)		0.193 0.475
Chronic kidney disease	1 (3.6)		1 (1.6)	0.518	0.127	1 (3.6)		1 (3.6)		1.000 0.000
Other	2 (7.1)		15 (23.4)	0.064	0.464	2 (7.1)		7 (25.0)		0.143 0.501
Regularly Taken Medicine	19 (67.9)		43 (67.2)	0.950	0.014	19 (67.9)		18 (64.3)		0.778 0.075
Tea	2 (7.1)		10 (15.6)	0.333	0.269	2 (7.1)		3 (10.7)		1.000 0.125
Coffee	11 (39.3)		25 (39.1)	0.984	0.005	11 (39.3)		10 (35.7)		0.783 0.074
Smoking	5 (17.9)		10 (15.6)	0.768	0.060	5 (17.9)		4 (14.3)		1.000 0.097
Alcohol	5 (17.9)		16 (25.0)	0.453	0.175	5 (17.9)		6 (21.4)		0.737 0.090
Initial symptom	0 (0.0)		0 (0.0)	NA	-	0 (0.0)		0 (0.0)		NA -

Abbreviations: NA, data not applicable; SMD, standard mean difference

Data are presented as number (%), mean±standard deviation or median (interquartile range).

P-value corresponds to independent samples t-test, Mann-Whitney U test, Chi-square test or Fisher's exact

### Comparison of insomnia assessment results between pharmacological treatment group and non-medicine treatment group

Before treatment, participants with medicine and non-medicine treatments had differences in the mean SCI scores of 15.32±1.22 and 16.43±2.69, respectively, with no statistical significance. After 1 month of treatment, participants with medicine and non-medicine treatments had differences in the mean SCI scores of 18.86±1.96 and 18.43±2.04, respectively, with no statistical significance. However, participants with medicine treatment had a 1.53 score difference in the SCI scores between

pre and post-treatment over participants with non-medicine treatment (95%CI: 0.34, 2.73) with statistical significance. The difference between before and after treatment of mean SCI scores was 3.54±1.71 and 2.00±2.64, respectively (Table 8).

A comparison of clinical results between the medicine and non-medicine treated groups demonstrated that both groups had statistically significantly different treatment outcomes. 100% of the medicine-treated participants showed improvement in clinical results, while only 50% of the non-medicine-treated participants showed clinical improvement (Table 9).

**Table 8** Comparison of Insomnia Assessment Results between medicine and non-medicine treatment

Insomnia Assessment Results Sleep condition indicator (SCI)	Sedative-treated Group	Non-sedative-treated Groups	Mean difference (95%CI)		p-value <sup>a</sup>
	Mean±SD	Mean±SD			
Before treatment	15.32±1.22	16.43±2.69	-1.12	(-2.22, 0.01)	0.052
After 1 month of treatment	18.86±1.96	18.43±2.04	0.43	(-0.70, 1.35)	0.427
Difference before and after treatment	3.54±1.71	2.00±2.64	1.53	(0.34, 2.73)	0.013*

<sup>a</sup> Independent samples t-test.

\* Significant at p-value < 0.05

**Table 9** Comparison of Clinical Results between the Sedative-treated and Non-sedative-treated Groups

อาการทางคลินิก	Total (n = 92)		Medicine-treated Group		Non-medicine-treated Group		p-value <sup>a</sup>
	Qty.	Pct.	Qty.	Pct.	Qty.	Pct.	
Clinical Result							<0.001*
Worsen	3	(5.4)	0	(0.0)	3	(10.7)	
Not improved	11	(19.6)	0	(0.0)	11	(39.3)	
Better	42	(75.0)	28	(100)	14	(50.0)	

<sup>a</sup> Fisher's exact test.

\* Significant at p-value < 0.05

## Discussion

Our significantly different characteristics between two groups were body mass index (23.88±3.95 vs. 21.34±3.64; p<0.001), married (68.5% vs. 49.4%; p<0.001) and underlining diseases (69.6% vs. 31%; p<0.001), that would be risk factors of insomnia. As for the marital status, there may not be any clearly explained support. Compared to other previous studies, it was found that insomnia was associated with age over 60 and more common in women than men.

To choose the cut-off for diagnosis insomnia, our threshold 16 provided 100% specificity (95%CI: 95.8-100), while only 28.3% sensitivity, (95%CI: 19.4-38.6), positive predictive value 100% (95%CI: 86.8-100) and negative predictive value of 56.9% (95%CI: 48.6-64.8). By contrast, it was found that the best cut-off point was at 26 since it increases

sensitivity to 94.6% (95%CI: 87.8-98.2) and specificity off 100% (95%CI: 95.8-100).

To identify the score change representing clinical improvement, Colin et al,<sup>9</sup> reported that the reliable change index (RCI) of 7 point or greater was the most parsimonious value for using in clinical and research practice that represented clinical improvement in insomnia disorder. Our study showed that average RCI of Thai version SCI at 3.81 (95%: 3.32-4.3; p value<0.001) indicated the significant clinical improvement after 4-week insomnia treatment.

For comparison of insomnia assessment results between sedative-treated and non-sedative-treated groups, before treatment, participants with medicine and non-medicine treatments had differences in the mean SCI scores of 15.32±1.22 and 16.43±2.69, respectively, with no statistical significance. After 1 month of treatment, participants

with medicine and non-medicine treatments had differences in the mean SCI scores of  $18.86 \pm 1.96$  and  $18.43 \pm 2.04$ , respectively, with no statistical significance. However, participants with medicine treatment had a 1.53 score difference in the SCI scores between pre- and post-treatment over participants with non-medicine treatment (95%CI: 0.34, 2.73) with statistical significance. The difference between before and after treatment of mean SCI scores was  $3.54 \pm 1.71$  and  $2.00 \pm 2.64$ , respectively.

A comparison of clinical results between the sedative-treated and non-sedative-treated groups demonstrated that both groups had statistically significantly different treatment outcomes. One hundred percent of the sedative-treated participants showed improvement in clinical results, while only 50% of the non-sedative-treated participants showed clinical improvement.

Our research had some limitations which were 1) the number and demographic characteristic between insomnia group and non-insomnia group were inhomogeneous and 2) the SCI is a self-questionnaire, so there would be some misunderstanding related to individuals' background knowledge or experience especially in case of different in culture, level of education and location of residency.

## Conclusion

We concluded that the Thai version of the SCI score was an effective tool to diagnose and follow up insomnia. A diagnostic cut-off of 26 was employed. The reliable change index (RCI) of 4 indicates an improved clinical symptom which was found higher RDI among volunteers with sleep

enhancing agents' group than non-sleep enhancing agents' group.

## References

1. Singleton N, Bumpstead R, O'Brien M, Lee A, Meltzer H. Psychiatric morbidity among adults living in private households, 2000. *Int Rev Psychiatry* 2003;15:65-73.
2. Khan MS, Aouad R. The effects of insomnia and sleep loss on cardiovascular disease. *Sleep Med Clin* 2017; 12:167-77.
3. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. American Psychiatric Association, Washington, DC, 2013.
4. Espie CA, Kyle SD, Hames P, et al. The Sleep Condition Indicator: a clinical screening tool to evaluate insomnia disorder. *BMJ Open* 2014;4:e004183. doi:10.1136/bmjopen-2013-004183.
5. Bayard S, Lebrun C, Maudarbocus KH, et al. Validation of a French version of the sleep condition indicator: a clinical screening tool for insomnia disorder according to DSM-5 criteria. *J Sleep Res* 2017;26:702-8.
6. Palagini L, Ragnò G, Caccavale L, et al. Italian validation of the sleep condition indicator: a clinical screening tool to evaluate insomnia disorder according to DSM-5 criteria. *Int J Psychophysiol* 2015;98:435-40.
7. Voinescu B, Szentagotai A. Categorical and dimensional assessment of insomnia in the general population. *J Cogn Behav Psychother* 2013;13:197-209.
8. Wong ML, Lau KNT, Espie CA, et al. Psychometric properties of the sleep condition indicator and insomnia severity index in the evaluation of insomnia disorder. *Sleep Med* 2017;33:76-81.
9. Colin E, Machado F, Jenna R, et al. The sleep condition indicator: reference values derived from a sample of 200 000 adults. European Sleep Research society. *J Sleep Res* 2018;27:1-7 . DOI: 10.1111/jsr.12643

## Abstract

**Objective:** Distal embolization was observed in patients presenting with acute ischemic stroke (AIS) with large vessel occlusion (LVO). There are several studies show that the exposure of patients to intravenous tissue-type plasminogen activator (IV tPA) increases the risk of distal embolization and associated with inaccessibility of clot removal by mechanical thrombectomy (MT). In this study, we aimed to investigate the incidence of clot migration, distal embolization, and their risk factors.

**Methods:** To identify risk factors for and clinical outcomes in the setting of distal embolization and clot migration, the records of all patients with AIS due to anterior circulation LVO treated with MT at Neurological Institute of Thailand between 1 July 2015 and 31 December 2021 were retrospectively reviewed. Clot location was assessed by pretreatment computed tomography angiogram (CTA) and was compared with clot location identified by digital subtraction angiography (DSA) before planned MT. Univariate logistic model were performed to evaluate risk factors of distal embolization and clot migration.

**Results:** A total of 112 patients were eligible for the analysis, and clot migrations were reported in 19 patients (17.0%). Baseline demographics, underlying diseases, vital signs, NIHSS, CBC, INR, blood sugar, lipid profile, Hounsfield unit ratio (rHU), and history of IV tPA administration were similar between the 2 groups. No correlation between IV tPA administration, high rHU and clot migration (p value 0.789, 0.569 respectively). Because of small sample size (n=17), we cannot identify correlation between each variable factor and distal embolization. However, there is no significant

# Risk of Distal Embolization in Acute Large Arterial Occlusion Prior to Endovascular Stroke Treatment in Neurological Institute of Thailand

Chayut Sathiropas,  
Yodkwan Wattanasen,  
Surasak Komonchan

Chayut Sathiropas<sup>1</sup>, Yodkwan Wattanasen<sup>2</sup>,  
Surasak Komonchan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Division of Neurology, Neurological Institute of Thailand

<sup>2</sup>Division of Neuroradiology, Neurological Institute of Thailand  
Department of Medical Services Ministry of Public Health, Thailand

**Corresponding author:**  
Chayut Sathiropas

Division of Neurology, Neurological Institute of Thailand  
Department of Medical Services Ministry of Public Health, Thailand  
E-mail: Q.chayut@gmail.com

difference in clinical outcome between clot migration group and no clot migration group in clinical improvement at discharge (change of NIHSS; 4 vs 8,  $p$ -value 0.783) and 90-day mRS (2 vs 2,  $p$ -value 0.642).

**Conclusion:** Our results show that IV tPA administration, high Hounsfield unit ratio and other variables are not associated with a risk of clot migration. In distal embolization group, we could not identify risk factor because of a few patients but IV tPA administration tend to be a risk factor of distal embolization. We recommend that future research required more sample size. However, there were no significant differences in clinical outcome at discharge and long-term outcome. When possible, use of IV tPA in combination with MT should remain first line treatment for LVO.

**Keywords:** Distal embolization, Clot migration, Large Vessel Occlusion, Mechanical Thrombectomy, Intravenous tissue plasminogen activator (IV tPA)

## Introduction

At present, the treatment of acute ischemic stroke (AIS) is with intravenous tissue plasminogen activator (IV tPA) and mechanical thrombectomy (MT) is classified in the treatment guidelines for AIS. However, it was found that the administration of IV tPA has the potential to cause blood clot to move to the distal vessel.<sup>1-4,7</sup> Causing the inability to continue inserting the catheter through the blood vessels.

In this research, the authors intended to study retrospective data from the medical records of patients diagnosed with AIS due to large vessel occlusion (LVO) and received treatment at Neurological Institute of Thailand (NIT) both in the

emergency room and were transferred from other hospitals to consider treatment with mechanical thrombectomy. Computed Tomography Angiography (CTA) method when patients first arrived at the hospital compared with Digital Subtraction Angiography (DSA) at NIT. To determine the correlation of clot migration and distal embolization with the administration of IV tPA and other factors.

## Materials and Methods

We performed a retrospective, single-center study to assess risk factors for clot migration and distal embolization before MT of anterior circulation LVO. The records of all patients with AIS, who were treated with MT between 1 July 2015 and 31 December 2021 were reviewed. Patients with posterior circulation interventions and those with no CTA before DSA were excluded. We accept CTA from both NIT and other hospitals in this study. All historical, clinical, laboratory data, radiographic data, clinical outcome and follow-up information was obtained from the medical record at NIT. The modified Rankin Scale (mRS) assessed at 90+/-15 days poststroke was determined in the majority of cases from retrospectively recorded mRS in OPD card. Patients who did not receive IV tPA before MT were either presented late after 4.5 h or there was a contraindication for IV-tPA administration (i.e., patients on anticoagulation). Treatment dose of IV tPA in this study is 0.9 mg/kg (not to exceed 90 mg total treatment dose) infused over 60 minutes. 10% of the total treatment was administered as an initial bolus over 1 minute. The remaining treatment dose was infused intravenously over 60 minutes.



Location of clots was categorized into 6 segments based on their location in anterior cerebral circulation, including intracranial ICA, proximal M1, distal M1, M2, M3 & beyond and ACA. The clot location after the first run of contrast during DSA, before any intervention, was identified by neuroradiologist following the same rule of categorization.

In this study, clot migration was defined by the observation of clot having moved from 1 segment to another and distal embolization was defined a priori as a change in thrombus location into ACA, M2, M3& beyond on DSA which causes the inability to continue inserting the catheter through the blood vessel to remove blood clot. For cases of distal embolization to 2 or more locations, the most proximal clot location was recorded. Adjudication of clot location on CTA and DSA was performed by direct review of the neuroimaging studies specifically for this study by board-certified neuroradiologist who were blinded to IV tPA administration status, demographic data and clinical outcome.

#### Clot characterization in CT scans

Clot attenuation was determined in 1-mm thick axial reconstructions of nonenhanced CTs by placement of regions of interest. Because of interindividual differences in blood density (anemia, polycythemia), clot attenuation is represented in Hounsfield unit ratio in affected to the unaffected side ( $rHU = HU \text{ Clot} / HU \text{ contralateral middle cerebral artery}$ ).

#### Statistical Analyses

Continuous variables were presented as the mean and standard deviation or the median and interquartile range. Categorical variables were

described as percentages. The differences between groups were analyzed using an independent sample t-test for continuous variables and Fisher's Exact test for categorical variables. A univariate logistic model was used to examine the individual relationship between each variable and clot migration. Odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs) were used to illustrate the association between potential risk factors and clot migration. All probability values were two-sided and the level of significance was set at a  $p$ -value  $< 0.05$ . Statistical analyses were performed using SPSS for Windows version 16.0 (IBM, Armonk, NY). Ethics Committees of the Neurological Institute of Thailand approved this study no. 65020.

#### Subgroup Analysis

We performed a subgroup analysis for patients who underwent clot migration to evaluate the risk factor of distal embolization.

#### Outcome

The primary outcome measure identified risk factors of distal embolization. The secondary outcome measure was a change of NIHSS (before-after) and the 90-day mRS.

## Results

A total of 112 patients were eligible for the analysis, and clot migrations were reported in 19 patients (17.0%). Baseline demographics, underlying diseases, vital signs, initial NIHSS, CBC, INR, blood sugar, lipid profile, radiographic data, and history of IV tPA administration were similar between the 2 groups. Patients with clot migration had no significant risk factor compared to no clot migration group ( $n=93$ ). There is no significant difference in clinical outcome between clot migration group and

no clot migration group in clinical improvement at discharge (change of NIHSS; 4 vs 8, *p*-value 0.783) and 90-day mRS (2 vs 2, *p*-value 0.642). (Table 1)

Among 19 patients who were recorded as clot migration had initial CTA show the most site of occlusion is distal M1(n=6, 31.6%), proximal M1(n=5, 26.3%), intracranial ICA (n=5, 26.3%) and M2(n=3, 15.8%) respectively. (Figure 1)

Distal embolization was seen in 17 cases (15.2% of total, 89.5% of clot migration group). 13 patients in distal embolization group received IV tPA administration (76.5%) and half of no distal embolization group (n=2) received IV tPA administration (50.0%). (Figure 2)

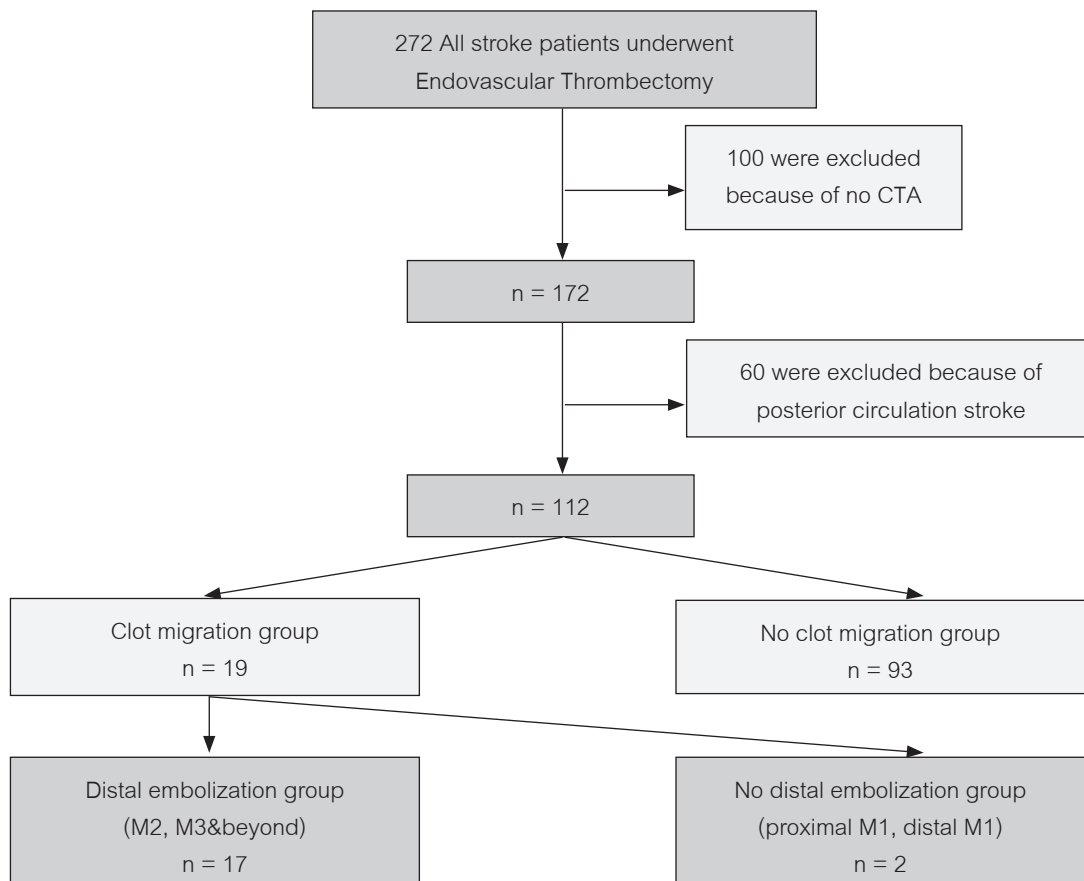
**Table 1** Demographics, clinical, laboratory data, radiographic data, and outcomes between clot migration vs. no clot migration groups.

	Clot migration n = 19(17.0%)	No clot migration n = 93(83.0%)	<i>p</i> -value
<b>General data</b>			
Age, year (IQR)	64(50-77)	64(52-73)	0.923
<b>Sex</b>			
• Male, n (%)	11(57.9)	50(53.8)	0.804
• Female, n (%)	8(42.1)	43(46.2)	
<b>Underlying diseases</b>			
• Hypertension, n (%)	11(57.9)	62(66.7)	0.598
• DM, n (%)	2(10.5)	23(24.7)	0.235
• Atrial fibrillation, n (%)	12(63.2)	41(44.1)	0.141
• History of TIA, stroke, n (%)	3(15.8)	14(15.1)	1.000
• History of MI, CAD, n (%)	3(15.8)	14(15.1)	1.000
Initial Systolic BP, mmHg (IQR)	149(129-183)	150(136-169.0)	0.810
Initial Diastolic BP, mmHg (IQR)	92(71-113)	86(76-100)	0.415
Initial NIHSS (IQR)	15(13-22)	15(12-18)	0.453
<b>LAB</b>			
Hb, g/dL (IQR)	13(12-14)	13(11-15)	0.659
Hct, % (IQR)	37(34-42)	39(34-43)	0.789
WBC, /mcL (IQR)	8450(7300-11100)	9500(7460-10825)	0.507
Neutrophil, % (IQR)	74(63-84)	71(58-80)	0.411
Lymphocyte, % (IQR)	22(13-29)	20(13-33)	0.592
Platelet, x10 <sup>3</sup> mcL (IQR)	250(220-309)	240(207-283)	0.317
INR (IQR)	1.0(1.0-1.0)	1.0(0.9-1.01)	0.471
Blood sugar, mg/dL (IQR)	110(94-162)	121(103-150)	0.323
Neutrophil/ Lymphocyte ratio (IQR)	3.41(2.2-6.0)	3.8(1.8-6.0)	0.762
Platelet /Lymphocyte ratio (IQR)	131.9(93.4-176.1)	146.1(98.8-194.6)	0.742
Cholesterol, mg/dL (IQR)	175(153-208)	172(144-207)	0.558
Triglyceride, mg/dL (IQR)	84(64-100)	92(70-112)	0.319
HDL, mg/dL (IQR)	45(38-57)	45(38-51)	0.424
LDL, mg/dL (IQR)	110(93-138)	110(82-134)	0.644
IV tPA administration, n (%)	14(73.7)	64(68.8)	0.789

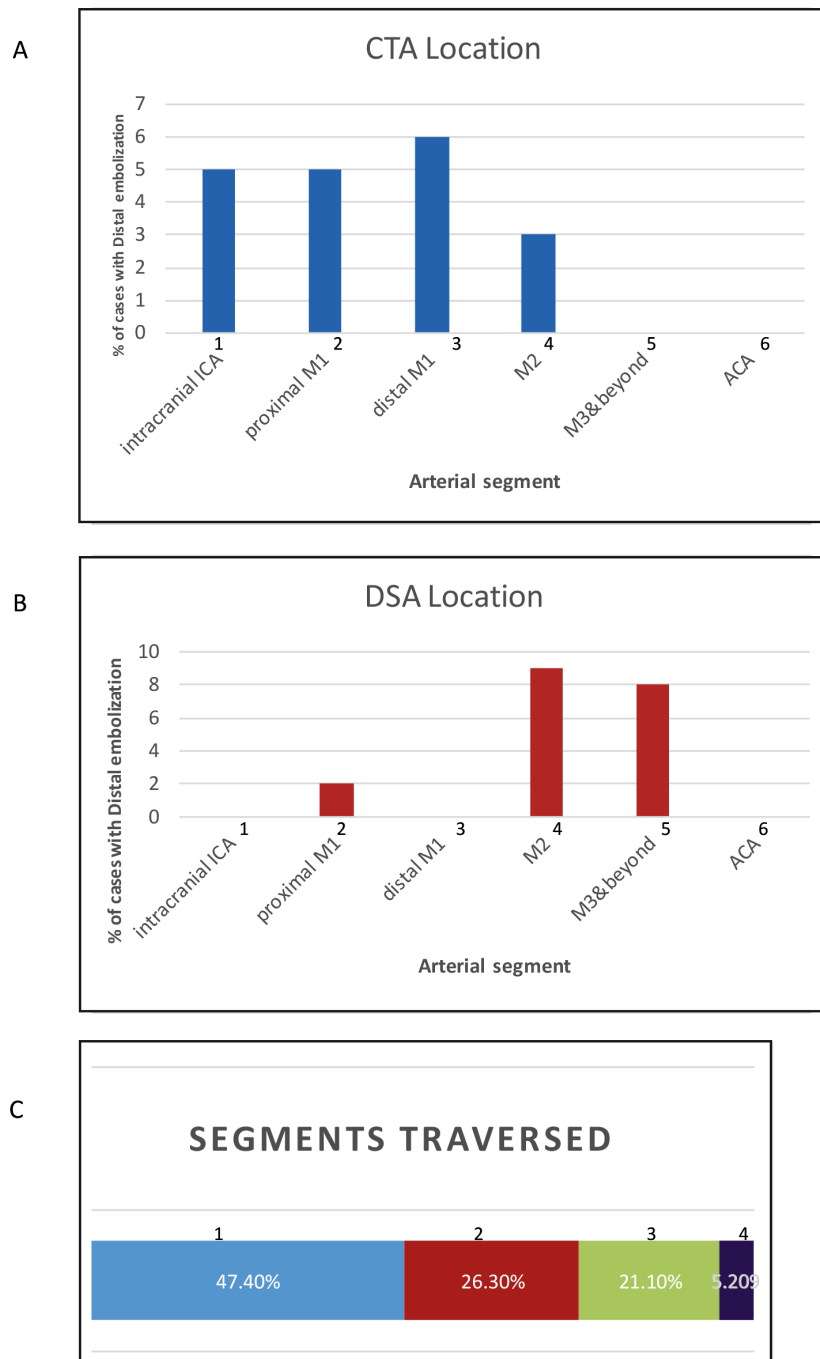
**Table 1** Demographics, clinical, laboratory data, radiographic data, and outcomes between clot migration vs. no clot migration groups. (cont.)

	Clot migration n = 19(17.0%)	No clot migration n = 93(83.0%)	p-value
<b>At NIT</b>			
Systolic BP, mmHg (IQR)	144(126-156)	152(135-175)	0.113
Diastolic BP, mmHg (IQR)	92(71-98)	86(79-101)	0.917
<b>Radiographic data</b>			
rHU (IQR)	1.31(1.18-1.61)	1.35(1.17-1.47)	0.569
<b>After treatment</b>			
NIHSS at discharge (IQR)	7(4-17)	7(4-13)	0.638
$\Delta$ NIHSS (before-after) (IQR)	4(2-11)	8(2-12)	0.783
90-day mRS (IQR)	2(1-4)	2(1-4)	0.642

DM: diabetic mellitus, TIA: transient ischemia attack, MI: myocardial infarction, CAD: coronary artery disease, BP: blood pressure, Hb: hemoglobin, Hct: hematocrit, INR: international normalized ratio, HDL: high density lipoprotein, LDL: low density lipoprotein, NIT: Neurological Institute of Thailand, rHU: Hounsfield unit ratio, NIHSS: national institute of health stroke scale, mRS: modified rankin scale



**Figure 1** Methodology

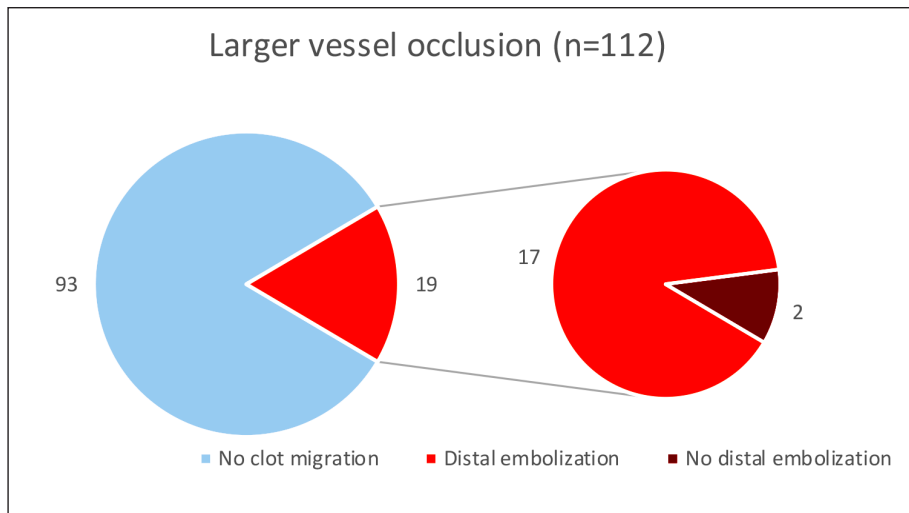


A, Initial clot location on CT angiogram (CTA) in the anterior circulation cases where clot migration went on to occur (n=19). Anterior circulation clot locations on the x-axis (1-6) correspond to the following sequential locations: 1= intracranial ICA, 2=proximal M1 segment MCA, 3= distal M1 segment MCA, 4=M2 segment MCA, 5=M3 segment MCA & beyond, 6=ACA

B, Subsequent clot location on digital subtraction angiogram (DSA) in the same cases. Anterior circulation clot locations on the x-axis are coded as shown in (A).

C, Distribution of the number of arterial segments traversed in the same cases. Segments are defined according to the clot locations as described in (A). For example, a case in which the clot embolized from the proximal M1 MCA (location 2 on CTA) to the M3 MCA (location 5 on DSA) traversed 3 segments. In case of clot migration from intracranial ICA (location 1 on CTA) to ACA (location 6 on DSA) was categorized as traversed 1 segment.

**Figure 2** Clot migration by arterial segment in the anterior circulation.



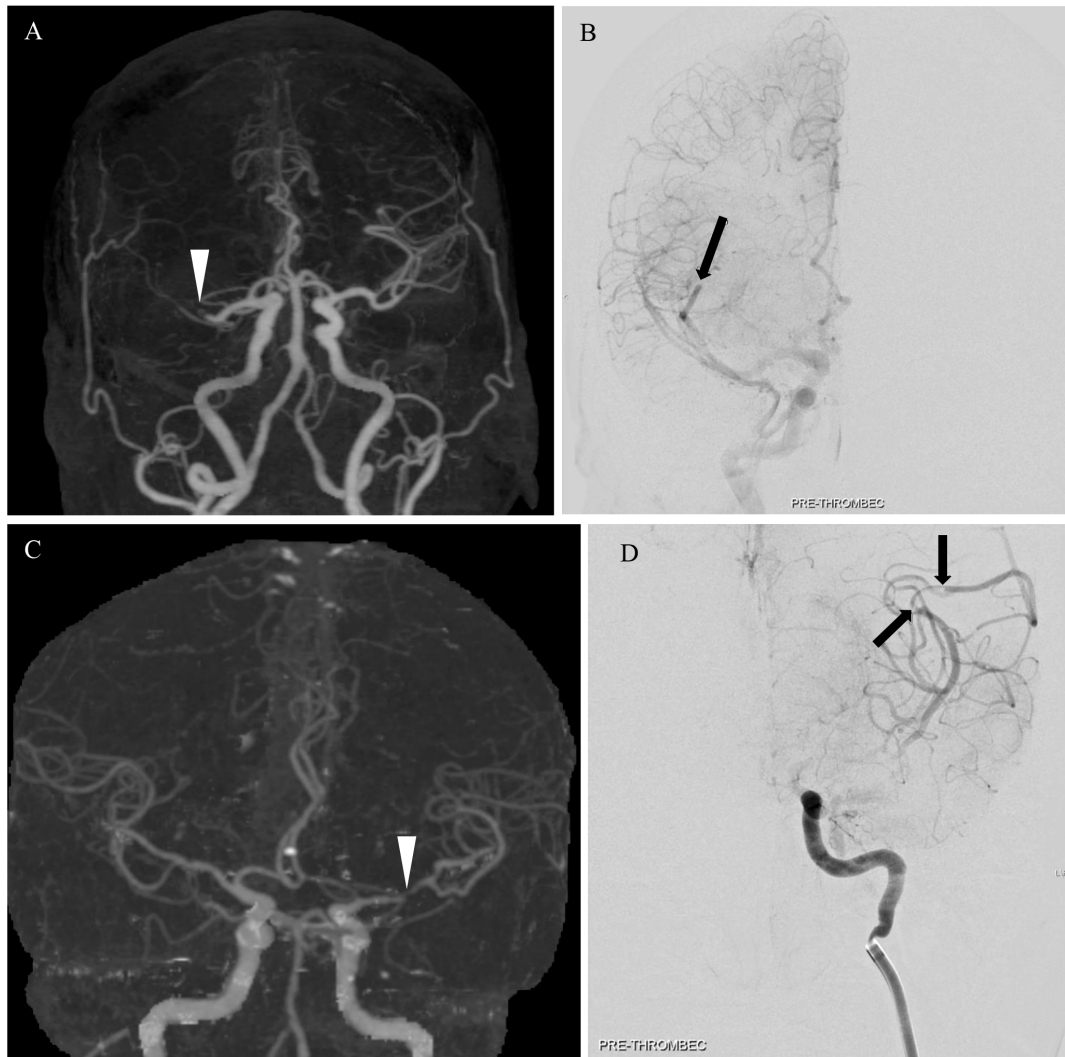
**Figure 3** Proportion of clot migration and distal embolization in large vessel occlusion patients

Angiographic clot location compared with clot location on prior CTA, with or without intravenous IV tPA (tissue-type plasminogen activator) administration (n=112). No change in clot location was seen in 93 subjects, clot migration (movement of clot from CTA location to a more distal location on DSA) was seen in 19 subjects, and distal embolization was seen in 17 subjects.

**Table 2** number of clot migration were detected in CTA and DSA each case.

CTA	DSA	n
Intracranial ICA	proximal M1	2
	distal M1	0
	M2	2
	M3&beyond	1
Proximal M1	distal M1	0
	M2	3
	M3&beyond	2
Distal M1	M2	4
	M3&beyond	2
M2	M3&beyond	3

ICA: internal carotid artery



A, Initial proximal M1 segment of right MCA clot location on CTA, indicated by white arrow.

B, DSA indicated clot migrated to M2 segment of right MCA, indicated by black arrow.

C, Initial distal M1 segment of left MCA clot location on CTA, indicated by white arrow.

D, Subsequent distal embolization to 2 locations on DSA, M2 and M3 segment of left MCA, indicated by black arrows. For cases such as this with 2 locations of distal embolization (clot fragmentation), the more proximal clot location (in this case, M2) was used in the analysis by segments shown in Figure 2.

**Figure 4** Examples of distal embolization comparing CTA to DSA (front cover)

## Discussion

In this study, we found that clot migration occurred in 17.0% of all patients presented with AIS. The incidence of clot migration was not increased by administration of IV tPA before MT. This result is

similar to the previous study.<sup>5</sup> and there is no correlation between other factors and clot migration. It seems that upon discharge from the hospital, clinical improvement of no clot migration group is better but not statistically significant. However, there were no significant differences in clinical outcome

in 90-day mRS between clot migration and no migration group. This result is similar to previous studies.<sup>1,3,7,9</sup>

We found that 17 patients (15.2%) in clot migration group had a change in location of clot to M2, M3 & beyond as defined as distal embolization and most of them (76.5%) had IV tPA administration. Because of small sample size, we cannot identify correlation between each variable and distal embolization. However, it seems IV tPA administration tends to be a potential risk factor for distal embolization. We suggest that larger studies will be necessary to determine if IV tPA administration is truly risk factor for distal embolization.

In radiologic data, hyperdense artery sign was represented in high Hounsfield Unit ratio (rHU) and Brinjikji W shows that high Hounsfield Unit is associated with RBC-rich thrombi<sup>14</sup> which is predictor for clot migration.<sup>8,9</sup> however we did not find an association between high rHU and clot migration in this study.

Strengths of this study include the completeness of data and inclusion of all anterior circulation AIS. Because of a few previous studies which looked for risk of distal embolization, we hope our study will provide the result to those interested in distal embolization and clot migration in the future. In addition, several limitations of this study need to be addressed. First, the retrospective nature of this study may generate system bias. Second, the study was conducted in a single center where patients shared similar demographic backgrounds which caused selection bias. Third, the interpretation of both CTA and DSA images was

done by one neuroradiologist. Furthermore, the differences between M2 and M3 clot location may be better appreciated on DSA than CTA and patients without initial CTA were excluded. Therefore, the actual incidence of clot migration and distal embolization could be higher than in this study. In addition,

NIHSS is an established measure of neurological impairment; however, it can award more points for tests of presumed left-hemisphere function than for tests of right-hemisphere function. This difference may be important if patients with right-sided stroke may have a low NIHSS despite substantial infarction volume.<sup>15</sup> Thus, prospective evaluation after MT should be required for both clinical outcomes and imaging outcomes in distal embolization and clot migration group for assessment of stroke severity. Finally, histopathology of clot is important for predicting clot migration.<sup>8,9</sup> we suggest record levels of erythrocytes, fibrins and embolus length for future study.

## Conclusion

Our results show that IV tPA administration, high Hounsfield unit ratio are not associated with a risk of clot migration. In distal embolization group, we could not identify risk factor because of a few patients but IV tPA administration tend to be a risk factor of distal embolization. We recommend that future research requires more sample sizes. However, there were no significant differences of clinical outcome at discharge and long-term outcome. When possible, use of IV tPA in combination with MT should remain first line treatment for large vessel occlusions.

## Acknowledgement

We thank the statisticians from Neurological Institute of Thailand research center for their support with the statistical analysis.

## References

1. Flint AC, Avins AL, Eaton A, Uong S, Cullen SP, Hsu DP, et al. Risk of distal embolization from tPA (Tissue-Type Plasminogen Activator) administration prior to endovascular stroke treatment. *Stroke* 2020;51:2697-704.
2. Mohammaden MH, Stapleton CJ, Brunozzi D, Khedr EM, Theiss P, Atwal G, et al. Risk factors for distal clot migration during mechanical thrombectomy of anterior circulation large vessel occlusion. *Cerebrovasc Dis* 2020;49:185-91.
3. Rajah G, Saber H, Lieber B, Kappel A, Smitt M, Chamiraju P, et al. A moving target? The fate of large vessel occlusion strokes pretreated with intravenous tissue plasminogen activator in the era of mechanical thrombectomy. *World Neurosurgery* 2020;141:e447-52.
4. Ren Y, Churilov L, Mitchell P, Dowling R, Bush S, Yan B. Clot migration is associated with intravenous thrombolysis in the setting of acute ischemic stroke. *Stroke* 2018;49:3060-2.
5. Chang A, Beheshtian E, Llinas EJ, Idowu OR, Marsh EB. Intravenous tissue plasminogen activator in combination with mechanical thrombectomy: Clot migration, intracranial bleeding, and the impact of "drip and ship" on effectiveness and outcomes. *Front Neurol* 2020; 11:585929.
6. Gratz PP, Schroth G, Gralla J, Mattle HP, Fischer U, Jung S, et al. Whole-brain susceptibility-weighted thrombus imaging in stroke: Fragmented thrombi predict worse outcome. *American Journal of Neuroradiology* 2015; 36:1277-82.
7. Yeo LLL, Holmberg A, Mpotsaris A, Söderman M, Holmin S, Kuntze Söderqvist A, et al. Posterior circulation occlusions may be associated with distal emboli during thrombectomy: Factors for distal embolization and a review of the literature. *Clin Neuroradiol* 2019;29: 425-33.
8. Sporns PB, Krähling H, Psychogios MN, Jeibmann A, Minnerup J, Broocks G, et al. Small thrombus size, thrombus comlocation, and poor collaterals predict pre-interventional thrombus migration. *J NeuroIntervent Surg* 2021;13:409-14.
9. Sporns PB, Jeibmann A, Minnerup J, Broocks G, Nawabi J, Schön G, et al. Histological clot comlocation is associated with preinterventional clot migration in acute stroke patients. *Stroke* 2019;50:2065-71.
10. Lattanzi S, Brigo F, Trinka E, Cagnetti C, Di Napoli M, Silvestrini M. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in acute cerebral hemorrhage: A system review. *Transl Stroke Res* 2019;10:137-45.
11. Balta S, Ozturk C. The platelet-lymphocyte ratio: A simple, inexpensive and rapid prognostic marker for cardiovascular events. *Platelets* 2015 3;26:680-1.
12. Ye G lian, Chen Q, Chen X, Liu Y ying, Yin T ting, Meng Q he, et al. The prognostic role of platelet-to-lymphocyte ratio in patients with acute heart failure: A cohort study. *Sci Rep* 2019;9:10639.
13. ทัดนี้อย์ ตันติฤทธิศักดิ์, ธน วีระวงษ์. แนวทางการรักษาโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันสำหรับแพทย์ปี 2562 (Clinical Practice Guidelines for Ischemic Stroke). พิมพ์ครั้งที่ 1, สิงหาคม 2562. สถาบันประสาทวิทยา กรมการแพทย์ เลขที่ 312 ถนนราชวิถี เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400. ISBN: 987-616-11-4081-6
14. Brinjikji W, Duffy S, Burrows A, Hacke W, Liebeskind D, Majoie CBLM, et al. Correlation of imaging and histopathology of thrombi in acute ischemic stroke with etiology and outcome: a systematic review. *J NeuroIntervent Surg* 2017;9:529-34.
15. Fink JN, Selim MH, Kumar S, Silver B, Linfante I, Caplan LR, et al. Is the association of national institutes of health stroke scale scores and acute magnetic resonance imaging stroke volume equal for patients with right- and left-hemisphere ischemic stroke? *Stroke* 2002;33:954-8.



## Abstract

**Background:** Stroke is a common disease, causing disability or death leading to high treatment costs. It was found that there had been no official record about the actual medical expenses and the appropriate amount of reimbursement.

**Objective:** To investigate the actual medical expenses, the expenses requested for reimbursement from welfares, and the amounts of reimbursement. In addition, to study the factors affecting medical expenses.

**Methods:** A cross-sectional descriptive study was performed. The population consisted of patients who were older than 18 that admitted with acute strokes, from January 2017 to December 2021. The population were categorized into 5 groups: 1) ischemic stroke with r-tPA, 2) ischemic stroke without r-tPA, 3) hemorrhagic stroke requiring surgery, 4) hemorrhagic stroke not requiring surgery, and 5) transient ischemic attack. The information was retrieved from the electronic medical records using the Health Object system. The research tools were ICD10 and ICD9.

**Results:** We included 3,518 patients which reduced to 3,377 patients due to incomplete information. 57.28% were male, and 42.72% were female. The most common age range were 61-80-year-olds (53.27%). The most frequently used medical welfare was the universal coverage scheme (47.75%). The first 3 discovered comorbidities were hypertension, diabetes mellitus, and hyperlipidemia, respectively. The average costs of treatment (per head) in 5 groups had been 73,656.68-baht, 27,057.11-baht, 237,788.76-baht, 84,902.66-baht, and 17,277.78-baht, respectively. Two statistically significant factors affecting medical expenses were found: endotracheal intubation or mechanical

# Cost of Treatment for In-patient with Acute Stroke

Jakrapong Vongsaengnak,  
Somsak Tiamkao

**Jakrapong Vongsaengnak, Somsak Tiamkao**

Division of Neurology, Department of Medicine, Faculty of Medicine,  
Khon Kaen University, Khon Kaen, Thailand

**Corresponding author:  
Somsak Tiamkao**

Division of Neurology, Department of Medicine, Faculty of Medicine,  
Khon Kaen University, Khon Kaen, Thailand, 40002  
Email: somtia@kku.ac.th

ventilation (p-value < 0.001) and blood transfusions (p-value 0.001).

**Conclusion:** Based on the difference between expenses requested for reimbursement and the amount of reimbursement, it was discovered that the hemorrhagic stroke requiring surgery had the greatest losses, while the ischemic stroke without r-tPA had the greatest profit.

**Keywords:** Acute stroke, Ischemic stroke, Hemorrhagic stroke, Transient ischemic attack, Medical expense, Reimbursement, Factors related expense, In-patient

## Introduction

Stroke is a common and chronic disease, which can cause disability or death. According to 2017-2018 studies, stroke is the second leading cause of death for the population over the age of 60. Globally, there are 6.5-80 million cases died from stroke.<sup>1,2</sup>

Thailand's Behavioral Health Surveillance Survey 2004<sup>3,4</sup> found that there had been 398,453 cases of stroke per year, with a mortality rate of 54 people per day, which had resulted in higher healthcare costs.

A previous study by the Institute of Neurology in 2019<sup>5</sup> found that the direct medical cost of acute stroke had been 44,200 baht per visit. Moreover, the studies on in-patient stroke rehabilitation cost<sup>6</sup> found that on average, it had resulted in a hospital stay of 37 days, with an average cost of 120,306.76 baht per person.

Currently, there are a growing number of stroke patients undergoing in-patient treatment and more are taking intravenous thrombolytic medications. Some patients may have multiple co-morbidities or complications, which will result in even greater medical expenses.

This study aimed at analyzing the cost of care for in-patient with acute stroke. The actual medical

costs of all in-patients, expenses requested for reimbursement and the amounts of reimbursement were investigated and analyzed in order to find out the differences. The results of the study will be used accordingly to improve medical expenses so that the burden on healthcare facilities and patients during the treatment of strokes can be reduced.

## Materials and Methods

A Cross-sectional descriptive study was conducted using data from medical records (ICD10, ICD9) from the Srinagarind hospital's electronic system database (Health Object: HO) January 2017 to December 2021.

The inclusion criteria were patient with acute strokes treated in the stroke unit of Srinagarind hospital and older than age of 18. The exclusion criteria were those whose data were incomplete.

The sample population were categorized into 5 groups: 1) ischemic stroke with r-tPA, 2) ischemic stroke without r-tPA, 3) hemorrhagic stroke requiring surgery, 4) hemorrhagic stroke not requiring surgery, and 5) transient ischemic attack. The data to be studied included a diagnosis of medical welfares, co-morbidities, complications, and procedures as factors affecting medical expenses along with actual medical expenses, expenses requested for reimbursement, the amounts of reimbursement, and expenses patients had to pay.

Descriptive statistics were used consisting of percentages, average standard deviations, and 95% CI. This study was approved by the Human Research Ethics Committee, Khon Kaen University (HE 651436).

## Results

From a total of 3,518 patients, who met these terms. the population was reduced to 3,377 patients

due to incomplete data. the percentage of males was 57.28%, while the percentage of females was 42.72%. The most common age range was 61 to 80 (53.27%). The most used medical welfare was the universal coverage scheme (47.75%). The first 3 discovered co-morbidities were hypertension (59.8%), diabetes mellitus (29.4%), and dyslipidemia

(28.1%). The patients were diagnosed with the following: 1) ischemic stroke with r-tPA (15.66%), 2) ischemic stroke without r-tPA (71.69%), 3) hemorrhagic stroke requiring surgery (0.43%), 4) hemorrhagic stroke not requiring surgery (10.60%), and 5) transient ischemic attack: TIA (1.62%) as shown in Table 1.

**Table 1** Baseline characteristics of stroke patient

Characteristics	number of people	percentage
<b>1. Sex</b>		
- male	2,015	57.28
- female	1,503	42.72
<b>2. Age</b>		
- below than 20 years old	44	1.25
- between 21 to 40 years old	134	3.81
- between 41 to 60 years old	988	28.08
- between 61 to 80 years old	1,874	53.27
- more than 80 years old	478	13.59
<b>3. Medical welfares</b>		
- government enterprise officer scheme	1,414	40.19
- local government enterprise officer scheme	139	3.95
- universal coverage scheme	1,680	47.75
- social security scheme	133	3.78
- state enterprise officer	49	1.39
- self-pay	102	2.90
- other	1	0.03
<b>4. Co-morbidities</b>		
- diabetes mellitus	994	28.25
- dyslipidemia	1,000	28.42
- hypertension	2,116	60.14
- coronary artery disease	52	1.47
- atrial fibrillation	668	18.98
- chronic obstructive pulmonary disease	67	1.90
- chronic kidney disease	351	9.97
- sleep apnea	43	1.22
<b>5. Stroke subgroups</b>		
- ischemic stroke with r-tPA	551	15.66
- ischemic stroke without r-tPA	2,522	71.69
- hemorrhagic stroke with surgery	15	0.43
- hemorrhagic stroke without surgery	373	10.60
- transient ischemic attack	57	1.62

Annotation: some information may not be complete

Abbreviations: r-tPA, recombinant tissue plasminogen activator

Table 2 shows the medical expenses and reimbursement costs for each group. It demonstrates that the highest cost for treatment (237,788.76 baht) had been spent for the group with hemorrhagic strokes requiring surgery, while the group with the second costs had been those with hemorrhagic strokes not requiring surgery (84,902.66 baht). Meanwhile, the group with the third highest costs had been the group with ischemic strokes that had been treated with r-tPA (73,656.68 baht).

Table 3 shows the factors affecting the medical expenses. It demonstrates that the statistically significant factors had been endotracheal intubations and mechanical ventilation (p-value < 0.001, 95%CI 0.106 to 0.299) and blood transfusions (p-value 0.001, 95% CI 0.075 to 0.315).

In Table 4, after the factors affecting medical expenses for stroke patients had been classified to each subgroup, it demonstrates that the comorbidity

of coronary artery disease had, with statistical significance, affected the medical costs for patients with ischemic strokes without r-tPA, and those with hemorrhagic strokes not requiring surgery with p-values of 0.049 and 0.015, respectively. In the cardiovascular procedure group, echocardiograms and Holter monitoring were found to have had a statistical significance on medical costs for hemorrhagic stroke patients requiring surgery with p-values of 0.006 and 0.001, respectively. In the gastrointestinal procedures group, the costs for endoscopies were found to be statistically significant for patients with ischemic strokes, who had not received r-tPA with a p-value of 0.045. In the hematological procedures group, the costs for blood transfusions had been statistically significant in patients with ischemic stroke who had not received r-tPA with a p-value of 0.017.

**Table 2** Medical expenses and reimbursement costs for each group as baht (S.D)

Subgroups	Medical expenses	Expenses requested for reimbursement	Amounts of reimbursement	Expenses patients had to pay
IS with r-tPA	73,656.68 (69,828.95)	72,190.18 (61,487.70)	70,566.25 (47,442.57)	9,702.03 (30,313.82)
IS without r-tPA	27,057.11 (48,867.86)	26,140.89 (48,563.63)	27,087.98 (43,664.18)	7,890.93 (30,747.98)
HS with surgery	237,788.76 (274,098.10)	234,280.15 (287,127.37)	216,790.64 (190,082.51)	40,897.00 (62,478.08)
HS without surgery	84,902.66 (123,912.95)	82,279.78 (124,442.52)	63,842.12 (82,044.74)	14,134.80 (43,938.09)
Transient ischemic attack	17,277.78 (19,520.12)	16,347.70 (19,205.85)	16,044.25 (15,901.03)	5,393.00 (11,417.62)

Annotation: Abbreviations: IS, ischemic stroke; HS, hemorrhagic stroke; S.D, standard deviation; r-tPA: recombinant tissue plasminogen activator

Table 3 Factors affecting the cost of medical care

Data	Number	%	Coefficients (95%CI)	p value
Co-morbidities				
Diabetic mellitus				
- yes	994	29.4	0.023 (-0.051 to 0.098)	0.536
- no	2,383	70.6		
Dyslipidemia				
- yes	949	28.1	0.020 (-0.055 to 0.096)	0.595
- no	2,428	71.9		
Hypertension				
- yes	2,020	59.8	0.015 (-0.054 to 0.084)	0.064
- no	1,357	40.2		
Coronary artery disease				
- yes	52	1.5	0.124 (-0.151 to 0.399)	0.376
- no	3,325	98.5		
Atrial fibrillation				
- yes	645	19.1	-0.005 (-0.091 to 0.081)	0.901
- no	2,732	80.9		
COPD				
- yes	64	1.9	-0.028 (-0.277 to 0.221)	0.826
- no	3,313	98.1		
Chronic kidney disease				
- yes	333	9.9	0.036 (-0.078 to 0.150)	0.533
- no	3,044	90.1		
Sleep apnea				
- yes	41	1.2	0.125 (-0.184 to 0.435)	0.427
- no	3,336	98.8		
Neurological procedures				
Ventriculostomy and shunting				
- yes	29	0.9	0.305 (-0.062 to 0.672)	0.104
- no	3,348	99.1		
Brain imaging				
- yes	3,073	91.0	0.004 (-0.114 to 0.123)	0.942
- no	304	9.0		
Embolectomy and thrombectomy				
- yes	6	0.2	-0.398 (-1.203 to 0.406)	0.332
- no	3,371	99.8		
Cardiovascular procedures				
Echocardiogram				
- yes	135	4.0	0.141 (-0.032 to 0.314)	0.111
- no	3,242	96.0		

Table 3 Factors affecting the cost of medical care (cont.)

Data	Number	%	Coefficients (95%CI)	p value
Coronary angiography				
- yes	9	0.3	0.129 (-0.529 to 0.786)	0.701
- no	3,368	99.7		
Arterial or venous catheterization				
- yes	68	2.0	0.180 (-0.061 to 0.421)	0.144
- no	3,368	98.0		
Holter monitoring				
- yes	34	1.0	0.031 (-0.309 to 0.371)	0.858
- no	3,309	99.0		
CPR, defibrillation, cardioversion				
- yes	19	0.6	-0.022 (-0.045 to 0.432)	0.926
- no	3,358	99.4		
Respiratory procedures				
Non-invasive ventilation				
- yes	95	2.8	0.063 (-0.142 to 0.268)	0.549
- no	3,282	97.2		
ET intubation and mechanical ventilation				
- yes	486	14.4	0.202 (0.106 to 0.299)	<0.001
- no	2,891	85.6		
Tracheostomy				
- yes	24	0.7	0.175 (-0.228 to 0.578)	0.395
- no	3,353	99.3		
Nephrology procedures				
Hemodialysis				
- yes	27	0.8	0.268 (-0.113 to 0.648)	0.168
- no	3,350	99.2		
Gastrointestinal procedures				
Endoscopy				
- yes	30	0.9	0.174 (-0.187 to 0.535)	0.344
- no	3,347	99.1		
Irrigation				
- yes	57	1.7	0.027 (-0.236 to 0.290)	0.841
- no	3,320	98.3		
Hematological procedures				
Blood transfusion				
- yes	293	8.7	0.195 (0.075 to 0.315)	0.001
- no	3,084	91.3		

Abbreviations: CI, confident interval; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; CPR, cardiopulmonary resuscitation; ET, endotracheal

Annotation: The number of analyzed patients was 3,377.

Table 4 Factors affecting medical expenses in each subgroup

Data	IS with r-tPA	IS without r-tPA	HS with surgery	HS without surgery	TIA
Co-morbidities					
Diabetic mellitus					
- yes	162	715	3	100	14
- no	379	1,709	10	244	41
- (p value)	(0.571)	(0.898)	(0.069)	(0.597)	(0.188)
Dyslipidemia					
- yes	166	667	3	91	22
- no	375	1,757	10	253	33
- (p value)	(0.583)	(0.536)	(0.650)	(0.822)	(0.874)
Hypertension					
- yes	334	1,452	10	196	28
- no	207	972	3	148	27
- (p value)	(0.469)	(0.811)	(0.392)	(0.332)	(0.280)
Coronary artery disease					
- yes	12	34	0	5	1
- no	529	2,390	13	339	54
- (p value)	(0.492)	(0.049)	(-)	(0.015)	(0.569)
Atrial fibrillation					
- yes	103	466	3	63	10
- no	529	1,958	10	281	45
- (p value)	(0.786)	(0.738)	(0.737)	(0.451)	(0.544)
COPD					
- yes	10	48	0	5	1
- no	531	2,376	13	339	54
- (p value)	(0.521)	(0.565)	(-)	(0.694)	(0.610)
Chronic kidney disease					
- yes	57	239	1	33	3
- no	484	2,185	12	331	52
- (p value)	(0.933)	(0.406)	(0.428)	(0.667)	(0.361)
Sleep apnea					
- yes	5	29	0	5	2
- no	536	2,395	13	339	53
- (p value)	(0.427)	(0.090)	(-)	(0.731)	(0.668)
Neurological procedures					
Ventriculostomy and shunting					
- yes	4	20	0	5	0
- no	537	2,404	13	339	55
- (p value)	(0.233)	(0.141)	(-)	(0.123)	(-)
Brain imaging					
- yes	511	2,207	12	292	51
- no	30	217	1	52	4
- (p value)	(0.617)	(0.713)	(0.762)	(0.771)	(0.785)
Embolectomy and thrombectomy					
- yes	1	5	0	0	0
- no	540	2,419	13	344	55
- (p value)	(0.691)	(0.296)	(-)	(-)	(-)
Cardiovascular procedures					
Echocardiogram					
- yes	23	100	2	8	2
- no	518	2,324	11	336	53
- (p value)	(0.507)	(0.146)	(0.006)	(0.612)	(0.094)

Table 4 Factors affecting medical expenses in each subgroup (cont.)

Data	IS with r-tPA	IS without r-tPA	HS with surgery	HS without surgery	TIA
Coronary angiography					
- yes	1	7	0	1	0
- no	540	2,417	13	343	55
- (p value)	(0.931)	(0.542)	(-)	(0.702)	(-)
Arterial or venous catheterization					
- yes	11	46	0	9	2
- no	530	2,378	13	335	53
- (p value)	(0.336)	(0.196)	(-)	(0.528)	(0.361)
Holter monitoring					
- yes	3	28	1	1	1
- no	538	2,396	12	343	54
- (p value)	(0.213)	(0.306)	(0.001)	(0.990)	(0.999)
CPR, defibrillation, cardioversion					
- yes	0	16	0	3	0
- no	541	2,408	13	341	55
- (p value)	(-)	(0.915)	(-)	(0.212)	(-)
Respiratory procedures					
Non-invasive ventilator					
- yes	10	68	1	15	1
- no	531	2,356	12	329	54
- (p value)	(0.348)	(0.337)	(0.373)	(0.577)	(0.422)
ET intubation, mechanical ventilation					
- yes	96	329	2	51	8
- no	445	2,095	11	293	47
- (p value)	(0.814)	(<0.001)	(0.548)	(0.202)	(0.746)
Tracheostomy					
- yes	3	13	1	7	0
- no	538	2,411	12	337	55
- (p value)	(0.967)	(0.739)	(0.528)	(0.325)	(-)
Nephrology procedures					
Hemodialysis					
- yes	4	18	0	4	1
- no	537	2,406	13	340	54
- (p value)	(0.692)	(0.304)	(-)	(0.165)	(0.588)
Gastrointestinal procedures					
Endoscope					
- yes	5	23	0	1	1
- no	536	2,401	13	343	54
- (p value)	(0.549)	(0.045)	(-)	(0.487)	(0.610)
Irrigation					
- yes	11	40	1	3	2
- no	530	2,384	12	341	53
- (p value)	(0.921)	(0.563)	(0.373)	(0.488)	(0.415)
Hematological procedures					
Blood transfusion					
- yes	54	191	2	40	6
- no	487	2,233	11	304	49
- (p value)	(0.451)	(0.017)	(0.548)	(0.645)	(0.134)

Abbreviations: COPD, chronic obstructive pulmonary disease; CPR, cardiopulmonary resuscitation; ET, endotracheal; HS, hemorrhagic stroke; IS, ischemic stroke; r-tPA, recombinant tissue plasminogen activator; TIA, transient ischemic attack

Annotation: The number of analyzed patients was 3,377.



## Discussion

According to the study, the group with ischemic strokes without r-tPA was the only group that had received more reimbursement than the costs paid. The reimbursement was 103.62%. However, the other four groups had received less compensation than the costs paid. The least reimbursement was the group with hemorrhagic strokes not requiring surgery, which had received 77.59% of the cost paid. The second was the group with hemorrhagic strokes requiring surgery, who received 92.53% of the cost paid. This may be because the disease has severe complications, which required inpatient treatment for lengthy periods of time without adequate procedures that could be used to reimburse treatment costs. In contrast, the patients with ischemic strokes with r-tPA had received 97.75% of the cost paid, and the patients with transient ischemic attack had received 99.98% of the cost paid. This may be due to the shorter hospital-stay period.

The study conducted by Namfon Sribundit<sup>7</sup> from Mahidol University investigated the medical expenses of ischemic stroke patients. The findings revealed that patients with ischemic stroke with r-tPA had had an average medical expense of 111,620 baht, while the patients without ischemic stroke with r-tPA had an average medical expense of 40,490 baht. Those costs were higher than the costs found in this study. It is because of the larger number of procedures performed at Mahidol University's Hospital than those conducted at Srinagarind Hospital because Mahidol University's Hospital is a medical school with more specialist doctors and more specialized medical equipment. Another study was conducted by Orathai

Khiaocharoen<sup>8</sup> from The Phitsanulok Provincial Public Health Bureau. The findings revealed that the average cost of treatment for ischemic stroke patients had been 19,840 baht each, and for hemorrhagic stroke patients, it had been 66,812 baht each. These costs were less than the costs found in this study. This may have been because provincial hospitals have lower treatment costs and fewer tools.

In addition, trends in healthcare costs in other Asian countries showed that after the costs had been compared in the same currency, China<sup>9</sup>, India<sup>10</sup>, Malaysia<sup>11</sup>, and Indonesia<sup>12</sup> had higher treatment costs than Thailand as shown in Table 5. However, neither of the studies mentioned above had actually classified the expenses request for reimbursement, the compensation received, and the differences that patients had had to pay for additional medical expenses based on the costs of the different types of strokes. Therefore, these were investigated in this study.

The limitations of this study may be the incomplete medical records, which resulted in the conclusion that the medical expenses had been less than the actual amount. The study did not cover the severity of the disease among the different groups, which could have resulted in changes to the medical expenses. Therefore, the research team suggests that the medical records system for the patients should be reviewed before finalizing the costs. This would contribute to developing a system for collecting medical expenses, creating an accurate and appropriate reimbursement of expenses, and reducing the burden of additional expenses that the patients would have to pay for each medical treatment.

**Table 5** medical expenses of stroke patients compared with other studies.

Medical expenses	IS with r-tPA	IS without r-tPA	HS with surgery	HS without surgery	TIA
Present study	73,656.68	27,057.11	237,788.76	84,902.66	17,277.78
THB (USD)	(2,120.84)	(779.07)	(6,846.78)	(2,444.65)	(497.49)
Sribundit N. <sup>7</sup>	111,620	40,490	-	-	-
THB (USD)	(3,213.94)	(1,165.85)	-	-	-
Khiaocharoen O. <sup>8</sup>	19,184	-	66,812	-	-
THB (USD)	(551.34)	-	(1,923.75)	-	-
Wei JW <sup>9</sup>	10,689	-	13,089	-	-
CNY (USD)	(1,529.25)	-	(1,872.61)	-	-
Rajasulochana SR. <sup>10</sup>	40,360	-	-	-	-
INR (USD)	(488.59)	-	-	-	-
Nor Azlin MN. <sup>11</sup>	3,767.6	-	3,774.2	-	-
MYR (USD)	(851.44)	-	(852.93)	-	-
Hadning I. <sup>12</sup>	-	52,364,700	-	-	-
IDR (USD)	-	(3,360.48)	-	-	-

Annotation: “-” means the information was not covered in the study; The currency exchange rate was 1 USD to 34.60 THB on 27<sup>th</sup> December 2022, 10.15 pm.

Abbreviation: IS, ischemic stroke; HS, hemorrhagic stroke; TIA, transient ischemic attack; r-tPA, recombinant tissue plasminogen activator; USD, United State Dollar; THB, Thai Baht; CNY, Chinese Yuan; INR, Indian Rupee; MYR, Malaysian Ringgit; IDR, Indonesian Rupiah

## Conclusion

In this study, the largest age group of stroke patients was 61-80 years. Most were patients with ischemic stroke (71.69%). The first three discovered comorbidities were hypertension, diabetes, and hyperlipidemia, respectively. The group of patients with hemorrhagic strokes requiring surgery had the highest actual medical bills (237,788.76 baht) and the highest average reimbursements (216,790.64 baht). The most profitable group when compared the amount of reimbursement with the actual costs paid was ischemic stroke without r-tPA (103.62%). The least reimbursement was the group with hemorrhagic strokes not requiring surgery (77.59%) causing either the patients or hospital having to pay some additional medical expenses. The results

can be used as a reference that can lead to the optimization of medical bills involving strokes and to the reduction of economic losses.

## Acknowledgments

We would like to thank the following individuals, who contributed to the successful and effective research: Professor Dr. Somsak Tiamkao, Research Consultant; Dr. Prabhasara Sirikanjan, Assistant Professor of Epidemiology and Biostatistics at the Faculty of Public Health of Khon Kaen University; Mrs. Thepin Juntrabutr, General administration officer, Srinagarind Hospital, Faculty of Medicine, Khon Kaen University; The Committee on Research Ethics in Humans, a panel of qualified consultants, and The Director of Srinagarind Hospital, who authorized the collection of the research data.

## References

1. World Stroke Organization. Campaign Advocacy Brochures 2017. [cited 2018 Jun 1].
2. World Stroke Organization. Up again after stroke World Stroke 2018. [cited 2019 Jan 21]
3. Department of Disease Control, Ministry of Public Health of Thailand. Handbook of Knowledge on Paralysis for People. Bangkok, 2007;4.
4. Neurological Institute of Thailand, Ministry of Public Health. Stroke Guide for the public. Bangkok, 2007;2.
5. Institute of Neurology of Thailand, Ministry of Public Health. Study report on development of a tertiary and higher cervical medical system in cerebrovascular disease. Bangkok: War Veterans Organization publishing; 2009.
6. Charoenwiwatanakul D, Dajpratham p. Unit cost of inpatient stroke rehabilitation. J Thai Rehabil Med 2008; 18:85-9.
7. Sribundit N, Riewpaiboon A, Chaikledkaew U, Stewart J, Tantirittisak T, Hanchaipiboolkul S. Cost of acute care for ischemic stroke in Thailand. 2017. Southeast Asian J Trop Med Public Health 2017;48:628-40.
8. Khiaocharoen O, Pannarunothai S, Zungsontiporn C. Cost of acute and sub-acute care for stroke patients. J Med Assoc Thai 2012;95:1266-77.
9. Wei JW, Heeley EL, Jan S, Huang Y, Huang Q, Wang J-G, et al. Variations and determinants of hospital costs for acute stroke in China. pLoS One 2010;5:e13041.
10. Rajasulochana SR, Kar SS. Economic burden associated with stroke in India: insights from national sample survey 2017-18. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res 2022;22:455-63.
11. Nor Azlin MN, Syed Aljunid SJ, Noor Azahz A, Amrizal MN, Saperi S. Direct medical cost of stroke: findings from a tertiary hospital in Malaysia. Med J Malaysia 2012; 67:473-7.
12. Hadning I, Fathurrohmah F, Ridwan M, Rahajeng B, Utami p, Cahyaningsih I. Cost analysis of Indonesia Case Based Groups (INA-CBGs) tariff for stroke patients. J Manaj Dan Pelayanan Farm 2020;10:137.

## Abstract

**Background:** Super-refractory status epilepticus (SRSE) is a life-threatening neurological emergency with high morbidity and mortality. In SRSE,  $\gamma$ -aminobutyric acidergic drugs become less effective and glutamate plays a major role in seizure controlled. Perampanel is a novel anti-seizure medication (ASM) which acts as a non-competitive  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor (AMPA) receptor antagonist to reduce glutamate-mediated postsynaptic excitation. Previous animal studies and a few case reports have suggested that it may be effective to treat SRSE. Data on the efficacy of perampanel in treatment of SRSE in humans are limit.

**Objectives:** To access efficacy and safety of perampanel in the treatment of SRSE.

**Study Design:** Retrospective cohort study

**Materials and Methods:** All in-hospital patients with SRSE in Ramathibodi hospital between 1<sup>st</sup> January 2017 and 31<sup>st</sup> August 2022 were enrolled. The baseline characteristics, modified rankin scale (mRS) at admission and discharge, seizure semiology, duration of SRSE termination, ASM and dosages were corrected.

**Results:** For one hundred and two patients with SRSE were included. There was 40.2% of patients received perampanel as add-on treatment. The average initial and maximum dose were 4.5 mg/day and 10.5 mg/day, respectively. The time to SRSE controlled were 77 hours in perampanel group and 72 hours non-perampanel group, with p-value 0.142. This represented that no difference on efficacy of seizure cessation compared to non-perampanel group. The time from initial perampanel administered to SRSE controlled was

# Efficacy and Safety of Perampanel in Super-refractory Status Epilepticus

Jirachaya Deesuwan,  
Apisit Boongird

**Jirachaya Deesuwan, Apisit Boongird**

Division of Neurology, Department of Medicine,  
Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University,  
Bangkok, Thailand

**Corresponding author:  
Apisit Boongird**

Division of Neurology, Department of Medicine,  
Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University,  
Bangkok, Thailand  
E-mail: jirachaya.dsw@gmail.com

26 hours. The persistent vegetative stage found in 34.2% in perampanel group compared with 40.9% in non-perampanel group. No serious adverse events were reported.

**Conclusions:** Although, this study shows insufficient evidence to support the usage of perampanel in SRSE treatment. However, this requires further clinical studies to establish the appropriate timing, dosing, and titration that are efficacious and safe for SE.

**Keywords:** Super-refractory status epilepticus, Perampanel, Anti-seizure medication, Status epilepticus, AMPA receptor antagonist

## Introduction

Super-refractory status epilepticus (SRSE) is defined as status epilepticus (SE) that continues for 24 hours or more after the onset of anesthetic therapy, including those in whom SE recurs while on proper anesthetic treatment or after withdrawal of anesthetic agents.<sup>1,2</sup> Timely and effective treatment of SE is critical in reducing morbidity and mortality. Therapy delay in SE leads to the development of SRSE. The alteration of gamma-aminobutyric acid-A receptor leads to progressive resistance to benzodiazepine (BDZ), excessive glutamate-mediated postsynaptic excitation, and subsequent development of SRSE.<sup>3-5</sup> Perampanel (PER) is a non-competitive  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic (AMPA) receptor antagonist that demonstrates efficacy and safety in limited number of studies in SRSE. But, the timely administration of PER, and variability in the dosing of PER are varied among these studies. There is emerging evidence that PER may be a beneficial treatment for SRSE. The current level of evidence to support its use in SRSE is limited to small, and uncontrolled studies.<sup>6,7</sup>

But, the timely administration of PER, and variability in the dosing of PER are varied among these studies, There is emerging evidence that PER may be beneficial treatment of SRSE. The current level of evidence to support its use in SRSE is limited to small, and uncontrolled studies.<sup>8,9</sup> Thus, we conducted a retrospective cohort analysis by retrieving the clinical and continuous electroencephalography (EEG) monitoring data from our confirmed SRSE cases. The aim of this study is to analyze and compare the efficacy and safety of PER between PER-group and non-PER group in the management of SRSE. We review key considerations in individuals when initiating PER in SRSE cases including time from seizure onset to first dose of PER, time from first dose of PER to seizure control, initial dosage of PER, and maintenance dose of PER.

## Materials and Methods

### Study design and data collections

From January 1, 2017 to August 31, 2022, we performed a retrospective cohort analysis on consecutive adult patients (age  $\geq 18$ ) who were diagnosed with SRSE at Ramathibodi Hospital. Baseline demographic data including age, sex, body weight, body mass index, and underlying diseases are collected. For data analysis of SE, we use the definition and classification of SE which is proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) Task Force. (REF) Data on axis: classification of SE, axis2: etiology, and axis3: EEG correlation are collected. SRSE is defined by ongoing seizures 24 hours post-initiation of anesthesia or reoccurring seizures after anesthesia is weaned. (REF) Salzburg criteria is used for the diagnosis of non-convulsive SE (NCSE). (REF) The usage of anti-seizure medications (ASMs), and

anesthetic agents in SRSE are retrospectively reviewed, as well as their impact on clinical outcomes. After enrolment, SRSE patients are divided into two groups based on PER administration for further analysis, PER group and non-PER group, respectively. SRSE patients who received PER are designated as perampanel group. If PER is not given, SRSE patients are categorized into non-PER group. The research protocol was approved by the Institutional Review Boards of Ramathibodi Hospital, Mahidol University (COA. MURA2022/533).

#### Outcome measurements

The primary outcome is to determine the efficacy of PER in treatment of SRSE between PER and non-PER group. The efficacy of PER is determined by time to seizure control, and SRSE termination. PER responders are defined as being clinically and electrographically seizure free with PER being the last ASMs used, and not developing recurrence of SRSE.

The secondary outcome is to analyse adverse effects of PER, and clinical outcomes including length of hospital stay, mRS before admission, and mRS at discharge. Cerebral Performance Category (CPC) score widely is used for the assessment for post-arrest neurologic function. The functional outcome in SRSE-associated hypoxic ischemic encephalopathy is defined based on CPC score. A CPC score of 1 indicated full recovery, 2 indicated moderate disability, 3 indicated severe neurological disability with preserved consciousness, 4 indicated comatose or vegetative state patients, and 5 indicated death.

#### Statistical analysis

Categorical variables are presented as percentages and compared by using Fisher's exact test. Continuous variables are presented as the

mean  $\pm$  standard deviation (SD), and compared by using two-sample *t*-test. Non-parametric continuous variables are presented as median and interquartile ranges (IQRs) using Mann-Whitney *U*-test. All proportions and *P* values are calculated based on variables with few missing data.

## Results

From January 2014 to August 2022, a total of 102 SRSE patients were eligible for analysis. Baseline clinical characteristics and SE classification between PER group and non-PER group were summarized in Table 1. A history of epilepsy was significantly higher in PER group (24.4% vs 3.3%). A history of acute CNS infection was significantly higher in PER group, (24.4% vs 3.3%). Overall, the data on SE classification did not reach statistically significantly between both groups. In axis 1, the majority of our patients were diagnosed with convulsive SE, followed by non-convulsive SE with coma. In Axis 2, most of SRSE patients were diagnosed with hypoxic ischemic encephalopathy, following by remote brain pathology and systemic medical conditions, respectively. The usage of CEEG monitoring was not significantly different between PER (n=39, 95.1%) and non-PER group (n=53, 86.9%). The minority of SRSE patients did not have CEEG monitoring due to unavailability of EEG machine, and their medical conditions. In axis 3, the majority of patients had interictal EEG during CEEG monitoring, PER (n=26, 63.4%) and non-PER (n=34, 55.7%). Ictal EEG finding was found in the minority of patients, PER (n=9, 21.9%) and non-PER (n=5, 8.2%). Ictal EEG were more likely to be found in PER group (21.9% vs 8.2%). In axis 4, most of patients were elderly  $\geq$  60 years, and had cardiovascular risk factors including hypertension,

dyslipidemia, and diabetes mellitus, respectively. Timing of seizure onset to first ASM was significantly different between two groups with median (IQR) of 5(3.0-5.0) in PER group, and 7(5.0-40.0) in non-PER group,  $p=0.018$ . Most of SRSE patients had diazepam as the first ASM, PER ( $n=32, 78.1\%$ ) and non-PER ( $n=43, 70.5\%$ ). Levetiracetam was the most commonly prescribed as the second ASM in both groups. For the third ASM, the pattern of ASMs prescription was significantly different in both groups, as shown in Table 1. Interestingly, PER as

the third ASM was prescribed in only 6 patients (14.6%). Thus, PER was considered as a late option in SRSE treatment and was the preferred choice if SE control was not achieved after failure of more than 3ASMs. The usage of anesthetic agent was not significant between both groups. The time to seizure control and secondary outcome did not reached statistically significant in both groups. The majority of them had high mRS at discharge. The mortality rate was not significantly difference between both groups, PER ( $n=24, 58.5\%$ ) and non-PER ( $n=27, 44.3\%$ ).

**Table 1** Comparison of baseline characteristics of patients between perampanel group and non-perampanel group in super-refractory status epilepticus

Clinical characteristics	Perampanel group, n (%)	Non-perampanel group, n (%)	p-value
Total	41 (40.2)	61 (59.8)	
Age, years, mean (SD)	63.4 (18.3)	69.3 (16.2)	0.093
Female gender	27 (65.8)	32 (52.5)	0.179
Body weight, kg, mean (SD)	56.3 (16.8)	60.4 (15.4)	.211
Body mass index, kg/m <sup>2</sup> , mean (SD)	22.5 (6.3)	23.8 (5.7)	0.287
Underlying disease			
Hypertension	30 (73.2)	44 (72.1)	0.908
Diabetes mellitus	16 (39.2)	19 (31.2)	0.411
Dyslipidemia	27 (65.9)	42 (68.9)	0.751
Chronic kidney disease	13 (31.7)	20 (32.8)	0.909
Cerebrovascular disease	14 (34.2)	20 (32.8)	0.886
Cardiovascular disease	12 (29.3)	18 (29.5)	0.979
Epilepsy	12 (29.3)	6 (9.8)	0.012
Axis 1: Classification of SE			
Focal to bilateral convulsive SE	13 (31.7)	22 (36.1)	0.649
Generalized convulsive SE	29 (70.7)	40 (65.6)	0.585
Non-convulsive SE with coma	33 (80.49)	47 (77.1)	0.679
Axis 2: Etiology			
Systemic medical conditions	17 (41.5)	26 (42.6)	0.907
Hypoxic ischemic encephalopathy	33 (80.5)	47 (77.1)	0.939
Remote brain pathology	25 (60.9)	32 (52.5)	0.396
Acute CNS infection	10 (24.4)	2 (3.3)	0.001
Acute ischemic stroke	5 (12.2)	8 (13.1)	0.891
Acute intracerebral hemorrhage	3 (7.3)	9 (14.8)	0.352
Brain tumor	3 (7.32)	8 (13.1)	0.518
Axis 3: EEG correlation			
Used of continuous EEG monitoring	39 (95.1)	53 (86.9)	0.308
EEG findings			
Ictal EEG	9 (21.9)	5 (8.2)	0.048
Interictal EEG	26 (63.4)	34 (55.7)	0.440
No epileptiform discharge	5 (12.2)	15 (24.6)	0.122
Generalized suppression	3 (7.3)	7 (11.5)	0.489
Time of seizure onset to first ASM, minutes, median (IQR)	5 (3.0-5.0)	7 (5.0-40.0)	0.018

**Table 1** Comparison of baseline characteristics of patients between perampanel group and non-perampanel group in super-refractory status epilepticus (cont.)

Clinical characteristics	Perampanel group, n (%)	Non-perampanel group, n (%)	p-value
The first ASM			0.339
Diazepam	32 (78.1)	43 (70.5)	
Midazolam	6 (14.6)	5 (8.2)	
Levetiracetam	3 (7.3)	10 (16.4)	
Valproic acid	0 (0)	1 (1.6)	
Phenytoin	0 (0)	2 (3.3)	
The second ASM			0.052
Levetiracetam	33 (80.5)	35 (57.4)	
Valproic acid	3 (7.3)	9 (14.8)	
Phenytoin	2 (4.9)	12 (19.7)	
Phenobarbital	1 (2.4)	0 (0)	
Lacosamide	2 (4.9)	3 (4.9)	
The third ASM			< 0.001
Levetiracetam	3 (7.3)	14 (22.9)	
Valproic acid	14 (34.2)	15 (24.6)	
Phenytoin	1 (2.4)	8 (13.1)	
Phenobarbital	3 (7.3)	2 (3.3)	
Lacosamide	13 (31.7)	8 (13.1)	
Perampanel	6 (14.6)	0 (0)	
Lamotrigine	0 (0)	1 (1.64)	
Topiramate	0 (0)	1 (1.64)	
Clobazam	1 (2.4)	0 (0)	
Type of anesthetic agents			0.023
Midazolam alone	33 (80.5)	43 (70.5)	
Midazolam and propofol	5 (12.2)	2 (3.3)	
Midazolam and sodium thiopental	1 (2.4)	2 (3.3)	
Time to seizure control, hours, median (IQR)	77 (50.0-120.0)	72 (40.0-96.0)	0.141
Hospital stays, days, median (IQR)	23 (14.0-50.0)	22 (14.0-47.0)	0.455
mRS before admission			0.344
mRS = 0	8 (19.5)	8 (13.1)	
mRS = 1	5 (12.2)	18 (29.5)	
mRS = 2	7 (17.1)	8 (13.1)	
mRS = 3	11 (26.8)	10 (16.4)	
mRS = 4	6 (14.6)	11 (18.0)	
mRS = 5	4 (9.8)	6 (9.8)	
mRS at discharge			0.294
mRS = 4	3 (7.3)	9 (14.7)	
mRS = 5	14 (34.2)	25 (40.9)	
mRS = 6	24 (58.5)	27 (44.3)	
The different between mRS before admission and at discharge			0.042
0-1	10 (24.4)	12 (19.7)	
2-3	15 (36.6)	22 (36.1)	
4-5	9 (21.9)	25 (40.9)	
6	7 (17.1)	2 (3.28)	
Death	24 (58.5)	27 (44.3)	0.157

ASM=antiseizure medication; CNS=central nervous system; EEG=electroencephalogram; IQR= interquartile range; kg=kilograms; kg/m<sup>2</sup>=kilogram per square meter; mRS=modified rankin score; SD=standard deviation; SE=status epilepticus



Of 102 SRSE patients, PER were prescribed in 41 patients (40.2%) and were not given in 61 patients (59.8%). The usage of PER in SRSE is shown in Table 2. Time from seizure onset to first dose of PER were 45.5 hours (IQR 25.0-65.5). Time from first dose of PER to seizure control were 26 hours (IQR 16.0-65.0). The mean initial dosage of PER was 4.5 mg/day ( $\pm$ SD 2.3). The maximum dose of PER was 10.5 ( $\pm$ SD 5.1). No serious adverse events of PER were reported in our study.

**Table 2** The usage of perampanel in super-refractory status epilepticus

Characteristics	Total n = 41 (%)
Time from seizure onset to first dose perampanel, hours, median (IQR)	45.5 (25.0-65.5)
Time from first dose perampanel to seizure control, hours, median (IQR)	26 (16.0-65.0)
Initial dose of perampanel used, mg/day, mean (SD)	4.5 (2.3)
Maximum dose of perampanel used, mg/day, mean (SD)	10.5 (5.1)
Used of perampanel with in third ASM	6 (14.6)

ASM=antiseizure medication; mg= milligrams; SD=standard deviation

We performed a subgroup analysis of HIE patients. The result was summarized in Table 3. PER was considered as a late option in HIE-associated SRSE treatment and was prescribed if SE control was not achieved after failure of more than 3 ASMs. The majority of them had high mRS, and high CPC at discharge.

**Table 3** Subgroup analysis of HIE patients, comparison of baseline characteristics of patients between perampanel group and non-perampanel group in super-refractory status epilepticus

Clinical characteristics	Perampanel group, n (%)	Non-perampanel group, n (%)	p-value
Total = 22	9 (40.9)	13 (59.1)	
Age, years, mean (SD)	60.4 (15.3)	67.8 (8.2)	0.155
Sex			0.007
Male	2 (22.2)	11 (84.6)	
Female	7 (77.8)	2 (15.4)	
Body weight, kg, mean (SD)	58.1 (23.2)	64.4 (13.1)	0.432
Body mass index, kg/m <sup>2</sup> , mean (SD)	23.5 (9.2)	24.5 (4.5)	0.752
Underlying disease			
Hypertension	6 (66.7)	8 (61.5)	1.000
Diabetes mellitus	3 (33.3)	5 (38.5)	1.000
Dyslipidemia	7 (77.8)	7 (53.9)	0.380
Chronic kidney disease	3 (33.3)	4 (30.8)	1.000
Cerebrovascular disease	2 (22.2)	4 (30.8)	1.000
Cardiovascular disease	6 (66.7)	3 (23.1)	1.000
Axis 1: Classification of SE			
Generalized myoclonic SE	7 (77.8)	13 (100)	0.156
Non-convulsive seizure with coma	4 (44.4)	7 (53.9)	1.000
Axis 3: EEG correlation			
Used of EEG continuous monitoring	9 (100)	11 (84.6)	0.494
EEG findings			
Ictal EEG	5 (55.6)	2 (15.4)	0.074
Interictal EEG	2 (22.2)	7 (53.9)	0.203
No epileptiform discharge	2 (22.2)	3 (23.1)	1.000
Generalized suppression	3 (33.3)	6 (46.2)	0.674

**Table 3** Subgroup analysis of HIE patients, comparison of baseline characteristics of patients between perampanel group and non-perampanel group in super-refractory status epilepticus (cont.)

Clinical characteristics	Perampanel group, n (%)	Non-perampanel group, n (%)	p-value
Time of seizure onset to first ASM, minute, median (IQR)	5 (3.0-10.0)	5 (2.0-10.0)	0.733
The first ASM			1.000
Diazepam	8 (88.9)	11 (84.6)	
Midazolam	0 (0)	1 (7.7)	
Levetiracetam	1 (11.1)	1 (7.7)	
The second ASM			0.230
Levetiracetam	7 (77.8)	7 (53.9)	
Valproic acid	2 (22.2)	2 (15.4)	
Phenytoin	0 (0)	4 (30.8)	
The third ASM			0.130
Levetiracetam	1 (11.1)	4 (30.7)	
Valproic acid	3 (33.3)	6 (46.2)	
Phenytoin	1 (11.1)	1 (7.7)	
Phenobarbital	1 (11.1)	0 (0)	
Perampanel	3 (33.3)	0 (0)	
Type of anesthetic agents			0.591
Midazolam alone	7 (77.8)	9 (69.2)	
Midazolam and propofol	2 (22.2)	1 (7.7)	
Midazolam and sodium thiopental	0 (0)	1 (7.7)	
Time to seizure controlled, hours, median (IQR)	46 (36.0-96.0)	72 (48.0-85.0)	0.763
Hospital stays, day, median (IQR)	23 (7.0-40.0)	22 (15.0-44.0)	0.640
mRS before admission			0.891
mRS = 0	1 (11.1)	1 (7.7)	
mRS = 1	3 (33.3)	6 (46.2)	
mRS = 2	1 (11.1)	1 (7.7)	
mRS = 3	2 (22.2)	2 (15.4)	
mRS = 4	1 (11.1)	1 (7.7)	
mRS = 5	1 (11.1)	0 (0)	
mRS at discharge			0.074
mRS = 5	1 (11.1)	7 (53.85)	
mRS = 6	8 (88.9)	6 (46.2)	
The different between mRS before admission and at discharge			0.690
0-1	1 (11.1)	1 (7.7)	
2-3	3 (33.3)	2 (15.4)	
4-5	4 (44.4)	9 (69.2)	
6	1 (11.1)	1 (7.7)	
Cerebral Performance Category (CPC)			0.187
CPC = 4	4 (44.4)	10 (76.9)	
CPC = 5	5 (55.6)	3 (23.1)	
Death	8 (88.9)	6 (46.2)	0.074

ASM=antiseizure medication; EEG=electroencephalogram; HIE=hypoxic ischemic encephalopathy; IQR= interquartile range; kg=kilograms; kg/m<sup>2</sup>=kilogram per square meter; mRS=modified rankin score; SD=standard deviation

## Discussion

This is a retrospective study for the evaluation efficacy and safety of PER in SRSE. For primary outcome, the efficacy of PER has measured by the comparison of time to seizure controlled with non-PER group. The result shown insufficient evidence to support the usage of PER in SRSE treatment. Limited number of participants, therapy delay in SE, long duration of SE before the administration of PER, as well as relatively low doses of PER, might be responsible for our result. PER could become a new therapeutic option in SE if PER is given during the established SE. For secondary outcome, PER has a satisfactory safety profile in SRSE. No cardiorespiratory or laboratory abnormalities were noted with PER treatment. There are no significantly difference of mortality rate and length of hospital stay between patient group who received and didn't received PER. The reasons of this insignificant result may be from the setting of SRSE that already known of high mortality rate. Comparison with previous PER trials, PER is not widely used in SE, RSE and SRSE in Thailand and frequently administered in an inadequate loading doses and titration, but in previous analysis and systemic review<sup>4, 10-12</sup> shown that PER had a positive benefit in SE cessation.

In subgroup analysis of HIE patients, the efficacy of PER was also no significantly difference. The mortality rate was significant higher in the group of patients received PER as add-on treatment in SRSE. These results may be from the high initial CPC scores, delayed administration and inadequate loading dose of PER. The morbidity seems to be no difference between groups, represented by mRS change from admission and discharge. There was

no previous study efficacy of PER in patients with HIE who developed SRSE before.

The strength of our study includes the usage of the new ILAE 2015 definition and classification of SE, and the current definitions of different stages of SE.<sup>15</sup> This is a retrospective study that reviewed the practice on SE treatment that can point out the faults and improve in the future practice. This study provides early usage of novel ASM such as PER in SE, RSE and SRSE.

The first limitation of our study was less sample size, due to the nature of retrospective cohort study design and this present study was particular to only the small group of populations of SRSE. This may be affected power of the test in statistical analysis and the significantly results. Secondly, there were missing data such as the BW, BMI, timing of ASM administered and EEG findings, because of the data collections were retrospective by charts review.

## Future application

A protocol for the treatment of SRSE focusing on the treatment strategies to control clinical and electroencephalographic epileptic activity is warranted. Strategies to evaluate treatment response and to wean drugs based on clinical results are also needed. PER could become a new therapeutic option in SE if PER is given during established SE. Further prospective studies are needed to establish the appropriate timing, initial dosing, and maintenance dosage of PER in SE.

## Conclusion

This study shows insufficient evidence to support the usage of PER in SRSE treatment. Limited number of participants, therapy delay in SE,

long duration of SE before the administration of PER, as well as relatively low doses of PER, might be responsible for our result. Further prospective studies are needed to establish the appropriate timing, initial dosing, and maintenance dosage of PER in individuals with SRSE. PER has a satisfactory safety profile in SRSE. No cardiorespiratory or laboratory abnormalities were noted with PER treatment.

## Acknowledgement

I greatly appreciate my research mentor, Assistant Professor Apisit Boongird. Finally, I would like to thanks to my family and friends for all their love and support throughout my study.

## References

1. Kantanen AM, Reinikainen M, Parviainen I, et al. Incidence and mortality of super-refractory status epilepticus in adults. *Epilepsy Behav* 2015;49:131-4.
2. Samanta D, Garrity L, Arya R, et al. Refractory and super-refractory status epilepticus. *Indian Pediatr* 2020;57:239-53.
3. Niquet J, Baldwin R, Suchomelova L, et al. Benzodiazepine-refractory status epilepticus: pathophysiology and principles of treatment. *Ann N Y Acad Sci* 2016;1378:166-73.
4. Naylor DE, Liu H, Wasterlain CG. Trafficking of GABA(A) receptors, loss of inhibition, and a mechanism for pharmacoresistance in status epilepticus. *J Neurosci* 2005;25:7724-33.
5. Wasterlain CG, Liu H, Naylor DE, et al. Molecular basis of self-sustaining seizures and pharmacoresistance during status epilepticus: the receptor trafficking hypothesis revisited. *Epilepsia* 2009;50:16-8.
6. Hanada T, Ido K, Kosasa T. et al. Effect of perampanel, a novel AMPA antagonist, on benzodiazepine-resistant status epilepticus in a lithium-pilocarpine rat model. *Pharmacol Res Perspect* 2014;2:e00063.
7. Perez DQ, Espiritu AI, Jamora RDG, et al. Perampanel in achieving status epilepticus cessation: A systemic review. *Epilepsy Behav* 2022;128:108583.
8. Christopher RN, Mullaguri N, Hantus S, et al. Super-refractory status epilepticus treated with high dose perampanel: case series and review of the literature. *Case Rep Crit Care* 2019;3218231.
9. Fang YT, Lee TN, Tu YH, et al. Factors associated with mortality in patients with super-refractory status epilepticus. *Nature* 2022;12:9670.
10. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, et al. A definition and classification of status epilepticus - Report of the ILAE task force on classification of status epilepticus. *Epilepsia* 2015;56:1515-23. doi:10.1111/epi.13121.
11. Rohracher A, Kalss G, Neuray C. Perampanel in patients with refractory and super-refractory status epilepticus in a neurological intensive care unit: A single-center adult of 30 patients. *Epilepsia* 2018;59(S2):234-42.
12. Novy J, Logroscino G, Rossetti AO. Refractory status epilepticus: a prospective observational study. *Epilepsia* 2010;51:251-6.

## Abstract

**Background:** The outcome and risk factors for mortality in status epilepticus (SE) largely varies depending on clinical characteristics, and assessment tools in SE. The aim of this study is to determine risk factors for short-term mortality and outcomes in SE.

**Methods:** From January 2014 to August 2021, we performed a retrospective study in SE patients who were admitted at Ramathibodi hospital. All adults ( $\geq 18$  years) with the diagnosis of SE according to the International League Against Epilepsy (ILAE) definition and classification of SE were included. We excluded SE patients with normal awareness, and posthypoxic SE. Univariate and multivariate logistic regression were used to identify risk factors.

**Results:** A total of 124 patients were included (female/male, 73/51, mean age (SD) of 61.29 (21.52)). Thirty-four patients (27.42%) died within 30 days. The median hospital stay (IQR) was 20 (9, 42) days. By using univariate analysis, elderly, therapy delay  $>60$  minutes, baseline mRS  $\geq 4$ , high mSTESS, EEG status, heart disease, liver disease, and infection were significant risk factors. The history of seizure was preventive factor. Multivariate analysis revealed that the time to treatment (OR [95%CI], 2.85 [1.15, 7.05]), history of seizure (0.24 [0.06, 0.89]), heart disease (3.67 [1.24, 10.87]), and liver disease (31.48 [2.46, 402.65]) were significant factors predicting SE mortality.

**Conclusions:** Therapy delay with time to treatment more than 60 minutes, heart disease, liver disease, and infection were significant risk factors for short-term mortality in SE. The history of seizure was a preventive factor for SE mortality.

**Keywords:** Status epilepticus, Risk factor, Mortality, Seizure

# Clinical Outcomes and Risk Factors for Mortality in Status Epilepticus Patients

Montana Pothong,  
Apisit Boongird

**Montana Pothong, Apisit Boongird**

Division of Neurology, Department of Medicine, Faculty of Medicine,  
Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand

**Corresponding author:  
Montana Pothong**

Division of Neurology, Department of Medicine, Faculty of Medicine,  
Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand  
E-mail: am\_poloye@hotmail.com

## Introduction

Status epilepticus (SE) is a time-sensitive emergency condition which is associated with high short-term mortality. Over the past decades, major advances in SE have been notably observed. There are numerous factors which predict outcome in SE such as age, type of seizure, duration of seizure, pre-existing comorbidities, and de novo seizure.<sup>1</sup>

The definition and classification of SE by the International League Against Epilepsy (ILAE) Task Force<sup>2</sup>, the American Clinical Neurophysiology Society Critical Care electroencephalogram (EEG) Terminology, Salzburg criteria for non-convulsive SE (NCSE), modified Rankin scale and Status Epilepticus Severity Score (mSTESS) have been proposed to guide clinicians in SE management.

Furthermore, there have been clear advances in the understanding of the pathophysiologic mechanisms of SE, which have led to more effective treatment strategies. To best of our knowledge, the application of these SE instruments in Thais have been limited because they are recently developed, not widely used, and required specialized training.

Aforementioned, the usage of these SE instruments have been applied in our research. The aim of this study is to determine the clinical outcomes and risk factors for mortality in SE patients.

## Objective

The primary objective of this study is to identify the risk factors for mortality within 30 days in SE patients. The secondary objective is to identify the relationships between mortality and patient-related clinical factors including SE definition and classification of SE based on the 2015 ILAE criteria,

EEG findings based on the American Clinical Neurophysiology Society Critical Care EEG Terminology, modified Rankin scale and Status Epilepticus Severity Score (mSTESS) in SE patients.

## Materials and Methods

### Study design

This study was a retrospective observational study of patients who was hospitalized due to SE at Ramathibodi hospital between January 2014 and August 2021. The electronic medical records and continuous EEG(CEEG) monitoring database of the SE patients were retrospectively reviewed.

The study was approved by the Committee on Human Rights Related to Research Involving Human Subjects, Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University (Approval Certificate ID: MURA 2022/674). The study was carried out in accordance with the Declaration of Helsinki and the Conference on Harmonization Guidelines for Good Clinical Practice and adhered to the Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement guidelines.

## Participants

### Inclusion criteria

All adults ( $\geq 18$  years) with the diagnosis of SE according to the International League Against Epilepsy (ILAE) definition and classification of SE were included.

### Exclusion criteria

We excluded SE patients with normal awareness, and posthypoxic SE.

## Definition of terms

The definition and classification of SE by the International League Against Epilepsy (ILAE) Task

Force and Salzburg criteria for NCSE were used in this study.<sup>2</sup>

The Modified Rankin Scale (mRS) is a clinician-reported measure of global disability. There are 7 scores ranging from 0 to 7. Symptom-free functional level (mRS score 0), non-significant disability (mRS score 1), slight disability (mRS score 2), moderate disability (mRS score 3), moderately severe disability (mRS score 4), severe disability (mRS score 5), and death (mRS score 6)<sup>4</sup>

Status epilepticus severity score (STESS) is a prognostic score based on four outcome predictors: age (<65 years=0; ≥65 years=2), history of previous seizures (yes=0; no=1), worst seizure type (simple focal, complex focal, absence, and myoclonic seizures=0; generalized convulsive=1; NCSE in coma/subtle SE=2), and extent of impairment of consciousness (alert or somnolent/confused=0; stuporous or comatose=1)<sup>3</sup>

The Modified Rankin Scale (mRS) plus Status epilepticus severity score (STESS) is defined as mSTESS in this study.

The short-term mortality rate is defined as the death within 30 days after hospitalization with SE.

## Statistical analysis

### Sample size

No sample size was calculated. All patients who met eligibility criteria were included in analysis. A good general rule of thumb for factor analysis<sup>5</sup>, 300 cases or the more lenient 50 participants per factor, was expected.

### Statistical Analysis

Statistical analyses were performed using STATA Statistics for Windows, Version 14.0 (Stata Corp LLC, Texas, USA). For continuous variables,

mean with standard deviation (SD) or median with interquartile range (IQR) were used for data presentation as appropriate. Frequencies with percentages were used to describe for categorical data.

Two-sample t test or two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test were used to determine the differences of continuous parameters among the alive and death patients. For categorical data, Chi-square or Fisher exact test was used to test the differences among groups. Univariate and multivariate logistic regression (backward stepwise method) were used to identify the mortality risk factors. All variables with a  $p$ -value  $\leq 0.10$  in the univariate analysis were included in multivariate analyses with backward stepwise elimination in order to identify the significant factors related to the deaths. Odds ratios, with corresponding 95% CI, were calculated to represent the magnitude of association between death and risk factors. The analysis was performed using STATA version 14.0 and  $p$ -value of  $<0.005$  was considered statistically significant.

## Results

### Patients' demographics and characteristics

A total of 124 SE patients (73 (58.87%) females and 51 (41.13%) male) met the criteria and were reviewed. Of 124, 104 patients (83.87%) were admitted in ICU. There were 31 patients (25%) who underwent for tracheostomy insertion. Thirty-four patients died within 30 days (27.41%, 95%CI 19.79% to 36.15%). Median mRS at baseline and discharge (IQR) was 2 (0-5) and 5 (3, 5.5), respectively. Median time to treatment (IQR) was 30 minutes. Median length of stays (IQR) were 20 days (42 days).

Approximately one third of SE patients (30%) had therapy delay more than 60 minutes. Half of the patients were stuporous or comatose patients (69/124, 55.65%). Mean STESS and mSTESS scores (SD) were 3.27 (1.43) and 5.54 (2.80), respectively. Approximately one third of the patients had remote symptomatic seizure. The highest etiology of seizure was stroke (32%). Hypertension was the highest pre-existing comorbidities of the patients (54.84%), followed by dyslipidemia(37.9%), diabetes(32.26%), respectively. Generalized convulsive SE was the highest SE semiology (61.29%), followed by focal onset evolving into bilateral convulsive SE, NCSE with coma and NCSE without coma, respectively. (Table 1)

#### Factor related to death in 30 days

Univariate analysis showed that higher age at admission (OR [95%CI], 1.02 [1.00, 1.04]), time to treatment > 60 minutes (3.28 (1.42, 7.56), baseline mRS  $\geq 4$  (2.41 [1.07, 5.38]), mSTESS score (1.18 [1.01, 1.36]), EEG status (3.88 [1.31, 11.50]), heart disease (3.75 [1.36, 10.28]), liver disease (11.86 [1.27, 110.36]), and hospital acquired infection (3.17 [1.33, 7.55]) were significantly associated with high risk of mortality. Generalized convulsive SE (0.37 [0.16, 0.84]), and history of seizure (0.34 [0.14,

0.84]) were not associated with high risk of mortality. There was no association with sex, consciousness, STESS score, acute/remote etiologies, diabetes, hypertension, dyslipidemia, and dementia. (Table 2).

Backward stepwise logistic regression begun with full model included the variables with  $p$ -value < 0.10 from univariate analysis, i.e., age at admission, baseline mRS  $\geq 4$ , time to treatment >60 minutes, stuporous or comatose, generalized convulsive SE, history of seizure, mSTESS score, diabetes, heart disease, ESRD, liver disease, malignancy, and infection. But, EEG status was not included due to unavailability of CEEG data in approximately half of SE patients. At the full model, there were 2 factors significantly associated with the death, i.e., time to treatment (OR [95% CI], 2.82 [1.01, 7.8],  $p= 0.046$ ), and history of seizure (0.20 [0.049, 0.88],  $p= 0.033$ ). The best model which includes only important variables from backward stepwise logistic regression with removing variable with  $p$ -value  $\geq 0.05$ , revealed that time to treatment > 60 minutes (OR [95%CI], 2.85 [1.15-7.05],  $p= 0.016$ ), history of seizure (0.24 [0.06, 0.89],  $p= 0.034$ ), heart disease (3.67 [1.24, 10.87],  $p= 0.019$ ), and liver disease (31.48 [2.46, 402.65],  $p= 0.019$ ) were the important factors predicting SE mortality.

**Table 1** Baseline characteristic and demographic data

	All	Alive N= 90	Dead N= 34	<i>p</i>
Male, n (%)				
Female	73 (58.87)	53 (58.89)	20 (58.82)	0.995a
Male	51 (41.13)	37 (41.11)	14 (41.18)	
mRS at baseline, median (IQR)	2 (0, 5)	2 (0, 5)	4 (0, 5)	0.118 <sup>d</sup>
mRS at baseline				
< 4	74 (59.68)	59 (65.56)	15 (44.12)	0.030 <sup>*c</sup>
$\geq 4$	50 (40.32)	31 (34.44)	19 (55.88)	
mRS at discharge, median (IQR)	5 (3, 5.5)	5 (1, 5)	6 (6, 6)	N/A



Table 1 Baseline characteristic and demographic data (cont.)

	All	Alive N= 90	Dead N= 34	<i>p</i>
Axis I: Semiology				
Generalized convulsive SE	76 (61.29)	61 (67.78)	15 (44.12)	0.016 <sup>aa</sup>
Focal onset evolving into bilateral convulsive SE	29 (23.39)	18 (20.00)	11 (32.35)	0.147 <sup>a</sup>
Non convulsive SE with coma	10 (8.06)	5 (5.56)	5 (5.56)	0.135 <sup>b</sup>
Non convulsive SE without coma	9 (7.26)	6 (6.67)	3 (8.82)	0.705 <sup>b</sup>
Axis II: Etiology, n (%)				
Acute	82 (66.13)	58 (64.44)	24 (70.59)	0.519 <sup>a</sup>
Remote	42 (33.87)	32 (35.56)	10 (29.41)	
Stroke	32 (25.81)	22 (24.44)	10 (29.4)	0.573 <sup>a</sup>
Autoimmune encephalitis	7 (5.65)	6 (6.67)	1 (2.94)	0.672 <sup>b</sup>
CNS infection	11 (8.87)	8 (8.89)	3 (8.82)	1.000 <sup>b</sup>
Drug intoxication or withdrawal	2 (1.61)	0	2 (2.22)	1.000 <sup>b</sup>
Traumatic brain injury	14 (11.29)	10 (11.11)	4 (11.76)	1.000 <sup>b</sup>
Poor compliance of antiepileptic drug	9 (7.26)	7 (7.78)	2 (5.88)	1.000 <sup>b</sup>
Brain tumor	9 (7.26)	5 (5.56)	4 (11.76)	0.256 <sup>b</sup>
Remote structural brain lesion	13 (10.48)	12 (13.33)	1 (2.94)	0.111 <sup>b</sup>
Axis III: EEG correlates (n=68)				
No epileptiform discharge	30 (44.12)	23 (52.27)	7 (29.17)	0.067 <sup>a</sup>
EEG status	21 (30.88)	9 (20.45)	12 (50.00)	0.012 <sup>aa</sup>
Ictal-interictal continuum (IIC)	17 (25.00)	12 (27.27)	5 (20.83)	0.558 <sup>a</sup>
Axis IV: Age at admission (year), mean (SD), (min, max)				
	61.29 (21.52) 17, 95	58.51 (22.52) 17, 95	68.67 (16.75) 33, 91	0.007 <sup>c</sup>
Stuporous or comatose				
Yes	55 (44.35)	44 (48.89)	11 (32.35)	0.098 <sup>a</sup>
No	69 (55.65)	46 (51.11)	23 (67.65)	
History of seizure	39 (31.45)	33 (36.67)	6 (17.65)	0.042 <sup>*</sup>
STESS score	3.27 (1.43)	3.18 (1.42)	3.5 (1.46)	0.291
mSTESS score	5.54 (2.80)	5.2 (2.75)	6.47 (2.78)	0.026 <sup>ca</sup>
Medical history				
Hypertension	68 (54.84)	46 (51.11)	22 (64.71)	0.175 <sup>a</sup>
Diabetes	40 (32.26)	25 (27.78)	15 (44.12)	0.082 <sup>a</sup>
Dyslipidemia	47 (37.90)	31 (34.44)	16 (47.06)	0.196 <sup>a</sup>
Stroke	36 (29.03)	24 (26.67)	12 (26.67)	0.345 <sup>a</sup>
Heart disease	19 (15.32)	9 (10.00)	10 (29.41)	0.007 <sup>aa</sup>
Dementia	13 (10.48)	10 (11.11)	3 (8.82)	1.000 <sup>b</sup>
ESRD	26 (20.97)	15 (16.67)	11 (32.35)	0.056 <sup>a</sup>
Liver disease	5 (4.03)	1 (1.11)	4 (11.76)	0.020 <sup>ba</sup>
Malignancy	24 (19.35)	14 (15.56)	10 (29.41)	0.081 <sup>a</sup>
Infection				
No	57 (45.97)	48 (53.33)	9 (26.47)	0.007 <sup>aa</sup>
Yes	67 (54.03)	42 (46.67)	25 (73.53)	
Time to treatment (mins), median (IQR)(n=98)	30 (5, 120)	30 (5, 90)	90 (7.5, 420)	0.074 <sup>d</sup>
Time to treatment				
≤ 60 mins	66 (53.23)	55 (61.11)	11 (32.35)	0.004 <sup>a</sup>
> 60 mins	58 (46.77)	35 (38.89)	23 (67.65)	
Tracheostomy insertion	31 (25.00)	26 (28.89)	5 (14.71)	0.104 <sup>a</sup>
ICU admission	104 (83.87)	72 (75.5)	32 (28.5)	0.057 <sup>a</sup>
Length of stay (days), median (IQR)	20 (9, 42)	19 (9, 42)	21 (10, 33)	0.958 <sup>d</sup>

MRS, Modified Rankin Scale for Neurologic Disability, NCSE, Non-convulsive status epilepticus

\*Significant ( $p < 0.05$ ), <sup>a</sup> Chi-square, <sup>b</sup> Fisher's exact, <sup>c</sup> Two-sample t test, <sup>d</sup> Two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test

Table 2 Factors associated with death in 30 days (logistic regression)

		N	Death N (%)	Univariate		Multivariate <sup>b</sup>	
				Logistic regression		logistic regression (n=98)	
				OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P
Age at admission (mean (SD),		124	34 (27.41)	1.02 (1.00, 1.04)	0.022*		0.374
Male, n (%)	Female	73	20 (27.40)	Ref	0.995		
	Male	51	14 (27.45)	1.00 (0.44, 2.23)			
mRS at baseline, n (%)	< 4	74	15 (20.27)	Ref	0.032*		0.134
	≥ 4	50	19 (38.00)	2.41 (1.07, 5.38)			
Time to treatment	≤ 60 mins	66	11 (16.67)	Ref	0.005*	Ref	0.023*
	> 60 mins	58	23 (39.66)	3.28 (1.42, 7.56)		2.85 (1.15, 7.05)	
Stuporous or comatose	No	55	11 (20.00)	Ref	0.101		0.327
	Yes	69	23 (67.65)	2.00 (0.87, 4.58)			
<b>Semiology</b>					0.018*		0.955
Generalized-convulsive	No	48	19 (39.58)	Ref			
	Yes	76	15 (19.74)	0.37 (0.16, 0.84)			
History of seizure	No	85	28 (32.94)	Ref	0.047*	Ref	0.034*
	Yes	39	6 (15.38)	0.37 (0.13, 0.98)		0.24 (0.06, 0.89)	
STESS score		124	34 (27.41)	1.16 (0.88, 1.54)	0.281		
mSTESS score		124	34 (27.41)	1.18 (1.01, 1.36)	0.027*		0.637
EEG status	No	47	12 (25.53)	Ref	0.014* <sup>a</sup>		
	Yes	21	12 (57.14)	3.88 (1.31, 11.50)			
<b>Etiology</b>							
Etiology	Acute	82	24 (29.27)	Ref	0.520		
	Remote	42	10 (23.81)	0.75 (0.32, 1.77)			
Stroke	No	92	24 (26.09)	Ref	0.573		
	Yes	32	10 (31.25)	1.28 (0.53, 3.10)			
Autoimmune encephalitis	No	117	33 (28.21)	Ref	0.435		
	Yes	7	1 (14.29)	0.42 (0.04, 3.66)			
CNS infection	No	113	31 (27.43)	Ref	0.991		
	Yes	11	3 (27.27)	0.99 (0.24, 3.98)			
Traumatic brain injury	No	110	30 (27.27)	Ref	0.918		
	Yes	14	4 (28.57)	1.06 (0.31, 3.66)			
Poor compliance antiepileptic drug	No	115	32 (27.83)	Ref	0.718		
	Yes	9	2 (22.22)	0.74 (0.14, 3.75)			
Brain tumor	No	115	30 (26.09)	Ref	0.245		
	Yes	9	4 (44.44)	2.26 (0.57, 9.00)			
Remote structural brain lesion	No	111	33 (29.73)	Ref	0.126		
	Yes	13	1 (7.69)	0.19 (0.02, 1.57)			

Table 2 Factors associated with death in 30 days (logistic regression) (cont.)

		N	Death N (%)	Univariate		Multivariate <sup>b</sup>	
				Logistic regression		logistic regression (n=98)	
				OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P
<b>Medical history</b>							
Hypertension	No	44	12 (21.43)	Ref	0.177		
	Yes	46	22 (32.35)	1.75 (0.77, 3.96)			
Diabetes	No	84	19 (22.62)	Ref	0.085		0.557
	Yes	40	15 (37.50)	2.05 (0.90, 4.65)			
Dyslipidemia	No	77	18 (23.38)	Ref	0.199		
	Yes	47	16 (34.04)	1.69 (0.75, 3.77)			
stroke	No	88	22 (25.00)	Ref	0.347		
	Yes	36	12 (33.33)	1.5 (0.64, 3.48)			
Heart disease	No	105	24 (22.86)	Ref	0.010*	Ref	0.019*
	Yes	19	10 (52.63)	3.75 (1.36, 10.28)		3.67 (1.24, 10.87)	
Dementia	No	111	31 (27.93)	Ref	0.711		
	Yes	13	3 (23.08)	0.77 (0.19, 3.00)			
ESRD	No	98	23 (23.47)	Ref	0.060		0.409
	Yes	26	11 (42.31)	2.39 (0.96, 5.92)			
Liver disease	No	119	30 (25.21)	Ref	0.030*	Ref	0.008*
	Yes	5	4 (80.00)	11.86 (1.27, 110.36)		31.48 (2.46, 402.65)	
Malignancy	No	100	24 (24.00)	Ref	0.086		0.056
	Yes	24	10 (41.67)	2.26 (0.89, 5.74)			
Infection	No	57	9 (15.79)	Ref	0.009*		0.101
	Yes	67	25 (37.31)	3.17 (1.33, 7.55)			
Tracheostomy insertion	No	93	29 (31.18)	Ref	0.111		
	Yes	31	5 (16.13)	0.42 (0.14, 1.21)			

Variable with p-value < 0.10 were selected into multivariate logistic regression model with backward stepwise elimination.

a. Not included in multivariate analysis due to no EEG results in approximately half of SE patients.

## Discussion

In our study, the SE mortality rate was 27.41% (95% CI, 19.79%-36.15%) which was slightly higher than the previous studies. A meta-analysis showed that pooled case fatality rate was 14.9% (95% CI: 11.7-18.7).<sup>6</sup> A large epidemiology of SE in Richmond, Virginia, U.S.A. reported the overall mortality was 22%.<sup>7</sup> A retrospective cohort study of Huang TH, et.al. in 59 patients, the SE patients classified as non-survivors was 6 patients (10.16%).<sup>8</sup> The overall SE mortality rate in our setting seem to

be higher than other studies<sup>6-8</sup>. The reason is possibly explained by a difference in clinical characteristics of SE patients. Age is a well-known risk factor for mortality of SE. We found that the mortality rate in the elderly patients (n=63) was 28.57% (95% CI, 17.89-41.34) which was comparable to the mortality rate of elderly in a meta-analysis of SE (24.9%, 95% CI: 15.5-37.5%).<sup>6</sup>

By using univariate analysis, our study showed that higher age at admission, time to treatment > 60 minutes, baseline mRS  $\geq$  4, mSTESS score, EEG status, heart disease, liver disease, and

infection were risk factors for SE mortality. Generalized convulsive seizure, and history of seizure were significantly associated low risk of mortality. Multivariate analysis showed that 3 variables, i.e., time to treatment > 60 minutes, heart disease, and liver disease were significant associated with SE mortality. The history of seizure was the significant protective factor.

A retrospective cohort study of Huang TH, et.al. in 59 patients, revealed that effects of the variables of age, sex, underlying disease(s), and type(s) of antiepileptic drug (AED) use showed no significant difference between the survivor and non-survivor groups.<sup>8</sup> In term of sex, our result was similar to this previous study.

For STESS scale, the study of Huang TH, et.al. also reported that the STESS scale showed no significant differences ( $p = 0.117$ ) between the survivors and the non-survivors. From Huang TH, et.al, reported that mSTESS with a cutoff point of  $\geq 4$  was not significant variable to predict mortality (sensitivity = 50%, specificity = 56.6%,  $p=0.543$ ).<sup>8</sup> Study of González-Cuevas M, et al comparing the accuracy of STESS and mSTESS reported that mSTESS > 4 established an overall accuracy of 81.8% for predicting mortality, which was considerably higher than the overall accuracy of STESS  $\geq 3$  (59.6%).<sup>9</sup> In our study, STESS was not the predictive factor of mortality while mSTESS was a significant factor in univariate analysis. We further explored the best cut-off point of mSTESS from our data. The best cut-off point was 7. We used 7 as the cut-off point for mSTESS, and found that mSTESS still had not been the factor for prediction of SE-related mortality in multivariate analysis.

From this present study, multivariate analysis the history of seizure was significantly associated low risk of mortality. In other words, the patients with the first episode of SE had higher mortality 15.38 [5.86-30.52] than those who previously had seizures in the past 32.94 [23.12, 43.98]. A previous study of DeLorenzo R.J., et.al reported that the mortality rate in adults presenting with a first episode of generalized convulsive status epilepticus (GCSE) was as high as 16 to 20%. Therapy delay in SE was the significant risk factor for SE mortality in this study. Our result was consistent from the previous study.<sup>10</sup>

## Limitations

The limitations of this study include its retrospective design, the relatively small sample size, and a single site cohort study. Thus, our results may not be readily generalized to populations. Continuous electroencephalography monitoring was not able to perform in all participants due to unavailability of EEG machine and patient's medical conditions.

## Future application

Achieving seizure control within the first hour after SE onset is a significant determinant of outcome. Importantly, our study provides relevant information on quality improvement in SE management, and risk factors for in-hospital mortality of SE in Thais. Our data provides useful information for creating effective treatment strategies in SE. All SE patients should be admitted in the intensive care unit to minimize the SE-related complications and mortality.

## Conclusion

Therapy delay with time to treatment more than 60 minutes, heart disease, liver disease, and infection were significant risk factors for short-term mortality in SE. The history of seizure was a preventive factor for SE mortality.

## Acknowledgement

We would like to thank Assistant Professor, Apisit Boongird. for his advice and concern of the study and analysis.

## Author disclosure statement

No competing financial interests exist.

## References

- DeLorenzo RJ, Towne AR, Pellock JM, Ko D. Status epilepticus in children, adults, and the elderly. *Epilepsia* 1992;33:15-25.
- Leitinger M, Trinkka E, Zimmermann G, Beniczky S. Salzburg criteria for nonconvulsive status epilepticus: Details matter. *Epilepsia* 2019;60:2334.
- Rossetti AO, Logroscino G, Milligan TA, Michaelides C, Ruffieux C, Bromfield EB. 4. Status Epilepticus Severity Score (STESS). *J Neurol* 2008;255:1561-6.
- Saver JL, Chaisinanunkul N, Campbell BCV, Grotta JC, Hill MD, Khatri P, et al. Standardized nomenclature for modified Rankin Scale global disability outcomes: Consensus recommendations from stroke therapy Academic Industry Roundtable XI. *Stroke* 2021;52:3054-62.
- Voorhis C, Morgan B. Understanding power and rules of thumb for determining sample size. *Tutorials in Quantitative Methods for Psychology* 2007;3.
- Lv RJ, Wang Q, Cui T, Zhu F, Shao XQ. Status epilepticus-related etiology, incidence and mortality: A meta-analysis. *Epilepsy Res* 2017;136:12-7.
- DeLorenzo RJ, Pellock JM, Towne AR, Boggs JG. Epidemiology of status epilepticus. *J Clin Neurophysiol* 1995;12:316-25.
- Huang TH, Lai MC, Chen YS, Huang CW. Status epilepticus mortality risk factors and a correlation survey with the newly modified STESS. *Healthcare (Basel)* 2021;9(11).
- González-Cuevas M, Santamarina E, Toledo M, Quintana M, Sala J, Sueiras M, et al. A new clinical score for the prognosis of status epilepticus in adults. *Eur J Neurol* 2016;23:1534-40.
- Gaínza-Lein M, Fernández IS, Ulate-Campos A, Loddenkemper T, Ostendorf AP. Timing in the treatment of status epilepticus: From basics to the clinic. *Seizure* 2019;68:22-30.

## Abstract

**Background:** Insomnia is described as an unsatisfactory level of sleep that is commonly found in clinical practice. There are serious impacts on health. Approximately 43% of the Thai population has insomnia. The Athens Insomnia Scale-Thai (AIS-Thai) is a useful questionnaire to assess for insomnia.

**Objectives:** This study aimed to use the developed AIS-Thai for screening and diagnosing patients at an outpatient neurological department for pathological insomnia.

**Materials and Methods:** The participants who met all DSM-5 criteria of insomnia disorder and the participants without insomnia were enrolled in a cross-sectional questionnaire-based study. The participants in both groups completed the AIS-Thai. The ROC curve was conducted to identify the cut-off score of the AIS-Thai for identifying pathological insomnia.

**Results:** A total of 60 participant, who met all DSM-5 criterions of insomnia disorder, were included, 50 with insomnia and 10 without insomnia. The cut-off score for insomnia was calculated at 6 points (sensitivity of 75%, specificity of 100%), equal to the original AIS. Our study also found that ischemic stroke patients had higher sleep disturbances than non-stroke patients.

**Conclusion:** This study demonstrates that the AIS-Thai would be useful for detecting pathological insomnia in outpatient department settings, with a cut-off score of 6 points.

**Keywords:** Athens Insomnia Scale, Insomnia, Thai version, Utilization

# Utilization of the Athens Insomnia Scale-Thai Version (AIS-Thai) among Thai People

Noulpajong Leewongcharoen,  
Pasiri Sithinamsuwan

**Noulpajong Leewongcharoen, Col.Pasiri Sithinamsuwan**  
Division of Neurology, Department of Medicine,  
Phramongkutklo Hospital, Bangkok, Thailand

**Corresponding author:**  
**Noulpajong Leewongcharoen**  
Division of Neurology, Department of Medicine,  
Phramongkutklo Hospital, Bangkok, Thailand  
Email: Noulpajong@gmail.com

## Introduction

Insomnia is described as an unsatisfactory level of sleep, such as difficulty falling asleep, difficulty maintaining sleep or early-morning awakening and unable to return to sleep, and these sleep issues are related to daily functioning.<sup>1</sup> In general population, the prevalence of insomnia ranges from 20% to 40%. The prevalence of sleeping disorders was 34% to 56% in Europe, while the prevalence in Asia was slightly lower, at 23% in Japan. In Europe, difficulty maintaining asleep was the most frequent issue, whereas difficulties inducing sleep were more prevalent in Japan.<sup>2</sup>

Previous research on insomnia in an elderly Thai population, a random of persons over 60 years of age, found that the prevalence of insomnia was 43.6%.<sup>3</sup> Snoring, excessive daytime somnolence, and waking up during the night were all common sleep issues in Thai people. Some individuals struggled with depression and impaired attention.<sup>4,5</sup>

Sleep disorders have a serious impact on health. Increased sympathetic nervous system activity and decreased parasympathetic nervous system activity are the physiological alterations associated with insomnia. Chronic physiologic alterations cause hypertension, cardiovascular problems, weakened immune systems, and psychological illnesses.<sup>6-8</sup>

There are several self-rating instruments available to assess subjective insomnia. The Insomnia Severity Index (ISI)<sup>9</sup>, the Athens Insomnia Scale (AIS)<sup>10</sup>, and the Pittsburgh Sleep Quality Scale Index (PSQI)<sup>11</sup> are three commonly used measures. It was determined through a meta-analysis that all three of these screening instruments for insomnia had high diagnostic accuracy and were useful for

diagnosing insomnia (sensitivity and specificity of each instrument were, respectively, ISI: 88% and 85%, AIS: 91% and 87%, PSQI: 94% and 76%).<sup>12</sup>

The ISI is a seven-question self-report scale that contains psychological components, is frequently used in clinical studies, and classifies severity as absence of insomnia, mild, moderate, or severe insomnia.<sup>9</sup> The PSQI has a total of 19 self-reported questions. It can be used in clinical practice and research activities to distinguishing good and poor sleepers.<sup>11</sup> The AIS, which includes eight self-rated questions based on ICD-10 criteria and includes physiological components, is highly useful in both clinical and research settings.<sup>10</sup> Thus, the AIS is effective for diagnosing insomnia, capable of assessing the severity of insomnia<sup>13</sup>, and applicable in both clinical and academic settings.

The original AIS version's cut-off score for diagnosing insomnia is 6 points.<sup>10</sup> The AIS had a well-developed Thai translation (AIS-Thai) by Chalardsakul P, et al., unpublished data in 2021. The AIS-Thai questionnaire shows high reliability for both intra- and inter-rater analysis. From that pilot study, pathological insomnia in the AIS-Thai provides a cut-off score of 7, with a sensitivity of 78% and a specificity of 100%.<sup>14</sup> This study aimed to utilize the previously developed AIS-Thai for screening patients at our outpatient neurological department to reidentify the cut-off level for pathological insomnia.

## Material and Methods

### 1. Participants

Participants were the patients who visited the outpatient Neurological Department of Phramongkutklao Hospital. All participants were informed and consented. The participants were

questioned about symptoms of insomnia, according to the DSM-5 criteria for insomnia disorder.<sup>1</sup> The participants had to satisfy all criterions of DSM-5 insomnia disorder. A total of 60 participants were included: 50 with symptoms of insomnia and 10 without any symptoms of insomnia. This questionnaire survey was conducted from August 2022 to December 2022.

## 2. Measures

Insomnia symptoms over the past month were measured using the Thai version of the AIS<sup>14</sup>, a validated eight-item self-report rating questionnaire. A sum score is calculated with a range of 0-24 points, with higher scores indicating worse insomnia symptoms. A cut-off scores to distinguishing healthy participants from those who having insomnia was 7 points.

## 3. Ethical consideration and statistical analysis

A cross-sectional questionnaire-based study was conducted after receiving approval from the Institutional Review Board Royal Thai Army Medical Department (R025q/63). Informed consent was obtained from each participants prior to participation, all of individuals who response to questionnaire were remained anonymous.

Demographic characteristics were described as mean with standard deviation (SD), number, and percent. We also described a plotted receiver-operator curve (ROC) with a mean (95% confidence interval (95% CI)) area under the curve (AUC) to determine an AIS-Thai cut-off score for screening and diagnosing pathological insomnia. Additionally, we compared the stroke and non-stroke with insomnia.

The statistical analyses were computed using SPSS version 27.0 for Windows. The *p*-value of less than 0.05 indicated statistical significance.

## Results

A total of 60 volunteers were participated. Mean age was 61.8 years old (SD 14.6). Male was 27 cases (45%). Three commonest co-morbidities were dyslipidemia (68.3%), hypertension (50%) and stroke (45%). Compared between the insomnia group and non-insomnia group, it was found that stroke was more common [26 cases (52%) versus 1 case (10%), *p*-value 0.015]. The demographic characteristics were summarized in Table 1.

Table 1 Demographic characteristics

Patients characteristics	Total (n = 60)	Insomnia (n = 50)	Non-insomnia (n = 10)	<i>p</i> -value
Age (year): mean ± SD	61.8 ± 14.6	63.4 ± 13.0	53.8 ± 19.5	0.197
Gender M : F (n)	27 : 33	22 : 28	5 : 5	0.728
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	23.3 ± 5.8	23.3 ± 6.0	23.0 ± 5.1	0.302
Employed (n, %)	53 (88.3 %)	45 (90%)	8 (80%)	0.369
DM (n, %)	13 (21.7%)	11 (22%)	2 (20%)	0.629
HT (n, %)	30 (50%)	25 (50%)	5 (50%)	1.000
DLP (n, %)	41 (68.3%)	33 (66%)	8 (80%)	0.385
Stroke (n, %)	27 (45%)	26 (52%)	1 (10%)	0.015*
Smoking (n, %)	8 (13.3%)	8 (16%)	0	0.210
Alcohol (n, %)	11 (18.3%)	8 (16%)	3 (30%)	0.262

\*Statistical significance by Fisher's exact test

M; male, F; female, BMI; body mass index, DM; diabetes mellitus, HT; hypertension, DLP; dyslipidemia



**Table 2** The median (minimum-maximum) score of the AIS-Thai for each item

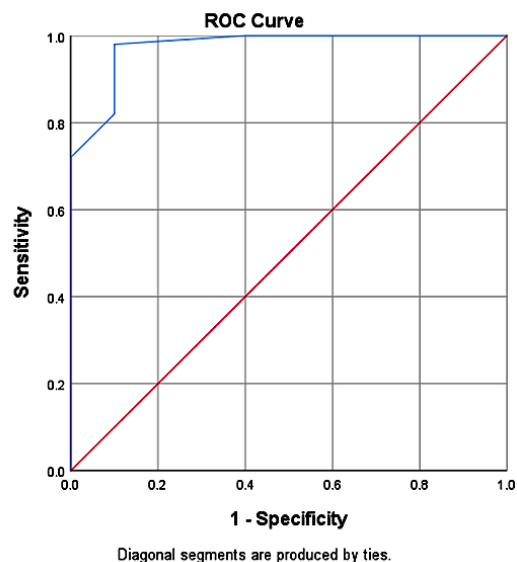
Items	Total (n = 60)	Insomnia (n = 50)	Non-insomnia (n = 10)	p-value
1: Sleep induction	1 (0-3)	2 (0-3)	0 (0-0)	<0.001*
2: Awakenings during the night	1 (0-3)	1 (0-3)	0 (0-1)	<0.001*
3: Awakenings earlier than desired	1 (0-3)	1 (0-3)	0 (0-2)	<0.001*
4: Total sleep duration	1 (0-3)	1 (0-3)	0 (0-1)	<0.001*
5: Overall quality of sleep	1 (0-3)	1 (0-3)	0 (0-0)	<0.001*
6: Sense of well-being during the day	1 (0-3)	1 (0-3)	0 (0-1)	0.001*
7: Functioning (physical and mental) during the day	1 (0-3)	1 (0-3)	0 (0-1)	<0.001*
8: Sleepiness during the day	1 (0-3)	1 (0-3)	0 (0-2)	0.361
Total score	8 (0-23)	10 (2-23)	1 (0-6)	<0.001*

\*Statistical significance by Wilcoxon Signed Rank test

According to Table 2, participants with insomnia had higher median scores for each item and the overall AIS-Thai score than participants without insomnia, which were 10 and 8, respectively. Patients with insomnia tended to have problems with sleep induction.

The ROC curve was conducted to identify the cut-off score of the AIS-Thai for screening and diagnosing of pathological insomnia. The cut-off score for insomnia was calculated at 6 points, with a sensitivity of 75% and specificity of 100%, the AUC was 0.974 (95% CI 0.928-1.000), with a *p*-value of < 0.001 and a standard error of 0.024, Figure 1.

Insomnia participants had history of previous ischemic stroke 52% (26/50), while normal healthy participants had stroke 10% (1/10), with *p*-value of 0.015. We compared each item of the AIS-Thai between stroke and non-stroke patients, as shown in Table 3. It was recognized that individuals with stroke tended to have more severe score than non-stroke: median score 10 versus 8, respectively. For the item "awakening at nighttime", the score was slightly different, but it reached a statistically significant worse score in the stroke group than the non-stroke group, a *p*-value of 0.019, Table 3.



**Figure 1** The ROC for the cut-off score of the AIS-Thai for screening insomnia

**Table 3** The comparison of each item between stroke and non-stroke patients

Items	Stroke (n = 27)	Non-stroke (n = 33)	p-value
	Median (min-max)	Median (min-max)	
1: Sleep induction	2 (0-3)	1 (0-3)	0.091
2: Awakenings during the night	1 (0-3)	1 (0-3)	0.019*
	Mean score 1.52	Mean score 1.00	
3: Awakenings earlier than desired	1 (0-3)	1 (0-3)	0.893
4: Total sleep duration	1 (0-3)	1 (0-3)	0.050
5: Overall quality of sleep	1 (0-3)	1 (0-3)	0.338
6: Sense of well-being during the day	1 (0-3)	1 (0-3)	0.625
7: Functioning (physical and mental) during the day	1 (0-3)	1 (0-3)	0.704
8: Sleepiness during the day	1 (0-3)	1 (0-3)	0.448
Total scores	10 (0-23)	8 (0-19)	0.202

\*Statistical significance by Wilcoxon Signed Rank test

## Discussion

In this study, we aimed to use the developed AIS-Thai for screening and diagnosing pathological insomnia in patients who had symptoms of insomnia that met all the DSM-5 criteria for insomnia disorder. Our study demonstrated the cut-off score at 6 points on the AIS-Thai with a high sensitivity of 75%, and specificity of 100% for diagnosing pathological insomnia. The cut-off score was equal to the original AIS (6 points).<sup>10</sup> The AIS-Thai seems to be a practically instrument for using in Thai population.

Additionally, our study found that ischemic stroke patients had higher sleep disturbances than non-stroke patients. Ischemic stroke patients had problems with awakenings during the night.

Approximately 50% of patients have insomnia during first few months after developed stroke.<sup>15,16</sup> The causes of insomnia in stroke patients are environmental factors, comorbidities, and direct brain injury. Sleep problems and insomnia were caused by the lesions at the pontomesencephalic and thalamic regions. Additionally, REM or non-REM were affected by supratentorial, left or right

hemisphere, or paramedian stroke.<sup>16</sup>

Insomnia might increase the risk of stroke, although the mechanisms are still unclear. Neuroinflammation might be the causes.<sup>16</sup> Approximately 54% of insomnia patients have an increased risk of stroke.<sup>15,16</sup> Thus, stroke-related brain damage induces insomnia, and vice versa, insomnia might increase the risk of stroke.

This study had some limitations. First, the study had a small number of participants. Second, there were no recorded medications previously used to treat insomnia, in contrast to the PSQI questionnaire. Third, because the AIS-Thai was not utilized to determine the severity of insomnia, we still lack data on the cut-off score for severity.

Future studies, using the AIS-Thai to determine the prevalence of insomnia in particular populations, such as stroke patients, would be useful. Using the AIS-Thai to assess and follow up on the treatment effects of insomnia might also be beneficial. Additionally, developing the cut-off score for determining the severity of insomnia may aid the physicians in diagnosing and treating the patients with insomnia.

## Conclusion

This study demonstrates that the AIS-Thai would be useful for detecting pathological insomnia in outpatient department settings, with a cut-off score of 6 points.

## Acknowledgements

The author would like to thank all the volunteers for their time to participate in this study.

## References

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM5). Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
2. Léger D, Poursain B, Neubauer D, Uchiyama M. An international survey of sleeping problems in the general population. *Current Medical Research and Opinion* 2007;24:307-17.
3. Chakrit S, Vandee B, Umaporn U. An epidemiological study on insomnia in an elderly Thai population. *J Med Assoc Thai* 2003;86:316-24.
4. Samart N, Suchat, H. Prevalence of sleep disorders in Thai population from Thai Epidemiology Stroke (TES) study. *J Thai Stroke Soc* 2018;17:15-20.
5. Manchumad M, Panita L, Pisaln M, Sirirat A. Prevalence of insomnia and related impact: An analysis form a university community. *The International Journal of Psychiatry in Medicine*, 2016;51:544-53.
6. Bonnet MH, Arand DL. Consequences of insomnia. *Sleep Medicine Clinics* 2006;1:351-8.
7. Taylor DJ, Lichstein KL, Durrence HH. Insomnia as a health risk factor. *Behav Sleep Med* 2003;1:227-47.
8. Bhaskar S, Hemavathy D, Prasad S. Prevalence of chronic insomnia in adult patients and its correlation with medical comorbidities. *J Family Med Primary Care* 2016;5:780-4.
9. Bastien CH, Vallieres A, Morin CM. Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Med* 2001;2:297-307.
10. Soldatos C, Dikeos D, Paparrigopoulos T. Athens Insomnia Scale: Validation of an Instrument Based on ICD-10 Criteria. *J Psychosom Res* 2000;48:555-60.
11. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1989;28:193-213.
12. Chiu HY, Chang LY, Hsieh YJ, Tsai PS. A meta-analysis of diagnostic accuracy of three screening tools for insomnia. *J Psychosom Res* 2016;87:85-92.
13. Okajima I, Miyamoto T, Ubara A, Omichi C, et al. Evaluation of severity levels of the athens insomnia scale based on the criterion of insomnia severity index. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17.
14. Piyawat C, Pasiri S. Development of the Thailand version of the Athens Insomnia Scale (AIS-Thai). *Thai Journal of Neurology* 2022; 38:176-82.
15. Khot SP, Morgenstern LB. Sleep and stroke. *Stroke* 2019;50:1612-7.
16. Cai H, Wang X-P, Yang G-Y. Sleep disorders in stroke: An update on management. *Aging and Disease* 2021;12:570.

Appendix 1. Athens Insomnia Scale-Thai (AIS-Thai)<sup>14</sup>HN \_\_\_\_\_ ชาย หญิง อายุ \_\_\_\_\_ ปี ครั้งที่ 1 2

## แบบสอบถามภาวะนอนไม่หลับฉบับภาษาไทย

## Athens Insomnia Scale: Thai version

แบบสอบถามฉบับนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อให้ท่านประเมินตนเองเกี่ยวกับปัญหาการนอนไม่หลับของท่าน กรุณาทำเครื่องหมาย (โดยการวงกลมตัวเลข) ได้รายการด้านล่างนี้เพื่อระบุระดับของปัญหาการนอนไม่หลับ ซึ่งเกิดขึ้นอย่างน้อยสามครั้งต่อสัปดาห์ในช่วงเดือนที่ผ่านมา

## 1. การเข้านอน (เวลาตั้งแต่ปิดไฟจนท่านหลับ)

0	1	2	3
ไม่มีปัญหา	ช้าเล็กน้อย	ช้ามาก	ช้ามากที่สุดหรือไม่หลับเลย

## 2. ตื่นในช่วงกลางคืน

0	1	2	3
ไม่มีปัญหา	มีปัญหาน้อย	มีปัญหามาก	มีปัญหามากที่สุดหรือไม่หลับเลย

## 3. ตื่นนอนเร็วกว่าที่ท่านต้องการ

0	1	2	3
ไม่เร็วเกินไป	เร็วกว่าที่คาดไว้เล็กน้อย	เร็วกว่าที่คาดไว้มาก	เร็วกว่าที่คาดไว้มากที่สุดหรือไม่หลับเลย

## 4. ระยะเวลาในการนอนทั้งหมด

0	1	2	3
เพียงพอ	ไม่เพียงพอเล็กน้อย	ไม่เพียงพออย่างมาก	ไม่เพียงพอมากที่สุดหรือไม่หลับเลย

## 5. คุณภาพการนอนโดยรวม (ไม่ว่าจะนอนนานเท่าไรก็ตาม)

0	1	2	3
น่าพึงพอใจ	ไม่น่าพึงพอใจ	ไม่น่าพึงพอใจอย่างมาก	ไม่น่าพึงพอใจมากที่สุดหรือไม่หลับเลย

## 6. รู้สึกง่วงระหว่างวัน

0	1	2	3
ปกติ	ลดลงเล็กน้อย	ลดลงอย่างมาก	ลดลงอย่างมากที่สุด

## 7. ประสิทธิภาพการทำงาน (ของร่างกายและจิตใจ) ในระหว่างวัน

0	1	2	3
ปกติ	ลดลงเล็กน้อย	ลดลงอย่างมาก	ลดลงอย่างมากที่สุด

## 8. ความรู้สึกง่วงระหว่างวัน

0	1	2	3
ไม่มีเลย	เล็กน้อย	มาก	มากที่สุด

## Abstract

Epilepsy is a neurological disorder requiring medical management during pregnancy which can affect the course of pregnancy, labor, delivery, and fetal development. There have been few reports on obstetric outcomes in pregnant Thai women who have had epilepsy.

**Objective:** The study was designed to compare maternal and fetal unfavorable outcomes in epileptic and non-epileptic mothers.

**Methods:** We performed a retrospective study by collecting data from 200 mothers who attended antenatal care and delivery at the Faculty of Medicine Vajira Hospital between January 2017 to 2023.

**Result:** Two hundred patients' medical records were included in the study. All 12 epileptic mothers (6%) were assigned to the study group. The average age of epileptic mothers was of 26.50 ( $\pm 6.67$ ) years old which was younger than the non-epileptic group (30.66 $\pm 7.01$  years old) and the BMI on delivery in the epileptic group was 28.23 ( $\pm 5.24$ ) which was lower than the non-epileptic group (28.31 $\pm 5.26$ ) with statistically significant. We found 25% of premature birth, fetal low birth weight, and low APGAR score in the epileptic mothers' group which is significantly higher than the non-epileptic group. Moreover, all epileptic mothers who have had valproic acid even in low doses ( $< 800$  mg) were found to have preterm birth and low fetal birth weight.

**Conclusion:** From our study, epileptic mothers had a higher rate of unfavorable fetal outcomes at birth than non-epileptic mothers which may be associated with valproic acid.

**Keywords:** Pregnancy, Epilepsy, Maternal and fetal outcomes

# Comparison of Maternal and Fetal Outcomes, In Epileptic and Non-Epileptic Mothers

Thicha Sakunchoosong,  
Krittika Siritanan

**Thicha Sakunchoosong, Krittika Siritanan**  
Neurology Division, Department of Internal Medicine,  
Faculty of Medicine Vajira Hospital, Navamindradhiraj University,  
Bangkok, Thailand

**Corresponding author:**  
**Krittika Siritanan**  
Neurology Division, Department of Internal Medicine,  
Faculty of Medicine Vajira Hospital, Navamindradhiraj University,  
Bangkok, Thailand

## Introduction

Epilepsy is a common neurological disorder characterized by recurrent seizures that affects around 4-10 out of every 1,000 people, and it is the most encountered neurological condition requiring medical treatment during pregnancy.<sup>1</sup> Pregnancy mothers are particularly affected by this disorder, with one in 200 being affected<sup>2</sup> recurrent seizures, with an annual incidence between 40 and 80 per 100,000 worldwide.<sup>3</sup> Additionally, 40% of women with epilepsy are in the reproductive age group, which means that it is a relatively common condition during pregnancy with a prevalence of around 0.3-0.7%.<sup>4</sup> Even though over 90% of women with epilepsy will have good outcomes, however, it can affect the course of pregnancy, labor, delivery, and fetal development.<sup>5,6</sup> It is commonly believed that women with epilepsy have a higher risk of obstetric complications, including low birth weight (LBW), preterm birth (PTB), preterm birth obstetric hemorrhage, perinatal mortality, development delay<sup>7-10</sup> and pre-eclampsia and Eclampsia, abruptio placenta, and increased risk of cesarean delivery have been reported<sup>11,12</sup> but actual data have been conflicting.<sup>2,9</sup> Some authors have demonstrated that there is an increased risk of preeclampsia in women with epilepsy compared with the general population<sup>13-15</sup>, whereas others did not report any increase.<sup>16-18</sup> Current guidelines for the treatment of pregnant women with epilepsy emphasize the need for preconception counseling for women with epilepsy, who are contemplating pregnancy. Women of child bearing age should be informed about risks associated with epilepsy and pregnancy, the importance of planned pregnancy, use of lowest effective monotherapy dose that controls seizures.<sup>22</sup> Accordingly, there have

There have been few reports on obstetric outcomes in pregnant Thai women who have had epilepsy. Therefore, we design this retrospective study to compare maternal and fetal unfavorable outcomes in epileptic and non-epileptic mothers who attended antenatal care and delivery at the Faculty of Medicine Vajira Hospital. We are expected that the results of this study will improve treatment outcome for physicians and healthcare professionals caring for epileptic mothers and educate them about pre-pregnancy risks to prevent maternal and fetal loss at the Faculty of Medicine Vajira Hospital

## Objective

The primary objective: The purpose of this study was to assess the maternal morbidity, mode of delivery, fetal, and neonatal adverse outcomes in epileptic and non-epileptic mothers.

The secondary objective: To study the mortality rate of mothers and fetal birth during pregnancy in epileptic and non-epileptic mothers.

## Methods

### 1. Study design

We performed a retrospective collecting data of patients available in the system database (EPHIS) for all singleton epileptic mothers who attended antenatal care and delivered at Faculty of Medicine Vajira Hospital from January 2017 to January 2023.

We included all epileptic mothers who were diagnosed before pregnancy, and non-epileptic mothers and divided into two study groups (Group 1), epileptic mothers and (Group 2), non-epileptic mothers. The study was ethically approved by our Institutional Review Board. Both

groups were followed up and delivered in our center during the study period. Patients with unconfirmed diagnosis, multifetal pregnancy, molar pregnancy, death fetus in utero and or lacking prenatal care were excluded from analysis. The mothers who were eligible for enrolment into the non-epileptic group were randomly selected with a Stratified Random Sampling ratio of 1: 57. The medical records of the patients were also reviewed.

Body mass index (BMI) were collected at the third trimester of pregnancy and overweight was defined as BMI greater than 30 kg/m<sup>2</sup>

Active epilepsy was defined as those with seizures occurring <2 years before pregnancy and inactive epilepsy was defined as those with seizures 2 years or more before pregnancy regardless of antiseizure medication treatments.

A total of 10796 live births database were reviewed. Of these, 12 births (6%) were to epileptic mothers (Group 1) who fulfilled our inclusion criteria, and were matched with 188 births (94%) to non-epileptic mothers (Group 2), during the same study period.

The number of antiseizure medications (ASM) currently used, type of ASM, number of years since diagnosis and last seizure attack, and the occurrence of seizure activity during pregnancy were recorded and analyzed.

The characteristics of the study groups included women's age, parity, gestational age, height, weight, other comorbidities including; diabetes, high blood pressure, dyslipidemia, gestational diabetes, pregnancy induced hypertension, history of previous lower segment caesarean delivery, history of miscarriage and others are shown in Tables 1.

Characteristics of labor, mode of delivery, post-partum hemorrhage and length of hospital stay are shown in Table 2.

Neonatal outcome: 1- and 5-minute Apgar scores, low birth weight shown in Table 4.

The primary outcomes included the rates of preterm birth (delivery before 37 complete weeks of gestation), LBW (birth weight of <2500 g), and preeclampsia (new onset of hypertension defined as blood pressure  $\geq$  140/90 mm Hg, plus proteinuria defined as  $\geq$ 1+ on urinary dipstick or 24-hour urinary protein  $\geq$ 300 mg after 20 weeks of gestation).

The secondary outcomes included the incidence of other adverse pregnancy outcomes. These included mode of delivery, postpartum hemorrhage, low Apgar score (a score of less than 7 at 1 and 5 min), fetal loss (fetal death after 20 weeks of gestation) and maternal death.

## 2. Study population

The target population is epileptic and non-epileptic mothers at the Faculty of Medicine Vajira Hospital.

- The inclusion criteria are:

1. Epileptic and non-epileptic mothers who attended antenatal care and delivered at the Faculty of Medicine Vajira Hospital between 1st January 2017 and 1st January 2023.

- The exclusion criteria are:

1. Epileptic and non-epileptic mothers with incomplete record in the EPHIS system or lack of information needed to analyze.
2. Patients refused to provide information.
3. Patients cannot participate in research activities.

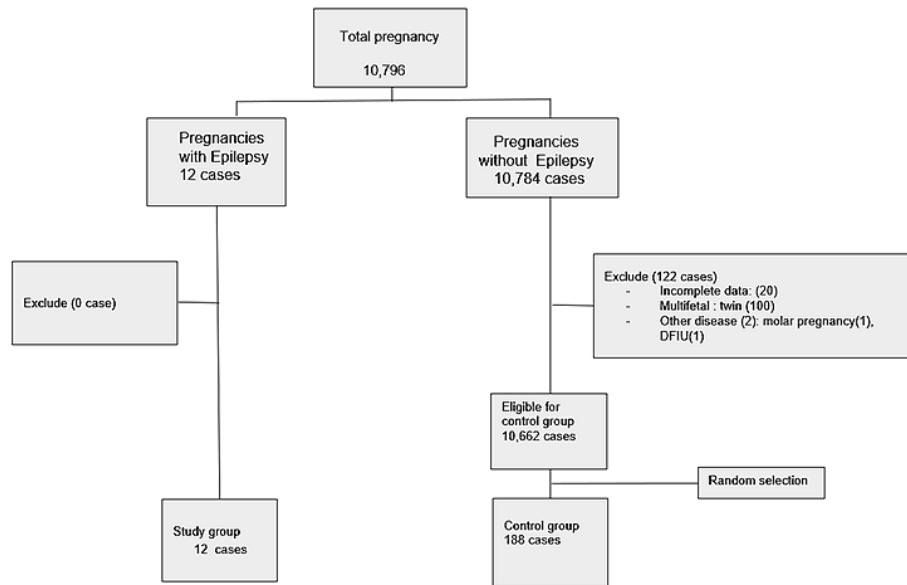


Figure 1 Consort flow diagram

### 3. Statistical analysis

This study is analytical research with a retrospective study. The analysis and presentation of the data were divided into two parts according to the type of data and specify the statistics used in the analysis to answer the research objectives.

- Descriptive statistics for qualitative data: gender, age, weight, height, body mass index, underlying disease, previous cesarean section history. Number of pregnancies using number, percentage, mean and standard deviation or the median and the minimum and maximum according to the distribution of the data.

- Interferential statistics using multiple logistic regression analysis with paired t-test statistics to find differences between the antenatal history of pregnant patients with epilepsy and without epilepsy and relative risk with 95% confidence interval (CI). P-value <0.05 was considered significant.

## Results

### 1. Baseline characteristics

This study was an inpatient study of mothers receiving antenatal care and treatment at Vajira

Hospital from the database in the EPHIS program for research which can analyze the data as follows; 200 patients were included in our analysis. From the data analysis, it was found that the study group (epileptic mothers) had an average age of 26.50 years ( $\pm 6.67$ ), their body mass index (BMI) was 26.97 ( $\pm 4.90$ ), no other disease in addition to epilepsy 41.7%, had single pregnancy 58.3%, during this pregnancy 58.3% had never had a seizure and had a seizure 1 time 33.4%, had a gestational age  $\geq 37$  weeks 50.0%. Also, the birth weight of most babies was 2,533.33 g ( $\pm 969.93$ ) and was delivered by cesarean section and spontaneous labor 50.0%, had complications during pregnancy due to other reasons, separation of episiotomy and caesarean section 25.0%, requiring hospitalization for >3 days 66.7%, during pregnancy, all had to take medicine 100.0% and had the last seizure in the period of 1 year, >1 years and >2 years, equal to 33.3%, as shown in Table 1.

For the analysis, the non-epileptic group (Group2) had a mean age of 30.66 years ( $\pm 7.01$ ) with a mean weight. 70.13 kilograms ( $\pm 12.94$ ), mean height 157.44 centimeters ( $\pm 5.86$ ), mean body mass index (BMI) 28.31 ( $\pm 5.26$ ), most of the mothers did



not have other underlying diseases in addition to epilepsy 43.6%, had multiple pregnancies 35.6%, had a gestational age  $\geq 37$  weeks 66.5%, and most of the babies' birth weights were 2,987.67 grams

( $\pm 552.79$ ), 53.7% of them were delivered by cesarean section. During pregnancy, 60.6% had no complications and hospital stay for  $>3$  days 51.1%. Details are shown in Table 1.

**Table 1** Characteristics of the study population (n = 200). Group 1 epileptic mothers, and Group 2 non-epileptic mothers.

Characteristics	Number (percentage)/ average $\pm$ standard deviation		p-value
	Group 1	Group 2	
Age(y)	26.50 $\pm$ 6.67	30.66 $\pm$ 7.01	<.001
Maternal weight (kg)	67.67 $\pm$ 14.64	70.13 $\pm$ 12.94	<.001
Maternal height (cm)	158.00 $\pm$ 5.34	157.44 $\pm$ 5.86	<.001
Body mass index (BMI)	26.97 $\pm$ 4.90	28.31 $\pm$ 5.26	<.001
Gestational age (wk)			<.001
- < 36	4(33.3)	31(16.5)	
- 37	2(16.7)	32(17.0)	
- > 37	6(50.0)	125(66.5)	
Underlying diseases			
- No	5(41.7)	82(43.6)	<.001
- Diabetes	2(16.7)	2(1.1)	.039
- Hypertension	1(8.3)	5(2.7)	.019
- Others: thalassemia, hyperthyroid, chronic hepatitis B	4(33.3)	99(52.6)	.568
Type of antiseizure medications (only epilepsy group)			
- Levetiracetam and carbamazepine or phenytoin, or valproic acid	4(33.3)		
- Carbamazepine and valproic acid	4(33.4)		
- Phenytoin or valproic acid alone	4(33.3)		
Seizure free (yr)			.007
- >2 yr	4(33.3)	188(100.0)	
- <2 yr	8(66.7)		

**Table 2** Maternal complications for the study groups. Group 1 epileptic mothers, and Group 2 non-epileptic mothers.

Characteristics	Number (percentage)/ average $\pm$ standard deviation		p-value
	Group 1	Group 2	
Complications			<.001
- No	5(41.7)	61(32.4)	<.001
- Premature birth	3(25.0)	13(6.9)	<.001
- Separation of episiotomy	3(25.0)	5(2.7)	<.001
- Preeclampsia	1(8.3)	16(8.5)	<.001
- Postpartum hemorrhage	0(0)	7(3.7)	<.001
- Gestational hypertension	1(8.3)	26(13.8)	<.001
- Gestational diabetes	0(0)	60(31.9)	<.001
Length of hospital stay (days)			<.001
- 1-3	8(66.7)	96(51.1)	.388
- >3			

**Table 3** Characteristics of labor and mode of delivery of the study. Group 1 epileptic mothers, and Group 2 non-epileptic mothers.

Mode of delivery	Number (percentage)/ average $\pm$ standard deviation		<i>p-value</i>
	Group 1	Group 2	
Mode of delivery			<.001
- Cesarean section	6(50.0)	101(53.7)	
- Spontaneous labor	6(50.0)	80(42.6)	
- Spontaneous labor with assist	0(0)	7(3.7)	

**Table 4** Neonatal outcomes for the study groups. Group 1 epileptic mothers, and Group 2 non-epileptic mothers.

Neonatal outcomes	Number (percentage)/ average $\pm$ standard deviation		<i>p-value</i>
	Group 1	Group 2	
Birth weight (g)	2,533.33 $\pm$ 696	2,987.67 $\pm$ 552.7	<.001
Low birth weight (<1500 g)	3(25.0)	4(2.13)	<.001
Apgar			
< 7 (1 min)	2(16.7)	20(10.6)	<.001
<7 (5 min)	1(8.3)	6(3.2)	<.001

## 2. Outcomes

The baseline clinical characteristic was not different in two groups except higher maternal age and BMI on delivery which was higher in the non-epileptic group as shown in Table 1.

2.1 The incidence of unfavorable neonatal outcomes; preterm birth, low birth weight and low APGAR score was increased in epileptic mothers as shown in Table 4. All three epileptic mothers who have had valproic acid (450 mg/d, 750 mg/d, and 3,000 mg/d) also had unfavorable neonatal outcomes. One epileptic mother who received 1,000 mg of levetiracetam had preterm birth due to preeclampsia but the fetal birth weight was 2,400 gram and had normal APGAR score.

2.2 The maternal complications were not different between the two groups as shown in Table 2.

## Discussion

We found that, increasing maternal age and BMI on delivery in non-epileptic group do not affect fetal outcome except the non-epileptic group seems to have significant longer hospital stay. The longer hospital stay may be associated with high number of cesarean sections in the non-epileptic group.

From this study, comparing maternal and fetal outcomes in epileptic and non-epileptic mothers, we found the higher unfavorable fetal outcomes in epileptic mothers as expected, implied that underlying epilepsy may affected the fetal outcome. One issue that may associated with the outcomes was the antiseizure medications.

Among epileptic mothers, 66.7% used  $\geq 2$  anticonvulsants. It was found that mothers who treated with valproic acid had a higher rate of preterm birth, fetal low birth weight and low APGAR

score even in low dose. However, one epileptic mother who take only levetiracetam also had preterm birth but the fetal outcome was favorable in both birth weight and APGAR score.

The limitation of this study was its retrospective nature, relatively small patient sample size in the epileptic group, and no long-term follow-up. The outcome at birth may not implied the long-term outcome such as cognitive and fetal growth, future prospective studies is required.

## Conclusion

In our study, it was established that the risk of fetal complications at birth was higher in epileptic mothers that may be associated with antiseizure medications especially valproic acid. However, the future study needs to be evaluated the long-term fetal outcomes.

## References

- Pennell PB. 2005 AES annual course: evidence used to treat women with epilepsy. *Epilepsia* 2006;47(Suppl. 1): 46-53.
- The EURAP Study Group. Seizer control and treatment in pregnancy. Observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Neurology* 2006;66:354-60.
- Hauser WA, Annegers JF, Rocca WA. Descriptive epidemiology of epilepsy: contributions of population-based studies from Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc* 1996;71:576-86.
- Olafsson E, Hallgrimsson JT, Hauser WA, Ludvigsson P, Gudmundsson G. Pregnancies of women with epilepsy: a population-based study in Iceland. *Epilepsia* 1998; 39:887-92.
- Tomson T, Perucca E, Battino D. Navigating toward fetal and maternal health: the challenge of treating epilepsy in pregnancy. *Epilepsia* 2004;45:1171-5.
- Swartjes JM, van Geijn HP. Pregnancy and epilepsy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998;79:3-11.
- Crawford P. CPD-education and self-assessment: epilepsy and pregnancy. *Seizure* 2001;10:212-9.
- Adab N, Kini U, Vinten J, Ayres J, Baker G, Clayton-Smith J, et al. The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1575-83.
- MacDonald SC, Bateman BT, McElrath TF, Hernandez-Diaz S. Mortality and morbidity during delivery hospitalization among pregnant women with epilepsy in the United States. *JAMA Neurol* 2015;72:981-8.
- Razaz N, Tomson T, Wikstrom AK, Cnattingius S. Association between pregnancy and perinatal outcomes among women with epilepsy. *JAMA Neurol* 2017;74: 983-91.
- Yerby M, Koepsell T, Daling J. Pregnancy complications and outcomes in a cohort of women with epilepsy. *Epilepsia* 1985;26:631-5.
- Nelson KB, Ellenberg JH. Maternal seizure disorder, outcome of pregnancy, and neurologic abnormalities in the children. *Neurology* 1982;32:1247-54
- Richmond JR, Krishnamoorthy P, Andermann E, Benjamin A. Epilepsy and pregnancy: an obstetric perspective. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:371-9.
- Thomas SV, Sindhu K, Ajaykumar B, Sulekha Devi PB, Sujamol J. Maternal and obstetric outcome of women with epilepsy. *Seizure* 2009;18:163-6.
- Pilo C, Wide K, Winbladh B. Pregnancy, delivery, and neonatal complications after treatment with antiepileptic drugs. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006;85:643-6.
- Katz O, Levy A, Wiznitzer A, Sheiner E. Pregnancy and perinatal outcome in epileptic women: a population-based study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2006;19: 21-5.
- Endo S, Hagimoto H, Yamazawa H, Kajihara S, Kubota S, Kamijo A, et al. Statistics on deliveries of mothers with epilepsy at Yokohama City University Hospital. *Epilepsia* 2004;45(Suppl. 8):42-7
- Allotey J, Aroyo-Manzano D, Lopez P, Viale L, Zamora J, Thangaratinam S. Global variation in pregnancy complications in women with epilepsy: a meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017;215:12-9.
- Artama M, Auvinen A, Raudaskoski T, Isojarvi I. Isojarvi J. Antiepileptic drug use of women with epilepsy and congenital malformations in offspring. *Neurology* 2005; 64:1874-88.
- Hiilesmaa VK, Bardy A, Teramo K. Obstetric outcome in women with epilepsy. *Am J Obstet Gynecol* 1985;152: 499-504.

21. Devinsky O, Yerby MS. Women with epilepsy: reproduction and effects of pregnancy on epilepsy. *Neurol Clin* 1994;12:479-95.
22. Delgado-Escueta AV, Janz D. Consensus guidelines: preconception counseling, management, and care of the pregnancy women with epilepsy. *Neurology* 1992; 42:S149-S160.
23. Tongsong T, Simaraks S, Sirivatanapa P, Sudasna J, Wanapirak C, Kunavikantikul C, et al. Study of intrauterine growth from birthweight at Maharaj Nakhon Chiang Mai Hospital. *J Med Assoc Thai* 1993;76:482-6.
24. M.Jolly, N.Sebire, J.Harris, S.Robinson and incidence of antepartum haemorrhage, malpresentation L.Regan, The risks associated with pregnancy in women aged 35 years or older. *Human Reproduction* vol.15 no.11 pp.2433-2437, 2000.

## Abstract

**Background:** Atrial fibrillation (AF) is considered a predictor for severe stroke and poor outcome. However, it is unclear whether AF is associated with poor outcome in acute ischemic stroke patients treated with intravenous thrombolysis. To investigate the effect of AF on stroke outcomes among rtPA-treated patients is essential for optimizing approach to patient management.

**Objective:** The aim was to evaluate whether AF is associated with poor outcome in acute ischemic stroke patients treated with intravenous thrombolysis and to investigate the relationship between pre-stroke CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc scores and the difference in outcomes following IV thrombolysis among patients with AF.

**Methods:** We retrospectively identified acute ischemic stroke patients who received intravenous recombinant tissue plasminogen activator (IV rtPA) treatment at the Faculty of Medicine Vajira Hospital between June 2005 to June 2021 from our institutional stroke database. All eligible patients were divided into two groups by presence of AF. Vascular risk factors, stroke characteristics, and outcome measures were compared between patients with and without AF. Multiple logistic regression was performed to identify factors associated with unfavorable outcome (modified Rankin scale at 90 days >2) and symptomatic ICH.

**Result:** 141 patients were included in our analysis (mean age, 66.2 years, with 50% of patients being men). There were 46 (32.62%) patients had AF. 14 patients had a first-detected episode of AF, and 32 patients had chronic AF. The incidence of symptomatic intracerebral hemorrhage was significantly higher in patients with AF than in

# Relationship between Atrial Fibrillation and Worse Outcomes in Stroke Patients after Intravenous Thrombolysis

Thunyaporn Khwankeerati,  
Supharat Winitprichagul

**Thunyaporn Khwankeerati, Supharat Winitprichagul**  
Neurology Division, Department of Internal Medicine,  
Faculty of Medicine Vajira Hospital, Navamindradhiraj University,  
Bangkok, Thailand

**Corresponding author:**  
**Supharat Winitprichagul**  
Neurology Division, Department of Internal Medicine,  
Faculty of Medicine Vajira Hospital, Navamindradhiraj University,  
Bangkok, Thailand  
E-mailsupharat@nmu.ac.th

patients without AF (45.7% vs 11.6%), and the incidence of unfavorable functional outcome was significantly higher in patients with AF than in patients without AF (71.7% vs 32.6%).

The increase risk of symptomatic intracerebral hemorrhage among patients with AF remained significant after adjusting for age and baseline National Institutes of Health Stroke Scale score (odds ratio, 4.21 [95% CI, 1.69-10.51]). The increase risk of unfavorable functional outcome among patients with AF remained significant after adjusting for age and baseline National Institutes of Health Stroke Scale score (odds ratio, 3.08 [95% CI, 1.27 -7.48]). There were no differences in outcomes between patients with a first-detected episode of AF and patients with chronic AF. Patients with AF who had CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Score >3 had a higher incidence of symptomatic ICH and unfavorable functional outcome compared with those who had CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Score ≤3.

**Conclusion:** Patients with AF had significantly a higher incidence of symptomatic ICH and unfavorable functional outcome after intravenous thrombolysis when compared to those without AF and patients with AF who had CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Score >3 had a higher incidence of symptomatic ICH and unfavorable functional outcome compared with those who had CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Score ≤3.

**Keywords:** Acute ischemic stroke, Recombinant tissue plasminogen activator, Thrombolysis, Atrial fibrillation

## Introduction

Atrial fibrillation (AF) is the most common cardiac arrhythmia in Thailand.<sup>1</sup> Acute ischemic stroke is increasing by age and presence of AF.<sup>2</sup> Acute ischemic stroke patients also had poor

prognosis if AF is one of the comorbid disease.<sup>3-8</sup>

A previous study found that acute ischemic stroke patients without AF had a 30-day mortality rate at 10.2%. This mortality rate was increased to 22.3% in patients with AF.<sup>9</sup> A study from Thailand also found similar findings; the mortality rate of acute ischemic stroke patients was higher in AF than non-AF group significantly (14.1% vs. 6.2%; p-value <0.001) including intracerebral hemorrhage from rtPA and duration of hospital duration.<sup>10</sup>

Currently, thrombolytic therapy by a recombinant tissue plasminogen activator (rtPA) is a standard treatment for acute ischemic stroke. Several stroke outcomes including functional status or mortality rate were significantly improved if rtPA was given within 4.5 hours<sup>11,12</sup> and early recanalization is considered as a powerful marker of this improvement.<sup>13,14</sup> However, AF was associated with a low rate of early recanalization after recombinant tissue plasminogen activator (rtPA) treatment<sup>15</sup>, with a low rate of early major neurological improvement<sup>16</sup> and poor outcome after intravenous thrombolysis.<sup>17</sup> It is unclear whether patients with AF (whether it be a first-detected episode of AF or chronic AF) would respond differently to rtPA treatment and whether the burden of AF has any consequence on stroke outcomes.

The aim was to compare clinical characteristics and outcomes in acute ischemic stroke patients presenting with and without AF treated with intravenous thrombolysis and to assess whether the presence of AF could be a predictor of poor clinical outcome after intravenous thrombolysis.

## Objective

1. To evaluate whether AF is associated with poor outcome in acute ischemic stroke patients treated with intravenous thrombolysis.

2. To investigate the relationship between pre-stroke CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc scores and the difference in outcomes following IV thrombolysis among patients with AF.

## Methods

We retrospectively identified acute ischemic stroke patients who were treated with IV rtPA at the Faculty of Medicine Vajira Hospital between June 2005 to June 2021 from our institutional stroke database. All patients eligible for IV rtPA treatment were included. Eligibility criteria and contraindications for IV rtPA at our institute were the same as those set forth in the National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) study.<sup>18</sup> Those with incomplete data and different final diagnosis other than acute ischemic stroke, and patients without follow-up data at three months were excluded.

All eligible patients were divided into two groups by presence of AF. Baseline characteristics and stroke outcomes of all patients were recorded. Collected baseline demographic and medical history included: age, sex, body weight, height, body mass index (BMI), history of hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia, coronary artery disease, and atrial fibrillation. Laboratory data included: hemoglobin, white blood cell count, platelet count, capillary blood glucose at presentation, fasting blood glucose, hemoglobin A1C (HbA1C), lipid profiles, prothrombin time, and INR. Stroke-related data included baseline NIHSS, pre-stroke modified Rankin Scale (mRS), time from onset to treatment, etiologic stroke subtype according to TOAST classification, and identification of hyperdense cerebral artery sign and early infarct signs (defined as any of the following: hypodensity comprising less than one-third of the middle

cerebral artery territory, loss of basal ganglia outline, loss of grey-white differentiation, loss of insular ribbon, or effacement of sulci) on baseline CT scan of the brain.

The primary outcome measure was unfavorable functional outcome, defined as mRS score of 3-6 (indicating major disability or death) at three months from stroke onset and symptomatic intracerebral hemorrhage, defined as a parenchymal hematoma (PH1 or PH2 type), associated with an increase in  $\geq 4$  points in the NIHSS score.<sup>19</sup>

Statistical analyses were performed using SPSS software version 16.0. Data are presented as means and standard deviations for continuous measures and as counts and percentages for categorical variables. Differences between patients with and without AF were compared using the unpaired t and Wilcoxon rank sum tests for continuous measures and the Fisher exact tests for categorical variables. Unadjusted and adjusted odds ratios (95% CIs) were derived using logistic regression analyses. Statistical significance was considered when  $P < 0.05$ .

The study was approved by the institute's ethical review committee.

## Results

We identified 145 patients who were treated with intravenous rtPA during the study period. Four patients were excluded from the statistical analysis: had no follow-up data at 3 months. 141 patients were included in the final analysis. There were 46 (32.62 %) patients had AF.

Baseline demographic and clinical characteristics were reported in Table 1. Among the baseline characteristics, there were six significant factors between those with and without AF (Table 1)

including age, coronary heart disease, Baseline NIHSS at admission and 24 hr. and CT brain findings (hyperdense cerebral artery sign, early infarct signs). The AF group had older age than those without AF (66.9 VS 62.4 years), coronary heart disease was significantly higher in the AF group (23.9% VS 8.4%) ,baseline NIHSS score and 24 hr were significantly higher in the AF group (15.7 VS 11.6 ,11.5 VS 6.9), CT brain findings (hyperdense cerebral artery sign, early infarct signs) were significantly higher in the AF group (56.5% VS 24.2%, 63% VS 23.2%)

**Table 1** Baseline characteristics of acute ischemic stroke patients receiving an rtPA treatment categorized by presence of atrial fibrillation

Factor	Patient with AF (n=46)		Patient without AF (n=95)		P-value
Age (year), mean $\pm$ SD	69.9	(11.8)	62.4	(11.9)	0.001
Gender					0.213
Male	22	(47.8)	56	(58.9)	
Female	24	(52.2)	39	(41.1)	
Weight (kg), mean $\pm$ SD	64.4	(15.3)	67.8	(11.8)	0.155
Height (cm), mean $\pm$ SD	161.3	(9.8)	162.7	(8.7)	0.381
BMI (kg/m <sup>2</sup> ), mean $\pm$ SD	24.1	(3.6)	25.6	(3.9)	0.032
Comorbidity					
Diabetes mellitus	14	(30.4)	32	(33.7)	0.700
Hypertension	37	(80.4)	64	(67.4)	0.107
Dyslipidemia	26	(56.5)	63	(55.8)	0.935
Coronary artery disease	11	(23.9)	8	(8.4)	0.012
Old CVA	3	(6.5)	4	(4.2)	0.554
Atrial fibrillation					
New onset of AF	15	(32.6%)			
Chronic	31	(67.4%)			
Stroke characteristic					
NISS at admission mean $\pm$ SD	15.7	(6.5)	11.6	(5.4)	<0.001
NIHSS at 24 hr, mean $\pm$ SD	11.5	(7.8)	6.9	(7.0)	0.001
Cardioembolic stroke	44	(95.7%)	3	(3.2%)	<0.001
Onset to team, SD	122.7	(66.3)	125.8	(69.8)	0.805
Brain imaging					
Hyperdense cerebral artery sign	26	(56.5%)	23	(24.2%)	<0.001
Early infarct signs	29	(63%)	22	(23.2%)	<0.001
Investigation, mean $\pm$ SD					
Hb (g/dl)	12.7	(1.2)	13.5	(2.0)	0.002
WBC (cells/mm)	7539.1	(2169.0)	9829.2	(11731.5)	0.192
Platelet(/mm)	213652.2	(63544.6)	248884.2	(65496.3)	0.003
PT (second)	0.007	(1.6)	12.1	(1.8)	13.0
INR	1.1	(0.1)	1.1	(1.2)	0.885
Serum glucose at presentation	149.4	(71.2)	162.7	(87.0)	0.369
FBS (mg/dl)	133.2	(41.4)	141.7	(68.0)	0.36
HbA1C	6.5	(1.6)	67	(2.1)	0.593
Cholesterol (mg/dl)	178.9	(46.1)	197.9	(49.1)	0.031
LDL (mg/dl)	113.4	(37.5)	129.9	(43.9)	0.032



**Table 2** Outcome of acute ischemic stroke patients receiving an rtPA treatment

Outcome	Patient with AF (n=46)		Patient without AF (n=95)		P-value
Symptomatic ICH	21	(45.7%)	11	(11.6%)	<0.001
Poor functional outcome	33	(71.7%)	31	(32.6%)	<0.001

**Table 3** Multiple logistic regression showing variables associated with symptomatic ICH with IV PA treatment.

Factor	Crude OR	95% CI of Adj.OR		P-value	Adjusted OR	95% CI of Adj.OR		P-value
		Low	Upper			Low	Upper	
Age (year)	1.06	1.02	1.10	0.004	1.03	0.99	1.07	0.189
NIHSS score at admission	1.14	1.06	1.22	<0.001	1.09	1.01	1.17	0.032
Atrial fibrillation	6.42	2.73	15.09	<0.001	4.21	1.69	10.51	0.002

**Table 4** Multiple logistic regression showing variables associated with unfavorable outcome with IV rtPA treatment.

Factor	Crude OR	95% CI of Adj.OR		P-value	Adjusted OR	95% CI of Adj.OR		P-value
		Low	Upper			Low	Upper	
Age (year)	1.07	1.03	1.10	<0.001	1.04	1.01	1.08	0.021
NIHSS score at admission	1.23	1.14	1.34	<0.001	1.21	1.11	1.31	<0.001
Atrial fibrillation	5.24	2.42	11.34	<0.001	3.08	1.27	7.48	0.013

**Table 5** MRS at 90 days between chronic AF and new AF

AF	N	MRS at 90 days		P-value
		mean	SD	
Chronic AF	32	3.75	2.02	0.677
New AF	15	3.47	2.45	

**Table 6** Shows the mean CHAD2VAS score according to treatment outcomes

Outcome	N	CHAD2VAS score		P-value
		mean	SD	
Symptomatic ICH				
No	25	3.52	0.82	0.008
Yes	22	4.23	0.92	
Poor functional outcome				
No	13	3.00	0.82	<0.001
Yes	34	4.18	0.76	

Regarding stroke outcomes (Table 2). Patients with AF had a higher incidence of symptomatic ICH and a unfavorable functional outcome compared with those without AF. The incidence of symptomatic ICH was significantly higher in patients with AF than in patients without AF (47.5% vs 11.6%), and the incidence of poor functional outcome (modified Rankin Scale score >2) was significantly higher in patients with AF than in patients without AF (71.7% vs 32.6%). The increase risk of symptomatic intracerebral hemorrhage among patients with AF remained significant after adjusting for age and baseline NIHSS (odds ratio, 4.21 [95% CI, 1.69-10.51]) (Table 3). The increase risk of unfavorable outcome among patients with AF remained significant after adjusting for age and baseline NIHSS (odds ratio, 3.08 [95% CI, 1.27 -7.48]) (Table 4).

There were no differences in outcomes between patients with a first-detected episode of AF and patients with chronic AF (Table 5). Patients with AF who had CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Score >3 had a higher incidence of symptomatic ICH and unfavorable functional outcome compared with those who had CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Score ≤3 (Table 6).

## Discussion

This study in acute ischemic stroke patients who were treated with IV rtPA at the Faculty of Medicine Vajira Hospital shows that 46 (32.62 %) patients had AF. Stroke patients with AF were older, more cerebrovascular risk factors and more severe strokes, and their neurological outcome was worse than in patients without AF. In our study, we observed that patients with AF have a significant increase in the risk of symptomatic ICH or unfavorable functional outcome following IV rtPA

treatment. Patient with AF, risk of symptomatic ICH was 4.21 times greater in patients without AF. (Adjusted OR = 4.21, 95% CI: 1.69-10.51, P-value = 0.002) and unfavorable functional outcome was 3.08 times greater in patients without AF. (Adjusted OR = 3.08, CI: 1.27-7.48, P-value = 0.013). Our findings are consistent with those of previous studie<sup>20-22</sup> that observed a significant increase in the risk of symptomatic ICH or unfavorable functional outcome among patients with AF treated with rtPA. One study<sup>20</sup> reported that patients with AF were 3 times more likely than patients without AF to have unfavorable functional outcome. Two other studies<sup>21,22</sup> found significant associations between AF and unfavorable functional outcome on univariate, but not on multivariable, analyses. One study in Thailand<sup>23</sup> found significant associations between AF and intracerebral hemorrhage but there was no significant poor functional outcome rate between both groups. These findings, however, appear to conflict with those of another study<sup>24</sup> (which enrolled fewer and younger patients) that reported the lack of such differences between patients with and without AF. The authors suggest that the clinical outcome after thrombolysis (at day 90 as assessed by mRS) and intracerebral hemorrhage may be influenced by the fact that patients with AF have more severe strokes with significantly higher baseline NIHSS and larger infarct (Table 1). Patients with AF and embolic arterial occlusion may probably have poorer collateral flow at the time of occlusion onset compared to those with atherothrombotic types of occlusions characterized by a progression of severe stenosis to occlusion causing higher infarct volumes and blood brain barrier disruption and intracerebral hemorrhage.

There were no differences in outcomes between patients with a first-detected episode of AF and patients with chronic AF. Patients with AF who had CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Score >3 had a higher incidence of symptomatic ICH and unfavorable functional outcome compared with those who had CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Score ≤3. Our findings are consistent with those of previous studies<sup>25,26</sup> that observed the increased CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc scores in patients with AF are associated with increased NIHSS scores and worse clinical outcome.

This study had several limitations. First, the retrospective design of the study could have inherent biases. Second, the sample size is relatively small and may have insufficient statistical power to demonstrate association of some variables with unfavorable functional outcome.

## Conclusion

In conclusion, our study demonstrated that Patients with AF had significantly a higher incidence of symptomatic ICH and a unfavorable functional outcome after intravenous thrombolysis when compared to those without AF, probably due to the more severe baseline NIHSS and large infarct.

Patients with AF who had CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Score >3 had a higher incidence of symptomatic ICH and unfavorable functional outcome compared with those who had CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Score ≤3, due to the increased CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc scores are associated with increased NIHSS scores and worse clinical outcome.

## References

1. Kiatchoosakun S, Pachirat O, Chirawatkul A, Choprapawan C, Tatsanavivat P. Prevalence of cardiac arrhythmias in Thai community. *J Med Assoc Thai* 1999;82:727-33.
2. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology* 2007;69:546-54.
3. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998;98:946-52.
4. O'Donnell MJ, Fang J, D'Uva C, Saposnik G, Gould L, McGrath E, et al. The PLAN score: a bedside prediction rule for death and severe disability following acute ischemic stroke. *Arch Intern Med* 2012;172:1548-56.
5. Diringner MN, Edwards DF, Mattson DT, Akins PT, Sheedy CW, Hsu CY, et al. Predictors of acute hospital costs for treatment of ischemic stroke in an academic center. *Stroke* 1999;30:724-8.
6. Qureshi AI, Adil MM, Zacharatos H, Suri MF. Factors associated with length of hospitalization in patients admitted with transient ischemic attack in United States. *Stroke* 2013;44:1601-5.
7. Saposnik G, Raptis S, Kapral MK, Liu Y, Tu JV, Mamdani M, et al. The iScore predicts poor functional outcomes early after hospitalization for an acute ischemic stroke. *Stroke* 2011;42:3421-8.
8. Marini C, De Santis F, Sacco S, Russo T, Olivieri L, Totaro R, et al. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study. *Stroke* 2005;36:1115-9.
9. Saposnik G, Gladstone D, Raptis R, Zhou L, Hart RG. Atrial fibrillation in ischemic stroke: predicting response to thrombolysis and clinical outcomes. *Stroke* 2013;44:99-104.
10. Kongbunkiat K, Kasemsap N, Travanichakul S, Thepsuthammarat K, Tiamkao S, Sawanyawisuth K. Hospital mortality from atrial fibrillation associated with ischemic stroke: a national data report. *Int J Neurosci* 2015;125:924-8.
11. The National Institute of Neurological Disorders, stroke rt-PA stroke study group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *New Eng J Med* 1995;333:1581-7.
12. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3-4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008;359:1317-29.

13. Christou I, Alexandrov AV, Burgin WS, et al. Timing of recanalization after tissue plasminogen activator therapy determined by transcranial doppler correlates with clinical recovery from ischemic stroke. *Stroke* 2003; 31:1812-6.
14. Felberg RA, Okon NJ, El-Mitwalli A, Burgin WS, Grotta JC, Alexandrov AV. Early dramatic recovery during intravenous tissue plasminogen activator infusion: clinical pattern and outcome in acute middle cerebral artery stroke. *Stroke* 2002;33:1301-7.
15. Kimura K, Iguchi Y, Yamashita S, Shibazaki K, Kobayashi K, Inoue T. Atrial fibrillation as an independent predictor for no early recanalization after IV-t-PA in acute ischemic stroke. *J Neurol Sci* 2008;267:57-61.
16. Brown DL, Johnston KC, Wagner DP, Haley EC Jr. Predicting major neurological improvement with intravenous recombinant tissue plasminogen activator treatment of stroke. *Stroke* 2004;35:147-50
17. Frankel MR, Morgenstern LB, Kwiatkowski T, et al. Predicting prognosis after stroke: a placebo group analysis from the national institute of neurological disorders and stroke rt-PA stroke trial. *Neurology* 2000;55:952-9
18. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;333:7.
19. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischemic stroke (ECASS II), Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet* 1998;352:1245-51.
20. Kimura K, Iguchi Y, Shibazaki K, Iwanaga T, Yamashita S, Aoki J. IV t-PA therapy in acute stroke patients with atrial fibrillation. *J Neurol Sci* 2009;276:6-8.
21. Tu HT, Campbell BC, Christensen S, et al. Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET) Investigators. Pathophysiological determinants of worse stroke outcome in atrial fibrillation. *Cerebrovasc Dis* 2010;30:389-95.
22. Sana 'k D, Herzig R, Kra 'l M, et al. Is atrial fibrillation associated with poor out-come after thrombolysis *J Neurol* 2010;257:999-1003.
23. Vorasoot N, Khempet W. Does atrial fibrillation worsen stroke outcomes in acute ischemic stroke treated with rt-PA. *J Med Assoc Thai* 2019;102(Suppl.3):101-4.
24. Zhang JB, Ding ZY, Yang Y, et al. Thrombolysis with alteplase for acute ische-mic stroke patients with atrial fibrillation. *Neurol Res* 2010;32:353-8.
25. Deguchi I, Hayashi T, Ohe Y, et al. The CHA(2)DS(2)-VASc score reacts clinical outcomes in nonvalvular atrial fibrillation patients with an initial cardioembolic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013;22:e343-6.
26. Hong HJ, Kim YD, Cha MJ, et al. Early neurological outcomes according to CHADS2 score in stroke patients with non-valvular atrial fibrillation. *Eur J Neurol* 2012; 19:284-90.

## บทคัดย่อ

โรคปลอกประสาทเสื่อมแข็ง multiple sclerosis (MS) เป็นโรคภูมิคุ้มกันตนเองที่มาจากการทำลายเยื่อหุ้มแอกซอน (demyelinating disease) ที่ระบบประสาทส่วนกลาง แบ่งตามการดำเนินของโรคได้เป็น 4 รูปแบบ ได้แก่ relapsing-remitting MS (RRMS), primary-progressive MS (PPMS), secondary-progressive MS (SPMS) และ progressive-relapsing MS (PRMS) โดยลักษณะที่พบได้บ่อยที่สุดคือ RRMS ซึ่งพบประมาณ 85% ของผู้ป่วย ซึ่งหากไม่ได้รับการรักษาจะพัฒนาต่อเป็น SPMS คือ ลักษณะมีอาการกำเริบเป็นพักๆ ในช่วงแรก หลังจากนั้นอาการจะคงอยู่และค่อยๆ แย่ลง ซึ่งปัจจุบันในทางการแพทย์ยังไม่สามารถรักษาโรค MS ให้หายขาดได้ การรักษาจึงมุ่งไปที่การลดการกำเริบของโรคและลดการดำเนินไปของโรค การรักษาด้วย disease-modifying therapies (DMTs) จึงเป็นการรักษาที่ใช้อย่างแพร่หลาย โดยหนึ่งในการรักษาด้วย DMTs คือการใช้ยาในกลุ่ม sphingosine-1-phosphate (S1P) receptor modulator โดยยาซิพอนิมอด (siponimod) ถือเป็น S1P receptor modulator รุ่นที่ 2 ซึ่งออกฤทธิ์จำเพาะเจาะจงมากกว่ายาในรุ่นที่ 1 จึงมีข้อดีคือลดอาการข้างเคียงจากการใช้ยา โดยปัจจุบันยา Siponimod เป็นยารายการเดียวในประเทศไทย ที่ได้รับการอนุมัติข้อบ่งใช้ในการรักษาโรคปลอกประสาทเสื่อมแข็งชนิด secondary progressive multiple sclerosis (SPMS) ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ โดยได้รับการขึ้นทะเบียนในประเทศไทยเมื่อปี พ.ศ. 2564 โดยบทความนี้ได้รวบรวมข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยา Siponimod ในการรักษาโรคปลอกประสาทเสื่อมแข็งชนิด SPMS ตลอดจนการศึกษาทางคลินิกในข้อบ่งใช้ของยา Siponimod ที่ได้รับการขึ้นทะเบียนในประเทศไทย เพื่อเป็นประโยชน์ต่อบุคลากรทางการแพทย์ในการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคปลอกประสาทเสื่อมแข็งชนิด SPMS ต่อไป

**คำสำคัญ:** Siponimod, Multiple sclerosis, Secondary-progressive multiple sclerosis (SPMS), Sphingosine-1-phosphate (S1P) receptor modulator, Disease-modifying therapies (DMTs)

## การใช้ Siponimod ในการรักษาโรคปลอกประสาทเสื่อมแข็ง

เอเลีย ฟามิตันนั,  
พรธิญา รณรงค์

เอเลีย ฟามิตันนั<sup>1</sup>, พรธิญา รณรงค์<sup>2</sup>

<sup>1</sup>งานบริหารเภสัชภัณฑ์ ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศรีราช  
คณะแพทยศาสตร์ศรีราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล  
<sup>2</sup>งานบริหารเภสัชกรรมผู้ป่วยใน ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศรีราช  
คณะแพทยศาสตร์ศรีราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

ผู้รับพิชชอบบทความ:

เอเลีย ฟามิตันนั

งานบริหารเภสัชภัณฑ์ ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศรีราช  
บางกอกน้อย กรุงเทพมหานคร  
E-mail: aliyah.fam@mahidol.edu

## บทนำ

### โรคปลอกประสาทเสื่อมแข็ง Multiple Sclerosis (MS)

เป็นโรคภูมิคุ้มกันตนเองที่มาจากการทำลายเยื่อหุ้มแอกซอน (demyelinating disease) ที่ระบบประสาทส่วนกลาง ซึ่งปัจจุบันยังไม่ทราบสาเหตุการเกิดโรคที่แน่ชัด โดยผู้ป่วยมักเริ่มต้นมีอาการช่วงอายุ 20-40 ปี พบในผู้หญิงมากกว่าผู้ชายประมาณ 2 เท่า โดยโรคปลอกประสาทเสื่อมแข็ง แบ่งตามการดำเนินของโรคได้เป็น 4 รูปแบบ ได้แก่ relapsing-remitting MS (RRMS), primary-progressive MS (PPMS), secondary-progressive MS (SPMS) และ progressive-relapsing MS (PRMS) โดยลักษณะที่พบได้บ่อยที่สุดคือ RRMS ซึ่งพบประมาณ 85% ของผู้ป่วย<sup>2,3</sup> คือ ลักษณะมีอาการกำเริบเป็นพักๆ ไม่สามารถคาดเดาได้ว่าจะกำเริบเมื่อไหร่ และหากไม่ได้รับการรักษาอาการจะพัฒนาต่อเป็น SPMS คือ ลักษณะไม่ค่อยมีอาการกำเริบ แต่จะมีอาการคงอยู่และค่อยๆ แย่งลง<sup>4</sup>

ปัจจุบันในทางการแพทย์ยังไม่สามารถรักษาโรค MS ให้หายขาดได้ การรักษาจึงมุ่งไปที่การลดการกำเริบของโรคและลดการดำเนินไปของโรค การรักษาด้วย disease-modifying therapies (DMTs) จึงเป็นการรักษาที่ใช้อย่างแพร่หลาย ซึ่งประกอบไปด้วยการใช้ยา Interferon beta Glatiramer acetate และ Fingolimod ฯลฯ อย่างไรก็ตามการรักษาดังกล่าว ยังขาดหลักฐานเชิงประจักษ์ในการใช้เพื่อชะลอ หรือป้องกันการดำเนินของโรค MS ในผู้ป่วยที่อยู่ในระยะ SPMS<sup>2</sup>

### ยา Siponimod

เป็นยาที่ได้รับการขึ้นทะเบียนในประเทศไทย สำหรับรักษาโรคปลอกประสาทเสื่อมแข็งชนิด secondary progressive multiple sclerosis (SPMS) ในผู้ป่วยผู้ใหญ่<sup>5</sup> โดยจัดเป็นยาในกลุ่ม sphingosine-1-phosphate (S1P) receptor modulator รุ่นที่ 2 ออกฤทธิ์โดยจับกับตัวรับแบบจำเพาะเจาะจง จึงช่วยลดข้อกังวลด้านความปลอดภัยต่อการให้ยายิ่งขึ้น<sup>6</sup> ทั้งนี้สำหรับยาในกลุ่ม S1P receptor modulator ในปัจจุบัน (ปี พ.ศ. 2566) ที่ขึ้นทะเบียนในประเทศไทยนั้น ได้แก่ Fingolimod และ Siponimod เท่านั้น<sup>7</sup>

ดังนั้นเพื่อเป็นประโยชน์ต่อการรักษาผู้ป่วยโรค MS ด้วยยา Siponimod บทความนี้จึงได้รวบรวมข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับยา Siponimod ซึ่งได้รับการอนุมัติให้ขึ้นทะเบียนในประเทศไทย ในปี พ.ศ. 2564 สำหรับการรักษาโรคปลอกประสาทเสื่อมแข็งชนิด secondary progressive multiple sclerosis (SPMS) ในผู้ป่วยผู้ใหญ่

## ข้อมูลทั่วไปของยา Siponimod<sup>5</sup>

**ชื่อสามัญ:** ซิปอนิมอด (siponimod)

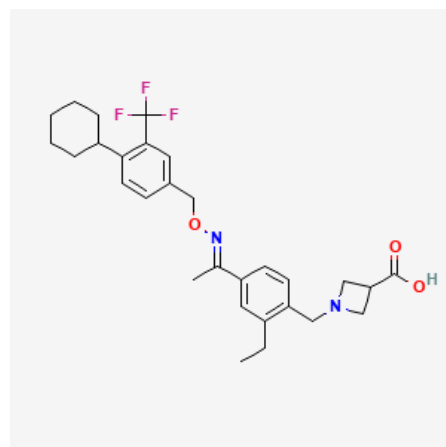
**ผลิตภัณฑ์ต้นแบบที่จำหน่ายในประเทศไทย:** เมย์เซนต์ (Mazent<sup>®</sup>)

**ผู้ผลิต<sup>7</sup>:** Novartis Pharma Stein AG, Stein Switzerland

**ผู้จัดจำหน่าย:** บริษัท โนวาร์ตีส (ประเทศไทย) จำกัด

**รูปแบบและส่วนประกอบ:** รูปแบบยาเม็ดเคลือบฟิล์มสำหรับรับประทาน มีจำหน่าย 2 ความแรง คือ ขนาด 0.25 มิลลิกรัม (เม็ดสีแดงอ่อน) และ 2 มิลลิกรัม (เม็ดสีเหลืองอ่อน)

**การเก็บรักษา<sup>8</sup>:** เก็บที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส ได้ตามอายุยาที่บริษัทผู้ผลิตกำหนด แต่หากเก็บที่อุณหภูมิต่ำกว่า 25 องศาเซลเซียส จะสามารถเก็บรักษาได้ 3 เดือน



**รูปโครงสร้าง<sup>9</sup>:** Siponimod  
ภาพที่ 1 โครงสร้างของยา Siponimod

### ข้อบ่งใช้ของยา Siponimod

สำหรับรักษาโรคปลอกประสาทเสื่อมแข็งชนิด secondary progressive multiple sclerosis (SPMS) ในผู้ป่วยผู้ใหญ่<sup>5</sup>

### เภสัชพลศาสตร์ (Pharmacodynamic)

ยา Siponimod จัดเป็นยาในกลุ่ม sphingosine-1-phosphate (S1P) receptor modulator รุ่นที่ 2 โดย S1P เป็นสารที่ส่งสัญญาณผ่านตัวรับ S1P receptor (S1PR) ที่มีเซลล์ โดยจะมีทั้งหมด 5 subtype ได้แก่ S1PR<sub>1</sub>, S1PR<sub>2</sub>, S1PR<sub>3</sub>, S1PR<sub>4</sub> และ S1PR<sub>5</sub> โดยในแต่ละ subtype จะมีการแสดงออกในเนื้อเยื่อและการตอบสนองต่อการกระตุ้นที่ต่างกัน ซึ่ง subtype ที่ 1 ของ S1P receptor (S1PR<sub>1</sub>) แสดงผลที่ lymphocyte ทำหน้าที่ในการควบคุมการส่ง lymphocyte จากต่อมน้ำเหลืองสู่กระแสเลือด ซึ่งเชื่อว่าเป็นสาเหตุหลักในการเกิดพยาธิสภาพของผู้ป่วย MS<sup>10</sup>

ยา Siponimod จะออกฤทธิ์โดยการควบคุมที่ S1PR<sub>1</sub> ส่งผลให้ ลดการเคลื่อนที่ของ lymphocyte สู่กระแสเลือด และส่งผลให้ lymphocyte แพร่เข้าสู่ระบบประสาทส่วนกลางลดลง<sup>6,10</sup> โดยกลไกการออกฤทธิ์คือยาจะจับกับตัวรับ sphingosine-1-phosphate (S1P) subtype 1 และ 5 (S1PR<sub>1</sub>, S1PR<sub>5</sub>) อย่างจำเพาะเจาะจง โดยเฉพาะอย่างยิ่งการจับกับตัวรับ S1PR<sub>1</sub><sup>6</sup> แม้จะออกฤทธิ์เป็น agonist ที่ตัวรับดังกล่าว แต่ฤทธิ์นั้นจะคงอยู่เพียงชั่วคราวเท่านั้น ซึ่งจะส่งผลให้เกิดผลข้างเคียงต่อระบบการทำงานของหัวใจ แต่จากนั้นจะเกิดการเคลื่อนตัวของตัวรับซึ่งจับกับโมเลกุลของยา (receptor-modulator complex) กลับเข้าไปในลิ้มโฟสโตและเสื่อมสภาพไป จึงออกฤทธิ์เป็น antagonist<sup>10,11</sup> ทำให้ลดการเคลื่อนที่ของลิ้มโฟสโตออกจาก lymph node ลดปริมาณไหลเวียนของ T cells ในกระแสเลือดและลดปริมาณ T cells ที่จะเข้าสู่ระบบประสาทส่วนกลางไปยังบริเวณที่เกิดการอักเสบ

นอกจากนี้แล้วด้วยกลไกการออกฤทธิ์ของยาอาจส่งผลกับระบบการทำงานของร่างกายในส่วนต่างๆ ดังนี้<sup>5</sup>

### ลดปริมาณ Lymphocyte ในหลอดเลือดส่วนปลาย

การรับประทานยา Siponimod มื้อแรก (first dose) ภายใน 6 ชั่วโมง จะส่งผลลดปริมาณ lymphocyte ใน

หลอดเลือดส่วนปลายได้ โดยผลดังกล่าวขึ้นกับขนาดยาที่ได้รับ หากรับประทานยาอย่างต่อเนื่องทุกวัน ปริมาณ lymphocyte จะลดลงอย่างต่อเนื่องจนถึงประมาณ 20-30% จากค่าปกติและจะพบค่า lymphocyte ลดลงจนคงที่ เมื่อรับประทานยาอย่างต่อเนื่องทุกวัน<sup>5</sup> ซึ่งเพิ่มโอกาสการติดเชื้อได้ โดยในผู้ป่วย MS ระยะ SPMS ส่วนใหญ่ 90% ภายหลังจากหยุดยา Siponimod ปริมาณ lymphocyte ที่หลอดเลือดส่วนปลาย ยังคงลดลง 3-4 สัปดาห์นับจากการได้รับยามื้อสุดท้ายไป<sup>5</sup>

### ผลต่ออัตราการเต้นและจังหวะการเต้นของหัวใจ

ยา Siponimod ส่งผลให้เกิดอัตราการเต้นของหัวใจช้าลงชั่วคราว และการเหนี่ยวนำให้หัวใจเต้นผิดจังหวะ (atrioventricular conduction) ซึ่งจะเกิดเมื่อเริ่มใช้ยา โดยเป็นผลมาจากกลไกการกระตุ้นผ่าน S1P1 receptor ของยาในช่วงแรก ทำให้ G-protein-coupled inwardly rectifying potassium (GIRK) channels ทำงาน นำไปสู่การทำให้เซลล์เกิดภาวะ hyperpolarization และลดการกระตุ้นของเซลล์ แต่ท้ายที่สุดแล้วการออกฤทธิ์ของยาเป็น antagonist การเริ่มยาในขนาดต่ำแล้วค่อยๆ เพิ่มขนาดยาไปเรื่อยๆ (titration) จะทำให้ (GIRK) channels ลดการตอบสนองต่อยาในขนาดปกติที่ใช้รักษา<sup>5</sup>

### แนวโน้มการเกิด QT prolongation

มีการศึกษาผลจากการใช้ยา Siponimod ที่ขนาดการรักษา 2 mg และที่ขนาดยาสูงกว่าการรักษา 10 mg ต่อการทำงานของหัวใจแบบ repolarization พบว่าภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะไม่เกี่ยวข้องกับการเกิด QT prolongation จากยา

### การทำงานของปอด

การใช้ยา Siponimod ไม่ว่าจะใช้ 1 ครั้งต่อวัน หรือมากกว่า 1 ครั้งต่อวัน เป็นระยะเวลา 28 วัน ไม่สัมพันธ์กับอาการทางคลินิกที่เกิดจากภาวะความต้านทานของทางเดินหายใจเพิ่มขึ้น ซึ่งวัดจากค่า forced expiratory volume in 1 second (FEV<sub>1</sub>) และ forced expiratory flow (FEF) อย่างไรก็ตามการใช้ยาที่สูงกว่าขนาดการรักษาที่แนะนำ คือ มากกว่า 10 mg เพียงครั้งเดียว มีแนวโน้มว่าค่า FEV<sub>1</sub> จะลดลง

กรณีให้ยามากกว่า 1 ครั้งต่อวัน แม้จะไม่เกี่ยวข้องกับอาการทางคลินิกของผู้ป่วยต่อการเพิ่มความต้านทานของทางเดินหายใจ แต่พบว่ามีความสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลง  $FEV_1$  และ  $FEF_{25-75\%}$  เล็กน้อยถึงปานกลาง ซึ่งไม่ได้ขึ้นกับขนาดยาและช่วงเวลาที่ให้ยา

#### การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา

ยา Siponimod ส่วนใหญ่ถูกแปลงสภาพด้วยเอนไซม์ cytochrome P450 2C9 (CYP2C9) (79.3%) และบางส่วนถูกแปลงสภาพด้วย cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) (18.5%) ฉะนั้นผลการเกิดอันตรกิริยาขึ้นกับผู้ที่ใช้ยาในกลุ่มที่มีผลกับการทำงานของเอนไซม์ CYP2C9 และ CYP3A4 เป็นประจำ และผู้ที่มีเอนไซม์ CYP2C9 genotype<sup>5</sup>

#### การใช้ยา Siponimod ร่วมกับยาที่มีคุณสมบัติยับยั้งการทำงานของ CYP2C9 และ CYP3A4

ผลของการใช้ยาที่มีคุณสมบัติยับยั้งการทำงานของ CYP2C9 ในระดับปานกลาง หรือยับยั้งการทำงานของ CYP3A4 ในระดับปานกลางถึงรุนแรง ร่วมกับยา Siponimod ส่งผลให้ระดับยา Siponimod ในกระแสเลือดเพิ่มขึ้น จึงไม่แนะนำให้ใช้ยาที่มีคุณสมบัติดังกล่าวร่วมกับยา Siponimod

การศึกษาพบว่าการรับประทานยา Fluconazole 200 mg ต่อวัน ซึ่งมีคุณสมบัติยับยั้งการทำงานของ CYP2C9 และ CYP3A4 ได้ในระดับปานกลาง (moderate) ร่วมกับยา Siponimod ขนาด 4 mg ในอาสาสมัครที่มีสุขภาพดีซึ่งเป็นผู้ที่มีเอนไซม์ CYP2C9\*1\*1 genotype จะส่งผลให้ปริมาณยา siponimod ในกระแสเลือดเพิ่มขึ้นเป็น 2 เท่า และเพิ่มขึ้นเป็น 2.7 เท่าในผู้ป่วยที่มีเอนไซม์ CYP2C9\*2\*2 genotype<sup>5</sup>

#### การใช้ยา Siponimod ร่วมกับยาที่มีคุณสมบัติเหนี่ยวนำการทำงานของ CYP2C9 และ CYP3A4

การใช้ยา Siponimod ร่วมกับยาที่มีคุณสมบัติเหนี่ยวนำการทำงานของ CYP2C9 และ CYP3A4 ส่งผลให้ระดับยา Siponimod ในเลือดลดลง ฉะนั้นควรพิจารณาถึงผลการรักษาหากจะใช้ยา Siponimod ร่วมกับยาที่มีคุณสมบัติดังต่อไปนี้

ยาที่เหนี่ยวนำการทำงานของเอนไซม์ CYP3A4 ระดับรุนแรงและเหนี่ยวนำการทำงานของเอนไซม์ CYP2C9 ปานกลาง เช่นยา Carbamazepine โดยไม่คำนึงถึงการตรวจยีนของผู้ใช้ยา

ยาที่เหนี่ยวนำการทำงานของเอนไซม์ CYP3A4 ปานกลาง เช่น ยา Modafinil หรือ ยาที่เหนี่ยวนำการทำงานของเอนไซม์ CYP3A4 ในระดับรุนแรงในผู้ป่วยที่มีเอนไซม์ CYP2C9\*1\*3 หรือ \*2\*3<sup>5</sup>

#### การใช้ยา Siponimod ระหว่างที่ใช้ยาคุมกำเนิด

การใช้ยาคุมกำเนิดสูตรผสม Ethinylestradiol และ Levonorgestrel ร่วมกับ ยา Siponimod ไม่ได้ส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงด้าน เกสซ์ซจลนศาสตร์ และ เกสซ์ซพลศาสตร์ของยาคุมกำเนิดนั้น ดังนั้นยาคุมกำเนิดสูตรดังกล่าวยังคงมีประสิทธิภาพในขณะที่ผู้ป่วยใช้ร่วมกับยา Siponimod อย่างไรก็ตามแม้จะยังไม่มีการศึกษาถึงอันตรกิริยาของยา Siponimod กับยาคุมกำเนิดที่มี progestagens ชนิดอื่น แต่ก็ไม่ได้บ่งชี้ว่ายา Siponimod จะมีผลต่อประสิทธิภาพของยาคุมกำเนิด<sup>5</sup>

### ข้อบ่งใช้ ขนาดและวิธีการใช้ยา siponimod<sup>5</sup>

#### ข้อบ่งใช้ของยา

ปัจจุบัน Siponimod ได้รับการขึ้นทะเบียนในประเทศไทยสำหรับรักษาโรคปลอกประสาทเสื่อมแข็งชนิด secondary progressive multiple sclerosis (SPMS) ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ โดยยังไม่มีการศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยในเด็กอายุต่ำกว่า 18 ปี และ ผู้สูงอายุที่มีอายุเกิน 65 ปีขึ้นไป ทั้งนี้การศึกษาทางคลินิกได้รวมผู้ป่วยที่มีอายุสูงสุดไม่เกิน 61 ปี

#### ขนาดและวิธีการใช้ยา

การให้ยาจะแบ่งออกเป็น 2 ช่วง คือ ช่วงการให้ยาแบบ titration dose และช่วงการให้ยาแบบ maintenance dose โดยการให้ยาจะให้เพียงวันละ 1 ครั้ง และให้รับประทานยาทั้งเม็ดโดยไม่หักแบ่ง บดเคี้ยว หรือทำให้เม็ดยาแตก ทั้งนี้ก่อนผู้ป่วยเริ่มยาต้องมีการตรวจว่าผู้ป่วยไม่มีเอนไซม์ CYP2C9\*3\*3 genotype เพื่อยืนยันว่า จะสามารถให้ยาดังกล่าวได้อย่างมีประสิทธิภาพ



### ตารางที่ 1 วิธีกรใช้ยา Siponimod

จำนวนวันที่ทำการรักษา	ขนาดยาที่ใช้	จำนวนเม็ดยาที่ใช้	ช่วงการให้ยา
วันที่ 1 ของการรักษา	0.25 mg	1 x 0.25 mg	titration dose
วันที่ 2 ของการรักษา	0.25 mg	1 x 0.25 mg	
วันที่ 3 ของการรักษา	0.5 mg	2 x 0.25 mg	
วันที่ 4 ของการรักษา	0.75 mg	3 x 0.25 mg	
วันที่ 5 ของการรักษา	1.25 mg	5 x 0.25 mg	
วันที่ 6 ของการรักษา	2 mg*	1 x 2 mg*	maintenance dose

\*ผู้ป่วยที่มียีน CYP2C9\*2\*3 หรือ \*1\*3 genotype จะได้รับประทานยาด้วยขนาดยา 1 mg วันละ 1 ครั้ง

ในกรณีที่ผู้ป่วยล้มกินยาในช่วง 6 วันแรกของการรักษา (ช่วง titration dose) จะต้องเริ่มรับประทานยาใหม่โดยเริ่มเหมือนเป็นวันที่ 1 ของการรักษา แต่ในกรณีที่ผู้ป่วยล้มกินยาหลังจากวันที่ 6 ของการรักษาไปแล้ว (ช่วง maintenance dose) ให้ผู้ป่วยข้ามมื้อที่ล้มกินไปได้ และกินยาในมื้อต่อไปโดยไม่ต้องเพิ่มขนาดยาเป็น 2 เท่า

ในกรณีที่ผู้ป่วยอยู่ในช่วงการให้ยาแบบ maintenance dose แต่หยุดยาต่อเนื่องตั้งแต่ 4 วันเป็นต้นไป หากจะเริ่มยา ให้เริ่มด้วยขนาดยาและวิธีใช้ยาเหมือนเป็นวันที่ 1 ของการรักษาอีกครั้ง กรณีใช้ยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับหรือไตบกพร่องมีรายละเอียดดังตารางที่ 2 และ 3

### ตารางที่ 2 การใช้ยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่อง

ระดับความรุนแรง	การใช้ยา Siponimod
Mild	ไม่มีความจำเป็นต้องปรับขนาดยา แต่ให้ติดตามอาการของผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดในช่วงเริ่มต้นใช้ยา
Moderate	
Severe	ไม่แนะนำให้ใช้ยา

### ตารางที่ 3 การใช้ยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง

ระดับความรุนแรง	การใช้ยา Siponimod
Mild	ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา
Moderate	
Severe	

### ตารางที่ 4 รายละเอียดคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา Siponimod

คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์	รายละเอียด
การดูดซึมยา (absorption)	<p>สำหรับการรับประทานขนาด 2 mg วันละ 1 ครั้งเป็นเวลา 10 วันต่อเนื่องกัน</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>T_{max}</math>: 4 ชั่วโมง (อาจได้ตั้งแต่ 2- 12 ชั่วโมง)</li> <li>• <math>C_{max}</math>: 30.4 ng/mL</li> <li>• <math>AUC_{0-12h}</math> of 558 h*ng/ml</li> <li>• Bioavailability: 84%</li> <li>• เวลาที่ระดับยาในเลือดถึงระดับ steady state: 6 วัน</li> <li>• อาหารอาจทำให้การดูดซึมยาลดลงแต่ไม่ได้มีผลต่อปริมาณการดูดซึมของยา ดังนั้นจึงสามารถรับประทานยาได้โดยไม่ต้องสัมพันธ์กับมื้ออาหาร</li> </ul>
การกระจายตัวของยา (distribution)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vd: 124 L</li> <li>• Protein binding: &gt;99%</li> <li>• สัดส่วนการกระจายตัวไปยังพลาสมา: 68%</li> </ul>
การแปลงสภาพของยา (biotransformation)	<p>ถูกแปลงสภาพและทำให้หมดฤทธิ์ผ่านเอนไซม์ cytochrome P450 ชนิด</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CYP2C9 (79.3%)</li> <li>• CYP3A4 (18.5%)</li> </ul>
การขจัดออกของยา (elimination)	<p>ยาถูกขจัดออกทางตับเป็นส่วนใหญ่</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>T_{1/2}</math>: 30 ชั่วโมง (อาจได้ตั้งแต่ 22-38 ชั่วโมง)</li> <li>• CL/F: 3.11 l/h</li> </ul>

## เภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics)<sup>5,6</sup>

### การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา และข้อควรระวังในการใช้ยา Siponimod

ในส่วนของอาการไม่พึงประสงค์ที่พบเจอได้บ่อย ได้แก่ ความดันโลหิตสูง (10%), เอนไซม์ตับเพิ่มขึ้น (1% สำหรับ ALT และ น้อยกว่า 1% สำหรับ AST), เม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์อยู่ในระดับต่ำ (1%), อัตราการเต้นของหัวใจช้าลงในช่วงเริ่มต้นให้ยา (4%), อาการบวมน้ำของจอประสาทตา (2%), การกลับเป็นซ้ำของโรคหลอดเลือด (2%), อาการชัก (2%)<sup>6</sup>

#### ผลต่อความดันโลหิต

โดยจะเห็นผลการเพิ่มความดันโลหิตมากที่สุด คือ ช่วงหลังจากเริ่มยาไปได้ประมาณ 6 ถึง 12 เดือน โดยมีค่าเฉลี่ยความดันโลหิตที่เพิ่มขึ้นประมาณ 3.7 mmHg สำหรับค่า systolic และ 1.2 mmHg สำหรับค่า diastolic และจะมีความดันโลหิตคงที่หลังได้รับยาอย่างต่อเนื่อง ดังนั้นจึงแนะนำให้ทำการตรวจวัดความดันโลหิตในช่วงที่ผู้ป่วยได้รับยา Siponimod เพื่อให้เกิดการจัดการกับภาวะดังกล่าวอย่างเหมาะสม

#### ผลต่อการทำงานของหัวใจ

การเริ่มยา Siponimod ส่งผลต่ออัตราการเต้นของหัวใจให้เด่นชัดกว่าปกติ (bradycardia, bradyarrhythmia) มักเกิดอาการหลังได้รับยา dose แรก ไม่แนะนำให้ใช้ยา Siponimod ร่วมกันกับยาที่มีผลลดอัตราการเต้นของหัวใจ หรือยาที่มีผลทำให้เกิดภาวะ QT-Prolongation โดยก่อนเริ่มยาแนะนำให้ตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (ECG) ในผู้ป่วยทุกราย<sup>12</sup>

#### ผลต่อหลอดเลือดในสมอง

ยา Siponimod มีผลขยายและบีบตัวของหลอดเลือดในสมอง หรือที่เรียกว่า PRES (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome) ซึ่งเป็นอาการข้างเคียงที่พบได้ในยากลุ่มเดียวกัน ซึ่งอาการจะดีขึ้นเมื่อหยุดยา โดยภาวะดังกล่าวจะก่อให้เกิดอาการ ปวดหัวอย่างหนัก ฉับพลัน อาการมึนงงอย่างฉับพลัน หรือ สูญเสียการมองเห็น หรือ มีความผิดปกติในการมองเห็นอย่างฉับพลัน หรือ มีอาการชัก อย่างไรก็ตามหากผู้ป่วยไม่ได้รับการรักษา ก็อาจนำไปสู่การเกิด stroke ได้<sup>12</sup>

## ผลต่อระบบภูมิคุ้มกัน

ยา Siponimod เพิ่มความเสี่ยงในการติดเชื้อ โดยขึ้นกับขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับ จะส่งผลให้ปริมาณเม็ดเลือดขาว lymphocyte peripheral ลดลง 20% ถึง 30% จาก baseline อย่างไรก็ตามเม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์จะถูกผลิตกลับคืนมาได้ จากต่อมน้ำเหลือง<sup>6</sup> หลังจากหยุดยาไปแล้ว 3 ถึง 4 สัปดาห์ ทั้งนี้แพทย์ควรตรวจระดับเม็ดเลือดขาวของผู้ป่วยก่อนเริ่มยา และแนะนำให้ผู้ป่วยสังเกตอาการตนเองเช่น ปวดหัว มีไข้ หนาวสั่น ปวดเมื่อยเนื้อตัว อ่อนเพลีย คลื่นไส้ อาเจียน ซึ่งอาจเป็นผลจากการติดเชื้อได้<sup>12</sup>

#### ผลต่อการทำงานของตับ

แนะนำให้ตรวจระดับเอนไซม์ตับ และ bilirubin ผู้ป่วยภายใน 6 เดือนก่อนเริ่มยา Siponimod และในกรณี que ผู้ป่วยมีอาการซึ่งเกี่ยวกับการทำงานของตับที่ผิดปกติ อย่างเห็นได้ชัด เช่น อาการคลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง แบบไม่มีสาเหตุ อ่อนล้า เบื่ออาหาร มีผื่นขึ้นพร้อมกับระดับ eosinophilia สูง มีตัวเหลืองตาเหลือง และ/หรือ บิลิรูบินสีเข้มขึ้น ขณะใช้ยา Siponimod ให้ตรวจวัดระดับเอนไซม์ตับและให้หยุดยา siponimod ทันทีหากได้รับการยืนยันว่าอาการดังกล่าวเกิดจากการทำงานของตับผิดปกติ<sup>6</sup>

#### ผลต่ออาการทางตา

การมีจอตาบวมน้ำบริเวณจุดภาพชัด (macular edema) ภาวะดังกล่าวจะเกิดขึ้นภายใน 3 ถึง 4 เดือนแรกหลังได้รับยา แต่อาจเกิดช้ากว่านี้ได้เช่นกัน โดยในผู้ป่วยบางราย macular edema จะเกิดร่วมกับการมองเห็นไม่ชัด (blurred vision) หรือ ระดับการมองเห็นลดลง (decreased visual acuity) โดยแนะนำให้ตรวจจอประสาท (evaluation of the fundus) รวมถึงจุดภาพชัด (macula) ภายใน 3 ถึง 4 เดือนหลังเริ่มให้ยา Siponimod และทุกครั้งเมื่อผู้ป่วยมีอาการมองเห็นภาพผิดปกติขณะที่ใช้ยา Siponimod

ในกรณีของผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นโรคเบาหวาน ม่านตาอักเสบ และมีโรคประจำตัวซึ่งเกี่ยวกับจอประสาทตา จะมีความเสี่ยงเกิดภาวะ macular edema ดังนั้นจึงแนะนำให้ผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวควรจะต้องตรวจตา ก่อนเริ่มใช้ยา Siponimod และควรมีการตรวจติดตามในระหว่างที่ได้รับยา Siponimod อยู่เป็นระยะด้วยเช่นกัน<sup>6</sup>

## การให้ยา Siponimod ในหญิงตั้งครรภ์ หรือให้นมบุตร<sup>๖</sup>

ยา Siponimod เป็นข้อห้ามใช้ในหญิงตั้งครรภ์ ยาในกลุ่ม S1P receptor modulator มีความสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของความเสียหายการเกิดความผิดปกติแต่กำเนิดของทารก เพิ่มความผิดปกติของหัวใจ ไต กล้ามเนื้อ และกระดูก

จึงให้ผู้ป่วยก่อนเริ่มตั้งครรภ์หยุดยา Siponimod ไปก่อนอย่างน้อย 10 วัน ซึ่งเป็นระยะเวลาที่ยาจะถูกขจัดออกจากร่างกายจนหมด และระหว่างได้รับยาควรตรวจติดตามการตั้งครรภ์ด้วยเช่นกัน

ไม่แนะนำให้ใช้ยา Siponimod ในหญิงที่อยู่ในระหว่างให้นมบุตร ในการศึกษาในหนูทดลอง พบว่ายา Siponimod และ metabolite ของยาจะขับออกทางน้ำนมของหนู

## การศึกษาทางคลินิกในด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา

### การศึกษา EXPAND Trial

EXPAND Trial ย่อมาจากคำว่า EXploring the efficacy and safety of siponimod in patients with secondary progressive multiple sclerosis โดยเป็นการศึกษาทางคลินิกในระยะที่ 3 (Phase III study) เพื่อศึกษาถึงประสิทธิภาพในการใช้ยา Siponimod ในข้อบ่งใช้ โรคปลอกประสาทเสื่อมแข็งชนิด secondary progressive multiple sclerosis (SPMS)

การศึกษาดังกล่าวเป็นประเภทสุ่มปกปิดข้อมูลทั้งสองทาง (randomize, double blind) แบบพหุสถาน (multicenter trials) ควบคุมด้วยยาหลอก (placebo-controlled) กับอาสาสมัครแบบกลุ่มคู่ขนาน (parallel-group) ซึ่งทำการศึกษาจากสถานพยาบาลรวม 292 แห่ง จาก 31 ประเทศ และเป็นการรักษาด้วย disease-modifying therapies (DMTs) ในข้อบ่งใช้ SPMS ที่ใหญ่ที่สุดในปัจจุบัน<sup>6</sup>

โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อที่จะประเมินประสิทธิภาพการให้ยา Siponimod ในการรักษา SPMS โดยวัดจาก

ผลการดำเนินไปของโรค confirmed disability progression (CDP) ในระยะเวลา 3 เดือน (time to 3-month CDP) หลังให้ยา Siponimod ซึ่งเป็นค่าที่บ่งบอกถึงจำนวนผู้ป่วยที่เกิดการเปลี่ยนแปลงของโรคไปในทางที่แย่ลงในระยะเวลา 3 เดือน ดังนั้น หากผลการศึกษามีจำนวนผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา Siponimod ได้รับการประเมินว่าเกิด CDP น้อยกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกนั้น ก็จะแสดงให้เห็นว่ายา Siponimod สามารถลดโอกาสที่ผู้ป่วยจะมีการดำเนินไปของโรคได้

ซึ่งจากผลการศึกษาพบว่า ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา Siponimod ขนาด 2 mg วันละ 1 ครั้งสามารถลดจำนวนผู้ป่วยที่เกิด time to 3-month CDP อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกอยู่ 21% (relative risk reduction 21%,  $p = 0.013$ ) และสามารถลดการลุกลามพื้นที่รอยโรคในสมองของผู้ป่วย (T2 lesion volume) ได้ โดยผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา Siponimod จะมีพื้นที่รอยโรคในสมองโดยเฉลี่ยในเดือนที่ 12 และ 24 ของการรักษาแล้ว น้อยกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (95% CI:  $-695.3 \text{ mm}^3$  ( $-877.3$  to  $-513.3$ ),  $p = <0.0001$ )<sup>13</sup>

นอกจากนี้ในการวิเคราะห์โดยแบ่งกลุ่มย่อย (subgroup analysis) ซึ่งให้เห็นว่าในผู้ป่วยที่อายุน้อยและมีภาวะการถนัดอีกเสบมาก การรักษาด้วยยา Siponimod จะเป็นประโยชน์มากที่สุด<sup>6</sup>

อย่างไรก็ตามสำหรับการวิเคราะห์ผลการศึกษาในผู้ป่วยทั้งหมด พบว่ามีตัวชี้วัดที่ไม่ได้มีความแตกต่างกันอย่างนัยสำคัญทางสถิติ ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา Siponimod และ กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก คือ คะแนน timed 25-foot walk test (T25FW) และคะแนน 12-item Multiple Sclerosis Walking Scale (MSWS-12)

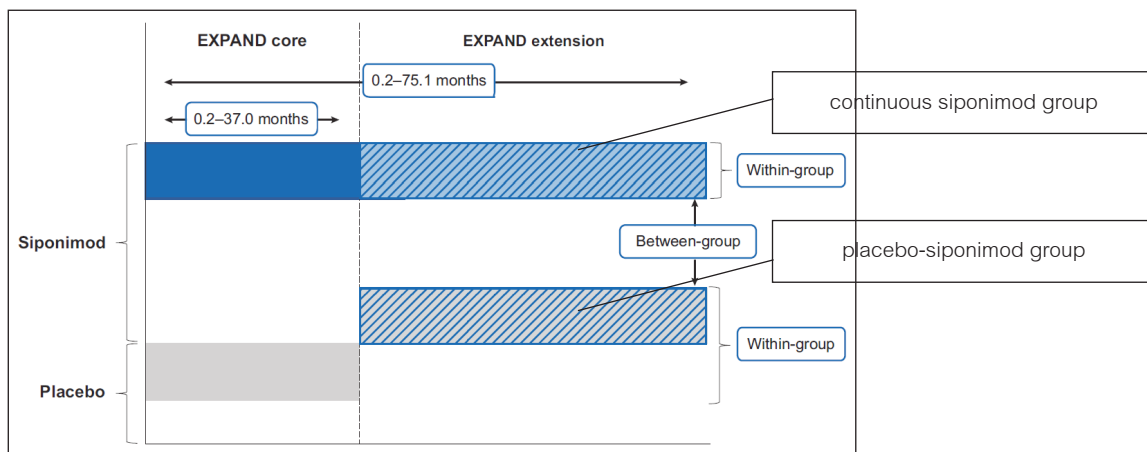
โดยการทดสอบ timed 25-foot walk test (T25FW) เป็นการทดสอบความสามารถในการเคลื่อนไหว วัดผลจากการจับเวลาการเดินทางในระยะ 25 ฟุต ซึ่งหากผู้ป่วยมีคะแนนต่ำ หมายถึงใช้ระยะเวลาการเดินทางน้อย สามารถเคลื่อนไหวได้ดี<sup>14</sup> ส่วนการให้คะแนน MSWS-12 นั้นเป็นการให้คะแนนแบบประเมินตนเองว่าโรค MS ที่เป็นอยู่ มีผลต่อความสามารถในการเดินมากน้อยเพียงใด

หากคะแนนต่ำ หมายถึง โรค MS ไม่ค่อยมีผลต่อความสามารถในการเดินของผู้ป่วย<sup>15</sup>

จากผลการศึกษาพบว่า การทดสอบ timed 25-foot walk test (T25FW) ซึ่งวัดผลจากจำนวนผู้ป่วยที่มีคะแนน T25FW ลดลงมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 20 เมื่อเปรียบเทียบกับค่าพื้นฐานของผู้ป่วยในช่วง 3 เดือน ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา Siponimod มีจำนวนมากกว่า กลุ่มที่ได้รับยาหลอกอยู่ 6% แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (risk reduction 6%,  $p = 0.44$ ) และคะแนน MSWS-12 ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา Siponimod มีคะแนนต่ำกว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (95% CI: -1.77 (-3.59 to 0.05),  $p = 0.057$ )<sup>6,13</sup>

### การศึกษา Extended EXPAND Trial (ongoing extension part)

เป็นการศึกษาช่วงต่อขยายของการศึกษา EXPAND ซึ่งเป็นการศึกษาแบบเปิด (open-label) โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินประสิทธิภาพ และประเมินความปลอดภัยในระยะยาว ของการใช้ยา Siponimod ขนาด 2 mg ต่อวัน ต่อเนื่องจากการศึกษา EXPAND อย่างน้อย 5 ปีขึ้นไป โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรกคือกลุ่มผู้ป่วยที่เคยได้รับยา Siponimod 2 mg/day แพทย์ให้ยาต่อจนสิ้นสุดการศึกษา (continuous siponimod group) ส่วนกลุ่มที่ได้รับยาหลอก จากการศึกษา EXPAND แพทย์ให้เปลี่ยนมารับยา Siponimod 2 mg/day (placebo-siponimod group) เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลการรักษาในระยะยาว ดังภาพที่ 2



ภาพที่ 2 เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วย continuous Sisonimod และ กลุ่มผู้ป่วย placebo-Sisonimod<sup>16</sup>

โดยการศึกษาจะวัดผลประสิทธิภาพของยาจากการลดความเสี่ยงต่อการดำเนินไปของโรคในระยะเวลา 6 เดือน (time to 6-month confirmed disability progression: time to 6-month CDP) และ ความเร็วในการประมวลผลทางความคิดที่แย่งลงในระยะเวลา 6 เดือน (time to 6-month confirmed worsening in cognitive processing speed: time to 6-month CPS)

จากผลการศึกษาพบว่า กลุ่มผู้ป่วย continuous Sisonimod สามารถลดความเสี่ยงต่อการดำเนินไปของโรคในระยะเวลา 6 เดือน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับกลุ่มผู้ป่วย placebo-sisonimod (Harzard ratio (HR) 95% CI: 0.78 (0.66-0.92),  $p = 0.0026$ ) และ

สามารถลด time to 6-month CPS อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับกลุ่มผู้ป่วย placebo-sisonimod (Harzard ratio (HR) 95% CI: 0.77 (0.65-0.92),  $p = 0.0047$ ) โดยอาการข้างเคียงจากการใช้ยา Sisonimod ไม่พบว่ามีความแตกต่างไปจากการศึกษา EXPAND ในช่วงต้น

จากผลการศึกษาในช่วงต้นจึงได้ข้อสรุปว่า หากเริ่มการรักษาด้วยยา Sisonimod ตั้งแต่เริ่มแรก ผู้ป่วยจะได้ประโยชน์มากกว่าการเริ่มรักษาด้วยยา Sisonimod ในภายหลัง ทั้งจากผลอาการทางคลินิก และการวัดผลโดยใช้ MRI<sup>16</sup>

## บทสรุป

ยา Siponimod ปัจจุบันเป็นยารายการเดี่ยวในประเทศไทยที่ได้รับการขึ้นทะเบียนยาเพื่อใช้ในข้อบ่งใช้รักษาโรคปลอกประสาทเสื่อมแข็ง multiple sclerosis (MS) ชนิด secondary-progressive MS (SPMS) ซึ่งถือเป็นโอกาสของผู้ป่วยที่จะได้รับการรักษาด้วยยาดังกล่าว บทความนี้จึงได้รวบรวมข้อมูลเกี่ยวกับการใช้ยา Siponimod ในการรักษาโรคปลอกประสาทเสื่อมแข็งชนิด secondary-progressive MS (SPMS) เพื่อเป็นประโยชน์สำหรับบุคลากรทางการแพทย์ ในการติดตามดูแลผู้ป่วยซึ่งได้รับยา Siponimod ต่อไป

## กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ เกษัชกรหญิงพลอยลาภ เลิศวิภาภัทร หน่วยแพทย์ ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช สำหรับคำแนะนำและการช่วยเหลือด้านข้อมูล รวมถึงรายละเอียดเพิ่มเติมต่างๆ

## เอกสารอ้างอิง

- จิราพร จิตประไพกุลศาล, นารพร ประยูรวิวัฒน์. โรคปลอกประสาทอักเสบของระบบประสาทส่วนกลางชนิดเอ็มเอส ตอนที่ 1 (Multiple Sclerosis) [Internet]. 2022 [cited 2023 Aug 27]. Available from: [https://www.si.mahidol.ac.th/sidoctor/sirirajonline2021/article\\_detail.aspx?ID=1232](https://www.si.mahidol.ac.th/sidoctor/sirirajonline2021/article_detail.aspx?ID=1232).
- Song Y, Lao Y, Liang F, Li J, Jia B, Wang Z, et al. Efficacy and safety of siponimod for multiple sclerosis: protocol for a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019;98:e15415.
- Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* 2014;83:278-86.
- Mymasa.org. Types of multiple sclerosis [Internet]. New Jersey: Multiple Sclerosis Association of America (MSAA); [updated 2022 Jun 22; cited 2023 march 6]. Available from: <https://mymasa.org/ms-information/overview/types/>.
- Ndi.fda.moph.go.th. ข้อมูลยา/ผลิตภัณฑ์สมุนไพร [Internet]. จังหวัดนนทบุรี: กลุ่มนโยบายแห่งชาติด้านยา งานระบบยาแห่งชาติและสารสนเทศ กลุ่มพัฒนาระบบ สำนักงานยา; [updated 2021 Dec 9; cited 2023 Jun 11]. Available from: [https://ndi.fda.moph.go.th/uploads/drug\\_detail\\_corporation/doc/word/1163/5f2657ebbc4a12bd61072146da5c3ca3-a1.pdf](https://ndi.fda.moph.go.th/uploads/drug_detail_corporation/doc/word/1163/5f2657ebbc4a12bd61072146da5c3ca3-a1.pdf).
- Roy R, Alotaibi AA, Freedman MS. Sphingosine 1-phosphate receptor modulators for multiple sclerosis. *CNS Drugs* 2021;35:385-402.
- Pertento.fda.moph.go.th. ระบบค้นหาข้อมูลผลิตภัณฑ์ยา [Internet]. จังหวัดนนทบุรี: สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข; [cited 2023 Apr 6]. Available from: [https://pertento.fda.moph.go.th/FDA\\_SEARCH\\_DRUG/SEARCH\\_DRUG/FRM\\_SEARCH\\_DRUG.aspx](https://pertento.fda.moph.go.th/FDA_SEARCH_DRUG/SEARCH_DRUG/FRM_SEARCH_DRUG.aspx).
- Novartis.com. Product monograph including patient medication information, Mayzent [Internet]. Canada: Novartis Pharmaceuticals Corporation; [cited 2023 Apr 6]. Available from: [https://www.novartis.com/ca-en/sites/novartis\\_ca/files/mayzent\\_scrip\\_e.pdf](https://www.novartis.com/ca-en/sites/novartis_ca/files/mayzent_scrip_e.pdf).
- PubChem [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US) NCFBI-PCSF, Siponimod fumarate; [cited 2023 Mar. 8]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/44599207>.
- Chun J, Giovannoni G, Hunter SF. Sphingosine 1-phosphate receptor modulator therapy for multiple sclerosis: differential downstream receptor signalling and clinical profile effects. *Drugs* 2021;81:207-31.
- Pharmacy.mahidol.ac.th. Ponesimod...sphingosine 1-phosphate receptor (S1PR) modulator ชนิดใหม่สำหรับรักษา multiple sclerosis กรุงเทพฯ: หน่วยคลังข้อมูลยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล; 2022 [updated 2021 Apr; cited 2023 Mar 9]. Available from: [https://pharmacy.mahidol.ac.th/DIC/news\\_week\\_full.php?id=1616](https://pharmacy.mahidol.ac.th/DIC/news_week_full.php?id=1616).
- Mayzent.com. Safety and Side Effects Mayzent® [Internet]. USA: Novartis Pharmaceuticals Corporation; [cited 2023 Aug 13]. Available from: <https://www.mayzent.com/mayzent-safety>.
- Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, Fox RJ, Giovannoni G, Gold R, et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet* 2018;391(10127):1263-73.
- Nationalmssociety.org. Timed 25-Foot Walk (T25-FW) [Internet]. [cited 2023 Sep 3]. Available from: [https://www.nationalmssociety.org/For-Professionals/Researchers/Resources-for-MS-Researchers/Research-Tools/Clinical-Study-Measures/Timed-25-Foot-Walk-\(T25-FW\)](https://www.nationalmssociety.org/For-Professionals/Researchers/Resources-for-MS-Researchers/Research-Tools/Clinical-Study-Measures/Timed-25-Foot-Walk-(T25-FW)).
- Sralab.org. Twelve Item MS Walking Scale (MSWS-12) Record form [Internet]. [cited 2023 Sep 3]. Available from: <https://www.sralab.org/sites/default/files/2017-07/msws-eng.pdf>.
- Cree BA, Arnold DL, Fox RJ, Gold R, Vermersch P, Benedict RH, et al. Long-term efficacy and safety of siponimod in patients with secondary progressive multiple sclerosis: analysis of EXPAND core and extension data up to >5 years. *Mult Scler* 2022;28:1591-605.



พิมพ์ที่ : ทจก.โรงพิมพ์คลังงานศึกษา 232/199 ถ.ศรีจันทร์ ต.ในเมือง อ.เมือง จ.ขอนแก่น 40000  
Tel. 043-466444, 081-7174207 Fax. 043-466863 E-mail : klungpress@hotmail.com 2566