



วารสารประสาทวิทยาแห่งประเทศไทย
Thai Journal of Neurology
www.thaijoneuro.com

ศูนย์ประสาทวิทยาและประสาทศัลยศาสตร์

ThaiJournalofNeurology



Thai Journal of Neurology
Volume 39 No. 4 October - December 2023

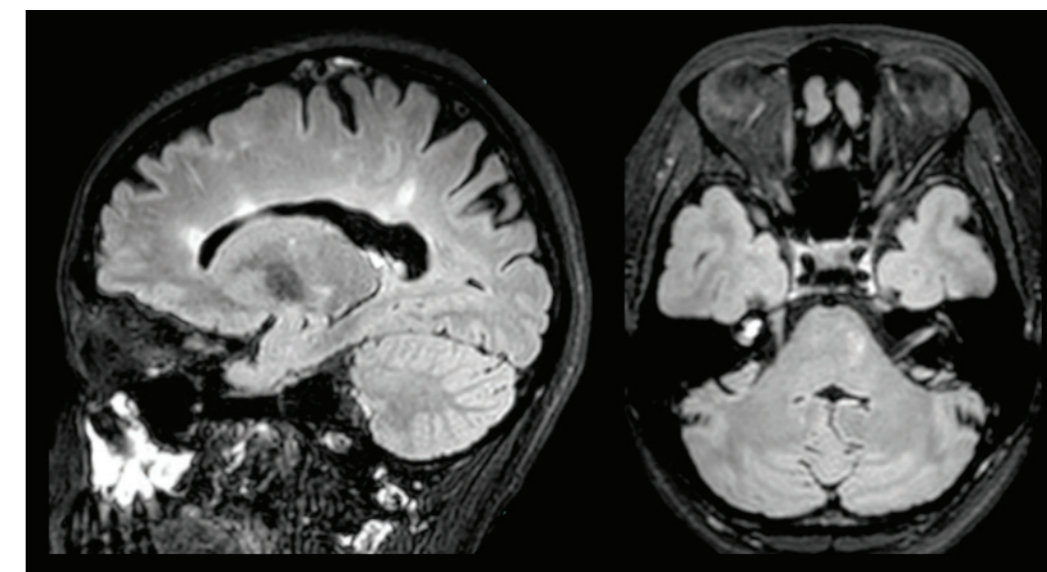
ISSN : 2228 - 9801

วารสาร

ปีที่ 39 ฉบับที่ 4 ตุลาคม - ธันวาคม 2566

ประสาทวิทยา

แห่งประเทศไทย



ORIGINAL ARTICLE

- Comparison of Early Onset versus Late Onset Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: Clinical Characteristics and Outcomes at A University Hospital, Northeastern Thailand 1
- Gray Matter to White Matter (GM/WM) Density Ratio Prediction on Computed Tomography in Cardiac Arrest Patients 8
- Correlation between D-Dimer Level and Ischemic Stroke in COVID-19 Patients in Rajavithi Hospital 16
- Relationship of Core Growth Rate, Collateral Circulation Status and Clinical Outcome in Patients with Acute Ischemic Stroke from Anterior Circulation Occlusion 24
- Comparison Efficacy and Safety of Intravenous Push Levetiracetam Vs Midazolam for Seizure Termination in Non-Convulsive Status Epilepticus. A Double-Blind Randomized Controlled Trial 32
- Factors Associated with Prolonged Hospital Stays in Acute Stroke Unit 40
- ความน่าเชื่อถือของการใช้สมาร์ตโฟนเพื่อประเมินคะแนน National Institutes of Health Stroke Scale ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองระยะเฉียบพลัน 52

TOPIC REVIEW

- การใช้ยาคาร์พราซีนในการรักษาโรคจิตเภทในผู้ใหญ่ 63

INTERESTING CASE

- Glatiramer Acetate-Associated Liver Injury: A Case Report and Literature Review 71

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 ต้นประเวช | 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 สุขจินตนากาญจน์ | 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.ณรงค์ 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 และบรรณาธิการวารสาร |
| 3. ศ.นพ.ก้องเกียรติ กุณทัณฑ์กรากร | อุปนายก คนที่ 2 |
| 4. รศ.พญ.กนกวรรณ บุญญพิสิฏฐ์ | เลขาธิการ และประธานฝ่ายพัฒนาหลักสูตรและกระบวนการ
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 ชุ่มงักวิงงษา | กรรมการกลาง และฝ่ายจริยธรรม |
| 11. พ.อ.พญ.พาสี สุภินามสุวรรณ | กรรมการกลาง และรองเลขาธิการ และผู้ช่วยปฏิคม |
| 12. รศ.พญ.วรพรรณ เสนานรงค์ | กรรมการกลาง และฝ่ายประสานงานกับสมาคมโรคสมองเสื่อมฯ |
| 13. พศ.นพ.สุวัฒน์ ศรีสุวรรณานุกร | กรรมการกลาง และผู้ช่วยฝ่ายจริยธรรม |
| 14. รศ.พญ.อรอุมา ชูดีเนตร | กรรมการกลาง |
| 15. พศ.พญ.สุวรรณา เศรษฐวัชรานิช | กรรมการกลาง และผู้แทนภาคใต้ |

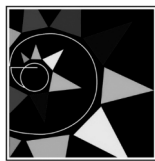
รายนามคณะกรรมการบริหารชมรมโรคมาร์กินสันไทย และคณะกรรมการที่ปรึกษา

สมัยวาระ พ.ศ. 2566-2568

- | | |
|--|---------------------------|
| 1. รศ.นพ.ประวีณ ไส่หิเลขา | ประธานชมรม |
| 2. พญ.ณัฐดา ลิ้มภัย | รองประธานชมรม |
| 3. พศ. (พิเศษ) ดร.พญ.อรอนงค์ โพธิ์แก้วรวงกุล | ฝ่ายประสานงาน และเทรียนิก |
| 4. พศ.พญ.พัทธมน ปัญญาแก้ว | ประธานฝ่ายวิชาการ |
| 5. พันเอก นพ.ปานศิริ ไชยรังสฤษดิ์ | 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 เศรษฐวัชรานิช | 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.เชญาศักดิ์ 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 ประเสริฐนีน | กรรมการ |

คณะกรรมการที่ปรึกษา

1. พลตรีหญิง ศ.คลินิก พญ.จิตถนอม สุวรรณเดบิย์
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



ชมรมศึกษาโรคปวดศีรษะ

รายนามคณะกรรมการบริหารชมรมโรคปวดศีรษะ
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 อัครวิเชียรจินดา | ที่ปรึกษา |
| 6. พศ.นพ.สุรัตน์ ต้นประเวช | ประธานชมรม และฝ่ายพัฒนามนสิการ |
| 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 รัตนพันธ์ | กรรมการ |
| 18. พญ.ธนิษจitra พูลเพชรพันธุ์ | กรรมการ |
| 19. นพ.วนกร รัตนวงษ์ | กรรมการ |
| 20. นพ.ชุตินเทพ กัมพูทวี | กรรมการ |



รายนามคณะกรรมการชมรมโรคเส้นประสาทร่วมกล้ามเนื้อ และเวชศาสตร์ไฟฟ้าวิจัย
สมัยวาระ พ.ศ. 2564-2566

- | | |
|--------------------------------|----------------------|
| 1. ศ.พญ.รวิพรรณ วิฑูรพณิชย์ | ที่ปรึกษา |
| 2. ดร.นพ.จรุงไทย เดชเทวพร | ประธาน |
| 3. ศ.นพ.ก้องเกียรติ กุณฑกักราก | รองประธาน 1 |
| 4. รศ.พญ.กนกวรรณ บุญญพิสิฏฐ์ | รองประธาน 2 |
| 5. นพ.นฤพัชร์ สอนประเสริฐ | เลขาธิการ |
| 6. รศ.นพ.ชัยยศ คงคศิริธรรม | เหรัญญิก |
| 7. พญ.อารดา โรจนอุดมศาสตร์ | ประธานวิชาการ |
| 8. พญ.ธนันทน์ ธรรมมงคลชัย | รองประธานวิชาการ |
| 9. นพ.ธเนศ เต็มกลิ่นจันทร์ | ปฏิคม |
| 10. นพ.จักรกฤษ อมรวิทย์ | นายกทะเบียน |
| 11. นพ.อาคม อารยาวิชานนท์ | กรรมการ และผู้แทนภาค |
| 12. ศ.นพ.ธีรธร พูลเกษ | กรรมการ |
| 13. พญ.สัญสนีย์ พงษ์ภักดี | กรรมการ |
| 14. พศ.นพ.ณัฐ พสุธารชาติ | กรรมการ |
| 15. พศ.พญ.อรณี แสนมณีชัย | กรรมการ |
| 16. พศ.พญ.จริยา ไชยสารัทธ์ | 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

สวัสดีครับท่านสมาชิกสมาคมประสาทวิทยาแห่งประเทศไทยทุกท่าน และผู้สนใจที่ติดตามวารสารของสมาคมประสาทวิทยาแห่งประเทศไทยมาอย่างต่อเนื่อง วารสารฉบับนี้เป็นฉบับที่ 4 ของปี 2566 ซึ่งยังคงเข้มข้นในเนื้อหาวิชาการ โดยเฉพาะผลงานวิจัยของแพทย์ประจำบ้าน และแพทย์ต่อยอดสาขาประสาทวิทยา ซึ่งล้วนมีแต่เรื่องที่น่าสนใจเป็นอย่างยิ่ง แสดงถึงความสนใจ ความตั้งใจ และความพยายามของแพทย์ทุกท่านร่วมกับอาจารย์ที่ปรึกษา

วารสารสมาคมประสาทวิทยาแห่งประเทศไทยนั้นมีการจัดทำปีละ 4 ฉบับอย่างต่อเนื่องมาเป็นระยะเวลา 39 ปี และกำลังก้าวเข้าสู่ปีที่ 40 ในปี 2567 ผมในนามของกรรมการสมาคมท่านหนึ่งมีความภาคภูมิใจที่วิชาการด้านประสาทวิทยาของประเทศไทยนั้นมีการพัฒนาอย่างต่อเนื่อง ทั้งด้านการรักษาพยาบาล การวิจัย การเผยแพร่ผลงานวิชาการ ทางกองบรรณาธิการยินดีรับบทความวิชาการทั้งในรูปแบบ original article, topic review, recent advances และ interesting case ตลอดจนผลงานวิชาการในทุกๆ รูปแบบที่ท่านเห็นสมควรว่ามีประโยชน์ในการเผยแพร่ต่อสมาชิกและผู้สนใจ

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

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 จะมอบค่าเผยแพร่ผลงานวิจัยนิพนธ์ต้นฉบับกรณีผู้รับผิดชอบบทความหรือผู้พิมพ์หลักเป็นแพทย์ประจำบ้านหรือแพทย์ต่อยอดประสาทวิทยา

ORIGINAL ARTICLE

- Comparison of Early Onset versus Late Onset Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: Clinical Characteristics and Outcomes at A University Hospital, Northeastern Thailand 1
- Gray Matter to White Matter (GM/WM) Density Ratio Prediction on Computed Tomography in Cardiac Arrest Patients 8
- Correlation between D-Dimer Level and Ischemic Stroke in COVID-19 Patients in Rajavithi Hospital 16
- Relationship of Core Growth Rate, Collateral Circulation Status and Clinical Outcome in Patients with Acute Ischemic Stroke from Anterior Circulation Occlusion 24
- Comparison Efficacy and Safety of Intravenous Push Levetiracetam Vs Midazolam for Seizure Termination in Non-Convulsive Status Epilepticus. A Double-Blind Randomized Controlled Trial 32
- Factors Associated with Prolonged Hospital Stays in Acute Stroke Unit 40
- ความน่าเชื่อถือของการใช้สมาร์ทโฟนเพื่อประเมินคะแนน National Institutes of Health Stroke Scale ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองระยะเฉียบพลัน 52

TOPIC REVIEW

- การใช้ยาคาร์พราซีนในการรักษาโรคจิตเภทในผู้ใหญ่ 63

INTERESTING CASE

- Glatiramer Acetate-Associated Liver Injury: A Case Report and Literature Review 71
-

Abstract

Background: Neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) is an autoimmune demyelinating disease of the central nervous system and generally follows a relapsing course, leading to neurologic disability. Older age at onset was associated with worse disease prognosis. However, there was a small number of research comparing the outcomes of patients with early-onset NMOSD (EO-NMOSD) and late-onset NMOSD (LO-NMOSD) in Thailand.

Objective: To compare clinical characteristics and outcomes between patients with EO-NMOSD (age at onset 18-49 years) and LO-NMOSD (age at onset ≥ 50 years).

Methods: We retrospectively analyzed data of patients diagnosed with NMOSD who visited Srinagarind Hospital between January 2015 and October 2021. Patient demographics, clinical attacks, MRI findings, laboratory data, Expanded Disability Status Scale (EDSS), and treatment were collected. A comparison of clinical characteristics and outcomes between the EO-NMOSD and LO-NMOSD was analyzed.

Results: Of 76 patients, there 44 patients were in the EO-NMOSD group, and 32 were in the LO-NMOSD group. The majority were females (90.8%), and the mean age of onset was 45.3 ± 14.7 years. There was no significant difference in clinical characteristics between the two groups, except the CSF protein was significantly higher in LO-NMOSD than in EO-NMOSD (62 vs. 37 mg/dL, $P < 0.001$). There was a significant positive correlation between the age of onset and EDSS on discharge date ($r = 0.323$, $p = 0.004$) and at six months ($r = 0.359$, $p = 0.004$).

Conclusion: Patients with LO-NMOSD have similar clinical characteristics but worse outcomes than EO-NMOSD.

Comparison of Early Onset versus Late Onset Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: Clinical Characteristics and Outcomes at A University Hospital, Northeastern Thailand

Amornrat Piengkes,
Prapassara Sirikarn,
Narongrit Kasemsap,
Kannikar Kongbunkiat,
Somsak Tiamkao,
Nisa Vorasoot

Amornrat Piengkes^{1,2}, Prapassara Sirikarn³,
Narongrit Kasemsap^{1,2}, Kannikar Kongbunkiat^{1,2},
Somsak Tiamkao^{1,2}, Nisa Vorasoot^{1,2}

¹Division of Neurology, Department of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen, 40002, Thailand

²North-Eastern Stroke Research Group, Khon Kaen University, Khon Kaen, 40002, Thailand

³Department of Epidemiology and Biostatistics, Faculty of Public Health, Khon Kaen University, Khon Kaen, 40002, Thailand

Corresponding author:
Nisa Vorasoot

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

Keywords: Neuromyelitis optica spectrum disorder, NMOSD, Early-onset, Late-onset, Clinical characteristics, Outcomes, Expanded Disability Status Scale, EDSS

Introduction

Neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) is an autoimmune central nervous system (CNS) demyelinating disorder that affects multiple areas of the CNS and generally follows a relapsing course, leading to devastating outcomes and permanent neurologic disability.^{1,2} The pathophysiology of NMOSD has been well-described for many decades. A pathogenic serum IgG antibody causes it against the water channel aquaporin 4 (AQP4) that binds to the channel on astrocytes and causes inflammatory damage to astrocytes oligodendrocytes, followed by demyelination and neuronal loss.²

The prevalence of NMOSD varies among the studies, but it is overall more frequent in Asian and Black populations compared with White.^{3,4} The average age of onset was 30-40 years, but some very early and very late-onset cases have also been reported.⁵ The previous study demonstrated that older age at onset was associated with worse disease prognosis, higher mortality rate, and greater susceptibility to disability.⁶ However, there was a small number of research comparing the outcomes of patients with early-onset NMOSD (EO-NMOSD, disease onset <50 years) and late-onset NMOSD (LO-NMOSD, ≥50 years), and the majority of the studies were restricted to Western populations.⁷⁻¹¹

In this study, we aim to evaluate the effect of older age at onset in NMOSD patients and compare the clinical characteristics and outcomes between EO-NMOSD and LO-NMOSD in Thai populations.

Methods

Study design

This was a cross-sectional retrospective study of patients with NMOSD who visited Srinagarind Hospital between January 2015 to October 2021. This study was undertaken according to the principles of the Declaration of Helsinki. The research protocol was approved by the Ethical Committee of Srinagarind Hospital.

Participants

We retrospectively reviewed the medical records of patients diagnosed with NMOSD based on the 2015 International Panel for NMO Diagnosis (IPND) criteria.¹² The inclusion criteria included that patients must be at least 18 years old and have a disease duration longer than six months. Patients with incomplete data or incomplete follow-up were excluded.

Data collection

Patient demographics, age of onset, sex, disease duration, comorbidities, clinical attack, CSF findings, imaging, treatment, and Expanded Disability Status Scale (EDSS) on discharge date and six months follow-up were collected. Patients were classified as EO-NMOSD (age at onset, 18-49 years) or LO-NMOSD (age at onset, more than 50 years). The outcome was determined by using the EDSS score; EDSS <6 was defined as a good outcome, and EDSS ≥ 6 was defined as a poor outcome.¹⁰

Statistical analysis

Baseline characteristics were analyzed using mean and standard deviation (SD) or median and interquartile range (IQR) for continuous variables. Categorical variables were presented as percentages and frequencies. Comparison of patient characteristics using χ^2 test or Fisher's exact test for categorical variables and independent t-test or Mann-Whitney U test for continuous

variables, depending on the data. The correlation between age of onset and outcome was analyzed using Pearson's correlation. Statistical significance was defined as $p < 0.05$. All statistical analyzes were performed using STATA software version 15.0 (College Station, Texas, USA).

Results

Seventy-six patients diagnosed with NMOSD were included. The baseline characteristics were presented in Table 1. The majority were females (90.8%), and the average age of onset was 45.33 ± 14.74 years. Comorbidities were reported in

28 patients (36.8%); the three most prevalent were hypertension (10.5%), dyslipidemia (10.5%), and diabetes mellitus (9.2%). Transverse myelitis was the most frequent clinical attack (69.7%), followed by optic neuritis (59.2%), brain stem syndrome (4%), area postrema syndrome (2.6%), and diencephalic syndrome (1.2%). For acute relapse treatment, 71 patients (93.4%) received intravenous methylprednisolone, and 19 patients (25%) were followed by plasma exchange. Most patients were prescribed prednisolone for long-term immunosuppressive (92.1%), azathioprine (54.0%), and mycophenolate mofetil (5.3%).

Table 1 Demographic data

Features	Total (n = 76)
Age at onset (years), Mean (SD)	45.33 (14.74)
Sex female, n (%)	69 (90.8%)
Comorbidities, n (%)	
- Hematologic disorders	1 (1.3%)
- Autoimmune disease	1 (1.3%)
- Thyroid disease	1 (1.3%)
- Diabetes mellitus	7 (9.2%)
- Hypertension	8 (10.5%)
- Dyslipidemia	8 (10.5%)
- Malignancy	2 (2.6%)
Clinical attack, n (%)	
- Optic neuritis	45 (59.2%)
- Transverse myelitis	53 (69.7%)
- Area postrema syndrome	2 (2.6%)
- Brainstem syndrome	3 (4.0%)
- Diencephalic syndrome	1 (1.2%)
- Cerebral syndrome	0 (0.0%)
Coexisting autoimmunity, n (%)	
- ANA	15 (27.8%)
Serum NMO positive, n (%)	69 (90.8%)
CSF findings	
- CSF WBC, Median (IQR)	7.5 (22.5)
- CSF protein, Median (IQR)	45 (26.5)
- CSF/serum sugar ratio, Mean (SD)	0.559 (0.118)
Acute treatment, n (%)	
- Methylprednisolone	71 (93.4%)
- Plasma exchange	19 (25.0%)
- Methylprednisolone plus plasma exchange	19 (25.0%)
Medications, n (%)	
- Corticosteroid	70 (92.1%)
- Azathioprine	41 (54.0%)
- Mycophenolate mofetil	4 (5.3%)

Of 76 patients, 44 were in the EO-NMOSD group, the average age was 35.61±9.58 years, and 32 were in the LO-NMOSD group, the average age was 58.69±8.95 years (Table 2). The number of affected females was higher in both groups. Diabetes mellitus was reported more in LO-NMOSD than in EO-NMOSD (18.8% vs. 2.3%, $p=0.037$), and other comorbidities were similar in both groups. The most common clinical presentation in EO-NMOSD was optic neuritis (68.2%), while in LO-NMOSD was transverse myelitis (75%). CSF protein was significantly

higher in LO-NMOSD than in EO-NMOSD (62 vs. 37 mg/dL, $P < 0.001$). Both groups had similar spinal cord lesions in terms of length and lesion locations in the brain. Acute relapse treatment and long-term immunosuppressive were similar in both groups.

There was a positive correlation between age at onset and EDSS score on discharge date and at six months ($r=0.323$, 95%CI: 0.095-0.519, $p=0.004$, $r=0.359$, 95%CI: 0.111-0.565, $p=0.004$, respectively) (Figure 1).

Table 2 Comparison of clinical characteristics in patients with early-onset and late-onset NMOSD

Features	Early onset (N=44)	Late onset (N=32)	Difference	95% CI	P-value
Age at onset (years), Mean (SD)	35.61 (9.58)	58.69 (8.95)	23.07	18.76 to 27.39	<0.001 ^a
Sex female, n (%)	42 (95.5%)	27 (84.4%)	0.11	-0.03 to 0.25	0.124 ^c
Comorbidities, n (%)					
- Hematologic disorders	0 (0.0%)	1 (3.1%)	0.03	-0.03 to 0.09	0.421 ^c
- Autoimmune disease	0 (0.0%)	1 (3.1%)	0.03	-0.03 to 0.09	0.421 ^c
- Thyroid disease	0 (0.0%)	1 (3.1%)	0.03	-0.03 to 0.09	0.421 ^c
- Diabetes mellitus	1 (2.3%)	6 (18.8%)	0.16	0.02 to 0.31	0.037 ^c
- Hypertension	2 (4.6%)	6 (18.8%)	0.14	-0.01 to 0.29	0.063 ^c
- Dyslipidemia	5 (11.4%)	3 (9.4%)	0.02	-0.15 to 0.12	1.000 ^c
- Malignancy	1 (2.3%)	1 (3.1%)	0.01	-0.07 to 0.08	1.000 ^c
Clinical attack, n (%)					
- Optic neuritis	30 (68.2%)	15 (46.9%)	0.21	-0.01 to 0.43	0.097 ^c
- Transverse myelitis	29 (65.9%)	24 (75.0%)	0.09	-0.11 to 0.30	0.455 ^c
- Area postrema syndrome	2 (4.6%)	0 (0.0%)	0.05	-0.02 to 0.11	0.506 ^c
- Brainstem syndrome	3 (6.8%)	0 (0.0%)	0.07	-0.01 to 0.14	0.259 ^c
- Diencephalic syndrome	1 (2.3%)	0 (0.0%)	0.02	-0.02 to 0.07	1.000 ^c
Coexisting autoimmunity, n (%)					
- ANA	8 (24.2%)	7 (33.3%)	0.04	-0.15 to 0.22	0.541 ^c
Serum NMO positive, n (%)	40 (90.9%)	29 (90.6%)	0.003	-0.129 to 0.135	1.000 ^c
CSF findings					
- CSF WBC, Median (IQR)	6 (19)	15 (52)	3	2 to 20	0.137 ^b
- CSF protein, Median (IQR)	37 (22)	62 (54)	23	11 to 41	<0.001 ^b
- CSF/serum sugar ratio, Mean (SD)	0.584 (0.100)	0.514 (0.136)	0.070	-0.001 to 0.141	0.052 ^a
Acute treatment					
- Methylprednisolone	42 (95.5%)	29 (90.6%)	0.05	-0.07 to 0.17	0.644 ^c
- Plasma exchange	8 (18.2%)	11 (34.4%)	0.16	-0.04 to 0.36	0.108 ^d
- Methylprednisolone plus plasma exchange	8 (18.2%)	11 (34.4%)	0.16	-0.04 to 0.36	0.108 ^d

Table 2 Comparison of clinical characteristics in patients with early-onset and late-onset NMOSD

Features	Early onset (N=44)	Late onset (N=32)	Difference	95% CI	P-value
Medications					
- Corticosteroid	41 (93.2%)	29 (90.6%)	0.03	-0.10 to 0.15	0.692 ^c
- Azathioprine	27 (61.4%)	14 (43.8%)	0.18	-0.05 to 0.40	0.128 ^d
- Mycophenolate mofetil	3 (6.8%)	1 (3.1%)	0.04	-0.06 to 0.13	0.634 ^c
MRI of brain					
- Normal	29 (65.9%)	24 (75.0%)	0.09	-0.11 to 0.30	0.394 ^d
- Cortical/juxtacortical	1 (2.3%)	0 (0.0%)	0.02	-0.02 to 0.07	1.000 ^c
- Periventricular	4 (9.1%)	0 (0.0%)	0.09	0.01 to 0.18	0.134 ^c
- Infratentorial	8 (18.2%)	2 (6.3%)	0.12	-0.02 to 0.26	0.177 ^c
- Other	2 (4.6%)	4 (12.5%)	0.08	-0.05 to 0.21	0.233 ^c
Spinal cord MRI					
- Normal	17 (39.5%)	8 (25.8%)	0.14	-0.08 to 0.35	0.218 ^d
- Short segment	2 (4.7%)	0 (0.0%)	0.05	-0.02 to 0.11	0.224 ^d
- LETM	24 (55.8%)	23 (74.2%)	0.18	-0.03 to 0.40	0.105 ^d
Spinal cord axial view					
- Complete	10 (41.7%)	11 (47.8%)	0.06	-0.22 to 0.35	0.671 ^d
- Central	13 (54.2%)	12 (52.2%)	0.02	-0.31 to 0.27	0.891 ^d
- Dorsolateral	1 (4.2%)	0 (0.0%)	0.04	-0.04 to 0.12	1.000 ^c
Number of segments , Median (IQR)	6 (6)	7 (7)	1	-1 to 4	0.485 ^b
GAD enhancement	29 (67.4%)	21 (65.6%)	0.003	-0.213 to 0.219	0.979 ^d

^ap-value from independent t-test, ^bp-value from Mann-Whitney U test, ^cp-value from exact method, ^dp-value from z-test

1.1 EDSS on discharge date

r = 0.323, 95%CI: 0.095 to 0.519, p-value = 0.004

(Pearson's correlation)

1.2 EDSS at follow-up 6 months

r = 0.359, 95%CI: 0.111 to 0.565, p-value = 0.004

(Pearson's correlation)

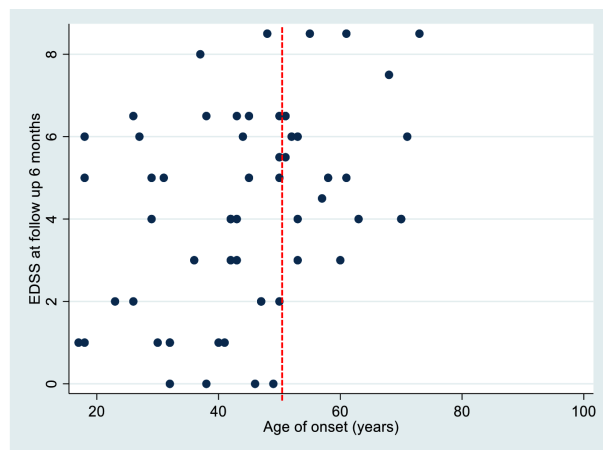
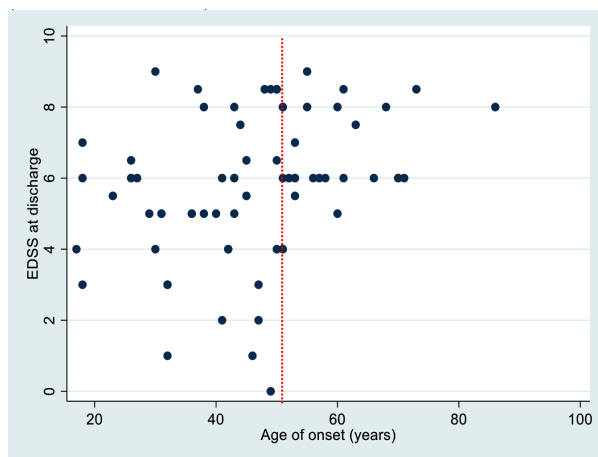


Figure 1 Correlation between age of onset and outcome

Discussion

We included 76 patients diagnosed with NMOSD and classified into EO-NMOSD group and LO-NMOSD group, using a cut point of age at onset of 50 years.⁹ The previous studies showed transverse myelitis was more common in LO-NMOSD, and optic neuritis was more common in EO-NMOSD, the same with our study.^{11,13} Interestingly, significantly higher levels of CSF protein in LO-NMOSD group correlated with age; Carl P et al. stated that age-related reduction in CSF turnover caused higher levels of CSF protein in the elderly.¹⁴ Our study discovered no significant differences in the spinal cord lesions and the locations of the brain lesions between EO-NMOSD and LO-NMOSD, but some earlier studies reported longer spinal cord lesions and more severe myelitis in LO-NMOSD.⁸

This study emphasized the correlation between age of onset and outcomes; we demonstrated that patients with older age at onset had worse clinical outcomes, like the results from previous studies.^{8,9,16} Maria et al. also reported that late-onset patients had a higher disability rating after follow-up; for every 10-year increase in age at disease onset, the risk of requiring a cane to walk (EDSS score of 6.0) increased by 63% (hazard ratio [HR] 1.63, 95%CI 1.35-1.92, $p < 0.001$).⁹ The association of older age with a lower or impaired mechanism of reparation has also been suggested in some reports.¹⁵ During aging, there is a substantial decline in the ability to resist immune and inflammatory responses and a corresponding decline in the generation of protective immune responses, leading to a deficient anti-inflammatory process.¹⁵ Furthermore, earlier research discovered that LO-NMOSD had a worse response to

immunosuppressive medication and higher side effects because of additional comorbidities.⁵ Age-related comorbidities were another factor that contributed to poor outcomes and the risk of complications, our study also found a prevalence of diabetes mellitus in LO-NMOSD more than in EO-NMOSD. These processes probably synergistically influence morbidity and disability, but they are more likely to be age-related than NMOSD-related. Unfortunately, our investigation failed to find any meaningful prognostic differences between the two groups. It was similarly challenging to pinpoint prognostic variables in a previous study.⁸

Our study's limitations were that we collected data from only a single center and had a small population, and the study design was retrospective; some data might have been missed.

Conclusion

The current study revealed that patients with LO-NMOSD have similar clinical characteristics but worse outcomes than EO-NMOSD. Further studies in multi-centers with larger populations need to confirm and evaluate the prognostic factors.

References

1. Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinshenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology* 1999;53:1107.
2. Carnero Contentti E, Correale J. Neuromyelitis optica spectrum disorders: from pathophysiology to therapeutic strategies. *J Neuroinflammation* 2021;18:208.
3. Papp V, Magyari M, Aktas O, Berger T, Broadley SA, Cabre P, et al. Worldwide incidence and prevalence of neuromyelitis optica: A systematic review. *Neurology* 2021;96:59-77.
4. Hor JY, Asgari N, Nakashima I, Broadley SA, Leite MI, Kissani N, et al. Epidemiology of neuromyelitis optica spectrum disorder and its prevalence and incidence worldwide. *Front Neurol* 2020;11:501.

5. Zhang LJ, Yang LN, Li T, Wang J, Qi Y, Zhang DQ, et al. Distinctive characteristics of early-onset and late-onset neuromyelitis optica spectrum disorders. *Int J Neurosci* 2017;127:334-8.
6. Thongmee W, Narongkhananukul C, Padungkiatsagul T, Jindahra P, Vanikieti K. Comparison of early- and late-onset NMOSD-related optic neuritis in Thai patients: Clinical characteristics and long-term visual outcomes. *Clin Ophthalmol* 2021;15:419-29.
7. Seok JM, Cho HJ, Ahn SW, Cho EB, Park MS, Joo IS, et al. Clinical characteristics of late-onset neuromyelitis optica spectrum disorder: A multicenter retrospective study in Korea. *Mult Scler* 2017;23:1748-56.
8. Mao Z, Yin J, Zhong X. et al. Late-onset neuromyelitis optica spectrum disorder in AQP4-seropositive patients in a Chinese population. *BMC Neurol* 2015;15:160.
9. Sepulveda M, Delgado-García G, Blanco Y, Sola-Valls N, Martínez-Lapiscina EH, Armangué T, et al. Late-onset neuromyelitis optica spectrum disorder: The importance of autoantibody serostatus. *Neurol Neuroimmunol neuroinflammation* 2019;6:1-10.
10. Carnero Contentti E, Daccach Marques V, Soto de Castillo I, Tkachuk V, Ariel B, Castillo MC, et al. Clinical features and prognosis of late-onset neuromyelitis optica spectrum disorders in a Latin American cohort. *J Neurol* 2020;267:1260-8.
11. Yu J, Yan S, Niu P, Teng J. Relatively early and late-onset neuromyelitis optica spectrum disorder in central China: clinical characteristics and prognostic features. *Front Neurol* 2022;13:859276.
12. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 2015;85:177-89.
13. Fragoso YD, Ruocco HH, Dias RM, Cabeça H, Gonçalves R, de Carvalho Sousa NA. Late onset of neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurol Ther* 2019;8:477-82.
14. Carl PC, Ruo LC, Jane EP. The influence of fluid turnover on age related changes in cerebrospinal fluid protein concentrations. *Neurosci letters* 2010:138-41.
15. Collongues N, Marignier R, Jacob A, et al. Characterization of neuromyelitis optica and neuromyelitis optica spectrum disorder patients with a late onset. *Mult Scler* 2014;20:1086-94.

Abstract

Introduction: Hypoxic-ischemic brain damage is brought on by cardiac arrest or severe hypoxia, which causes patients unconscious and increases their mortality rate by 70 percent. The loss of the gray-white junction in the brain's computed tomography can be seen, which has a poor prognosis and prevents the brain from returning to normal.

Objectives: To determine the correlation between the gray-to-white matter (GM/WM) density ratio from computed tomography and the prognosis following cardiac arrest.

Material and Method: Forty-three patients who resuscitated from cardiac arrest and had performed CT brain within 60 hours were retrospectively investigated. Prognosis has divided 2 group: Glasgow outcome scale (GOS) 1-2 for poor prognosis, GOS 3-5 for good prognosis. Hounsfield units (HU) were measured at the basal ganglion, ganglionic, and supraganglionic levels.

Results: Total 43 patients, with 8 having good prognosis and 35 having poor prognosis. The mean age of patients was 62.1 years. The average Hounsfield after post-cardiac arrest in Basal ganglion, ganglionic and supraganglionic level is not significant difference.

Conclusion: There was no statistically significant difference in the GW-WM ratio for determining the prognosis of death or vegetative state in the post-cardiac arrest patients in our study.

Introduction

Hypoxic-ischemic brain damage is brought on by cardiac arrest or severe hypoxia, which causes patients unconscious and increases their mortality

Gray Matter to White Matter (GM/WM) Density Ratio Prediction on Computed Tomography in Cardiac Arrest Patients

Kongpoj Viroonpoj,
Minth Punpichet,
Pasiri Sithinamsuwan

Kongpoj Viroonpoj¹, Minth Punpichet¹,
Pasiri Sithinamsuwan²

¹Department of Radiology, Phramongkutkiao Hospital

²Department of Neurology, Phramongkutkiao Hospital

Corresponding author:
Pasiri Sithinamsuwan

²Department of Neurology, Phramongkutkiao Hospital

E-mail: pasiripmk@gmail.com

rate by 70 percent. Cell-brain damage and cerebral edema are the main causes of death following cardiac arrest.¹⁻² After cardiac arrest, treatment can prevent brain damage, which lowers mortality and disability rates. Therapeutic hypothermia prevents brain ischemia and brain hypoxia.^{3,4} Cardiopulmonary resuscitation and post-cardiac arrest prognostication have numerous applications. Eg. Brainstem reflexes, somatosensory evoked potential, high-specific neurospecific enolase, and brain computed tomography or magnetic resonance imaging. There is no apparent exact ratio in the post-cardiac arrest guidelines for computed tomography brain ratio following cardiac arrest.²

After a cardiac arrest, brain imaging using computed tomography can predict the prognosis, but if the diagnosis is made within 24 hours, everything may return to normal. The loss of the gray-white junction in the brain's computed tomography can be seen three to five days after a cardiac arrest, which has a poor prognosis and prevents the brain from returning to normal.¹ There are several advantages for brain computed tomography, and it is economical for predicting outcomes after cardiac arrest.¹ We are interested in employing computed tomography to assess the gray-white junction ratio and forecast prognosis after cardiac arrest.

To determine the relationship between the gray-to-white density ratio from computed tomography for post-cardiac arrest prognostication.

Objectives

To determine the correlation between the gray-to-white matter (GM/WM) density ratio from computed tomography and the prognosis following cardiac arrest.

Material and Method

Study design

This study was designed as a retrospective observational cohort at Phramongkutklo Hospital

Study population

Patients at the Phramongkutklo Hospital who experienced cardiac arrest and were successfully revived between 1 June 2557 and 30 April 2021. A total of 77 individuals who experienced cardiac arrest were retrospectively reviewed. We retrospectively evaluated 43 patients who underwent computed tomography of the brain with complete resuscitation in 5 days and were comatose (Glasgow coma scale 8 or unresponsiveness to internal and external stimuli with total lack of alertness) at least 6 hours later were included and older than 18 years old. The following were the grounds for exclusion: traumatic brain injury, history of brain surgery following successful resuscitation, insufficient computed tomography brain imaging results, inability to follow up with a clinician for six months, and an incomplete patient history medical record. (Figure 1)

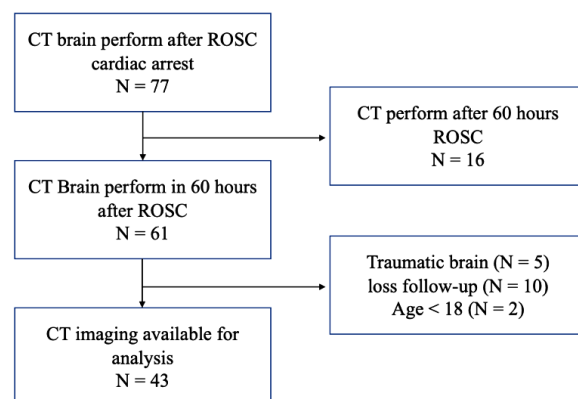


Figure 1 Subjects included in the study

Note : ROSC : return of spontaneous circulation

All data were collected through review CT brain, age, sex, cause of death, out of hospital arrest, in hospital arrest, co-morbid, presentation of ECG on admission, time to CT brain, times to resuscitations, hypothermia, Glasgow coma outcome after successful resuscitation and 6 months follow up and discharge status. Every CT scan of the brain is read by a neuroradiologist. The neurologist assessed the clinical result at post-cardiac arrest and at the 6-month follow-up. The comatose patients were divided into 2 groups; good prognosis (GOS 3-5), poor prognosis (GOS 1-2).

Definition

Therapeutic hypothermia has proven neuroprotective effects in global cerebral ischemia. Indications for hypothermia induction include cardiac arrest and neonatal asphyxia. The two general methods of induced hypothermia are either surface cooling or endovascular cooling. Hypothermia should be induced as early as possible to achieve maximum neuroprotection and edema blocking effect.¹⁴

The Glasgow outcome score is a scale of patients with brain injuries, such as cerebral traumas that groups victims by the objective degree of recovery.¹³

GOS	Glasgow outcome scale (Neurological outcome)
GOS 1	Death
GOS 2	Persistent vegetative state (unable to interact with environment)
GOS 3	Severe disability (unable to live independently but able to follow commands)
GOS 4	Moderate disability (able to live independently but unable to return to work)
GOS 5	Mild or no disability (able to return to work)

Poor: consisted of patients who died of any cause or remained in a persistent vegetative state (GOS 1-2).

Good: consisted of patients who regained consciousness (GOS 3-5).

Density measurement of gray matter and white matter

CT brain imaging data were collected by Canon Aquilion Prime were used of all CT studies with 5 mm slice thickness. All brain imaging procedures used non-contrast, standardized protocol imaging. Two investigators, who were blinded on clinical data assess CT scan in basal ganglion site defined as imaging in which; caudate (CN), putamen (PU), posterior limb of internal capsule (PIC) and corpus callosum (CC) and two level of superior cortex ; (1) medial cortex centrum semiovale that defined as the image 5 mm above the lateral ventricular system (MC1, MWM1), (2) medial white matter that defined high convexity area that defined next 5 mm above centrum semiovale (MC2, MWM2)

$$\text{Grey - white matter density ratio of basal ganglion (GWR - BG)} = \frac{(\text{CN} + \text{PU})}{(\text{CC} + \text{PIC})}$$

$$\text{Grey - white ratio in cortical (GWR - CO)} = \frac{(\text{MC1} + \text{MC2})}{(\text{MWM1} + \text{MWM2})}$$

$$\text{Grey - white ratio average} = \frac{(\text{GWR - BG}) + (\text{GWR - CO})}{2}$$



Figure 2 Basal Ganglion area; CC : corpus callosum, C: caudate, P: putamen, PIC: posterior limb of internal capsule

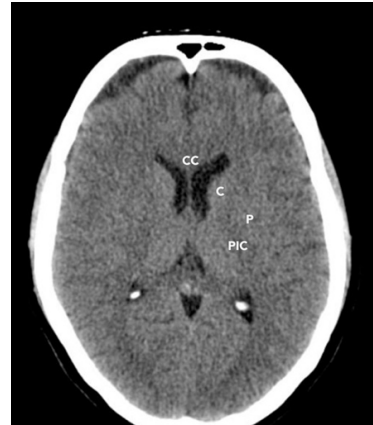


Figure 3 Medial cortex centrum semiovale; MC1 : medial cortex, MWM1 : medial white matter



Figure 4 High convexity area; MWM2 : medial white matter, MC2 : medial cortex

Statistical analysis

The information will be validated and get saved in the form of a data file. The data was processed with the STATA/MP 12 program and then analyzed using the following statistics.

1. Qualitative data were shown with numbers and percentages. For quantitative data, mean and standard deviation were used for data with a normal distribution, while median and interquartile range were used for data with a skewed distribution.

2. For this research, the suitable method for examining the precise prognosis of grey-to-white

matter density ratio is sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value.

3. Glasgow outcome score is necessary method to distribute the data of good prognostic and poor prognostic. For good prognostic, it is GOS 3-5 while poor prognostic is 1-2 respectively.

Results

From a number of patients in the Phramongkutklao hospital who had survived cardiac arrest and were successfully revived, 43 patients met the selection criteria of the study, 8 of whom had favorable prognoses and 35 of whom had bad ones. The

mean age of patients was 62.1 years, most patients were males (55.8%) as described in Table 1. Underlying disease, ECG at arrest and therapeutic

hypothermia use was not significantly different between groups.

Table 1 Demographic data

	Total (n = 43) Number (%)	Good prognosis at 6 months* (n = 8) Number (%)	Poor prognosis at 6 months* (n = 35) Number (%)	p-value
Age (years): mean ± SD (range)	62.1 ± 19.9 (21-98)	57.5 ± 13.9 (27-69)	63.2 ± 21.1 (21-98)	0.178#
Gender; Male : Female	24 : 19	3 : 5	21 : 14	0.223\$
Resuscitation time (minute): mean ± SD (range)	15.3 ± 12.8 (2-52)	18.0 ± 13.7 (2-40)	14.7 ± 12.7 (2-52)	0.571
Diabetes	19 (44.2%)	2 (25%)	17 (48.6%)	0.209\$
Hypertension	26 (60.5%)	2 (25%)	24 (68.6%)	0.031\$
Dyslipidemia	23 (53.5%)	2 (25%)	21 (60%)	0.081\$
Heart disease	17 (39.5%)	1 (12.5%)	16 (45.7%)	0.088\$
Stroke	4 (9.3%)	1 (12.5%)	3 (8.6%)	0.576\$
Out hospital arrest	18 (41.9%)	4 (50%)	14 (40%)	0.447\$
ECG at arrest: asystole or PEA	36 (83.7%)	5 (62.5%)	31 (88.6%)	0.106\$
ECG at arrest: VT, VF	7 (16.3%)	3 (37.5%)	4 (11.4%)	0.106\$
Therapeutic hypothermia	15 (34.9%)	3 (37.5%)	12 (34.3%)	0.583
Duration ROSC to CT brain (hour): mean ± SD (range)	12.8 ± 15.8 (1-57)	13.5 ± 16.3 (1-46)	12.6 ± 15.9 (1-57)	0.748

Data are shown as mean±standard deviation. # p-value by Mann-Whitney U test

\$ p-value by Fisher-Exact test; Significant if p<0.05, ROSC : return of spontaneous circulation, PEA : pulseless electrical activity, VT : ventricular tachycardia, VF : ventricular fibrillation

Patients after return of spontaneous circulation (ROSC) have persistent vegetative state: minimal responsiveness (76.7%) and death at hospital discharge (65.1%). At six months, patients' Glasgow outcome scale scores were GOS 1 (Death) 69.8%. (Table 2)

After cardiac arrest, there is no statistically significant distinction in Hounsfield unit in a distinct brain area between individuals with a good prognosis and those with a bad prognosis (Table 3)

Table 2 Outcomes at different time points

	Total (n = 43) Number (%)
Glasgow outcome scale at return of spontaneous circulation (ROSC)	
1 Death	NA
2 Persistent vegetative state: Minimal responsiveness	33 (76.7%)
3 Severe disability: Conscious but disabled, dependent on others for daily	8 (18.6%)
4 Moderate disability: Disabled but independent; can work in sheltered setting	2 (4.7%)
5 Good recovery: Resumption of normal life despite minor deficits	0
Death at hospital discharge	28 (65.1%)
Glasgow outcome scale at 6-months	
1 Death	30 (69.8%)
2 Persistent vegetative state: Minimal responsiveness	5 (11.6%)
3 Severe disability: Conscious but disabled, dependent on others for daily	1 (2.3%)
4 Moderate disability: Disabled but independent; can work in sheltered setting	1 (2.3%)
5 Good recovery: Resumption of normal life despite minor deficits	6 (14%)

Table 3 Hounsfield at different brain areas after cardiac arrest

	Total (n = 43) mean \pm SD	Good prognosis at 6 months* (n = 8) mean \pm SD	Poor prognosis at 6 months* (n = 35) mean \pm SD	p-value#
Caudate	36.9 \pm 4.8	36.8 \pm 2.3	36.9 \pm 4.8	0.058
Putamen	36.6 \pm 4.7	39.2 \pm 4.7	36.6 \pm 4.7	0.109
Posterior internal capsule	30.3 \pm 3.8	31.2 \pm 4.7	30.3 \pm 3.8	0.381
White matter	30.6 \pm 3.2	31.5 \pm 4.1	30.6 \pm 3.2	0.471
High convexity gray matter	34.9 \pm 5.3	35.9 \pm 2.3	34.9 \pm 5.3	0.915
High convexity white matter	28.4 \pm 2.8	29.5 \pm 2.5	28.4 \pm 2.8	0.317
Centrum semiovale gray matter	34.9 \pm 4.2	37.2 \pm 3.5	34.9 \pm 4.2	0.109
Centrum semiovale white matter	27.2 \pm 3.9	29.4 \pm 5.1	27.2 \pm 3.9	0.199

Good prognosis = GOS 3-5, Poor prognosis = GOS 1-2

p-value by Mann-Whitney U test

The average gray-to-white matter density ratio in the basal ganglion and cortex, as well as when they are combined, does not significantly differ. (Table 4)

Table 4 GWR after arrest

	Total (n = 43) mean \pm SD	Good prognosis at 6 months* (n = 8) mean \pm SD	Poor prognosis at 6 months* (n = 35) mean \pm SD	p-value#
Basal ganglia GWR (BG-GWR)	1.2 \pm 0.2	1.3 \pm 0.1	1.2 \pm 0.2	0.530
Cortex GWR (C-GWR) (frontal + centrum semiovale)	1.3 \pm 0.2	1.2 \pm 0.1	1.3 \pm 0.2	0.247
Combined BG-GWR + C-GWR	1.2 \pm 0.2	1.3 \pm 0.1	1.2 \pm 0.2	0.866

Discussion

There are numerous algorithms to predict poor neurological outcomes in comatose patients. The main CT finding of global anoxic-ischemic cerebral insult following cardiac arrest is cerebral edema, which appears as reduction in the depth of the cerebral sulci and decreased attenuation of the grey-to-white matter density. Guidelines for the prognostication of cardiac arrest do not include the ratio of a bad neurological outcome in the CT brain. The finding of this study shows that the density of gray-white ratio on CT brain in 60 hours after cardiac arrest patients. The 24-hour CT brain imaging of a cardiac arrest patient's gray-white matter ratio, according to Choi SP¹, is poorly favorable at less than 1.22 predicted vegetative state or death with sensitivity of 63% and a specificity of 100%.

The results show no significant difference of gray-white matter ratio in the basal ganglion, cortex and combined in good prognosis and poor prognosis groups. Patients with positive prognoses were likely to have higher Hounsfield gray-white matter ratios than patients with bad prognoses, according to Hounsfield's caudate but there was no significant difference.

There are several limitations to the study. First, this was retrospective cohort study at a single institution. The number of good prognostics was relatively than poor prognosis. The CT scans were performed at different times, and this could have influenced the CT density changes in anoxic-ischemic cerebral disease. Therefore, a well-designed prospective study on a larger number of patients is needed to predict and confirm the GW-WM density ratio cutoff value for the prediction of vegetative state or death.

Conclusion

The GW-WM ratio did not significantly differ in the post-cardiac arrest patients in our investigation for determining prognosis of death or vegetative state

Acknowledgement

We would like to thank Dr. Minth Punpichet for measuring the gray-to-white matter density ratio, Dr. Pasiri Sithinamsuwan for providing technique advice, and Mrs. Supak Ukritchon for statistical analysis assistance.

Institutional review board statement

The study was reviewed and approved by the ethics committee of institutional review board royal Thai army medical department (IRBRTA R073h/65).

Funding

This research was not funded

References

1. Choi SP, Park HK, Park KN, Kim YM, Ahn KJ, Choi KH, et al. The density ratio of grey to white matter on computed tomography as an early predictor of vegetative state or death after cardiac arrest. *Emerg Med J* 2008;25:666-9.
2. Geocadin RG, Callaway CW, Fink EL, Golan E, Greer DM, Ko NU, et al. Standards for studies of neurological prognostication in comatose survivors of cardiac arrest: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2019;140:e517-e42.
3. Geocadin RG, Wijdicks E, Armstrong MJ, Damian M, Mayer SA, Ornato JP, et al. Practice guideline summary: Reducing brain injury following cardiopulmonary resuscitation: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2017; 88:2141-9.

4. Metter RB, Rittenberger JC, Guyette FX, Callaway CW. Association between a quantitative CT scan measure of brain edema and outcome after cardiac arrest. *Resuscitation* 2011;82:1180-5.
5. Moseby-Knappe M, Pellis T, Dragancea I, Friberg H, Nielsen N, Horn J, et al. Head computed tomography for prognostication of poor outcome in comatose patients after cardiac arrest and targeted temperature management. *Resuscitation* 2017;119:89-94.
6. Ryu JA, Chung CR, Cho YH, Sung K, Suh GY, Park TK, et al. The association of findings on brain computed tomography with neurologic outcomes following extracorporeal cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care* 2017;21:15.
7. Sandroni C, Cariou A, Cavallaro F, Cronberg T, Friberg H, Hoedemaekers C, et al. Prognostication in comatose survivors of cardiac arrest: an advisory statement from the European Resuscitation Council and the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 2014;40:1816-31.
8. Sandroni C, D'Arrigo S, Nolan JP. Prognostication after cardiac arrest. *Crit Care* 2018;22:150
9. Streitberger KJ, Endisch C, Ploner CJ, Stevens R, Scheel M, Kenda M, et al. Timing of brain computed tomography and accuracy of outcome prediction after cardiac arrest. *Resuscitation* 2019;145:8-14.
10. Torbey MT, Selim M, Knorr J, Bigelow C, Recht L. Quantitative analysis of the loss of distinction between gray and white matter in comatose patients after cardiac arrest. *Stroke* 2000;31:2163-7. doi: 10.1161/01.str.31.9.2163. PMID: 10978046.
11. Kim SH, Choi SP, Park KN, Youn CS, Oh SH, Choi SM. Early brain computed tomography findings are associated with outcome in patients treated with therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2013;21:57. doi: 10.1186/1757-7241-21-57. PMID:
12. Rana OR, Schröder JW, Kühnen JS, Saygili E, Gemein C, Zink MD, et al. The Modified Glasgow Outcome Score for the prediction of outcome in patients after cardiac arrest: a prospective clinical proof of concept study. *Clin Res Cardiol* 2012;101:533-43. doi: 10.1007/s00392-012-0423-7. Epub 2012 Feb 10. PMID: 22322567
13. McMillan T, Wilson L, Ponsford J, Levin H, Teasdale G, Bond M. The Glasgow Outcome Scale - 40 years of application and refinement. *Nat Rev Neurol* 2016;12:477-85. doi: 10.1038/nrneurol.2016.89. Epub 2016 Jul 15. PMID: 27418377.
14. Song SS, Lyden PD. Overview of therapeutic hypothermia. *Curr Treat Options Neurol* 2012;14:541-8. doi: 10.1007/s11940-012-0201-x. PMID: 23007950; PMCID: PMC3519955

Abstract

Introduction: COVID-19 may lead to abnormal blood clots and ischemic stroke. The mechanism is a hypercoagulable state, with elevated D-dimer levels seen in COVID-19-infected patients, resulting from activation of both the coagulation and innate immune systems. D-dimer levels are known to increase in patients with severe COVID-19 infections.

Objectives: 1. To study the correlation between D-dimer levels and acute ischemic stroke in COVID-19 patients. 2. To study any factors associated with acute ischemic stroke in COVID-19 patients.

Materials and Methods: Retrospective case-control study used collected data from Covid-19 patient admitted to the Covid-19 ward in Rajavithi Hospital during July 1, 2020 - June 30, 2022.

Results: 25 patients of 18,586 COVID-19 patients had acute ischemic stroke, representing 0.13% of the total. D-dimer and hs-CRP levels showed no significant difference between the two groups. There is no significant relationship between high D-dimer levels and ischemic stroke events in COVID-19 patients. However, the study found that increase in diastolic blood pressure reduced the risk of ischemic stroke by 7% ($p=0.01$) and the use of antiplatelet medication was found to decrease the risk of ischemic stroke by 82% ($p=0.046$).

Conclusion: There is no significant relationship between high D-dimer levels and ischemic stroke events in COVID-19 patients. However, the study's conclusions may be limited by the small sample size and short duration of observation and follow-up. Further research with larger study populations and longer observation periods is needed.

Correlation between D-Dimer Level and Ischemic Stroke in COVID-19 Patients in Rajavithi Hospital

Pairat Yangkitwiboon,
Sirikanlaya Poonphol

Pairat Yangkitwiboon, Sirikanlaya Poonphol
Neurology unit, Department of Medicine, Rajavithi Hospital

Corresponding author:
Pairat Yangkitwiboon
Neurology unit, Department of Medicine, Rajavithi Hospital
E-mail: pairatzen1@gmail.com

Introduction

COVID-19 is a disease caused by the SARS-CoV-2 virus that primarily affects the respiratory system, but it has also been found to cause abnormal blood clots and increase the risk of ischemic stroke in people with underlying health conditions.¹ These complications can lead to an increased risk of death in COVID-19 patients.^{2,3} A study of 138 COVID-19 cases in Wuhan, China found that patients with critical conditions often had underlying health conditions such as high blood pressure (58%), diabetes (22%), coronary heart disease (25%), and stroke (17%). The study also found that patients over 60 years of age had a higher risk of death.^{3,4} The deaths of patients from COVID-19 were associated with a hypercoagulable state, pro-inflammatory response and elevated levels of biomarkers such as C-reactive protein, D-dimer, and ferritin. The study also found that 2-6% of patients with COVID-19 infection had stroke complications.⁵

Research suggests that the incidence of abnormal neurological symptoms in COVID-19 infected patients may be as high as 36%. A study in China reported that the incidence of acute stroke in patients with severe COVID-19 was 5.7%, and in patients with non-severe disease was 0.8% ($p=0.03$).⁶ A study conducted in New York by Yaghi et al found that 0.9% of all patients hospitalized with COVID-19 experienced ischemic stroke.⁷ These studies suggest that COVID-19 infection may increase the risk of stroke.

D-dimer is a marker of the degradation of vascular proteins involved in coagulation. Elevated levels of D-dimer have been found in COVID-19 patients experiencing acute ischemic stroke^{7,9,10},

suggesting activation of the coagulation and innate immune system.^{11,12} Studies have also shown that D-dimer levels are more significantly elevated in patients with severe COVID-19.

This study examines the relationship between elevated D-dimer levels and acute ischemic stroke in COVID-19 patients at Rajavithi hospital.

Objective

1. The study aims to investigate the correlation between D-Dimer levels and acute ischemic stroke in COVID-19 patients.
2. The study aims to investigate any factors associated with acute ischemic stroke in COVID-19 patients.

Materials and Methods

Study Design

A retrospective case-control study used collected data from COVID-19 patients admitted to the COVID-19 ward in Rajavithi Hospital during July 1, 2020 - June 30, 2022.

Characteristics of study samples

The sample group was all COVID-19-infected patients with acute ischemic stroke compared with 25 COVID-19-infected patients without ischemic stroke. Both groups were admitted to the COVID-19 ward at Rajavithi Hospital between July 1, 2020, and June 30, 2022.

Inclusion criteria

- Age 18 and over.
- Infected with COVID-19 diagnosed by laboratory testing nasopharyngeal swab by RT-PCR, ATK.
- Have blood test results according to the COVID-19 protocol, including CBC, LFT, BUN, Cr,

Ca, Mg, PO₄, hs-CRP, D-dimer, LDH, and Lactate that collect the day of diagnosis.

- Ischemic stroke was diagnosed from the signs and symptoms of permanent and acute neurological loss suggestive of ischemic stroke and/or brain CT scan results.

- Have blood test results for FBS, HbA1C, LDL, HDL, Triglyceride, and Total cholesterol

Exclusion criteria

- Incomplete or missing treatment history information in the medical record. - Conditions that resulted in false positives and false negatives on D-dimer and CRP level; accident history 1 month before illness, patients with cancer, and patients with a history of ischemic stroke or ischemic heart disease less than 1 month, patients with a hypercoagulable state, pregnant patients, patients with pulmonary embolism.

Sample Size

In this research, the sample size was calculated by using the ratio comparison formula of 2 groups¹⁵.

$$n = \frac{[Z_{\alpha/2}\sqrt{2\bar{P}(1-\bar{P})} + Z_{\beta}\sqrt{P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)}]^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

n = number of sample sizes for each group

$Z_{\alpha/2}$ = Statistical value under the standard curve when determining the level of statistical significance $\alpha = 0.05$ is 1.96

Z_{β} = The statistical value under the standard curve when given the 80% testpowerlevel is 0.842.

P_1 = High levels of D-dimer were found among COVID-19 patients. with no ischemic stroke 76%, $p_1 = 0.76$ ¹⁶

P_2 = High levels of D-dimer were found among COVID-19 patients caused by cerebrovascular accident estimated from a study by Anzej S et al. It was found that high D-dimer levels are a risk factor for ischemic stroke (RR 3.9)¹⁶

$$p_2 = p_1 * RR / (1 + p_1 * RR - 1) = 0.76 * 3.9 / (1 + 0.76 * 3.9 - 1) = 0.925$$

$$\bar{P} = \text{Mean levels of d-dimer found in both groups} = \frac{(P_1 + P_2)}{2} = 0.843$$

Therefore, the number of samples can be calculated as follows.

$$n = \frac{[1.96\sqrt{2(0.843)(1-0.843)} + 0.842\sqrt{0.76(1-0.76) + 0.925(1-0.925)}]^2}{(0.76-0.925)^2}$$

$$n = 76 + \text{missing data } 10\%$$

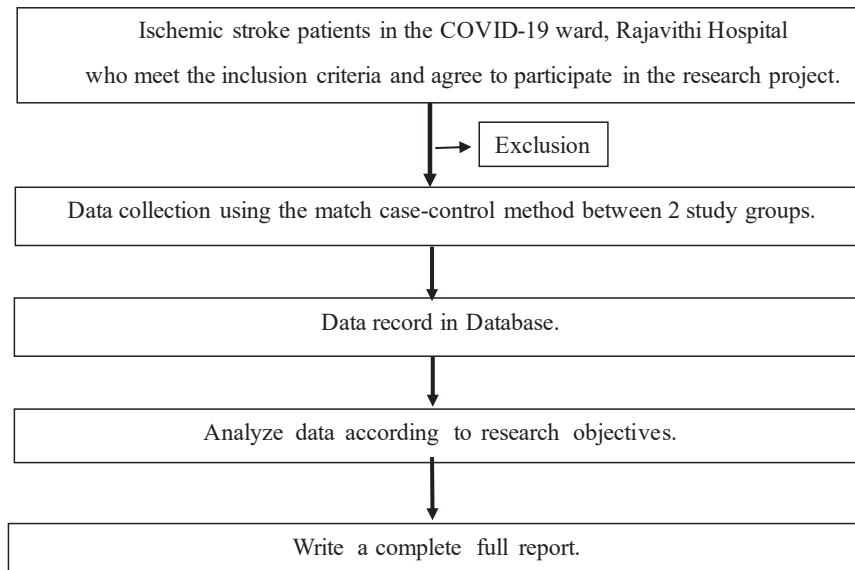
$$= 85$$

Therefore, in this study, the researcher will collect data from 85 subjects, including 2 groups, totaling 170 subjects using the match case-control method between 2 study groups by age, gender,

the severity of COVID-19 infection, and underlying disease to decrease the confounder.

During the data collection process, we can collect only 25 COVID-19 patients with acute ischemic stroke.

Methodology



Statistical Analysis

Descriptive Statistics

The categorical data is reported by percentage. Continuous data with normal distribution is reported as means and standard deviation. If the data is not a normal distribution data, it is reported with median, minimum, maximum, and interquartile range, and percentile rank.

Inferential Statistics

Categorical data were compared using the Chi-square test or Fisher's exact test or McNemar test. The uncorrelated data is compared with Student t-test for normal distribution data and Mann-Whitney U-test was used for non-normal distribution data. Binary Logistic regression was used for correlation factor analysis and risk was reported by OR (95% CI). Determination of the cut-off point for screening or diagnosis using the curve (ROC curve) and presented by AUC (Area under the curve). All tests were assigned a level of statistical significance at a p-value < 0.05.

Results

The number of COVID-19 patients admitted to the COVID-19 ward at Rajavithi Hospital between July 1, 2020, and June 30, 2022, totaled 18,586. There were 25 patients with acute ischemic stroke, representing 0.13%.

Table 1 demonstrates the baseline characteristics, medication, severity of Covid-19 infection, and laboratory testing. Among individuals in the protocol, COVID-19 patients with acute ischemic stroke, 64% are male, and the mean age is 65.12 years (SD 12.19). In COVID-19 patients without acute ischemic stroke, 72% are male, and the mean age is 64.2 years (SD 12.05). There is no statistically significant difference between age ($p=0.790$), gender ($p=0.544$), BMI ($p=0.346$), smoking, and underlying diseases ($p=0.107$) among the groups.

As shown in Table 3, lacunar stroke is the primary stroke etiology in this study (56%), with an average NIHSS score of 6.96 ± 5.12 . There is no statistically significant difference between the severity of COVID-19 infection among the two

groups ($p=0.481$). Other vital signs and oxygen saturation at room air have no statistically significant difference between the two groups.

There is no statistically significant difference between D-Dimer ($p=0.334$) and hs-CRP ($p=0.431$) among the two groups. There is no significant relationship between high D-dimer levels and ischemic stroke events in COVID-19 patients.

Another laboratory test also has no statistically significant difference between the two groups.

The protective factors among the two groups are aspirin usage and low diastolic blood pressure, as shown in Table 2. Increased every 1 mmHg decreased the risk of ischemic stroke by 7% ($p= 0.008$). Antiplatelet medication usage reduced the risk of ischemic stroke by 82% ($p\text{-value} = 0.046$)

Table 1 Demographic data of COVID-19 patients (n = 50)

Demographic	Stroke patient (n = 25)	Non-Stroke patient (n = 25)	p-value
Sex			0.544
Male	16 (64.0)	18(72.0)	
Female	9 (36.0)	7 (28.0)	
Age (years)	65.12±12.19	64.2±12.05	0.790
BMI (kg/m ²)	25.65±5.33	23.82±6.44	0.346
Smoking			0.200
Non-smoke	19 (76.0)	22(72.0)	
Previous smoke	3 (12.0)	0(72.0)	
Current smoke	3 (12.0)	3(72.0)	
Underlying disease	16 (64.0)	21 (84.0)	0.107
DM	6 (37.5)	9 (42.9)	0.355
Hypertension	10 (62.5)	14 (66.7)	0.258
Dyslipidemia	7 (43.8)	3 (14.2)	0.157
Coronary heart disease	5 (31.3)	1 (4.8)	0.082
Chronic kidney disease	1 (6.3)	3 (14.2)	0.297
Valvular heart disease	1 (6.3)	0 (0)	1.000
Hx of Stroke	4 (25.0)	1 (4.8)	0.157
Other	4 (25.0)	4 (19.0)	1.000
Medication	12 (48.0)	14 (56.0)	0.571
Aspirin	9 (75.0)	3 (21.4)	0.047
Warfarin	1 (8.3)	0 (0)	1.000
Statin	10 (83.3)	4 (28.9)	0.059
ACEI/ARB	2 (16.7)	4 (28.9)	0.384
Beta-blocker	2 (16.7)	2 (14.3)	1.000
CCB	3 (25.0)	4 (28.9)	0.462
Other	7 (58.3)	11 (78.6)	0.239
Severity COVID-19			0.481
Room Air	19 (76)	15 (60.0)	
Oxygen cannula	2 (8.0)	6 (24.0)	
Oxygen mask with bag	0 (0.0)	0 (0.0)	
Oxygen High Flow	2 (8.0)	2 (8.0)	
Endotracheal tube with ventilator	2 (8.0)	2 (8.0)	

Table 1 Demographic data of COVID-19 patients (n = 50) (cont.)

Demographic	Stroke patient (n = 25)	Non-Stroke patient (n = 25)	p-value
Vital Sign			
Body temperature (° c)	36.93±0.77	37.17±0.86	0.309
Pulse (bpm)	88.32±10.41	86.86±14.32	0.690
Respiratory rate (/min)	20.48±2.73	20.09±0.27	0.600
Systolic blood pressure (mmhg)	150.28±30.91	134.23±23.04	0.052
Diastolic blood pressure (mmhg)	86.56±16.98	74.41±12.34	0.008*
Oxygen saturation (% at room air)	96.65±5.25	96.42±3.32	0.851

Value is represented as number (%), Mean±SD, * significance at p<0.05

Table 2 Laboratory testing of Covid-19 patients (n = 50)

Laboratory	Stroke patient (n = 25)	Non-Stroke patient (n = 25)	p-value
D-Dimer (mg/l)	4.64±6.95	2.56±8.00	0.334
hs-CRP (mg/dL)	3.26±4.18	4.38±5.62	0.431
Fasting blood sugar(mg/dL)	122.33±42.39	155.04±69.83	0.134
HbA1C(%)	6.46±2.01	8.30±3.22	0.100
HDL(mg/dL)	40.27±14.93	40.00±0.00	0.986
LDL(mg/dL)	116.55±42.29	69.00±0.00	0.284
Cholesterol(mg/dL)	183.18±47.25	131.00±0.00	0.292
Triglyceride(mg/dL)	138.71±77.24	82.00±0.00	0.484
Sodium (mEq/L)	138.71±3.93	135.12±6.13	0.019
Potassium(mEq/L)	3.85±0.39	3.86±0.40	0.870
BUN (mg/dL)	17.13±18.36	21.93±20.33	0.385
Cr (mg/dL)	2.94±8.09	1.25±1.33	0.310
eGFR (ml/min/1.73m ²)	74.12±28.38	76.32±28.27	0.785
Hb (g/dl)	11.59±2.09	12.23±2.47	0.338
Hct (%)	35.81±6.17	36.64±7.30	0.670
WBC (x10 ³ cells/cu.mm.)	8.63±3.18	7.99±3.88	0.530
Neutrophil(%)	65.77±13.39	70.59±16.31	0.271
Lymphocyte(%)	22.45±12.01	18.30±11.56	0.279
Monocyte(%)	6.45±2.94	7.78±6.26	0.390
Eosinophil(%)	4.11±4.24	1.17±1.46	0.127
Platelet (x10 ³ cells/cu.mm.)	263.08±93.224	25.276±121.529	0.738

Table 3 Factors associated with stroke.

Factors	Crude OR	p-value	Adjusted OR	p-value
DBP	0.95(0.9-0.98)	0.015*	0.93(0.88-0.98)	0.008*
Antiplatelet use	0.24(0.06-1.04)	0.047*	0.18(0.03-0.97)	0.046

Table 4. Stroke patients' Characteristics (n = 25)

Characteristics	n (%)
Toast	
Lacunar stroke	14(56.0)
Large vessel atherosclerosis	4(25.0)
Cryptogenic stroke	4(25.0)
Cardioembolic	3(12.0)
NIHSS	
Mild	10(40.0)
Moderate	12(48.0)
Moderate to severe	3(12.0)

Discussion

This study investigated the correlation of elevated D-Dimer levels in acute ischemic stroke in COVID-19 patients. The study included 50 COVID-19 patients, with 25 of them having acute ischemic stroke and 25 without. The study population was mostly male, with no statistically significant differences in age, BMI, underlying disease and COVID-19 severity among the two groups. The only statistically significant difference in vital signs at admission was diastolic blood pressure, with an increase in diastolic blood pressure by 1 mmHg resulting in a 7% decrease in the risk of ischemic stroke ($p=0.01$). This study suggests that diastolic blood pressure may be a predictor of ischemic stroke in COVID-19 patients.

The study found that COVID-19 patients with acute ischemic stroke had no significantly higher D-Dimer levels (4.64 ± 6.95) compared to the general COVID-19 population (2.56 ± 8.00) ($p=0.334$). However, no other laboratory values were found to be significantly different between the two groups. The study identified two protective factors for ischemic stroke in COVID-19 patients: increased diastolic blood pressure ($p=0.008$) and usage of antiplatelet medications ($p=0.046$). These findings

suggest that diastolic blood pressure and antiplatelet medication usage may be protective factors against ischemic stroke in Covid-19 patients.

This study suggests that D-Dimer may not be associated with acute ischemic stroke in COVID-19 patients. This is in line with literature reviews that indicate multiple mechanisms for acute ischemic stroke and D-Dimer is recorded as a spot diagnosis at diagnosis. However, D-Dimer can also be caused by several conditions other than acute ischemic stroke, thus D-Dimer levels may not be a reliable indicator of acute ischemic stroke in COVID-19 patients.

This statement suggests that the incidence of acute ischemic stroke in COVID-19 patients at Rajavithi hospital in Thailand is lower than the incidents reported in China and the United States. However, it is important to note that this comparison may not be entirely accurate due to differences in population demographics, healthcare systems, and other factors. Additionally, the data is only specific to Rajavithi hospital and may not be reflective of the situation in other parts of Thailand.

These limitations suggest that the study may not have had enough participants to draw definitive conclusions, and that the short duration of treatment and observation may not have allowed for enough

time to observe the full effects of the treatment. Additionally, the fact that COVID-19 is a new disease means that there is limited knowledge about its effects on the human body, which may impact the accuracy of the study's findings.

Conclusion

This study suggests that there is no significant relationship between high D-dimer levels and ischemic stroke events in COVID-19 patients. However, the study's conclusions may be limited by the small sample size and short duration of observation and follow-up. Further research with larger study populations and longer observation periods is needed to confirm these findings.

Acknowledgement

We are particularly grateful to all the people who have given us help with our article.

References

1. Qureshi AI, Baskett WI, Huang W, Shyu D, Myers D, Raju M, et al. Acute ischemic stroke and COVID-19: An analysis of 27 676 patients. *Stroke* 2021;52:905-12.
2. Yuan B, Yang T, Yan T, Cheng W, Bu X. Relationships between D-dimer levels and stroke risk as well as adverse clinical outcomes after acute ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-Analysis. *Front Neurol* 2021;12:670730.
3. Sughrue T, Swiernik MA, Huang Y, Brody JP. Laboratory tests as short-term correlates of stroke. *BMC Neurol* 2016;16:112.
4. Ahmadi-Ahangar A. Predictive ability of C-reactive protein for stroke. *Caspian J Intern Med* 2016;7:151-2.
5. Zi WJ, Shuai J. Plasma D-dimer levels are associated with stroke subtypes and infarction volume in patients with acute ischemic stroke. *PloS one* 2014;9:86465.
6. Siegler JE, Cardona P, Arenillas JF, Talavera B, Guillen AN, Chavarría-Miranda A, et al. Cerebrovascular events and outcomes in hospitalized patients with COVID-19: The SVIN COVID-19 Multinational Registry. *Int J Stroke* 2021;16:437-47.
7. Yaghi S, Ishida K, Torres J, Mac Grory B, Raz E, Humbert K, et al. SARS-CoV-2 and stroke in a New York healthcare system. *Stroke* 2020;51:2002-11
8. Zakeri A, Jadhav AP, Sullenger BA, Nimjee SM. Ischemic stroke in COVID-19-positive patients: an overview of SARS-CoV-2 and thrombotic mechanisms for the neurointerventionalist. *J Neurointerv Surg* 2021;13:202-6.
9. Sweid A, Hammoud B, Weinberg JH, Oneissi M, Raz E, Shapiro M, et al. Letter: Thrombotic neurovascular disease in COVID-19 patients. *Neurosurgery* 2020; 87:E400-E406.
10. Beyrouti R, Adams ME, Benjamin L, Cohen H, Farmer SF, Goh YY, et al. Characteristics of ischaemic stroke associated with COVID-19. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020;91:889-91.
11. S. Majidi JT, Fifi TR, Ladner J, et al. Emergent large vessel occlusion stroke during New York City's COVID-19 outbreak clinical characteristics and paraclinical findings. *Stroke* 2020; 51:2656-63.
12. Campbell CM, Kahwash R. Will complement inhibition be the new target in treating COVID-19-related systemic thrombosis? *Circulation* 2020;141:1739-41.
13. Rostami M, Mansouritorghabeh H. D-dimer level in COVID-19 infection: a systematic review. *Expert Rev Hematol* 2020;13:1265-75.
14. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, et al.; INTERSTROKE investigators. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet* 2010;376:112-23.
15. Bernard R. *Fundamentals of biostatistics*. 5th ed: Duxbury Press; 2000.
16. Berger JS, Kunichoff D, Adhikari S, Ahuja T, Amoroso N, Aphinyanaphongs Y, et al. Prevalence and outcomes of D-dimer elevation in hospitalized patients with COVID-19. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2020;40: 2539-47.

Abstract

Introduction: Collateral circulation status demonstrated the strong relationship with core growth rate and clinical outcome in patient with acute cerebral infarction receiving thrombolysis treatment.

Objectives: To evaluate relationship of core growth rate, collateral circulation status, and clinical outcome, in patients with anterior circulation occlusion (known and unknown time of symptom onset.)

Materials and Methods: A retrospective chart review was conducted. 47 patients with anterior circulation occlusion (known and unknown time of symptom onset). Core growth rate defined as baseline core volume divided by time of symptom onset or last seen well to CTP. Collateral circulation status was scoring 0 to 5. Spearman correlation coefficients was performed to evaluate the correlation and simple linear regressions were performed the predictive power.

Results: The median core growth rate was 1.24 ml/h with IQR 0.55-0.44 ml/h. This study demonstrated the inversely relationship of core growth rate and collateral status ($Rho = -0.284$, $P\text{-value} = 0.026$). The relationship of core growth rate and clinical outcomes showed correlation ($Rho = 0.043$, $P\text{-value} = 0.386$), especially in unknown time of onset group ($Rho = 0.62$, $P\text{-value} = 0.021$). For relationship of treatment, core growth rate and clinical outcomes, IVT plus EVT or EVT only group, core growth rate showed inverse correlation with 3-month mRS ($Rho = -0.049$, $P\text{-value} = 0.396$).

Conclusion: The core growth rate has a relationship with collateral status and clinical outcome, in overall and uncertain onset cases.

Relationship of Core Growth Rate, Collateral Circulation Status and Clinical Outcome in Patients with Acute Ischemic Stroke from Anterior Circulation Occlusion

Piromya Jaiboon,
Pornpatr (A.) Dharmasaroja

Piromya Jaiboon, Pornpatr (A.) Dharmasaroja
Division of Neurology, Department of Internal Medicine,
Thammasat University, Pathum Thani, Thailand

Corresponding author:
Pornpatr (A.) Dharmasaroja, M.D., Professor
Division of Neurology, Department of Internal Medicine,
Thammasat University, Pathum Thani, Thailand
E-mail: pornpatr1@hotmail.com

Introduction

Acute large vessel occlusion accounted for one out of three in patients with acute cerebral infarction who arrive within first 24 hours of symptom onset and associated with the worst clinical outcomes and high mortality rates. Thrombolysis treatment, intravenous (IVT) and endovascular thrombolysis treatment (EVT), in the eligible patients showed the benefit on clinical outcomes.¹⁻⁷

Collateral circulation status demonstrated the strong relationship with core growth rate⁸ and clinical outcomes in patient with acute cerebral infarction receiving thrombolysis treatment.^{5, 6, 9-11} A previous prospective cohort study showed that collateral status was a major determinant of ischemic core growth.¹² However, the relationship of core growth rate, collateral circulations status and clinical outcomes in patients with uncertain onset of symptom has not been established.

Recently, multimodal computed tomography, including Non-contrasted Computer tomography CT (NCCT), multiphase CT Angiography (CTA) and perfusion CT (CTP) were applied to evaluate collateral circulation status and infarct core growth rate which implied the benefit of revascularization and clinical decision for the appropriate choice of treatment.¹³⁻¹⁷

This study aimed to evaluate the relationship of core growth rate, collateral circulation status, and clinical outcomes, in patients had anterior circulation large vessel occlusion with known and unknown time of symptom onset.

Methods

Study design and Patients

This retrospective chart review, enrolled patients who had anterior circulation large vessel

occlusion with known and unknown time of symptom onset and admitted to Stroke Unit at Thammasat University Hospital between December 2019 to September 2022. All patients underwent complete baseline NCCT, CTP, and multiphase CTA within 24 hours of symptom onset. Ethical approval was obtained by Thammasat University Hospital ethics committee in October 2022 and inform consent was obtained by each patient.

Imaging processing

Baseline multimodal CT included NCCT, CTP, and multiphase CTA was obtained with various CT scanners (Philips, Siemens). Collateral circulation status was scoring 0 to 5.⁸ Data from CTP were processed by commercial software (Philips, Siemens). Three parameters (cerebral blood flow, cerebral blood volume and mean transit time) were generated. Penumbra volume defined as the volume of total ischemic lesion minus with acute core volume. Acute core volume was measured on acute CTP. Final core volume was measured by the ABC/2 rule.¹⁸ Hemorrhagic transformation was detected by 24 to 72 hours control NCCT.

Calculation of core growth rate

Core growth rate defined as baseline core volume divided by time from symptom onset or last seen well to CTP. The definition of core growth rate was described and validated a method of estimating core growth rate by core volume and time of stroke onset and was assumed a near linear pattern of core growth in first 24 hours of symptom onset. Patients with wake-up stroke or unknown time of symptom onset were excluded.¹² In this study, we established a new definition of core growth rate by including patients with unknown time of symptom onset.

Outcomes

The primary outcome was the relationship of core growth rate, collateral circulation status, and clinical outcome, in patients with anterior circulation large vessel occlusion with known and unknown time of symptom onset. The secondary outcomes were the relationship of treatment (no thrombolysis, IVT alone and IVT with EVT or EVT alone), core growth rate and clinical outcome.

The clinical outcome was the modified Rankin scale (mRS) at 3 months after discharge. Good clinical outcome was defined by mRS score of 0-2 and poor clinical outcome was defined by mRS of 3-6.

Statistical analysis

Continuous data were summarized by median and interquartile range. Categorical variables were described as proportion. Core growth rate was summarized as median and interquartile range. Relationship of core growth rate and collateral circulation status was assessed by Spearman correlation coefficient; same analyses were applied to assess relationship of core growth rate and

patient outcomes, and relationship of treatment, core growth rate and patient outcomes.

Predictive power of collateral circulation status on core growth rate was assessed by simple linear regression models, same as the predictive power of patient outcome on core growth rate.

All statistical analysis was done using SPSS Software version 27.

Results

Patients

This study included 70 patients who had anterior circulation large vessel occlusion with CTP Performed within 24 hours of stroke onset or last seen well in case of unknown time of stroke onset. Of the 70 patients, 21 patients were excluded due to no final core volume, and 2 patients were excluded due to no baseline collateral circulation status. Thus 47 patients were selected. All core growth rate, collateral circulation status, and 3-month mRS were recorded. Patient characteristics are summarized in Table 1.

Table 1 Baseline characteristics of 47 patients

Characteristics	N	%
Sex		
Female	22	46.8
Male	25	53.2
Age		
< 70 years	27	57.4
≥ 70 years	20	42.6
Clinical presentation		
Alteration of consciousness	1	2.1
Aphasia	2	4.3
Hemiparesis	44	93.6

Table 1 Baseline characteristics of 47 patients (cont.)

Characteristics	N	%
Risk		
HTN	30	63.8
DM	13	27.7
DLP	20	42.6
CAD	1	2.1
Old ischemic stroke	4	8.5
TIA	0	0
AF	14	29.8
Smoking	8	17
Valvular heart disease	0	0
Alcohol	3	6.4
Other		
Amphetamine	2	2.2
CKD	3	6.4
Stroke subtypes		
Cardioembolism	24	51.1
Large-artery atherosclerosis	14	29.8
Stroke of other determined etiology	2	4.3
Stroke of undetermined etiology	7	14.9
NIHSS at onset, median (QR)	16 (11, 19)	
Acute treatment		
No thrombolysis	13	27.7
IVT alone	3	6.4
IVT plus EVT or EVT alone	31	66
TICI		
0	3	6.4
2a	2	4.3
2b	13	27.7
2c	3	6.4
3	9	19.1
Onset to door (in recanalization case), median (QR)	567 (411.25, 827.25)	
Door to recanalization (except TICI 0), median (QR)	128 (96, 188.75)	
Lesion		
M1 occlusion	23	48.9
Intracranial ICA occlusion	17	36.2
M2 occlusion	3	6.4
Severe stenosis M1	2	4.3
Severe stenosis ICA	1	2.1
CT ASPECT, median (QR)	7 (5, 9)	
Collateral score, median (QR)		
Poor	17	36.2
Good	30	63.8

Table 1 Baseline characteristics of 47 patients (cont.)

Characteristics	N	%
Onset to CTP time (min), median (QR)		
Overall case	525 (423, 776)	
Unknown onset case (n=36)	557 (423.25, 795.75)	
Time known onset case (n=11)	465 (371, 712)	
Penumbra volume (ml), median (QR)		
Overall case	140 (89, 190.8)	
Unknown onset case (n=36)	160.5 (89.3, 202.65)	
Time known onset case (n=11)	137.5 (86.7, 184.5)	
Core infarct volume (ml), median (QR)		
Overall case	29.06 (5.6, 45.1)	
Unknown onset case (n=36)	11.35 (6.03, 41)	
Time known onset case (n=11)	27.9 (4.2, 85)	
Final infarct core (ml), median (QR)	21.5 (9, 83.9)	
Core growth rate (ml/h), median (QR)		
Overall case	1.24 (0.55, 4.4)	
Unknown onset case (n=36)	1.18 (0.58, 3.56)	
Time known onset case (n=11)	3.6 (0.47, 11.54)	
NIHSS at 24 hr, median (QR)	14 (10, 17)	
mRS at 3 months	4 (1, 5)	
Poor	31	66
Good	16	34
Length of stay (days), median (QR)	7 (5, 13)	
Hemorrhagic transformation		
No	26	55.3
Yes	21	44.7

Relationship of core growth rate, collateral circulation status and clinical outcomes

Core growth rate and collateral circulation status

The median core growth rate in this study was 1.24 ml/h with IQR 0.55-0.44 ml/h. For patients with known time of onset, mean core growth rate was 3.6 (0.47-11.54). The mean core growth rate in unknown time of onset was 1.18 (0.58-3.56).

Increase in core growth rate inversely correlated with baseline collateral circulation status (Rho = -0.284, P-value = 0.026) (Table 2). Higher core growth rate associated with poorer collateral

circulation status. The correlation showed higher in patients with known time of onset groups (Rho = -0.24, P-value = 0.079). Comparing to unknown time of onset group, increase in core growth rate also showed inverse correlation (Rho = 0.505, P-value = 0.057).

The predictive power of collateral circulation status for core growth rate revealed an increment in collateral circulation status by 1 resulted in the decrease of core growth rate by 2 ml/h (Coefficient -2.004, 95% CI: -4.24 to 0.23, R² 0.047).

Table 2 Correlation of CGR and Collateral divided by onset case

Variable	Median	IQR	N	Correlation coefficient*	P-value
Overall case					
Core growth rate (ml/h)	1.24	0.55, 4.4	47	-0.284	0.026
Collateral score	4	3, 4	47		
Unknown onset case					
Core growth rate (ml/h)	1.18	0.58, 3.56	36	-0.24	0.079
Collateral score	4	3, 4	36		
Time known onset case					
Core growth rate (ml/h)	3.6	0.47, 11.54	11	-0.505	0.057
Collateral score	4	3, 4	11		

Core growth rate and clinical outcome

Regarding to 3-month mRS, increment of core growth rate relatively correlated with clinical outcome (Rho = 0.043, P-value = 0.386) (Table 3). Especially, core growth rate in patient with unknown time of onset group, the correlation was strongly relative with clinical outcome at 3 months (Rho =

0.62, P-value = 0.021). For known time of onset group, correlation was dissimilar to overall results (Rho = -0.186, P-value = 0.139); however, small populations might interfere this result.

Increase core growth rate showed predictive power of increasing mRS score. (Coefficient 0.046, 95% CI: -0.07 to 0.16, R² 0.015).

Table 3 Correlation of CGR and mRS at 3 month divided by onset case

Variable	Median	IQR	N	Correlation coefficient*	P-value
Overall case					
Core growth rate (ml/h)	1.24	0.55, 4.4	47	0.043	0.386
mRS at 3 month	4	1, 5	47		
Unknown onset case					
Core growth rate (ml/h)	3.6	0.47, 11.54	36	0.62	0.021
mRS at 3 month	4	2, 5	36		

Table 4 Correlation of CGR and mRS at 3 month divided by treatment group

Variable	Median	IQR	N	Correlation coefficient*	P-value
No thrombolysis					
Core growth rate (ml/h)	1.07	0.62, 4.58	13	0.258	0.198
mRS at 3 month	5	2.5, 5	13		
IVT plus EVT or EVT alone					
Core growth rate (ml/h)	1.24	0.49, 3.71	31	-0.049	0.396
mRS at 3 month	4	1, 5	31		

Relationship of treatment, core growth rate, and clinical outcome

The IVT plus EVT or EVT alone group, core growth rate showed inverse correlation with

3-month mRS (Rho = -0.049, P-value = 0.396). For no thrombolysis group, core growth rate was relative with 3-month mRS (Rho = 0.258, P-value = 0.198). The correlation in IVT alone group was different

($Rho = 0.5$, $P\text{-value} = 0.333$); however, this result might relate to small populations in this group ($n=3$). (Table 4)

Discussion

This study demonstrates that the core growth rate shows the relationship with baseline collateral circulation status and has the predictive value of clinical 3-month outcomes. Treatment with IVT plus EVT or EVT alone associates with a lower core growth rate and a better clinical outcome.

The core growth rate in this study shows inversely associates with baseline core growth rate from multiphase CT angiography which is importance to support estimating baseline collateral status by CTA and predicting the inclination of the core growth rate. Previous study, similarly, demonstrated the relationship of CTA collateral status and core growth rate.^{10, 18} Another study evaluated the collateral status by CTP collateral index also showed the relationship.¹²

Regarding to unknown time of onset group, the median core growth rate is less than known time onset group. The equation of core growth rate that bases on baseline core volume divided by time from symptom onset or last seen well to CTP. The time from symptom onset to CTP is shorter in known time of onset group, that might explain this finding.

This study also adds to the evidence of relationship of core growth rate and collateral status among uncertain onset patients. In previous studies, the definition of core growth rate was core volume divided by time of symptom onset to CTP, which was different from this study.¹² Clinicians might estimate the inclination of core growth rate by the baseline collateral status even uncertain onset of symptom; however, due to uncertain time of onset, the core growth rate might not correspond to the near linear pattern within 24 hours of onset, as we

could not estimate the true onset of symptom.

For the predictive power of core growth rate, the increment of collateral status by 1, shows increasing in core growth rate by 2 ml/h which is applicable for clinician to evaluate the inclination of the core growth rate after evaluating the baseline collateral status.

According to 3-months mRS, the core growth rate also shows the trend of relative association to clinical outcome. Higher core growth rate associates to higher 3-month mRS, which is poor outcome. This study adds to the evidence that uncertain onset group also has the similar relationship to clinical outcome. Predicting the clinical outcome by core growth rate might challenge clinicians to decide for treatment. On the other hand, core growth rate in known time of onset group is not relative to clinical outcome. This finding might explain by small populations and effect of the treatment.

As relationship of core growth rate and clinical outcome, this study implies that IVT plus EVT or EVT alone likely relate to better clinical outcome. In addition, no thrombolysis group also supports the relationship that higher core growth rate relates to higher 3-month mRS. Clinician might imply this finding to decide for treatment, especially in higher core growth rate.

There are limitations in this study. First, this is a retrospective study using data from Thammasat University Hospital database. Second, the small populations might disturb the results of this study as seeing the non-correspondence of results. Third, the final infarct volume was measured by ABC/2 rules, and NCCT in all cases was performed on 24 to 72 hours which might lead to an overestimation. Fourth, in uncertain onset cases, the core growth rate is not same definition as previous studies, validating of core growth rate is suggested.

Conclusion

The core growth rate has a relationship with collateral status and clinical outcome, in overall and uncertain onset cases.

References

- Hansen CK, Christensen A, Ovesen C, Havsteen I, Christensen H. Stroke severity, and incidence of acute large vessel occlusions in patients with hyper-acute cerebral ischemia: Results from a prospective cohort study based on CT-angiography (CTA). *International Journal of Stroke* 2015;10:336-42.
- Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med* 2018;378:11-21.
- Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, et al. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. *N Engl J Med* 2018;378:708-18.
- Smith WS, Lev MH, English JD, Camargo EC, Chou M, Johnston SC, et al. Significance of large vessel intracranial occlusion causing acute ischemic stroke and TIA. *Stroke* 2009;40:3834-40.
- Rocha M, Jovin TG. Fast versus slow progressors of infarct growth in large vessel occlusion stroke. *Stroke* 2017;48:2621-7.
- Lima FO, Furie KL, Silva GS, Lev MH, Camargo EC, Singhal AB, et al. The pattern of leptomeningeal collaterals on CT angiography is a strong predictor of long-term functional outcome in stroke patients with large vessel intracranial occlusion. *Stroke* 2010;41:2316-22.
- Leng X, Lan L, Liu L, Leung TW, Wong KS. Good collateral circulation predicts favorable outcomes in intravenous thrombolysis: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Neurology* 2016; 23:1738-49.
- Christoforidis GA, Vakil P, Ansari SA, Dehkordi FH, Carroll TJ. Impact of pial collaterals on infarct growth rate in experimental acute ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 2017;38:270-5.
- Wufuer A, Wubuli A, Mijiti P, Zhou J, Tuerxun S, Cai J, et al. Impact of collateral circulation status on favorable outcomes in thrombolysis treatment: A systematic review and meta-analysis. *Exp Ther Med* 2018;15:707-18.
- Campbell BC, Christensen S, Tress BM, Churilov L, Desmond PM, Parsons MW, et al. Failure of collateral blood flow is associated with infarct growth in ischemic stroke. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 2013;33:1168-72.
- Angermaier A, Langner S, Kirsch M, Kessler C, Hosten N, Khaw AV. CT-angiographic collateralization predicts final infarct volume after intra-arterial thrombolysis for acute anterior circulation ischemic stroke. *Cerebrovascular Diseases* 2011;31:177-84.
- Lin L, Yang J, Chen C, Tian H, Bivard A, Spratt NJ, et al. Association of collateral status and ischemic core growth in patients with acute ischemic stroke. *Neurology* 2021;96:e161-e70.
- Dharmasaroja PA, Watcharakorn A, Chaumrattanakul U. Pathophysiology of acute middle cerebral artery infarct by multimodal computed tomography: A pilot study in Thai patients. *J Neurosci Rural Pract* 2015;6:59-64.
- García-Tomé A, Carvalho V, Boned S, Flores A, Rodríguez-Luna D, Pagola J, et al. Improving the evaluation of collateral circulation by multiphase computed tomography angiography in acute stroke patients treated with endovascular reperfusion therapies. *Interv Neurol* 2016;5:209-17.
- Tan JC, Dillon WP, Liu S, Adler F, Smith WS, Wintermark M. Systematic comparison of perfusion-CT and CT-angiography in acute stroke patients. *Annals of Neurology* 2007;61:533-43.
- Olivot JM. Beyond Mismatch, Perfusion imaging predicts infarct growth before revascularization. *Neurology* 2021;96:41-2.
- Lin L, Chen C, Tian H, Bivard A, Spratt N, Levi CR, et al. Perfusion computed tomography accurately quantifies collateral flow after acute ischemic stroke. *Stroke* 2020; 51:1006-9.
- Elijovich L, Goyal N, Mainali S, Hoit D, Arthur AS, Whitehead M, et al. CTA collateral score predicts infarct volume and clinical outcome after endovascular therapy for acute ischemic stroke: a retrospective chart review. *J Neurointerv Surg* 2016;8:559-62.

Abstract

Background: non-convulsive status epilepticus (NCSE) among hospitalized patients results in increased morbidity and mortality. The diagnosis and treatment of NCSE are still challenging in patient care. The role of antiepileptic drug in NCSE has been limited. Therefore, we conducted a trial to investigate the efficacy and safety of levetiracetam compared to midazolam use to treatment of NCSE in hospitalized patients.

Methods: This study was a randomized double blind controlled trial conducted at Thammasat University Hospital, Pathumthani, Thailand. Hospitalized patients aged ≥ 18 years and was met the electroencephalography criteria were randomized to levetiracetam or midazolam group. The primary end point was seizure termination. Secondary end points were time to seizure termination, safety, mrs score at discharge and 90-day mortalities.

Results: A total of 31 patients were enrolled in the study. The patients were included in an intention-to-treat analysis allocated to the levetiracetam (n=15) or midazolam (n=16) group. The seizure termination incidence rates in levetiracetam and midazolam groups were 5 (33.3%) and 12 (75%) (OR=5.4, 95%CI 1.6-9.2, P=0.020), respectively. The time to seizure termination was 10 (8-12) minutes in levetiracetam group and 8 (6-10) minutes in midazolam group, P=0.078. Neither injection site reaction nor unstable vital sign were reported. The median length of hospital stay was 30 (3-123) versus 27 (6-85), P=0.572 respectively. There were no statistically significant number of antiepileptic drugs (AEDs) use 2 (1-3) versus 1 (1-2) respectively; There were no

Comparison Efficacy and Safety of Intravenous Push Levetiracetam Vs Midazolam for Seizure Termination in Non-Convulsive Status Epilepticus. A Double-Blind Randomized Controlled Trial

Siriporn Apirukaramwong,
Puchit Sukphulloprat

Siriporn Apirukaramwong, Puchit Sukphulloprat
Division of Neurology, Department of Internal Medicine,
Faculty of Medicine, Thammasat University Hospital, Khlongluang,
Pathumthani, Thailand

Corresponding author:
Siriporn Apirukaramwong
Division of Neurology, Department of Internal Medicine,
Faculty of Medicine, Thammasat University Hospital, Khlongluang,
Pathumthani, Thailand
Email: smartsiriporn@gmail.com

statistically significant difference in median functional outcome at discharge in 2 groups.

Conclusion: Treatment of NCSE with midazolam was better in seizure termination when compared to levetiracetam in this population group.

Keywords: Nonconvulsive status epilepticus, Levetiracetam, Midazolam

Background

Non-convulsive status epilepticus (NCSE) refers to a prolonged seizure that manifests primarily as altered mental status as opposed to the dramatic convulsions seen in generalized tonic-clonic status epilepticus. Subtle status epilepticus (SSE) is the type of NCSE that must be considered in comatose patients who present after a prolonged generalized tonic-clonic seizure and who may have only subtle motor manifestations of a seizure, such as facial or hand twitchings. The mortality associated with SSE can exceed 30% if the seizure duration is greater than 60 minutes.¹ Non-convulsive status epilepticus (NCSE) in a comatose patient cannot be diagnosed without electroencephalography (EEG).² Salzburg consensus criteria for diagnosis of NCSE were proposed at the 4th London-Innsbruck colloquium on status epilepticus in Salzburg (2013).³ Midazolam is a standard drug used for guiding a diagnosis of NCSE, possible NCSE.³ During the COVID-19 era, midazolam was out of stock. Levetiracetam (LEV) is a broad-spectrum antiepileptic drug that is effective against a variety of seizure types. Its rapid onset of action, lack of drug-drug interactions and availability as intravenous solution make it an optimal drug to treat NCSE.⁴ The rapid administration of undiluted intravenous levetiracetam is safe.⁵ Therefore, in our study, we aimed to evaluate the efficacy and safety of levetiracetam compared to

midazolam for the treatment of NCSE in hospitalized patients.

Method

Trial design

We conducted a single-center, double-blind, randomized, controlled study at Thammasat University hospital, Pathumthani, Thailand. Participants were recruited between July 2021 and December 2022. The study was approved by the committee of Faculty of Medicine, Thammasat University Hospital. Midazolam and levetiracetam were supplied by the pharmaceutical department of Thammasat University Hospital.

The study carried out the randomization, and blinded the investigators and subjects. An independent data and safety monitoring committee evaluated all potentially serious adverse events. The study was conducted according to the declaration of Helsinki and Good Clinical Practice Guidelines. The study adheres to CONSORT guidelines.

Participants

Eligible participants were patients aged ≥ 18 years and were diagnosed with non-convulsive status epilepticus (NCSE) due to 6 conditions, 1. CNS infection 2. Metabolic derangement 3. Severe systemic infection 4. Ischemic stroke 5. Hypoxia, and 6. Head trauma. Patients or relatives provided written informed consent before participation or re-consent after enrollment.

Randomization and interventions

Eligible and consenting patients were randomly assigned to midazolam or levetiracetam intravenous injection. The dosage of midazolam or levetiracetam was based on the recommended dose as patient's body weight.

Midazolam group, 25-50kg=2.5 mg, 50-75 kg=5 mg, 75-100 kg=7.5 mg, 100-125 kg=10 mg intravenous push.

Levetiracetam group, 25-50 kg=750 mg, 50-75 kg=1000 mg, 75-100 kg=1500 mg, 100-125 kg=2000 mg intravenous push.

Patients were randomized into the midazolam or levetiracetam group using fixed randomization schemes per site with a block size of 4 (1:1) according to computer-generated randomization list. The medication was given by the nurse. Study staff, clinicians, and participants were to remain blinded throughout the study.

Exclusion criteria were 1. Pregnant or breast-feeding woman 2. Liver failure 3. Renal failure (creatinine clearance ≤ 30) and 4. Patients who were diagnosed non convulsive status epilepticus from other determined caused exception from inclusion criteria.

Outcomes

The primary outcome was the stop of seizure incidence defined as EEG criteria as the followings;

EEG improvement after intravenous antiepileptic drug

EEG showed termination of seizure and/or increase in prominence of frequency of the features when compared to baseline

Secondary outcomes were time to seizure termination in midazolam and levetiracetam, safety of both drugs (injection site reaction, hemodynamic), mrs score at discharge, and 90-day mortalities.

Data collection

All patients were assessed by trained clinicians and investigators. Baseline demographic and health-related characteristics were recorded. EEG was assessed by experienced clinicians or investigators. Once the patient was diagnosed as

non-convulsive status epilepticus (NCSE). EEG was done. A session of EEG assessment based on the following criteria;

1) EEG showed epileptiform discharge ≤ 2.5 /second and

1.1) Typical spatiotemporal evolution

1.2) Subtle clinical ictal phenomenon

1.3) Fluctuation without definite evolution

and/or 2) EEG showed delta, or theta activity ≥ 0.5 /second and

2.1) Typical spatiotemporal evolution

2.2) Subtle clinical ictal phenomenon

2.3) Fluctuation without definite evolution

When above criteria was presented. The blinded randomized drug was administered. A document consisted of a case record form was attached to the patient's medical chart and filled in by the investigator to monitor and record the outcomes.

Sample size

Sample size was calculated based on the assumptions that the incidence of EEG and clinical outcome after receiving midazolam was 16.2%³ EEG and clinical outcome after receiving levetiracetam was 56.2%.⁶ To detect a significant difference between groups, we sought to randomized 54 patients into 2 groups of 27 patients per treatment arm to give 80% significant power at a two-side 5% significant level (alpha). However, this study was randomized 31 patients, 16 patients into midazolam group and 15 patients into levetiracetam group. The protocol was early terminated because of the result of preliminary analysis was significant different of the midazolam efficacy when compared to levetiracetam and we concern about patients safety.

Table 1 Baseline characteristic of total study population (intention-to-treat)

	Midazolam (n=16)	Levetiracetam (n=15)	All (n=31)	p-value
Male, n (%)	10 (62.5%)	7 (46%)	17 (54.8%)	
Female, n (%)	6 (37.5%)	8 (54%)	14 (45.1%)	0.376
Age, median (IQR)	62 (56-77)	76 (50-85)	68 (56-77)	0.922
BW(kg) , mean (SD)	68.31 (12.57)	76.00 (9.10)	72 (11.53)	0.367
Indication for admission				
CNS infection, n (%)	3 (18%)	1 (6.6%)	4 (12.9%)	0.083
Metabolic derangement, n (%)	7 (43.7%)	4 (26.6%)	11 (35.4%)	0.320
Severe systemic infection, n (%)	0 (0%)	1 (6.6%)	1 (3.2%)	0.294
Ischemic stroke, n (%)	5 (31.2%)	2 (13.3%)	7 (22.5%)	0.233
Hypoxia, n (%)	1 (6.2%)	0 (0%)	1 (3.2%)	0.325
Head trauma, n (%)	0 (0%)	7 (46.6%)	7 (22.5%)	0.002
State of consciousness				
Alert, n (%)	2 (12.5%)	2 (13.3%)	4 (12.9%)	0.945
Drowsy, n (%)	11 (68.7%)	10 (66.6%)	21 (67.7%)	0.901
Stupor, n (%)	3 (18.7%)	2 (13.3%)	5 (16.1%)	0.682
Coma, n (%)	0 (0%)	1 (6.6%)	1 (3.2%)	0.294
History of previous AED medication, n (%)	1 (6.2%)	3 (20%)	4 (12.9%)	0.254
Underlying disease				
Chronic kidney disease, n (%)	8 (50%)	4 (26.6%)	12 (38.7%)	0.183
Diabetes mellitus type2, n (%)	6 (37.5%)	6 (40%)	12 (38.7%)	0.886
Underlying disease				
Essential hypertension, n (%)	12 (75%)	10 (66.6%)	22 (70.9%)	0.609
Dyslipidemia, n (%)	6 (37.5%)	5 (31.2%)	11 (35.4%)	0.809
Ischemic heart disease, n (%)	5 (31.2%)	0 (0%)	5 (16.1%)	0.018
Ischemic stroke	3 (18.7%)	2 (13.3%)	5 (16.1%)	0.682

Table 2 Study outcome (intention-to-treat)

outcome	Midazolam (n=16)	Levetiracetam (n=15)	OR or difference (95%CI)	p-value
Primary outcome				
Seizure termination, n (%)	12 (75%)	5 (33.3%)	5.4 (1.6-9.2)	0.020
Secondary outcome				
Time to seizure termination, (minutes)	8 (6-10)	10 (8-12)	2 (1-3)	0.078
Injection site termination				
No skin reaction, n (%)	16 (100%)	15 (100%)	0	-
Warmth, redness, tender at injection site, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	0	-
Hemodynamic recording				
Stable vital sign, n(%)	16 (100%)	15 (100%)	0	-
Unstable vital sign, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	0	-
Length of stay (day), median (IQR)	27 (6-85)	30 (3-123)	3 (1-5)	0.572
Number of AEDs	1 (1-2)	2 (1-3)	1 (0-1)	0.232

Table 2 Study outcome (intention-to-treat) (cont.)

outcome	Midazolam (n=16)	Levetiracetam (n=15)	OR or difference (95%CI)	p-value
Anesthetic agent uses, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	0	-
Functional outcome (mrs score) at discharge				
1	5 (31.25%)	1 (6.6%)		0.012
2	0 (0%)	0 (0%)		-
3	0 (0%)	1 (6.6%)		0.294
4	8 (50%)	7 (46.6%)		0.853
5	0 (0%)	1 (33.3%)		0.294
6	3 (18.7%)	5 (33.3%)		0.354
Median functional outcome (mrs score) at discharge	3 (2-4)	4 (3-5)	1 (0-1)	0.163

Table 3 Sensitivity analysis

outcome	Midazolam (n=16)	Levetiracetam (n=15)	OR or difference (95%CI)	Interaction effect p-value
State of consciousness group				
Alert	N=2	N=2		
Seizure termination, n (%)	2 (100%)	0 (0%)	2 (1.1-5.3)	0.013
Drowsy	N=11	N=10		
Seizure termination, n (%)	7 (63%)	5 (50%)	2.3 (1.4-3.8)	0.002
Stupor	N=3	N=2		
Seizure termination, n (%)	1 (33.3%)	0 (0%)	1.25 (1-1.9)	0.002
Coma	N=0	N=1		
Seizure termination, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	0	-
Number of AEDs				
1, n (%)	8 (50%)	4 (26.6%)		0.183
2, n (%)	6 (37.5%)	7 (46.6%)		0.605
3, n (%)	1 (6.25%)	4 (26.6%)		0.122
4, n (%)	1 (6.25%)	0 (0%)		0.325
Seizure termination	12 (75%)	3 (37.5%)	3.2 (0.3-4.6)	0.074
Exclusion of head trauma				

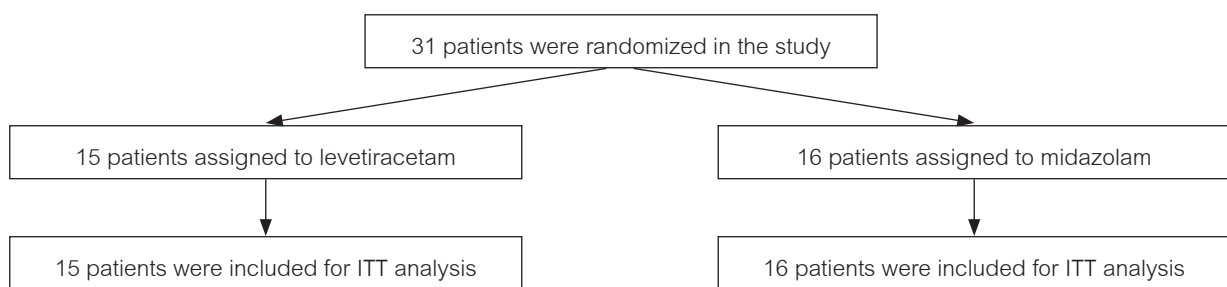
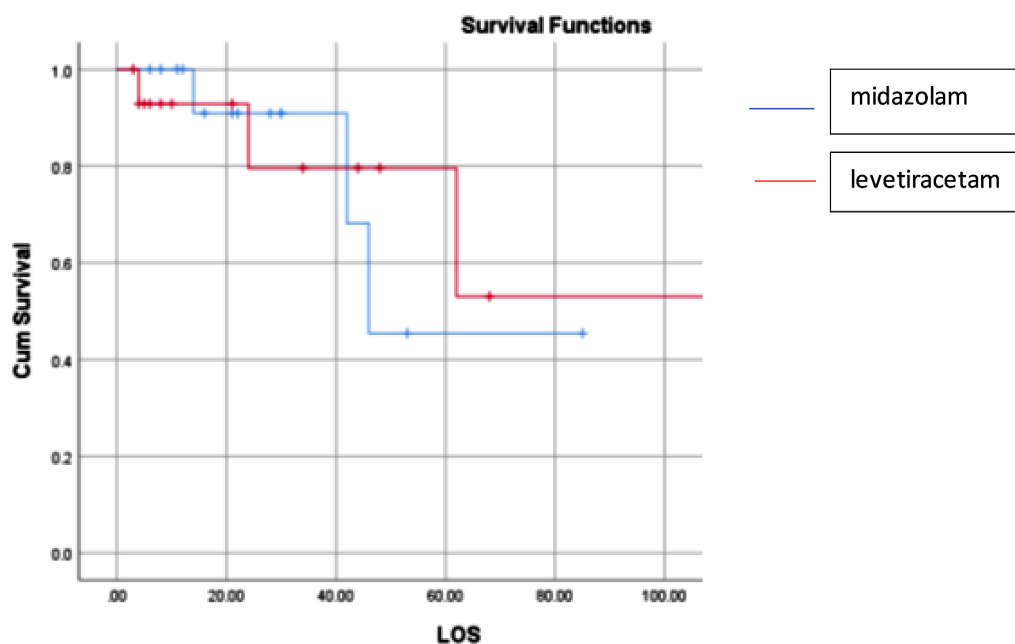


Figure 1 Study flow diagram



Hazard ratio (95%CI) = 1.204 (0.234-6.199), P-value= 0.825

Figure 2 Survival analysis

Statistical analysis

Statistical analyses were performed using IBM SPSS statistics version 25. Descriptive statistics [mean \pm standard deviation (SD)], frequency and percentage, or median and interquartile range (IQR) were used to describe baseline patient characteristics. Intention to treat (ITT) analysis was performed.

The incidence of seizure termination was based on EEG outcome. The incidence of seizure termination was compared between groups using the chi-square test. Odds ratio (ORs) with 95% confidence interval (CIs) were reported as effect size using midazolam as a reference group. Secondary outcomes were compared by using the chi-square test or Fisher's exact test for dichotomous and nominal outcomes, the Mann-Whitney U-test for ordinal outcomes and continuous outcomes that were not normally distributed and the Hodges-Lehmann estimator for

confidence intervals for the difference between 2 medians. P-values <0.05 were considered statistically significant. Survival analyses presented by Kaplan-Meier curves were used for graphical demonstration. Cox-proportional hazard regression analyses were performed to estimate the hazard ratio (HRs) for survival function of the levetiracetam and midazolam groups.

Sensitivity analyses

Sensitivity analyses were performed with state of consciousness and number of antiepileptic drug use. State of consciousness groups were stratified by alert, drowsy, stupor and coma. Number of epileptic drug use groups were stratified by 1,2,3 and 4.

Results

Enrollment and baseline data

From July 2021 to December 2022, 31 eligible patients were randomly assigned to levetiracetam (n=15) or midazolam (n=16). A total of 31 participants

were included for ITT analysis of the primary outcome. Eight participants (5 in levetiracetam, 3 in midazolam) died during admission. The baseline characteristics of levetiracetam and midazolam groups were not significantly different, except for head trauma as an indication of admission was more in levetiracetam group as demonstrated in Table 1.

Primary outcome

The incidence of seizure termination in the levetiracetam group was 33.3%, while that in the midazolam group was 75% (OR=5.4, 95%CI 1.6-9.2, P=0.020). (Table 2)

Secondary outcome

The median durations of time to seizure termination in the levetiracetam and midazolam group were 10 (8-12) minutes and 8 (6-10) minutes respectively, difference=2 minute (95%CI 1-3). There was no injection site reaction in two group. The hemodynamic was stable in two groups. The median length of stay in the levetiracetam was 30 days (3-123), while that in the midazolam group was 27 days (6-85), P=0.572. The number of AEDs use were not significant different between the two groups, which involved 1 (1-2) in midazolam group and 2.0 (1-3) in levetiracetam group, difference=1 (95%CI 0-1), P=0.232. The median functional outcome at discharge were not significantly different between the two groups (Table 2), survival analyses showed no difference between the levetiracetam and midazolam groups, HR 1.20 (95%CI 0.23-6.19) P=0.825 for 90-day survival.

Subgroup analysis

Sensitivity analyses were performed according to state of consciousness and number of AEDs. We found that when the state of consciousness was alert, drowsy and stupor, seizure termination was

significantly increased in midazolam group (Table 3). However, the number of AEDs use were not statistically significant difference in 2 groups (Table 3). Head traumas increase inflammatory marker, altered blood brain barrier, change in astrocyte and glucose metabolism dysregulation in levetiracetam group might effect outcome, so we excluded a patients with head trauma in levetiracetam group, however the seizure termination was 12 (75%) in midazolam group and 3 (37.5%) in levetiracetam group, OR=3.2 (95%CI 0.3-4.6), p-value 0.074

Discussion

In our study, a randomized, double-blind, controlled trial, we found no positive outcome on seizure termination incidence in patients admitted to Thammasat University Hospital assigned to levetiracetam group when compared to midazolam group.

Nonetheless, our study had some limitations. First, we strict to inclusion criteria. We found that the patient diagnosed as intracerebral hemorrhage of any cause (hypertensive hemorrhage, tumor bleeding) had high incidence of non-convulsive status epilepticus (NCSE), but these patients had not been included in the study.

Second, the dosage and administration of the intervention drug might influence the results. In this study, we administered a dosage of levetiracetam and midazolam as a body weight range. Perhaps, the dosage per kilograms might have more accurately result.

Finally, only 31 participants from 54 patients enrolled to this study. Therefore, we could not reach statistical power from our expected sample calculation.

This study demonstrates a benefit for midazolam use when compared to levetiracetam in patient diagnosed as non-convulsive status epilepticus (NCSE). Further trials focusing on different type of antiepileptic drugs with various dosage and administration methods should be conducted. The study population might be narrowed down to one specified disease with similar comorbidities or stratified into disease categories and severities to see potential effect of the medication within different patient groups.

Conclusion

Our study demonstrated that midazolam was effective than levetiracetam on termination of seizure in non-convulsive status epilepticus (NCSE) patient. The length of hospital stay, time to seizure termination, number of AEDs uses, anesthetic uses, functional outcome at discharge were not significantly different between the levetiracetam and midazolam groups. Levetiracetam and midazolam were safe. There were no report of skin reaction nor unstable vital sign.

References

1. Andrew K Chang, Shiomo Shinnar. Nonconvulsive status epilepticus. *Emerg Med Clin North Am* 2011;29:65-72.
2. Gerhard Bavier, Eugen Trinka. Nonconvulsive status epilepticus and coma. *Epilepsia* 2010;51:177-90.
3. Leitinger M, Beniczky S, Rohrachner A, Gardella E, Kalss G, Qerama E, et al. Salzburg Consensus Criteria for Non-convulsive Status Epilepticus—approach to clinical application. *Epilepsy & Behaviour* 2015;49:158-63.
4. Carreno M. Levetiracetam. *Drugs of today (Barcelona, Spain: 1998) 2007*;43:769-94.
5. Haller JT, Bonnin S, Radosevich J. Rapid administration of undiluted intravenous levetiracetam. *Epilepsia* 2021; 62:1865-70.
6. Specchino N, Boero G, Michelucci R, Gambardela A, Giallonardo AT, Fattouch J, et al. Effects of levetiracetam on EEG abnormalities in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 2008;49:663-9.

Abstract

Objective: Ischemic stroke is a significant public health issue in Thailand as it is a leading cause of death and long-term disability. Some patients having suboptimal access to care within the stroke unit due to high bed occupancy. The study aims to investigate factors associated with prolonged hospital stays among acute ischemic stroke patients admitted to the stroke unit of Maharat Nakhon Ratchasima Hospital.

Method: This retrospective study was conducted at a large tertiary-care hospital and involved 343 patients with acute ischemic stroke or transient ischemic attack (TIA). Data collection included both patient-related factors and complications. Prolonged hospital stays were defined as a length of stay exceeding 7 days.

Result: There was a total of 343 cases, with 172 patients (50.1%) being male. The mean age was 64.2 years old (SD \pm 14.74). The median length of hospital stay (LOS) was 2 days (IQR 1-5). NIHSS scores at the time of admission had a median of 3 (IQR 1-7). Patient-related factors that related to prolonged hospitalization were included NIHSS scores >15 ($p < 0.001$, OR 11.2), a Barthel Activities of Daily Living Index (BI) score <75 ($p < 0.001$, OR 49.3), and the presence of atrial fibrillation ($p < 0.001$, OR 7.3). Furthermore, swallowing, and respiratory issues, particularly dysphagia ($p < 0.001$, OR 35.7), were associated with prolonged hospitalization. Medical complications that related to prolonged hospitalization were aspiration pneumonia ($p < 0.001$, OR 12), hospital/ventilator acquired pneumonia (HAP/VAP) ($p < 0.001$, OR 76.8), urinary tract infection (UTI) ($p < 0.001$, OR 18.8), pressure sores ($p < 0.001$, OR 62.4), sepsis ($p < 0.001$, OR 4.4),

Factors Associated with Prolonged Hospital Stays in Acute Stroke Unit

Wisani Teeratantikanon

Wisani Teeratantikanon

Neurology Unit, Department of Medicine, Maharat Nakhon Ratchasima Hospital, Nakhon Ratchasima Province, Thailand

Corresponding author:
Wisani Teeratantikanon

Neurology Unit, Department of Medicine, Maharat Nakhon Ratchasima Hospital, Nakhon Ratchasima Province, Thailand
Tel 087-060-5091
Email: drwisani@gmail.com

and congestive heart failure ($p < 0.001$, OR 10.8). Neurological complications associated with prolonged hospital stays included large or malignant infarction ($p < 0.001$, OR 20.8), hemorrhagic transformation ($p < 0.001$, OR 13), brain herniation ($p = 0.01$, OR 5.9), and patients who underwent neurological surgery ($p = 0.01$).

Summary: The findings of this study underscore the importance of tailored care plans for patients with these risk factors, the implementation of preventive measures for associated complications, and the need to reduce the likelihood of unfavorable treatment outcomes and prolonged hospitalization in the stroke unit.

Introduction

Stroke (or cerebrovascular accident) is a highly significant disease in the nervous system. It occurs when brain cells are deprived of blood supply. It is divided into two main types: ischemic stroke and hemorrhagic stroke. Ischemic strokes commonly occur in patients with risk factors related to cardiovascular risk factors, such as high blood pressure, as well as other risk factors like smoking, obesity, dyslipidemia, diabetes mellitus, chronic kidney disease, and atrial fibrillation. These risk factors tend to increase due to current lifestyles and environments. Additionally, strokes can also be caused by vascular diseases such as ruptured blood vessels or abnormal blood clotting. Patients may experience a sudden decrease in blood flow to the brain, leading to cell death, resulting in impaired brain function. Symptoms and manifestations of stroke include weakness or numbness on one side of the body, difficulty speaking, slurred speech, facial drooping, confusion, and dizziness. Stroke is a significant

public health issue in Thailand as it is a leading cause of death and long-term disability.¹

According to death certificate data in the year 2021, major causes of death include all types of cancer, cerebrovascular diseases, pneumonia, ischemic heart disease, and road traffic accidents.¹ Stroke is the second leading cause of death and the third leading cause of disability worldwide, according to a global survey in 2019. There were over 101 million stroke patients globally, with 12.2 million new cases reported (or approximately one new case every 3 seconds), and 6.5 million deaths. In Thailand, based on the Ministry of Public Health's health statistics report for the year 2020, a total of 34,545 people died from strokes (with a mortality rate of 53 per 100,000 population).¹

The treatment of acute ischemic stroke with clear-cut evidence includes administering intravenous thrombolysis within 4.5 hours, or the use of rtPA (recombinant tissue plasminogen activator). Treatment may also involve mechanical thrombectomy, the process of removing blood clots from obstructed major brain arteries, within 24 hours. Patients may be treated within a stroke unit, where they receive antiplatelet medication such as aspirin within 48 hours after symptom onset. Surgical intervention, such as decompressive craniectomy, may be performed in cases where there is large brain infarction with cerebral edema within 48 hours.²

Some acute ischemic stroke patients experience prolonged hospital stays, which can pose challenges in bed occupancy rate management. Stroke units are the primary facilities for treating acute ischemic stroke patients, where patients have a significantly higher chance of survival and reduced disability rates.³ These units

are specialized in the care of stroke patients and have systematic care plans in place. They are staffed with specialized healthcare professionals, including neurologists and stroke nurses, who are experts in patient care. They are equipped with comprehensive medical tools and equipment for continuous monitoring of patients' neurological signs. Therefore, having a high bed occupancy rate in the stroke unit is a critical issue in the care of acute ischemic stroke patients.

Currently, the number of stroke patients is on the rise, leading to some patients having suboptimal access to care within the stroke unit due to high bed occupancy. This means that some acute ischemic stroke patients may need to be admitted to general medical wards initially, which may result in less comprehensive care, monitoring, and follow-up of neurological symptoms compared to what is provided in dedicated stroke units.

Previous studies have explored clinical factors related to the length of hospital stays in acute stroke unit. However, each study used different definitions for prolonged hospitalization and varied in terms of patient management and hospital transfer contexts. These past studies identified clinical factors associated with extended hospital stays, including clinical factors related to the patients themselves. These factors were associated with longer hospital stays and included the severity of stroke measured by the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), the patient's ability to perform activities of daily living assessed by the Barthel Activities of Daily Living (ADL) index, the degree of disability based on the Modified Rankin Scale (MRS), the location of brain lesions, the Glasgow Coma Scale (GCS) score, patients with swallowing difficulties, and those with speech problems.⁴⁻⁸ Complications

during hospitalization were found to be significant factors contributing to extended hospital stays. These complications included complications related to the stroke itself (such as malignant infarction or brain herniation), pneumonia, urinary tract infections, and pressure sores.^{10, 12-18} Additionally, administration of recombinant tissue plasminogen activator (rtPA) was associated with reduced hospital stays.^{16,18} It's important to note that the definitions and contexts of prolonged hospitalization varied among these studies, and these findings should be considered in the context of each study's specific patient population and healthcare system.

This study will focus on patients admitted in acute stroke unit of the Department of Medicine at Maharat Nakhon Ratchasima Hospital, there is specialized care and treatment exclusively for patients with acute ischemic stroke and transient ischemic attack (TIA). The total number of beds available is 24. The study aims to investigate factors associated with prolonged hospital stays among acute ischemic stroke patients admitted to the stroke unit of Maharat Nakhon Ratchasima Hospital. This research is valuable for future care planning of acute ischemic stroke patients to ensure improved treatment outcomes. Identifying relevant factors will allow for increased vigilance in at-risk patient groups and aid in planning interventions to prevent various complications that may result in prolonged hospitalization.

Material and Methods

Study populations

This study is a retrospective study based on medical records of all patients diagnosed with acute ischemic stroke or transient ischemic attack (TIA) and treated in the stroke unit of Maharat Nakhon Ratchasima Hospital between April 1, 2023, and June 30, 2023.

Data collection and terminology

Criteria for patient selection are as follows: inclusion criteria were (1) patients aged 15 years or older, (2) patients diagnosed with acute ischemic stroke or transient ischemic attack and (3) patients treated in the stroke unit of the Department of Internal Medicine. Exclusion criteria were (1) incomplete or missing medical records and (2) patients admitted to the hospital with other conditions and subsequently developing acute ischemic stroke during their hospital stay.

Definition and diagnosis of diseases are based on symptoms, signs, and additional standard investigation.⁹ Stroke: A condition in which a patient experiences sudden, immediate neurological symptoms or signs, lasting more than 24 hours, caused by a vascular cause from blood vessels and not explained by other conditions. Transient Ischemic Attack (TIA): A condition in which a patient experiences neurological symptoms or signs for less than 24 hours, caused by insufficient blood supply to the brain or nerves and not explained by other causes.¹⁰

Data collection will include various variables such as age, gender, comorbidities (hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, atrial fibrillation). Severity of the stroke is assessed using the National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS)¹¹, calculated based on the physical examination of the patient as follows: NIHSS 0-4 points: minor, NIHSS 5-15 points: moderate, NIHSS 16-20 points: moderate to severe, and NIHSS more than 24 points: severe. Length of stay (LOS) in the hospital is calculated based on the number of days a patient receives treatment in the hospital, from admission to discharge, including returning home or transfer to another hospital. It is specifically calculated for the duration of stay at Maharat Nakhon Ratchasima Hospital. Prolonged hospital stays were defined as a length of stay

exceeding 7 days. Functional ability is assessed on admission using the Barthel Activities of Daily Living Index (BI)¹² with patients divided into two groups: those with BI scores less than 75 and those with scores greater than or equal to 75. Disability level is assessed using the Modified Rankin Scale (MRS)¹³, with patients divided into two groups: those with MRS scores of 0-3 and those with scores greater than 3. Complications are categorized into medical and neurological complications. Medical complications include aspiration pneumonia, hospital/ventilator acquired pneumonia (HAP/VAP), urinary tract infection (UTI), pressure sores, sepsis, delirium, and congestive heart failure (CHF). Neurological complications include large infarct or malignant infarct, hemorrhagic transformation, brain herniation, and patients requiring neurological surgery.

Statistical analysis

The data analysis was performed using the SPSS software package. Continuous variables were summarized as either mean \pm standard deviation (SD) for data that followed a normal distribution or median (range) for data that did not exhibit a normal distribution. To assess differences between groups, the student's t-test was employed for normally distributed data, while the Wilcoxon rank-sum test was used for non-normally distributed data. Categorical variables were presented as proportions, and comparisons were made using the chi-square test. Odds ratios were calculated to ascertain the factors associated with an extended hospital stay. A p-value less than 0.05 was considered statistically significant, indicating a meaningful relationship or difference between variables.

Result

Demographic and clinical characteristic data that was shown in Table 1, revealed a total of 343

participants. Among them, 172 individuals were male, accounting for 50.1% of the sample. The mean age was 64.24 years, with a standard deviation of 14.74 years. The majority of patients were aged 60 years or older, comprising 220 individuals (64.1%), while the group with an age less than 60 years included 123 patients (35.9%). The median length of hospital stay (LOS) was 2 days, with an interquartile range (IQR) of 1-5 days.

Patients were categorized into three groups based on their hospitalization duration: 1-3 days (239 patients, 69.7%), 4-7 days (74 patients, 21.6%), and more than 7 days (30 patients, 8.7%). Common comorbidities among the stroke patients included hypertension, affecting 187 patients (54.5%), diabetes mellitus in 112 patients (32.7%), dyslipidemia in 82 patients (23.0%), and atrial fibrillation in 34 patients (9.9%).

Table 1 Baseline characteristic (343 patients)

Clinical profile	Number (%*)
Sex	
- Male	172 (50.1%)
Age, Mean \pm SD (years)	64.24 \pm 14.74
- <60 years	123 (35.9%)
- \geq 60 years	220 (64.1%)
Length of stay (days), Median (IQR)	2 (1-5)
- LOS 1-3	239 (69.7%)
- LOS 4-7	74 (21.6%)
- LOS > 7	30 (8.7%)
Comorbidities	
- Hypertension	187 (54.5%)
- Diabetes mellitus	112 (32.7%)
- Dyslipidemia	82 (23.0%)
- Atrial fibrillation	34 (9.9%)

Abbreviations: SD, standard deviation, IQR, interquartile range, LOS, length of stay. * Percent from all of 343 patients.

Table 2 Severity of the stroke is assessed using the National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS), the Barthel Activities of Daily Living Index (BI) and disability level is assessed using the Modified Rankin Scale (MRS). (343 patients)

Stroke related score	Number (%*)
NIHSS (stroke severity), median (IQR)	3 (1-7)
- NIHSS 0-4 (minor)	216 (63%)
- NIHSS 5-15 (moderate)	94 (27.4%)
- NIHSS 16-20 (moderate to severe)	19 (5.5%)
- NIHSS $>$ 24 (severe)	14 (4.1%)
Barthel Index, median (IQR)	80 (50-90)
- BI <75	145 (42.3%)
- BI \geq 75	198 (57.7%)
Modified Rankin Scale, median (IQR)	2 (1-4)
- MRS 0-3	224 (65.3%)
- MRS $>$ 3	119 (34.7%)

Abbreviations: NIHSS, the National Institute of Health Stroke Scale, IQR, interquartile range, BI, Barthel index of Activities of Daily Living, MRS, Modified Rankin scale. * Percent from all of 343 patients.

In this study, the patients had NIHSS scores at the time of admission, with a median of 3, and an interquartile range (IQR) of 1-7. Most patients had a low severity level of the disease, categorized as NIHSS 0-4 (minor), which included 216 individuals (63%). There were 94 patients (27.4%) with NIHSS scores of 5-15 (moderate), 19 patients (5.5%) with NIHSS scores of 16-20 (moderate to severe), and 14 patients (4.1%) with NIHSS scores exceeding 24 (severe). The patients' ability to perform daily activities, as assessed by the Barthel Activities of

Daily Living Index (BI), had a median score of 80, with an IQR of 50-90. Patients were divided into those with low risk (BI \geq 75 points), totaling 198 individuals (57.7%). Regarding the level of disability assessed using the Modified Rankin Scale (MRS score), the median was 2, and the IQR ranged from 1 to 4. Patients were categorized into a group with low disability (MRS 0-3 score), consisting of 224 individuals (65.3%), and a group with high disability (MRS $>$ 3 score), which included 119 individuals (34.7%) (Table 2).

Table 3 The number of patients with dysphagia or respiratory problems. (343 patients)

Problems	Number (%*)
- Dysphagia	90 (26.2%)
- Endotracheal tube	39 (11.4%)
- Tracheostomy procedure	4 (1.2%)

* Percent from all of 343 patients.

Patients in the study had dysphagia that did not meet the standard swallowing assessment criteria, totaling 90 individuals (26.2%). Among the patients, 39 required the use of an endotracheal

tube for breathing assistance (11.4%), and 4 patients underwent a tracheostomy procedure (1.2%) (Table 3).

Table 4 Medical complications and neurological complications (343 patients)

Complications	Number (%*)
Medical complication	
- Aspiration pneumonia	39 (11.4%)
- Hospital/Ventilator acquired pneumonia (HAP/VAP)	24 (7%)
- Urinary tract infection (UTI)	12 (3.5%)
- Pressure sore	6 (1.7%)
- Sepsis	23 (6.7%)
- Venous thromboembolism (VTE)	2 (0.6%)
- Delirium	10 (2.9%)
- Congestive heart failure (CHF)	21 (6.1%)
Neurological complications	
- Large infarct or malignant infarct	43 (12.5%)
- Hemorrhagic transformation	19 (5.5%)
- Brain herniation	12 (3.5%)
- Required neurological surgery	2 (0.6%)

* Percent from all of 343 patients.

The complications were shown in Table 4. Patients who experienced complications during their hospital stay were categorized into two main groups: those with medical complications and those with neurological complications. Among patients with medical complications, there were 39 individuals (11.4%) diagnosed with aspiration pneumonia, 24 patients (7%) with hospital/ventilator-acquired pneumonia (HAP/VAP), 12 patients (3.5%) with urinary tract infections (UTI), 6 patients (1.7%) with pressure sores, 23 patients (6.7%) with sepsis, 2 patients (0.6%) with venous thromboembolism (VTE), 10 patients (2.9%) with delirium, and 21 patients (6.1%) with congestive heart failure (CHF). These medical complications represent a spectrum

of health challenges that patients faced during their hospitalization, potentially affecting their clinical course and outcomes.

On the other hand, patients who experienced neurological complications included 43 individuals (12.5%) with large infarcts or malignant infarcts in the brain, 19 patients (5.5%) with hemorrhagic transformation resulting in bleeding within the brain due to acute ischemic stroke, 12 patients (3.5%) with brain herniation, and 2 patients (0.6%) who required neurological surgery. These neurological complications further underscore the complexity of the patients' conditions and the diverse range of challenges that healthcare providers had to manage during their hospitalization.

Table 5 Factors associated with prolonged hospitalization in Acute Stroke Unit. (343 patients)

Factors	LOS 1-7 days	LOS >7 days	p Value	Odds Ratio (95% CI)
	(N, %*)	(N, % ⁺)		
	N = 313 (91.3%)	N = 30 (8.7%)		
Male	153 (48.9%)	19 (63.3%)	0.18	
Age >60 years	201 (64.2%)	19 (63.3%)	0.54	
NIHSS >15	20 (6.4%)	13 (43.3%)	<0.001	11.2 (4.8-26.3)
Barthel Index (BI) <75	116 (37.1%)	29 (96.7%)	<0.001	49.3 (6.6-366.3)
Comorbidities				
- Hypertension	166 (53.0%)	21 (70.0%)	0.086	
- Diabetes mellitus	104 (33.2%)	8 (26.7%)	0.545	
- Dyslipidemia	74 (23.6%)	8 (26.7%)	0.661	
- Atrial fibrillation	21 (6.70%)	11 (36.7%)	<0.001	7.3 (3.1-17.2)
Patients with dysphagia or respiratory problems				
- Dysphagia	63 (20.1%)	27 (90.0%)	<0.001	35.7 (10.5-121.5)
- Endotracheal tube	26 (8.3%)	13 (43.3%)	<0.001	8.4 (3.7-19.3)
- Tracheostomy procedure	0	4 (13.3%)	<0.001	Incalculable

Abbreviations: LOS, length of stay, 95% CI, 95% confidence interval, NIHSS, the National Institute of Health Stroke Scale, BI, Barthel index of Activities of Daily Living. * Percent from 313 patients (LOS 1-7 days), ⁺ Percent from 30 patients (LOS >7 days).

The factors associated with prolonged hospital stays in this study were shown in Table 5. When dividing the length of hospital stays (LOS) into two groups, namely those with hospital stays of 0-7 days and those with longer hospital stays exceeding 7 days,

the study included 313 individuals (91.3%) in the former group and 30 individuals (8.7%) in the latter group. The associated factors were then analyzed to identify significant factors related to prolonged hospital stays.

Patient-related factors that prolonged hospital stays (LOS > 7 days) in patients with acute ischemic stroke included patients with a higher severity level of the disease, as indicated by NIHSS scores greater than 15 ($p < 0.001$, OR 11.2), lower abilities in performing daily activities, as indicated by a Barthel Activities of Daily Living Index (BI) score of less than 75 ($p < 0.001$, OR 49.3). According to patients' comorbidities, patients with atrial fibrillation (AF) were significantly associated with longer hospital stays ($p < 0.001$, OR 7.3). Additionally,

factors related to swallowing and respiratory problems were linked to prolonged hospital stays, including patients with dysphagia ($p < 0.001$, OR 35.7), patients requiring an endotracheal tube ($p < 0.001$, OR 8.4), and patients who underwent a tracheostomy procedure ($p < 0.001$).

These findings highlight the importance of assessing and managing these factors to improve the overall care and outcomes of patients during their hospital stays.

Table 6 Complications associated with prolonged hospitalization in Acute Stroke Unit. (343 patients)

Complications	LOS 1-7	LOS >7	p	Odds Ratio
	(N, %*)	(N, % [†])	Value	(95% CI)
	N = 313 (91.3%)	N = 30 (8.7%)		
Medical complications				
- Aspiration pneumonia	24 (7.7%)	15 (50.0%)	<0.001	12 (5.3-27.6)
- Hospital/Ventilator acquired pneumonia (HAP/VAP)	6 (1.9%)	18 (60.0%)	<0.001	76.8 (25.8-228.1)
- Urinary tract infection (UTI)	5 (1.6%)	7 (23.3%)	<0.001	18.8 (5.5-63.7)
- Pressure sore	1 (0.3%)	5 (16.7%)	<0.001	62.4 (7-554.9)
- Sepsis	17 (5.4%)	6 (20.0%)	<0.01	4.4 (1.6-12.1)
- Venous thromboembolism (VTE)	1 (0.3%)	1 (3.3%)	0.168	
- Delirium	9 (2.9%)	1 (3.3%)	0.61	
- Congestive heart failure (CHF)	12 (3.8%)	7 (23.3%)	<0.001	10.8 (4.1-28.4)
Neurological complications				
- Large infarct or malignant infarct	24 (76.7%)	19 (63.3%)	<0.001	20.8 (8.9-48.2)
- Hemorrhagic transformation	10 (31.9%)	9 (30.0%)	<0.001	13 (4.8-35.4)
- Brain herniation	8 (25.6%)	4 (13.3%)	0.01	5.9 (1.7-20.8)
- Required neurological surgery	0	2 (6.7%)	<0.01	Incalculable

Abbreviations: LOS, length of stay. 95% CI, 95% confidence interval. * Percent from 313 patients (LOS 1-7 days), [†] Percent from 30 patients (LOS >7 days).

Medical complications that occurred during hospitalization and were associated with longer hospital stays (LOS > 7 days) included various conditions (Table 6). Among these were aspiration pneumonia, which had a significant association with LOS > 7 days, with a p-value of less than 0.001 and an odds ratio (OR) of 12. Hospital/ventilator acquired pneumonia (HAP/VAP) was another

complication linked to longer hospital stays, with a p-value of less than 0.001 and a substantial OR of 76.8. Urinary tract infection (UTI) was also a factor, with a p-value of less than 0.001 and an OR of 18.8. Pressure sores were found to be strongly related to extended hospitalization, with a p-value of less than 0.001 and an OR of 62.4. Sepsis showed an association with LOS > 7 days, with a p-value of

less than 0.01 and an OR of 4.4. Congestive heart failure (CHF) or pulmonary edema was significantly related to longer hospital stays, with a p-value of less than 0.001 and an OR of 10.8.

Complications involving the nervous system that were associated with prolonged hospital stays (LOS > 7 days) encompassed several conditions. Large or malignant infarct, which had a p-value of less than 0.001 and an OR of 20.8, was one such condition. Hemorrhagic transformation was also significantly related to extended hospitalization, with a p-value of less than 0.001 and an OR of 13. Brain herniation showed an association with LOS > 7 days, with a p-value of 0.01 and an OR of 5.9. Additionally, patients who underwent neurological surgery were significantly linked to longer hospital stays, with a p-value of less than 0.01. These findings emphasize the importance of managing and preventing these medical complications to potentially reduce the length of hospital stays for patients with.

Discussion

In Nakhon Ratchasima province, there is a healthcare system that provides treatment and referrals for patients within the province. General or smaller-scale hospitals in the area are equipped to care for patients with acute ischemic stroke. These hospitals have the capability to perform brain computed tomography (CT) scans and provide treatment with intravenous thrombolysis. Some of these hospitals include Theparatana Hospital (Muang District), Pakchong Nana Hospital, Phimai Hospital, Buayai Hospital, and Pakthongchai Hospital. Additionally, there are several private hospitals in the province that offer similar services.

In cases where the hospitals mentioned earlier can provide care for patients from the emergency room admission to being treated as inpatients in the stroke unit until discharge, patients do not need to be transferred to Maharat Nakhon Ratchasima Hospital. However, if a patient's condition exceeds the capabilities of these hospitals, such as having a large ischemic stroke, critical location of the ischemic stroke with a high risk of worsening symptoms, or the need for brain surgery, they will be transferred. This includes patients with unstable conditions, ischemic stroke patients with underlying heart issues, and those referred by the originating hospital for specialized care. Due to these reasons, patients receiving treatment at the stroke unit of Maharat Nakhon Ratchasima Hospital may have more severe symptoms, greater complexity, or higher risk compared to other hospitals.

This study was conducted at Maharat Nakhon Ratchasima Hospital, which is the largest and most prominent tertiary care hospital in Nakhon Ratchasima province. The acute stroke unit has the capacity to care for up to 24 beds exclusively dedicated to the management of acute ischemic stroke patients. In cases where all beds are occupied, new patients will be initially treated in either the general medical wards or the intensive care unit, depending on bed availability. However, once a patient has received a comprehensive diagnosis and a clear treatment plan, they may be transferred back to their district hospitals for continued care.

The study, titled "Factors associated with prolonged hospital stay in the stroke unit" collected data from April 1, 2023, to June 30, 2023, involving a total of 343 patients who received treatment in the acute stroke unit. The average length of hospital stay was found to be 3.43 days (IQR 1-5 days),

which was shorter compared to other studies. Most patients had a hospital stay duration of 1-3 days (239 patients or 67.7%), primarily because these patients received a comprehensive diagnosis, had clear treatment plans, stable conditions, and were sent back to their district hospitals for further care. Therefore, the findings of this study can be applied specifically to the context of large hospitals that handle complex cases and can transfer patients to district hospitals. The study also defined prolonged hospital stay as more than 7 days (LOS>7), which is similar to the study by Dabilgou AA, et al.⁷ However, when compared to most other studies, which often define prolonged hospital stays as even longer durations, it's important to note that the majority of patients in this study had relatively short hospital stays. Using a higher cutoff point may result in a very small number of patients with longer hospital stays and may not be clinically relevant in the context of Maharat Nakhon Ratchasima Hospital.

The factor of patient gender was not found to be associated with the length of hospital stay, which is consistent with the findings of most previous studies. Age factors, specifically being older than 60 years, were also not significantly related to prolonged hospital stay, aligning with the studies by Dabilgou AA, et al.⁷, and Amrish Saxena, et al.⁵ However, it's worth noting that each study may have different age cutoff points for defining significance. In the researchers' perspective, if a higher age cutoff point were used, age could potentially become a significant factor. This is because older age is often associated with more comorbidities, slower recovery compared to younger patients, and a higher likelihood of age-related medical complications.

The severity of the disease, as indicated by NIHSS scores greater than 15 points, was found to

be significantly associated with a longer hospital stay, consistent with previous studies such as the one by Ku-Chou Chang, et al.⁴, and Kasemsap N, et al.¹⁶ NIHSS scores reflect the severity of the disease as assessed through physical examinations. Higher NIHSS scores indicate more severe brain ischemia, whether it results from a large ischemic stroke. Patients in this group are at a higher risk of both medical and neurological complications compared to those with lower disease severity.

Factors related to the patients' underlying medical conditions, such as hypertension, diabetes mellitus, and dyslipidemia, were not significantly associated with prolonged hospital stays in acute stroke unit. However, in patients with atrial fibrillation (AF), there was a significant correlation with longer hospital stays (OR = 7.3). This finding aligns with previous studies conducted by Arboix, et al.¹⁴, Songthammawat T.⁸, and Kasemsap N.¹⁶ In patients with AF, cardioembolic stroke, which typically results in larger ischemic strokes, can occur due to the dislodgment of blood clots from the heart. These larger strokes often lead to more severe symptoms and, consequently, longer hospitalizations.

Patients with swallowing problems, known as dysphagia, as assessed by a standard swallowing screening tool, were significantly associated with longer hospital stays. This is because these patients often require the insertion of a nasogastric tube (NG tube) for nutrition, and they are at a higher risk of developing aspiration pneumonia. Additionally, patients who need an endotracheal tube for assisted breathing also tend to have longer hospital stays due to the severity of their symptoms, altered mental status, or the inability to manage their own airway.

Patients who experience medical complications such as aspiration, hospital-acquired pneumonia, or ventilator-associated pneumonia, urinary tract infections, pressure sores, sepsis, and congestive heart failure are significantly associated with longer hospital stays. This aligns with previous studies conducted by Arboix et al.¹⁴, Ku-Chou Chang et al.⁴, Dabilgou AA et al.⁷, Amrish Saxena et al.⁵, Songthammawat T.⁸, and Kasemsap N.¹⁶ Patients with pneumonia, urinary tract infections, or sepsis often require infection screenings due to the presence of fever in the hospital. They may also need antibiotics and close monitoring of their response to treatment, which can contribute to prolonged hospitalization. Patients with pressure sores may need wound care. Congestive heart failure or pulmonary edema is a significant complication that can occur, particularly in patients with acute ischemic stroke who routinely receive intravenous fluid. It may lead to pulmonary edema if not properly assessed, along with a timely evaluation of heart function.

Patients with neurological complications, such as large ischemic strokes, hemorrhagic transformation, brain herniation, and those who undergo brain surgery, are at higher risk of experiencing severe complications that are often unavoidable. Therefore, it may be necessary to implement vigilant monitoring measures for high-risk patients to promptly detect and address these complications, leading to appropriate and timely treatment.

Summary

Factors associated with prolonged hospitalization in acute stroke can be categorized into general patient-related factors and complication-related factors. Among patient-related factors, individuals

with a National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score exceeding 15, the Barthel Index less than 15, the presence of atrial fibrillation (AF) and patients struggling with dysphagia, or difficulty swallowing, also contribute to prolonged hospitalization.

On the other hand, complication-related factors associated with longer hospital stays encompass a range of issues. Patients who develop aspiration pneumonia, hospital-acquired pneumonia/ventilator-acquired pneumonia, urinary tract infections, pressure sore, sepsis, or congestive heart failure during their hospital stay often experience prolonged hospitalization. Furthermore, patients with complications related to the nervous system, such as large ischemic strokes, hemorrhagic transformation, brain herniation or those undergoing brain surgery, may also necessitate longer hospital stays due to postoperative care, rehabilitation, and management of these complex conditions.

The findings of this study underscore the importance of tailored care plans for patients with these risk factors, the implementation of preventive measures for associated complications, and the need to reduce the likelihood of unfavorable treatment outcomes and prolonged hospitalization in the stroke unit.

References

1. กองยุทธศาสตร์และแผนงาน สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข. สถิติสาธารณสุข พ.ศ. 2564.
2. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2019;50:e344-418.

3. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. 2018 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2018;49:e46-99.
4. Chang KC, Tseng MC, Weng HH, Lin YH, Liou CW, Tan TY. Prediction of length of stay of first-ever ischemic stroke. *Stroke* [Internet] 2002 [cited 2023 Jul 26]; Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/01.str.0000034396.68980.39>
5. Saxena A, Prasad RN. Factors predicting length of hospital stay in acute stroke patients admitted in a rural tertiary care hospital. *J Gerontol Geriatr Res* [Internet] 2016 [cited 2023 Jul 26];01(s5). Available from: <https://www.omicsgroup.org/journals/factors-predicting-length-of-hospital-stay-in-acute-stroke-patients-admitted-in-a-rural-tertiary-care-hospital-2167-7182-S5-003.php?aid=76960>
6. Lin KH, Lin HJ, Yeh PS. Determinants of prolonged length of hospital stay in patients with severe acute ischemic stroke. *Journal of Clinical Medicine* 2022;11:3457.
7. Dabilgou AA, Drave A, Kyelem JMA, et al. Factors influencing the longer hospital stays for acute stroke patients in a tertiary hospital in Burkina Faso. *Journal of Rehabilitation Research and Practice* [Internet] 2021 [cited 2023 Jul 26];2(1). Available from: <https://probiologists.com/Article/Factors-influencing-the-longer-hospital-stays-for-acute-stroke-patients-in-a-tertiary-hospital-in-Burkina-Faso>
8. ธนพล ทรงธรรมวัฒน์. ปัจจัยที่มีผลต่อระยะเวลาวันนอนโรงพยาบาลของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบที่เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองโรงพยาบาลหัวหิน. *Journal of Health Science* 2566;32:120-31.
9. David A, Greenberg Michael J, Aminoff Roger, P. Simon. *Clinical Neurology*. 8th ed. New York: McGraw Hill; 2012.
10. Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, et al, editors. *Harrison's principles of internal medicine*. 20th ed. New York: McGraw Hill, Health Professions Division; 2018.
11. Schlegel D, Kolb SJ, Luciano JM, et al. Utility of the NIH Stroke Scale as a predictor of hospital disposition. *Stroke* 2003;34:134-7.
12. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: The Barthel index. *Md State Med J* 1965;14:61-5.
13. Broderick JP, Adeoye O, Elm J. The evolution of the modified Rankin Scale and its use in future stroke trials. *Stroke* 2017;48:2007-12.
14. Arboix A, Massons J, García-Eroles L, Targa C, Oliveres M, Comes E. Clinical predictors of prolonged hospital stay after acute stroke. *Relevance of Medical Complications*. 2012
15. Gaspari AP, Cruz ED de A, Batista J, Alpendre FT, Zétola V, Lange MC. Predictors of prolonged hospital stay in a comprehensive stroke unit. *Rev Lat Am Enfermagem* 27:e3197.
16. Kasemsap N, Vorasoot N, Kongbunkiat K, Peansukwech U, Tiamkao S, Sawanyawisuth K. Impact of intravenous thrombolysis on length of hospital stay in cases of acute ischemic stroke. *NDT* 2018;14:259-64.
17. Appelros P. Prediction of length of stay for stroke patients. *Acta Neurologica Scandinavica* 2007;116:15-9.
18. Hung LC, Hu YH, Sung SF. Exploring the impact of intravenous thrombolysis on length of stay for acute ischemic stroke: A retrospective cohort study. *BMC health services research* 2015;15:404.

บทคัดย่อ

บทนำ: ด้วยเทคโนโลยีในปัจจุบันผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองระยะเฉียบพลันสามารถได้รับการประเมินอย่างรวดเร็วจากแพทย์ผู้เชี่ยวชาญได้ผ่านระบบโทรเวชหรือการแพทย์ทางไกล มีผลการศึกษาในต่างประเทศถึงความน่าเชื่อถือและสอดคล้องกันที่สูงของการใช้สมาร์ทโฟนในระบบโทรเวชเพื่อประเมินอาการผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองระยะเฉียบพลัน การศึกษาวิจัยนี้มีจุดประสงค์เพื่อศึกษาความน่าเชื่อถือของการใช้ระบบโทรเวชด้วยสมาร์ทโฟนต่อการประเมิน NIHSS ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองระยะเฉียบพลันเป็นครั้งแรกในประเทศไทย

วัตถุประสงค์และวิธีการ: ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองจำนวน 90 ราย จะได้รับการประเมิน NIHSS ซ้ำกันโดยผู้ป่วยและผ่านระบบโทรเวชด้วยสมาร์ทโฟนโดยประสาทแพทย์ การประเมินความน่าเชื่อถือประกอบด้วย การประเมิน 1. คะแนน NIHSS รวมระหว่างผู้ประเมินผ่านคำวนนสัมพันธ์สัมพันธ์ด้วยวิธีแบบเพียร์สัน 2. ความสอดคล้องระหว่างการประเมิน NIHSS ทั้ง 2 วิธี จะแสดงด้วย Bland-Altman Plot 3. ความเชื่อมั่นระหว่างผู้ประเมินในการประเมิน NIHSS แต่ละหมวดย่อยจะถูกวิเคราะห์ความสอดคล้องด้วยสถิติแคปลาถ่วงน้ำหนัก 4. ประเมินความพึงพอใจของการใช้โทรเวชด้วยสมาร์ทโฟน

ผลการศึกษา: สัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ของคะแนน NIHSS รวมระหว่างผู้ประเมินได้เท่ากับ 0.97 (p -value <0.001) ความเชื่อมั่นระหว่างผู้ประเมินในแต่ละหมวดย่อย พบว่ามีหมวด 14 หมวดที่มีสัมประสิทธิ์แคปลาถ่วงน้ำหนักปานกลางถึงมาก ได้แก่ level of consciousness (questions), best gaze, visual field, facial palsy, sensory, dysarthria, extinction/neglect มีความสอดคล้องปานกลาง และ categories level of consciousness (consciousness and commands), motor arm (right and left), motor leg (right and left), best language มีความสอดคล้องมาก ในขณะที่มีเพียงหมวด ataxia เท่านั้นที่มีความสอดคล้องต่ำ ร้อยละความพึงพอใจของ

ความน่าเชื่อถือของการใช้ สมาร์ทโฟนเพื่อประเมินคะแนน National Institutes of Health Stroke Scale ในผู้ป่วย โรคหลอดเลือดสมอง ระยะเฉียบพลัน

มกร ลิ้มอุดมพร,
วรรณพร เอี่ยมวรฤตนิกุล,
ชณิตา อ่อนน้อย

มกร ลิ้มอุดมพร,
วรรณพร เอี่ยมวรฤตนิกุล, ชณิตา อ่อนน้อย
โรงพยาบาลเจ้าพระยาอภัยภูเบศร
32/7 ถนนประดิษฐานอนุสรณ์ ตำบลท่าข้าม อำเภอเมืองปทุมธานี
จังหวัดปทุมธานี

ผู้รับพิมพ์บทความ:
uw.มกร ลิ้มอุดมพร
โรงพยาบาลเจ้าพระยาอภัยภูเบศร
32/7 ถนนประดิษฐานอนุสรณ์ ตำบลท่าข้าม อำเภอเมืองปทุมธานี
จังหวัดปทุมธานี
Email: makomlim@gmail.com

การใช้สมาร์ทโฟนตั้งแต่ระดับดีถึงดีมาก มีดังนี้ด้านการตัดสินใจรักษา ร้อยละ 92.22 ด้านภาพรวม ร้อยละ 88.89 ด้านเสียง ร้อยละ 87.88 ด้านภาพ ร้อยละ 83.33 และด้านความสะดวก ร้อยละ 80.7 ระยะเวลาการประเมิน NIHSS ผ่านสมาร์ทโฟน ใช้ระยะเวลาเฉลี่ย 5.32 นาทินานกว่าการประเมินข้างเตียงผู้ป่วยที่ใช้เวลาเฉลี่ย 4.11 นาที โดยมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (p -value<0.001)

สรุปผลการศึกษา: การนำสมาร์ทโฟนมาใช้ในการประเมิน NIHSS ของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองระยะเฉียบพลันมีความเชื่อถือได้สูง ใช้งานง่าย ราคาไม่แพง สามารถนำมาปรับใช้ในระบบโทรเวชเพื่อประเมินผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองระยะเฉียบพลันได้

คำสำคัญ: โทรเวช, สมาร์ทโฟน, โรคหลอดเลือดสมอง

บทนำ

การตัดสินใจเพื่อรักษาโรคหลอดเลือดชนิดขาดเลือดในระยะเฉียบพลันต้องมีความรวดเร็วและมีการประเมินที่ถูกต้องจากแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านโรคหลอดเลือดสมอง ซึ่งส่วนใหญ่มักจะอยู่ในโรงพยาบาลขนาดใหญ่ที่อยู่ในเขตเมือง อย่างไรก็ตามด้วย^{1,2} มีงานวิจัยหลายชิ้นในต่างประเทศที่ศึกษาความน่าเชื่อถือของการใช้ระบบโทรเวชต่อการประเมินผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองด้วย NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) ผลปรากฏว่าการใช้ระบบโทรเวชมีความน่าเชื่อถือและความสอดคล้องในระดับที่ดีมาก³⁻⁶ สมาคมโรคหัวใจ/หลอดเลือดสมองของสหรัฐอเมริกาได้กำหนดให้การใช้โทรเวชผ่านอุปกรณ์ที่มีระบบภาพคุณภาพสูงเพื่อประเมิน NIHSS ด้วยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านโรคหลอดเลือดสมองมีความน่าเชื่อถือในระดับสูง (class I level A)⁷ แม้ว่าการใช้ระบบโทรเวชสำหรับการประเมิน NIHSS จะมีประสิทธิภาพดี แต่อุปสรรคสำคัญเกิดจาก 1. การใช้เวลาในการเตรียมอุปกรณ์และการเชื่อมต่อเครือข่ายโดยมีงานศึกษาวิจัยที่แสดงให้เห็นถึงความล่าช้าในการเริ่มใช้งานของระบบโทรเวชนำไปสู่ความล่าช้าในการรักษาผู้ป่วย 2. ค่าใช้จ่ายที่สูงของอุปกรณ์และค่าบำรุงรักษา โดยอาจมีค่าใช้จ่ายด้านอุปกรณ์และระบบ

เชื่อมต่อกันถึงค่าบำรุงรักษาในระบบโทรเวชสูงถึง 1,594,130 บาทต่อปี (อ้างอิงราคาแลกเปลี่ยน 1 ดอลลาร์สหรัฐ เท่ากับ 35.57 บาท)⁸⁻¹⁰ อย่างไรก็ตามมีรายงานถึงประโยชน์ของการใช้สมาร์ทโฟนเพื่อประเมิน NIHSS ที่มีความน่าเชื่อถือและสอดคล้องรวมทั้งมีความสะดวกต่อการใช้งานในระดับที่ดีมากเช่นกัน^{10,11}

งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความน่าเชื่อถือของการใช้ระบบโทรเวชด้วยสมาร์ทโฟนที่ราคาไม่แพงและใช้งานสะดวก (ไอโฟน,iPhone8) ต่อการประเมิน NIHSS ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองระยะเฉียบพลันเป็นครั้งแรกในประเทศไทย ผลการศึกษานี้จะนำไปสู่การใช้สมาร์ทโฟนในระบบโทรเวชเพื่อเพิ่มการเข้าถึงการประเมินผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองในระยะเฉียบพลันในโรงพยาบาลที่ไม่มีแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ เพิ่มสัดส่วนผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือด (intravenous rt-PA) หรือรักษาด้วยวิธีผ่านสายสวนหลอดเลือด (mechanical thrombectomy) ลดค่าใช้จ่ายด้านอุปกรณ์ ระบบเครือข่าย และค่าบำรุงรักษาในระบบโทรเวช รวมทั้งนำไปปรับรูปแบบการใช้เพื่อการประเมินผู้ป่วยทางโทรเวชในผู้ป่วยกลุ่มโรคอื่นได้ต่อไป

นิยามศัพท์

1. โทรเวช หรือ การแพทย์ทางไกล (telemedicine)¹² หมายความว่า เป็นการส่งผ่านหรือการสื่อสารเนื้อหาทางการแพทย์แผนปัจจุบันโดยผู้ประกอบวิชาชีพเวชกรรมทั้งจากสถานพยาบาลภาครัฐและ/หรือเอกชนจากสถานที่หนึ่งไปยังอีกสถานที่หนึ่งโดยอาศัยวิธีการทางอิเล็กทรอนิกส์ เพื่อให้การปรึกษา คำแนะนำ แก่ผู้ประกอบวิชาชีพเวชกรรมหรือบุคคลอื่นใด เพื่อดำเนินการทางการแพทย์ในกรอบแห่งความรู้ทางวิชาชีพเวชกรรม ตามภาวะ วิสัย และพฤติการณ์ที่เป็นอยู่ ทั้งนี้ โดยความรับผิดชอบของผู้ส่งผ่านหรือการสื่อสารเนื้อหาทางการแพทย์นั้นๆ

2. สมาร์ทโฟน (smart phone)¹³ คือโทรศัพท์ที่รองรับระบบปฏิบัติการต่างๆ ที่ย่อเอาความสามารถในการรับส่งต่อข้อมูล ดูหนังฟังเพลง การจัดการไฟล์ต่างๆ ที่เทียบได้กับคอมพิวเตอร์พื้นฐานย่อมๆ ตัวหนึ่งมาไว้

ในตัว ทำให้โทรศัพท์มือถือเพิ่มความสามารถมากกว่า การโทรศัพท์ออกและรับสาย

3. NIHSS¹⁴ คือ National Institute of Health Stroke Scale เป็นการประเมินความผิดปกติทางระบบประสาทของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง โดยจะมีการประเมิน 11 หมวด แต่ละหมวดจะมีคะแนนระหว่าง 0 ถึง 4 คะแนนรวมจะบ่งชี้ถึงความรุนแรงของโรคหลอดเลือดสมองดังนี้ 0 ไม่มีอาการ 1-4 อาการน้อย 5-15 อาการปานกลาง 16-20 อาการปานกลางถึงรุนแรง และ 21-42 อาการรุนแรง

วัสดุและวิธีการ

งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาทางคลินิกแบบการศึกษาข้ามกลุ่ม (crossover study) ในกลุ่มตัวอย่างที่มีอายุมากกว่า 18 ปี ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคหลอดเลือดสมองและเข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง รพ.เจ้าพระยาอภัยภูเบศร จำนวน 90 ราย ระหว่างเดือน สิงหาคม-กันยายน 2566 (กำหนดขนาดกลุ่มตัวอย่างโดยใช้โปรแกรม G*power 3.1, correlation bivariate normal model, homogeneous, two tails, effect side 0.3, α 0.05, power 0.8, total sample size = 84) ผู้ป่วยแต่ละรายจะได้รับการประเมิน NIHSS ด้วยประสาทแพทย์ 2 คน โดยประสาทแพทย์เจ้าของผู้ป่วยในช่วงเวลานั้นจะทำหน้าประเมิน NIHSS แกรับทั้ง 13 หมวดข้างเคียงผู้ป่วยตามระบบการรักษากปกติ ส่วนประสาทแพทย์อีกคนจะทำหน้าที่ประเมิน NIHSS ในผู้ป่วยคนเดียวกันในระยะเวลาไม่เกิน 4 ชั่วโมงหลังจากการประเมินของประสาทแพทย์คนแรกผ่านระบบโทรเวชโดยใช้สมาร์ตโฟนไอโฟน (iPhone 8) และแอปพลิเคชัน facetime ณ สำนักงานแพทย์อายุรกรรม โดยไม่ทราบชื่อสกุล เลขประจำตัวผู้ป่วยหรืออาการนำผู้ป่วยมาก่อน โดยมีพยาบาลโรคหลอดเลือดสมอง 1 คนเป็นผู้ช่วยเหลือการประเมิน NIHSS เพียงบางส่วน เช่น การเตรียมระบบเครือข่ายและความพร้อมของอุปกรณ์ การถือกล้องในระยะห่างและมุมมองที่ได้กำหนดไว้ การตรวจ visual field ผ่าน confrontation test การตรวจ sensory ผ่าน pinprick sensation การตรวจ limb

ataxia ผ่าน finger to nose และ heel to shin test การตรวจ language ผ่าน name object reading and writing และ การตรวจ extinction/neglect ผ่าน simultaneous touch และจะไม่ให้ความเห็นแก่แพทย์ถึงผลการประเมินที่เกิดขึ้น ดังแสดงในภาพที่ 1 การเลือกผู้ป่วยร่วมงานวิจัยจะใช้ตามลำดับการเข้ารับรักษาในโรงพยาบาลตามข้อบ่งชี้และไม่มีข้อห้ามที่กำหนดไว้ดังต่อไปนี้

เกณฑ์คัดเข้า

- ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองระยะเฉียบพลันที่เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง รพ.เจ้าพระยาอภัยภูเบศร จ.ปราจีนบุรี ระหว่างเดือน สิงหาคม-กันยายน 2566

เกณฑ์คัดออก

- ผู้ป่วยที่ไม่ใช่โรคหลอดเลือดสมอง
- ผู้ป่วยที่มีการประเมินโดยโทรเวชห่างจากการประเมินที่เตียงผู้ป่วยมากกว่า 4 ชั่วโมง
- ผู้ป่วยที่มีอาการทางจิตเวช
- ผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 18 ปี
- ผู้ป่วยที่แพทย์ที่ใช้ระบบโทรเวชทราบอาการผู้ป่วยแล้ว
- ผู้ป่วยที่ไม่ยินยอมให้มีการประเมินผ่านระบบโทรเวช

โดยประสาทแพทย์ทั้ง 2 คนจะสลับเป็นแพทย์เจ้าของใช้ทำหน้าที่ประเมิน NIHSS ที่เตียงและผ่านระบบโทรเวชในช่วงระหว่างเดือน สิงหาคม-กันยายน 2566 จนครบ 90 ราย และเพื่อให้เป็นไปตามพระราชบัญญัติคุ้มครองข้อมูลส่วนบุคคล พ.ศ. 2562 (Personal Data Protection Act: PDPA)¹⁵ การประเมินผู้ป่วยผ่านระบบโทรเวชจะต้องได้รับความยินยอมจากผู้ป่วยโดยมีการลงลายมือชื่อในเอกสารยินยอมเพื่อการวิจัย การเชื่อมต่อจะถูกป้องกันด้วยไฟร์วอลล์ (firewall) ของ รพ. เจ้าพระยาอภัยภูเบศร ผ่าน Wi-Fi ที่อนุญาตให้ใช้เฉพาะหอผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองเท่านั้น ไม่มีการบันทึกภาพหรือเสียงระหว่างการประเมินและงานวิจัยนี้ผ่านการประเมินและรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมวิจัยโรงพยาบาลเจ้าพระยาอภัยภูเบศรแล้ว



ภาพที่ 1 แสดงการประเมิน NIHSS โดยใช้สมาร์ทโฟนของประสาทแพทย์ในสำนักงานอายุรกรรม (ข.) โดยมีพยาบาลโรคหลอดเลือดสมองเป็นผู้ช่วยข้างเตียงผู้ป่วย (ก.)

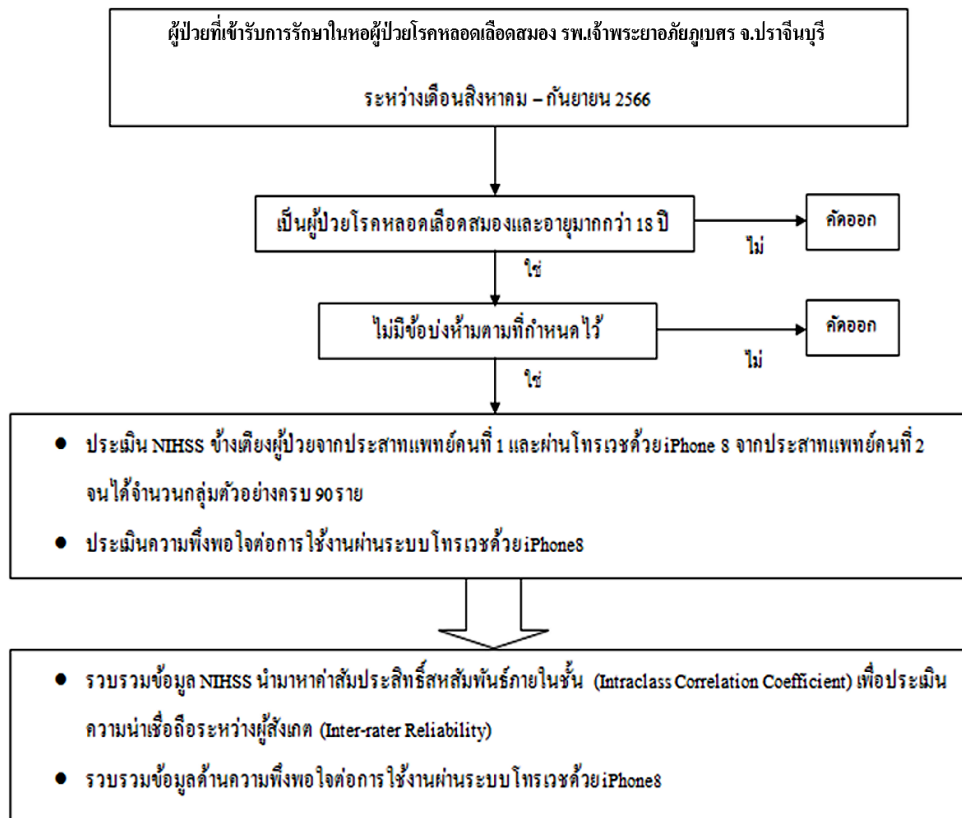
เครื่องมือที่ใช้ในงานวิจัย

สมาร์ทโฟนที่ใช้งานวิจัยนี้คือ Apple iPhone 8¹⁶ ซึ่งมีคุณสมบัติ ดังนี้ ความสูง 138.4 มิลลิเมตร ความกว้าง 67.3 มิลลิเมตร ความหนา 7.3 มิลลิเมตร น้ำหนัก 148 กรัม จอภาพเป็นแบบ retina HD multi-touch วัสดุสกรีน LCD ขนาด 4.7 นิ้ว (แนวทแยง) พร้อมเทคโนโลยี IPS ความละเอียด 1334 x 750 พิกเซลที่ 326 ppi อัตราส่วนคอนทราสต์ 1400:1 (ทั่วไป) การแสดงผลเป็นแบบ true tone พิกเซลแบบโตเมนคูเพื่อการมองในมุมกว้าง มีคุณสมบัติการซูมหน้าจอลดเป็น A11 bionic neural engine กล้องสำหรับ facetime HD ความละเอียด 7MP รูรับแสงขนาด $f/2.2$ บันทึกวิดีโอระดับ HD 1080p ที่ 30 fps ระบบป้องกันภาพสั่นไหวอัตโนมัติ Wi-Fi มาตรฐาน 802.11ac พร้อม MIMO เทคโนโลยีไร้สาย bluetooth 5.0

ซอฟต์แวร์แอปพลิเคชันที่ใช้ในงานวิจัยนี้คือ facetime¹⁷ ซึ่งเป็นซอฟต์แวร์ที่ติดตั้งมาในเครื่อง iPhone 8 สามารถให้การติดต่อที่รวดเร็วและสะดวกระหว่างผู้ใช้ผ่านระบบปฏิบัติการ iOS 13 ระบบเครือข่ายอินเทอร์เน็ตเป็นของบริษัท Advanced Info Service (AIS) speed 130.0 Mbps ที่ถูกป้องกันด้วยระบบ firewall การเชื่อมต่อ

ต่อจะผ่านระบบ Wi-Fi wireless ซึ่งจำกัดการใช้เฉพาะภายในหอผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองและผู้ใช้จะต้องเป็นบุคลากรของโรงพยาบาลเจ้าพระยาอภัยภูเบศรและมีรหัสเข้าใช้เท่านั้น ภาพและเสียงในระหว่างประเมิน NIHSS จะไม่มีการบันทึกเป็นหลักฐาน

แบบเก็บข้อมูลผู้ป่วยจะประกอบด้วยอายุ เพศ ระยะเวลาที่มีอาการ หลอดเลือดที่เกิดภาวะตีบ/อุดตัน หรือแตก ระยะเวลาการประเมินที่เตียงผู้ป่วยและผ่านระบบโทรเวช คะแนน NIHSS และคะแนนความพึงพอใจต่อระบบโทรเวช โดยประสาทแพทย์ทั้ง 2 คนและพยาบาลผู้ช่วยจะไม่ทราบคะแนนระหว่างกัน มีการใช้แบบสอบถามต่อประสาทแพทย์เพื่อประเมินประสิทธิภาพและความพึงพอใจของการใช้ระบบโทรเวชผ่านไอโฟน 8 ต่อการประเมิน NIHSS ใน 5 ด้าน ได้แก่ คุณภาพของภาพ คุณภาพของเสียง ความสะดวกในการใช้งาน การตัดสินใจต่อการรักษาด้วยวิธี rt-PA หรือ thrombectomy และความพึงพอใจในภาพรวม โดยระดับของคะแนนมีตั้งแต่ 1-5 ดังนี้ 5=ดีมาก 4=ดี 3=พอใช้ 2=แย่มาก 1=แย่มาก รวมทั้งยังให้บรรยายปัญหาและอุปสรรคของการใช้งานของระบบโทรเวชด้วย ขั้นตอนการดำเนินการวิจัยและรวบรวมข้อมูลแสดงในภาพที่ 2



ภาพที่ 2 แสดงขั้นตอนการดำเนินการวิจัยและรวบรวมข้อมูล

การวิเคราะห์ข้อมูล

การวิเคราะห์ทางสถิติจะใช้โปรแกรม SPSS 28.0.1 เพื่อประเมินความน่าเชื่อถือระหว่างประสาทแพทย์ ผู้ประเมิน NIHSS ข้างเตียงผู้ป่วยและผ่านระบบโทรศัพท์ ดังต่อไปนี้ 1. คะแนน NIHSS รวมระหว่างผู้ประเมินจะนำมาคำนวณสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ (pearson correlation coefficient), ค่า normality และ homoscedasticity assumption ของ pearson correlation จะถูกประเมินด้วย scatterplot 2. ความสอดคล้อง (agreement) ระหว่างการประเมิน NIHSS ทั้ง 2 วิธีจะแสดงโดย Bland-Altman Plot 3. ความเชื่อมั่นระหว่างผู้ประเมินในการประเมิน NIHSS แต่ละหมวดย่อยจะถูกวิเคราะห์ ความสอดคล้องด้วยสถิติแคปปาถ่วงน้ำหนัก (weighted Kappa : wK) ค่าสัมประสิทธิ์ของ wK จะแปรผลตามมาตรฐานทั่วไป ได้แก่ $wK > 0.75$ สอดคล้องมาก, $wK > 0.4$ แต่ < 0.75 สอดคล้องปานกลาง และ $wK < 0.4$ สอดคล้องต่ำ 4. คะแนนความพึงพอใจต่อการใช้งานระบบโทรศัพท์จะมาคำนวณค่าเฉลี่ยและความแปรปรวน

รวมทั้งรายงานร้อยละของคะแนนความพึงพอใจในระดับดีและดีมากในแต่ละหัวข้อที่ประเมินด้วย

ผลการศึกษา

การศึกษานี้มีอาสาสมัครร่วมการวิจัย 90 ราย เป็นเพศชาย 47 ราย หญิง 43 ราย คิดเป็นร้อยละ 52.2 และ 47.8 ตามลำดับ ค่าเฉลี่ยอายุของกลุ่มประชากร คือ 65.46 ปี ระยะเวลาเฉลี่ยที่มีอาการจนถึงโรงพยาบาล คือ 33.61 ชั่วโมง มีผู้ป่วยเป็นโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือด (ischemic stroke) 86 ราย (ร้อยละ 95.6) และหลอดเลือดสมองแตก (hemorrhagic stroke) 4 ราย (ร้อยละ 4.4) ตำแหน่งหลอดเลือดที่มีทำให้เกิดอาการพบมากที่สุดที่ lenticulostriate artery ร้อยละ 53.3 รองลงมาเป็น middle cerebral artery ร้อยละ 28.9, perforating branch of basilar artery ร้อยละ 8.9, top of basilar artery ร้อยละ 4.4, cerebellar artery ร้อยละ 2.2, anterior และ posterior cerebral artery ร้อยละ 1.1 ตามลำดับ ค่าเฉลี่ยคะแนนรวมเมื่อประเมินข้างเตียงผู้ป่วย

คือ 8.19 ± 8.64 คะแนน และ ผ่านสมาร์ทโฟนคือ 8.62 ± 9.05 จำนวนผู้ป่วยที่ประเมิน NIHSS ผ่านสมาร์ทโฟนโดยประสาทแพทย์คนที่ 1 จำนวน 46 ราย คิดเป็นร้อยละ 51.11 และประสาทแพทย์คนที่ 2 จำนวน 44 ราย คิดเป็นร้อยละ 48.89 ระยะเวลาการประเมิน

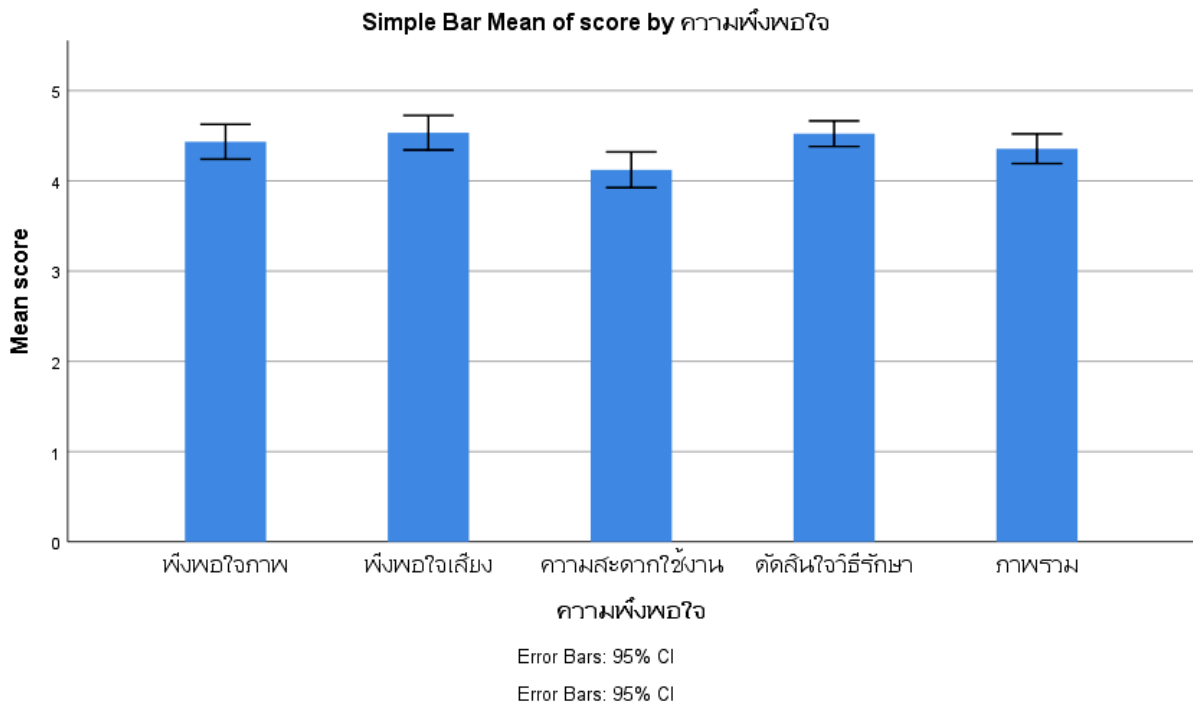
NIHSS ผ่านสมาร์ทโฟน ใช้ระยะเวลาเฉลี่ย 5.32 นาทินานกว่าการประเมินข้างเตียงผู้ป่วยที่ใช้เวลาเฉลี่ย 4.11 นาที โดยมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (p value = 0.00) เมื่อทดสอบด้วยวิธี Mann-Whitney U Test ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่างในการศึกษาวิจัย

	จำนวน/ค่าที่ได้	ร้อยละ	p-value
เพศ			
- ชาย	47	52.2	
- หญิง	43	47.8	
อายุ (Mean±SD)	65.46±13.184		
ระยะเวลาที่มีอาการ (ชั่วโมง: Mean±SD)	33.61±31.83		
ชนิดโรคหลอดเลือดสมอง			
- Ischemic stroke	86	95.6	
- Hemorrhagic stroke	4	4.4	
ตำแหน่งหลอดเลือดที่เกิดโรค			
- Lenticulostriate artery	48	53.3	
- Middle cerebral artery	26	28.9	
- Perforating branch of Basilar artery	8	8.9	
- Top of Basilar artery	4	4.4	
- Cerebellar artery	2	2.2	
- Anterior cerebral artery	1	1.1	
- Posterior cerebral artery	1	1.1	
ค่าเฉลี่ย NIHSS			
- ข้างเตียงผู้ป่วย (Mean±SD)	8.19±8.64		0.90
- ผ่านสมาร์ทโฟน (Mean±SD)	8.62±9.05		
พิสัย (range) ของ NIHSS			
- ข้างเตียงผู้ป่วย	0-32		
- ผ่านสมาร์ทโฟน	0-38		
จำนวนผู้ป่วยที่ประเมิน NIHSS ผ่านสมาร์ทโฟน			
- ประสาทแพทย์คนที่ 1	46	51.11	
- ประสาทแพทย์คนที่ 2	44	48.89	
ระยะเวลาการประเมิน NIHSS			
- ข้างเตียงผู้ป่วย (Mean±SD , นาที)	4.11±2.080		<0.001
- ผ่านสมาร์ทโฟน (Mean±SD , นาที)	5.32±2.182		

การประเมินความพึงพอใจต่อการใช้สมาร์ทโฟนในการประเมิน NIHSS ผู้มีคะแนนเฉลี่ย±ความแปรปรวน (mean±SD) ดังต่อไปนี้ ด้านภาพ 4.43 ± 9.25 คะแนน, ด้านเสียง 4.53 ± 9.14 คะแนน, ด้านความสะดวกใช้งาน

4.12 ± 9.46 คะแนน ด้านตัดสินใจวิธีรักษา 4.52 ± 6.74 คะแนน และ ภาพรวม 4.36 ± 7.83 คะแนน ดังแสดงในภาพที่ 3



ภาพที่ 3 แสดงคะแนนเฉลี่ย±ความแปรปรวน (Mean±SD) ของความพึงพอใจต่อการประเมิน NIHSS ผ่านสมาร์ตโฟน

ร้อยละความพึงพอใจความพึงใจตั้งแต่ระดับดีขึ้นไป (≥ 4 คะแนน) ในแต่ละด้านเรียงลำดับจากมากไปน้อยได้ผลดังนี้ พึงพอใจการตัดสินใจรักษา ร้อยละ 92.22 พึงพอใจภาพรวม ร้อยละ 88.89 พึงพอใจเสียง ร้อยละ 87.88 พึงพอใจภาพ ร้อยละ 83.33 และพึงพอใจความสะดวก ร้อยละ 80.7 ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 แสดงความพึงพอใจต่อการประเมิน NIHSS ผ่านสมาร์ตโฟนตั้งแต่ระดับดีขึ้นไป (≥ 4 คะแนน)

	จำนวน	ร้อยละ
พึงพอใจภาพ	75 ราย	83.33
พึงพอใจเสียง	79 ราย	87.78
ความสะดวกใช้งาน	72 ราย	80.7
ตัดสินใจวิธีรักษา	83 ราย	92.22
ภาพรวม	80 ราย	88.89

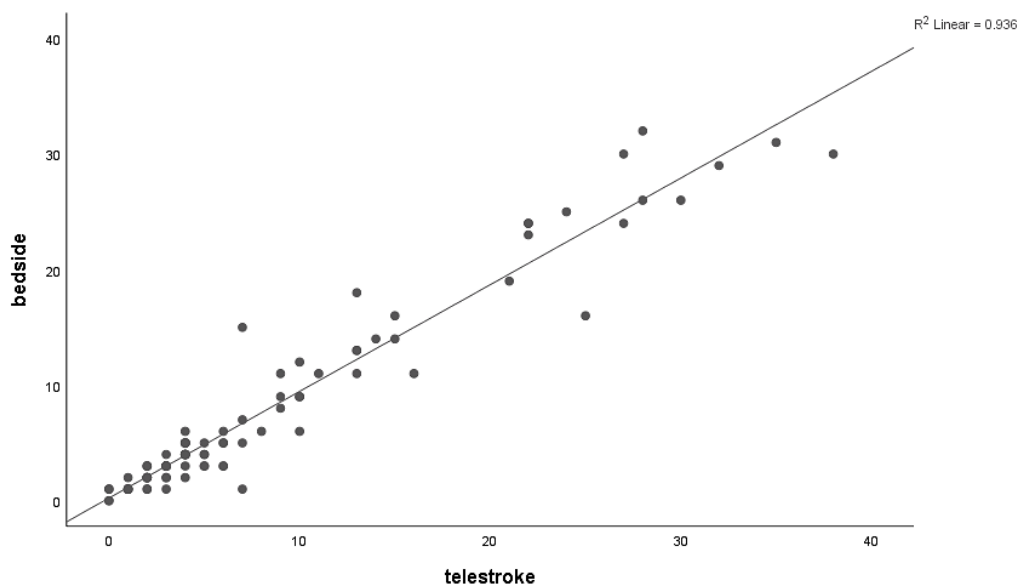
เมื่อทดสอบสหสัมพันธ์ด้วยวิธีแบบเพียร์สัน (Pearson's correlation) ของคะแนน NIHSS รวมระหว่างการประเมินข้างเตียงผู้ป่วยและผ่านสมาร์ตโฟน

พบว่าได้ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ 0.97 (p -value=0.00) อีกทั้งการกระจายตัวของข้อมูลมีความสัมพันธ์เชิงบวกที่สูง (strong positive correlation) เมื่อประเมินด้วย scatter diagram และเมื่อประเมินความเชื่อมั่นระหว่างผู้ประเมินโดยใช้สถิติแคปปาถ่วงน้ำหนัก (inter-rater reliability using weighted Kappa statistics) ในแต่ละหมวดย่อย พบว่ามี 7 หมวดที่มีความสอดคล้องมาก (excellent agreement, $wK > 0.75$) ได้แก่หมวด level of consciousness (consciousness and commands), motor arm (right and left), motor leg (right and left), best language มี 7 หมวดที่มีความสอดคล้องปานกลาง (moderate agreement, $wK > 0.4$ แต่ < 0.75) ได้แก่หมวด level of consciousness (questions), best gaze, visual field, facial palsy, sensory, dysarthria, extinction/neglect ในขณะที่มีเพียงหมวด ataxia เท่านั้นที่มีความสอดคล้องต่ำ (poor agreement, $wK < 0.4$) ดังแสดงในตารางที่ 3 และภาพที่ 4

ตารางที่ 3 แสดงความสอดคล้องของคะแนน NIHSS ระหว่างผู้ประเมินข้างเตียงผู้ป่วยและผ่านสมาร์ทโฟน โดยการทดสอบสหสัมพันธ์ด้วยวิธีแบบเพียร์สัน (Pearson's Correlation) และใช้สถิติแคปปาถ่วงน้ำหนัก (Inter-Rater Reliability Using weighted Kappa Statistics) เปรียบเทียบกับการศึกษาก่อนหน้า

Categories	Makorn et al VP* vs Bedside (95% CI) wK**, n=90 in 2023	Demaerschalk et al VP* vs Bedside wK, n=83 in 2012 ¹⁸	Meyer et al Telemedicine vs Bedside wK, n=25 in 2005 ¹⁹
1a. LOC**,consciousness	0.75 (0.59-0.91)	0.67	1.0
1b. LOC, questions	0.73 (0.60-0.85)	0.94	0.93
1c. LOC, commands	0.75 (0.59-0.89)	0.89	1.0
2. Best gaze	0.73 (0.57-0.88)	0.72	1.0
3. Visual fields	0.51 (0.26-0.76)	0.91	0.93
4. Facial palsy	0.47 (0.32-0.61)	0.59	0.22
5a. Motor left arm	0.79 (0.68-0.89)	0.83	0.88
5b. Motor right arm	0.87 (0.79-0.94)	0.79	0.82
6a. Motor left leg	0.78 (0.67-0.89)	0.79	0.74
6b. Motor right leg	0.84 (0.77-0.91)	0.79	0.80
7. Limb ataxia	0.24 (-0.05-0.54)	0.03	0.34
8. Sensory	0.50 (0.33-0.66)	0.64	0.80
9. Best language	0.91 (0.83-0.99)	0.75	0.73
10. Dysarthria	0.73 (0.60-0.85)	0.68	0.61
11. Extinction and inattention	0.49 (0.32-0.66)	0.61	0.80
Total NIHSS score correlation coefficient (r) for P<0.001	0.97	0.94	0.94
Length of remote assessment, min	5.32±2.182	8.77±3.45	Not report

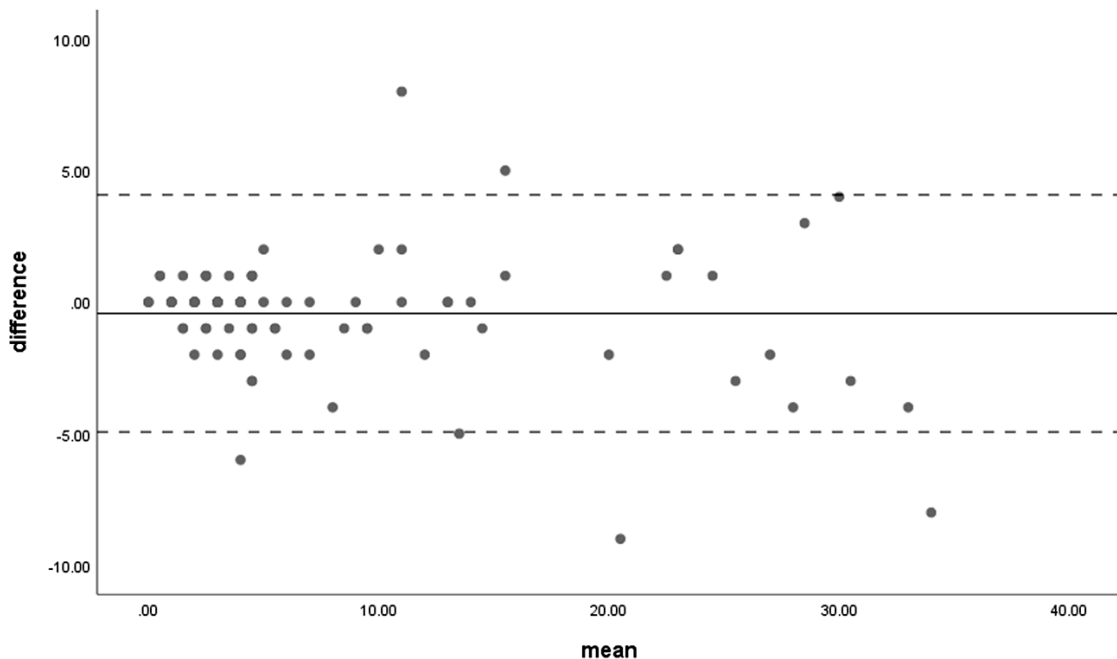
*VP : real-time cellular videophone ** wK : weighted kappa ***LOC : level of consciousness



ภาพที่ 4 แสดงการกระจายของข้อมูล (scatter diagram) ระหว่างคะแนน NIHSS รวมที่ได้จากการประเมินข้างเตียงผู้ป่วยและผ่านสมาร์ทโฟน

ข้อมูลความสัมพันธ์ระหว่างค่าเฉลี่ยและความแตกต่างของคะแนน NIHSS รวม ที่ได้จากการประเมินต่างของคะแนน NIHSS ช้างเตี้ยผู้ป่วยและผ่านสมาร์ทโฟนใน Bland-Altman plot พบว่าส่วนใหญ่พบว่าอยู่ในช่วงความเชื่อมั่น

ที่ 95% (mean±SD : -0.43±2.98, upper 4.07, lower -4.93) และพบความแตกต่างระหว่างผู้ประเมินมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นเมื่อคะแนนรวม NIHSS สูงขึ้น ดังแสดงในภาพที่ 5



ภาพที่ 5 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่าเฉลี่ยและความแตกต่าง (Bland-Altman plot) ของคะแนน NIHSS รวม ที่ได้จากการประเมิน ช้างเตี้ยและผ่านสมาร์ทโฟน

วิจารณ์และสรุปผลการศึกษา

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาความน่าเชื่อถือของการใช้ระบบโทรเวด้วยสมาร์ทโฟนต่อการประเมิน NIHSS ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองระยะเฉียบพลันเป็นครั้งแรกในประเทศไทย ผู้ประเมินเป็นประสาทแพทย์ที่มีความเชี่ยวชาญทางโรคหลอดเลือดสมอง จำนวนกลุ่มตัวอย่างในงานวิจัยมีจำนวนมากกว่าการศึกษาก่อนหน้านี้ในต่างประเทศ^{11,18} และมีแต่ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองเท่านั้นที่ได้รับการประเมิน มีขั้นตอนการดำเนินงานวิจัยและการใช้สถิติเพื่อตรวจสอบความน่าเชื่อถือที่เหมาะสม ดังนั้นผลการศึกษาที่ได้ น่าจะมีความน่าเชื่อถือและสามารถนำไปอ้างอิงเพื่อประโยชน์ใช้ในด้านต่างๆ ได้

ผลการศึกษาของการวิจัยนี้แสดงให้เห็นถึงความน่าเชื่อถือที่สูงของการใช้สมาร์ทโฟน (ไอโฟน 8) ต่อการประเมิน NIHSS ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองระยะ

เฉียบพลัน โดยข้อมูลแสดงให้เห็นถึงความสัมพันธ์ในระดับสูงระหว่างการประเมิน NIHSS ช้างเตี้ยผู้ป่วยและผ่านสมาร์ทโฟน ($r=0.97$, $P<0.001$) การประเมินความเชื่อมั่นระหว่างผู้ประเมินในหมวดหมู่ย่อยมีถึง 14 หมวดที่มีความสอดคล้องกันตั้งแต่ระดับปานกลางถึงสูงโดยมีเพียงหมวด 7 (ataxia) เท่านั้นที่มีความเชื่อมั่นในระดับต่ำซึ่งสอดคล้องกับงานศึกษาในต่างประเทศก่อนหน้านี้ (ตารางที่ 4) ความพึงพอใจของผู้ใช้ส่วนใหญ่อยู่ในระดับที่ดีทั้งภาพ เสียง ความสะดวกใช้งาน การตัดสินใจรักษา และ ภาพรวมแต่ระยะเวลาที่ใช้สมาร์ทโฟนเพื่อประเมิน NIHSS ยังมากกว่าช้างเตี้ยผู้ป่วยอย่างมีนัยสำคัญ

การประเมิน NIHSS ในหมวด ataxia จะใช้การตรวจ finger to nose และ heel to shin ซึ่งเป็นการตรวจทางระบบประสาทที่ต้องใช้ความชำนาญและความร่วมมือของผู้ป่วย การที่ผู้ประเมินผ่านสมาร์ทโฟนต้องใช้

ผู้ช่วยเป็นผู้ตรวจทางระบบประสาทอาจทำให้เกิดความไม่แน่นอนในการประเมินคะแนนในหมวดดังกล่าว นอกจากนี้จากข้อมูลในงานวิจัยนี้ การตรวจในหมวด visual field, sensory และ extinction/neglect ที่ต้องใช้ผู้ช่วยเป็นผู้ประเมินผ่านสมาร์ทโฟนเช่นกันจะมีความสอดคล้องในความเชื่อมั่นของผู้ประเมินระดับปานกลางเท่านั้นโดยมีค่า wK 0.51, 0.50 และ 0.49 ตามลำดับ ดังนั้นหากผู้ช่วยเหลือการประเมิน NIHSS มีทักษะการตรวจที่ดีอาจจะช่วยให้การประเมิน NIHSS ผ่านระบบโทรเวชมีเพียงตรงมากขึ้น

แม้ว่าการประเมิน NIHSS ผ่านสมาร์ทโฟนจะใช้ระยะเวลานานกว่าการประเมินข้างเตียงผู้ป่วยอย่างน้อยสำคัญทางสถิติ (Mean±SD : 5.32±2.182 และ 4.11±2.080 นาที) แต่ในทางปฏิบัติจะไม่มีผลต่อการให้การรักษาเช่นการให้ยาละลายลิ่มเลือดผ่านหลอดเลือดดำหรือการส่งต่อเพื่อใส่สายสวนหลอดเลือดสมองเนื่องจากระยะเวลาที่ใช้ต่างกันไม่มาก นอกจากนี้ผู้ประเมินผ่านสมาร์ทโฟนยังมีความพึงพอใจในด้านต่างๆ ในระดับที่ดี โดยเฉพาะด้านการตัดสินใจเพื่อการรักษาผู้ป่วยมีความพึงพอใจมากที่สุด แสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพที่ดีของการใช้สมาร์ทโฟนต่อการประเมิน NIHSS ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลัน

ตัวอย่างข้อมูลราคาของหุ่นยนต์โทรเวช (telepresence robot) รุ่น Vita¹⁹ มีราคาจำหน่ายถึง 2,845,600 บาท (อ้างอิงราคาแลกเปลี่ยน 1 ดอลลาร์สหรัฐ เท่ากับ 35.57 บาท) ในขณะที่รุ่น Ohmni SuperCam²⁰ ซึ่งมีราคาจำหน่ายต่ำที่สุดจะมีราคา 138,687 บาท แต่ไม่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (FDA : Food and Drug Administration) ดังนั้นการนำสมาร์ทโฟนมาใช้ในระบบโทรเวชจะสามารถลดค่าใช้จ่ายด้านอุปกรณ์ได้มากซึ่งอาจนำไปสู่การนำมาปรับใช้ให้แพร่หลายมากขึ้นในโรงพยาบาลชุมชนต่างๆ ทั่วประเทศ อย่างไรก็ตามการนำสมาร์ทโฟนมาใช้ในระบบการแพทย์ทางไกลต้องคำนึงถึงข้อบังคับหรือกฎหมายที่ต้องปฏิบัติตามอย่างเคร่งครัด เช่น มีเฉพาะบางโรคหรือบางภาวะเท่านั้นที่เหมาะสมในการใช้โทรเวช สิทธิของผู้ให้บริการและผู้รับบริการใน

การปฏิเสธการใช้โทรเวช การยืนยันตัวตนของผู้ให้บริการและผู้รับบริการ และ ระบบสารสนเทศที่ใช้ดำเนินการโทรเวชต้องได้รับมาตรฐานความปลอดภัยสารสนเทศและสอดคล้องกับพระราชบัญญัติคุ้มครองข้อมูลส่วนบุคคล พ.ศ.2562 และพระราชบัญญัติคุ้มครองข้อมูลส่วนบุคคล พ.ศ. 2562 หรือ กฎหมายที่เกี่ยวข้อง¹² นอกจากนี้ผู้ใช้งานต้องมีการจัดเตรียมอุปกรณ์และระบบการเชื่อมต่อให้มีความพร้อมใช้อยู่เสมอ รวมทั้งต้องมีการกำหนดขั้นตอนและการฝึกซ้อมการประเมินผู้ป่วยผ่านระบบโทรเวชอย่างเป็นระบบเพื่อให้ได้ข้อมูลที่ดีและเพียงพอต่อการตัดสินใจรักษาผู้ป่วยอย่างถูกต้องและปลอดภัย

ผลจากการศึกษานี้อาจช่วยให้การนำสมาร์ทโฟนมาปรับมาใช้ในระบบโทรเวชเพื่อช่วยให้ผู้ป่วยที่อยู่ห่างไกลจากแพทย์เฉพาะทางได้รับการประเมินอย่างถูกต้อง นำสู่การรักษาที่เหมาะสมต่อไป อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้ไม่ได้ครอบคลุมการใช้สมาร์ทโฟนรุ่นอื่นหรือการประเมินผู้ป่วยในสถานการณ์ฉุกเฉินที่อาจมีปัจจัยด้านอุปกรณ์ ระบบเครือข่าย บุคลากร หรือสถานการณ์อื่นที่แตกต่างไปซึ่งอาจมีผลต่อการประเมิน NIHSS ดังนั้นจึงควรขยายผลการศึกษาให้ครอบคลุมในประเด็นดังกล่าวในอนาคต

โดยสรุปการนำสมาร์ทโฟนมาใช้ในการประเมิน NIHSS ของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองระยะเฉียบพลัน มีสอดคล้องกับการประเมินจากการประเมินข้างเตียงผู้ป่วยในระดับสูง ความเชื่อมั่นของผู้ประเมินในหมวดย่อยส่วนใหญ่อยู่ในระดับปานกลางถึงสูง มีเพียงหมวด ataxia เท่านั้นที่อยู่ในระดับต่ำ ผู้ประเมินส่วนใหญ่มีความพึงพอใจต่อการใช้สมาร์ทโฟนในระดับที่ดีถึงดีมาก แต่การประเมินผ่านระบบโทรเวชด้วยสมาร์ทโฟนยังใช้เวลามากกว่าประเมินข้างเตียงอย่างน้อยสำคัญ

เอกสารอ้างอิง

1. Levine SR, Gorman M. Telestroke: the application of telemedicine for stroke. Stroke 1999;30:464-9.
2. Meyer BC, Raman R, Hemmen T, et al. Efficacy of site-independent telemedicine in the STRoKE DOC trial: a randomised, blinded, prospective study. Lancet Neurol 2008;7:787-95.

3. Josephson SA, Hills NK, Johnston SC. NIH Stroke Scale reliability in ratings from a large sample of clinicians. *Cerebrovasc Dis* 2006;22:389-95.
4. Demaerschalk BM, Miley ML, Kiernan TE, et al. Stroke telemedicine. *Mayo Clin Proc* 2009;84:53-64.
5. Demaerschalk BM. Telemedicine or telephone consultation in patients with acute stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2011;11:42-51.
6. Miley ML, Demaerschalk BM, Olmstead NL, et al. The state of emergency stroke resources and care in rural Arizona: a platform for telemedicine. *Telemed J E Health* 2009;15:691-9.
7. Schwamm LH, Holloway RG, Amarenco P, et al. American Heart Association Stroke Council; Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. A review of the evidence for the use of telemedicine within stroke systems of care: a scientific statement from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2009;40:2616-34.
8. Capampangan DJ, Wellik KE, Bobrow BJ, et al. Telemedicine versus telephone for remote emergency stroke consultations: a critically appraised topic. *Neurologist* 2009;15:163-6.
9. Shafqat S, Kvedar JC, Guanci MM, Chang Y, et al. Role for telemedicine in acute stroke: feasibility and reliability of remote administration of the NIH stroke scale. *Stroke* 1999;30:2141-5.
10. Anderson ER, Bryan Smith, Moges Ido, et al. Remote assessment of stroke using the iPhone 4. *Stroke Cerebrovasc Dis* 2011;13: 100-5.
11. Bart M. Demaerschalk, Sravanthi Vegunta, Bert B. Vargas, et al. Reliability of real-time video smartphone for assessing National Institutes of Health Stroke Scale Scores in acute stroke patients. *Stroke* 2012;43:3271-7.
12. เรื่อง แนวทางปฏิบัติการแพทย์ทางไกลหรือโทรเวช (telemedicine) และคลินิกออนไลน์ [อินเทอร์เน็ต]. กรุงเทพฯ. ประกาศแพทยสภา ที่ 54/2563 [เข้าถึงเมื่อ 10 ส.ค.2566]. เข้าถึงได้จาก <https://www.tmc.or.th/download/%E0%B8%9B%E0%B8%A3%E0%B8%B0%E0%B8%81%E0%B8%B2%E0%B8%A8%20%E0%B9%82%E0%B8%97%E0%B8%A3%E0%B9%80%E0%B8%A7%E0%B8%8A%E0%B8%81%E0%B8%A3%E0%B8%A3%E0%B8%A1%202563.PDF>
13. เปี่ยมศักดิ์ เมณะเสวต และ คณะ. วิวัฒนาการโทรศัพท์มือถือถึงในช่วง 20 ปีที่ผ่านมา วารสารราชบัณฑิตยสถาน 2555; 37:4:42.
14. National Institutes of Health, National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Stroke Scale. [อินเทอร์เน็ต]. Chicago. [เข้าถึงเมื่อ 18 ส.ค.2566]. เข้าถึงได้จาก https://www.ninds.nih.gov/sites/default/files/NIH_Stroke_Scale_Booklet.pdf
15. พระราชบัญญัติคุ้มครองข้อมูลส่วนบุคคล พ.ศ. 2562 [อินเทอร์เน็ต]. กรุงเทพฯ: ราชกิจจานุเบกษา. 2562. [เข้าถึงเมื่อ 18 ส.ค.2566]. เข้าถึงได้จาก:https://www.ratchakitcha.soc.go.th/DATA/PDF/2562/A/069/T_0052.PDF
16. iPhone 8 Tech Specs. [อินเทอร์เน็ต]. กรุงเทพฯ: support.apple.com.2023. [เข้าถึงเมื่อ 20 ส.ค.2566]. เข้าถึงได้จาก : https://support.apple.com/kb/SP767?locale=th_TH
17. FaceTime. Apple Inc. [อินเทอร์เน็ต]. กรุงเทพฯ: support.apple.com.2023. [เข้าถึงเมื่อ 20 ส.ค.2566]. เข้าถึงได้จาก: <https://support.apple.com/th-th/HT204380>
18. Meyer BC, Lyden PD, et al. Prospective reliability of the STRoKE DOC wireless/site independent telemedicine system. *Neurology* 2005;64:1058-60.
19. RP-VITA [อินเทอร์เน็ต]. Washington: telepresenceroobot.com.2023. [เข้าถึงเมื่อ 26 ส.ค. 2566]. เข้าถึงได้จาก <https://telepresencerobots.com/robots/intouch-health-rp-vita/>
20. Ohmni SuperCam [อินเทอร์เน็ต]. Washington: telepresenceroobot.com.2023. [เข้าถึงเมื่อ 26 ส.ค. 2566]. เข้าถึงได้จาก <https://telepresencerobots.com/robots/ohmnilabs-ohmni-supercam/>

บทคัดย่อ

ยาคาร์ปราซีน (cariprazine) เป็นยารักษาโรคจิตเภทที่สามที่ได้รับการขึ้นทะเบียนโดยองค์การอาหารและยาแห่งประเทศสหรัฐอเมริกา ค.ศ.2015 สำหรับรักษาโรคจิตเภทในผู้ใหญ่ โรค bipolar disorder และโรค major depressive disorder (unipolar) ยามีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาคล้ายกับยา aripiprazole โดยกลไกการออกฤทธิ์คือ partial agonist ต่อ dopamine D₃ และ D₂ receptor โดยชอบจับที่ D₃ receptor มากกว่า นอกจากนี้ cariprazine ยังมีฤทธิ์เป็น partial agonist ต่อ 5-HT_{1A} receptor และมีฤทธิ์ยับยั้ง 5-HT_{2B}, 5-HT_{2A}, histamine H₁ receptor จากการศึกษาระยะประสิทธิผลและความปลอดภัยของยา cariprazine ในผู้ป่วยจิตเภทผู้ใหญ่ เปรียบเทียบกับการได้รับยา placebo และเปรียบเทียบกับยาในกลุ่มเดียวกันที่มีใช้มาก่อน พบว่า ยา cariprazine มีประสิทธิภาพในการรักษาได้จริงเมื่อเทียบกับยาหลอกหรือเทียบเท่ากับยาในกลุ่มเดียวกันที่มีใช้มาก่อน ในด้านความปลอดภัยและอาการข้างเคียงที่พบไม่อันตรายรุนแรง ดังนั้นยา cariprazine จึงเป็นทางเลือกหนึ่งที่น่าสนใจสำหรับการรักษาโรคจิตเภทในผู้ใหญ่

คำสำคัญ: Cariprazine, Dopamine, Partial agonist, โรคจิตเภท

บทนำ

Schizophrenia¹ หรือโรคจิตเภท เป็นหนึ่งในโรคทางจิตเวชที่พบมากที่สุด โดยสาเหตุเกิดจากความผิดปกติของสมอง ทำให้คนไข้มีแสดงออกทางความคิด ความรู้สึก และพฤติกรรมที่ผิดไปจากความเป็นจริงหรือไม่เหมาะสม นอกจากนี้พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอาการป่วยเริ่มต้นตั้งแต่วัยรุ่นตอนปลายถึงวัยผู้ใหญ่ตอนต้น โดยอาจมีช่วงที่อาการดีขึ้นเป็นระยะ

โรคจิตเภทมีการดำเนินโรคแบบเรื้อรัง ทำให้ส่งผลกระทบต่อการดำเนินชีวิตของคนไข้ ทั้งทางร่างกายและจิตใจ ทำให้คนไข้ไม่สามารถใช้ชีวิตได้อย่างคนปกติ ส่งผลต่อคุณภาพชีวิตของคนไข้ ดังนั้น โรคจิตเภทจึงเป็นปัญหาสำคัญทางสาธารณสุขที่ต้องเร่งช่วยเหลือแก้ไข

การใช้ยาคาร์ปราซีน ในการรักษาโรคจิตเภทในผู้ใหญ่

ชนิดา อมรประภัสร์ชัย,
ณัฐวัฒน์ วาศัตร์พัฒน์

ชนิดา อมรประภัสร์ชัย, ณัฐวัฒน์ วาศัตร์พัฒน์
เภสัชกร พยาบาลวิชาชีพ โรงพยาบาลศรีนครินทร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์ กรุงเทพมหานคร

ผู้รับพิชิตอบบทความ:
ชนิดา อมรประภัสร์ชัย

พยาบาลวิชาชีพ โรงพยาบาลศรีนครินทร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์ กรุงเทพมหานคร
E-mail : chanida.amo@gmail.com

อาการหลักๆ ของโรคจิตเภท¹ แบ่งออกเป็น 3 กลุ่มใหญ่ๆ ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 อาการ 3 กลุ่มอาการของโรคจิตเภท

กลุ่มอาการ	อาการ
อาการด้านบวก (positive symptoms)	อาการหลงผิด (delusion), อาการประสาทหลอน (hallucination), การพูดแบบไม่มีระเบียบแบบแผน (disorganized speech), พฤติกรรมแบบไม่มีระเบียบแบบแผน (disorganized behavior), พฤติกรรมเคลื่อนไหวผิดแปลกไปจากปกติ (catatonic behavior)
อาการด้านลบ (negative symptoms)	พูดด้วยน้ำเสียงเรียบเฉย ไม่แสดงออกทางอารมณ์, ไม่ต้องการพูด พูดลดลง, หหมดแรงสูงใจ หรือขาดความสนใจในการเข้าสังคมและกิจกรรมที่เคยสนใจ, ไม่ดูแลรักษาสุขภาพอนามัยส่วนตัว
อาการด้านการรู้คิด (cognitive symptoms)	มีความบกพร่องในด้านการจัดการ การตัดสินใจ การวางแผน (executive function), มีความบกพร่องในการคงความใส่ใจ (attention) หรือความสามารถจดจ่อกับงานที่ทำได้, ไม่สามารถจดจำข้อมูลเฉพาะหน้าได้

วัตถุประสงค์

1. สามารถอธิบายพยาธิสรีรวิทยา และแนวทางการรักษาโรคจิตเภทได้
2. สามารถอธิบายข้อมูลทางเภสัชวิทยา และผลลัพธ์ทางคลินิกของ cariprazine ได้
3. สามารถนำความรู้จากบทความมาประยุกต์ใช้ในการบริหารทางเภสัชกรรมได้

พยาธิสรีรวิทยาและกลไกการเกิด^{2, 3}

โรคจิตเภท เกิดจากการไม่สมดุลของสารสื่อประสาทในสมอง เกิดจากการทำงานมากไปหรือน้อยไปของสารสื่อประสาท ได้แก่ dopamine, serotonin และ glutamate² และ GABA³ ปัจจุบันพยาธิสรีรวิทยาของโรคถูกอธิบายด้วยทฤษฎีดังต่อไปนี้

1. Dopaminergic hypothesis²

เกิดจากความผิดปกติของ dopamine receptor โดยเฉพาะ D₂ receptor ในสมองส่วนต่างๆ ส่งผลทำให้เกิดความผิดปกติของคนที่ใช้จิตเวช โดย pathway การทำงานหลักของ dopamine ประกอบไปด้วย 4 tract คือ

- Mesolimbic pathway ระดับ dopamine ที่มากขึ้น ที่หลังจาก ventral tegmental area (VTA) ไป limbic area ส่งผลให้ เกิดอาการด้านบวก (positive symptoms)
- Mesocortical pathway ระดับ dopamine ที่ลดลง ที่หลังจาก VTA ไปยัง cortex ส่งผลให้เกิดอาการด้านลบ (negative symptoms) และภาวะบกพร่องของการรู้คิด (cognitive deficits)

- Nigrostriatal pathway ระดับ dopamine ที่ลดลง จาก substantia nigra ไป caudate nucleus ส่งผลทำให้เกิด extrapyramidal symptoms และการเคลื่อนไหวที่ผิดปกติ (motor symptom)

- Tuberoinfundibular pathway ระดับ dopamine ที่ลดลงจาก hypothalamus ไป pituitary gland ทำให้มีการหลั่ง prolactin มากขึ้น ส่งผลให้เกิดภาวะขาดประจำเดือน (amenorrhea) น้ำนมไหลผิดปกติ (galactorrhea) และ ความต้องการทางเพศลดลง

นอกจากนี้ ยังมีการรายงานถึงความเกี่ยวข้องกันระหว่าง dopamine และ serotonin กล่าวคือ การกระตุ้น 5-HT_{1A} และยับยั้ง 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} มีผลทำให้ระดับ dopamine ถูกปลดปล่อยมากขึ้น ที่ prefrontal cortex⁴

2. Glutamatergic hypothesis⁵ เชื่อว่าเกิดจากการทำหน้าที่ได้น้อยลงของ glutamate receptor ชนิด NMDA (NMDA receptor hypofunction) ทำให้เกิดโรคจิตเภท ทั้งอาการด้านบวก อาการด้านลบ และอาการด้านการรู้คิด

แนวทางการรักษาโรคจิตเภท⁶

เป้าหมายการรักษาผู้ป่วยโรคจิตเภท คือ บรรเทาอาการทั้งด้านบวก ด้านลบ ด้านอารมณ์ และอาการด้านการรู้คิด รวมทั้งป้องกันการกำเริบหรือการกลับเป็นซ้ำของโรค เพิ่มคุณภาพชีวิต ให้ผู้ป่วยกลับมาใช้ชีวิตร่วมกับคนในสังคมได้อย่างปกติ การรักษาแบ่งออกเป็น การรักษาโดยใช้ยา (pharmacotherapy) และการรักษาโดยไม่ใช้ยา (nonpharmacotherapy) เช่น

จิตบำบัดหรือการรักษาโดยการปรับความคิดและพฤติกรรม (cognitive behavior therapy)

ยาต้านโรคจิตเภท (antipsychotics)⁶⁻⁸

การรักษาหลักของโรคจิตเภท คือ การใช้ยา จากที่ได้กล่าวมา ปัจจุบันเชื่อว่าสาเหตุของโรคจิตเภทนี้เกิดจากความผิดปกติของสารเคมีในสมอง ดังนั้นกลไกหลักของยาต้านโรคจิตเภท คือ ช่วยแก้ไขหรือปรับระดับของสารเคมีต่างๆ ให้กลับสู่สมดุล โดยยาต้านโรคจิตเภทแบ่งได้เป็น 2 กลุ่มหลัก คือ

ยาต้านโรคจิตเภทกลุ่มเก่า (first generation antipsychotics) ออกฤทธิ์หลักโดยยับยั้ง D₂ receptor ที่สมองส่วน limbic system นอกจากนี้ยาต้านโรคจิตเภทกลุ่มเก่า มีฤทธิ์ anti-adrenergic α_1 ทำให้เกิดหลอดเลือดขยาย เกิดความดันต่ำขณะเปลี่ยนท่าได้ มีฤทธิ์ anti-histamine (H₁) ทำให้วังงงซึม เจริญอาหาร และน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นได้ และมีฤทธิ์ anti-muscarinic receptor ทำให้เกิด anticholinergic effect มีน้ำลายน้อย ตาพร่า ท้องผูก ปัสสาวะลำบาก

ยาต้านโรคจิตเภทรุ่นที่ 2 (second generation antipsychotics) ยายังคงออกฤทธิ์โดยยับยั้ง D₂ receptor ที่สมองเช่นเดียวกับยากลุ่มเก่า แต่ยากลุ่มใหม่นี้ จะจับกับ D₂ receptor ไม่แน่นมากและหลุดออกจาก receptor ได้เร็วกว่ายากลุ่มเดิม อีกทั้งออกฤทธิ์ยับยั้ง D₂ receptor บริเวณ mesolimbic และ mesocortical pathway มากกว่าบริเวณ nigrostriatal หรือ tuberoinfundibular pathway จึงทำให้เกิดอาการข้างเคียง extrapyramidal symptoms (EPS) ลดลง นอกจากนี้ยากลุ่มใหม่ออกฤทธิ์ยับยั้ง serotonin receptor subtype ต่างๆ เช่น 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₆, 5-HT₇ ทำให้ระดับ dopamine ที่สมองส่วน mesocortical, nigrostriatal และ tuberoinfundibular pathway เพิ่มขึ้น ดังนั้นจะช่วยลดความเสี่ยงในการเกิด EPS, ลดอาการด้านลบ ลดอาการด้านความรู้คิด และลดความเสี่ยงต่อการเกิด hyperprolactinemia แต่อย่างไรก็ตามพบรายงานความเสี่ยงในด้านหัวใจและเมแทบอลิก (cardiometabolic risk) เช่น น้ำหนักตัวเพิ่ม ระดับคอเลสเตอรอลในเลือดสูง เนื่องมาจากการยับยั้ง 5-HT_{2C} receptor และ H₁ receptor โดยยาในกลุ่มนี้มีความสามารถในการจับกับ receptor ได้แตกต่างกัน ส่งผลให้มีข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์แตกต่างกัน ดังตารางที่ 2⁹

ตารางที่ 2 Human receptor affinity of dopamine receptor partial agonists (DRPAs) and potential clinical effects

Receptor	Type of activity	Affinity Ki (nM) in vitro			Potential clinical effects
		Aripiprazole	Brexpiprazole	Cariprazine	
Dopamine D ₂	Partial agonist	0.34	0.30	0.49	Antipsychotic effect, extrapyramidal syndrome (EPS), prolactin elevation, akathisia, nausea, insomnia, subjective response to treatment
	Intrinsic activity	60%	45%	30%	
Dopamine D ₃	Partial agonist	0.8	1.1	0.08	Effects on positive and negative symptoms, procognitive effect, EPS, akathisia
	Intrinsic activity	28%	15%	71%	
Serotonin 5-HT _{1A}	Partial agonist	1.7	0.12	2.6	Antidepressant and anxiolytic effects, procognitive effect, reduction of EPS
	Intrinsic activity	73%	60%	39%	
Serotonin 5-HT _{2A}	Antagonist	3.4	0.47	19	Reduction of EPS, weight gain
Serotonin 5-HT _{2B}	Antagonist	0.36	1.9	0.58	? (unknown)
Serotonin 5-HT _{2C}	Antagonist	15	34	134	Weight gain
Serotonin 5-HT ₇	Antagonist	10.3	3.7	111	Antidepressant and procognitive effects
Histamine H ₁	Antagonist	28	19	23	Sedation and weight gain, hypnotic and anxiolytic effects
Adrenergic alpha _{1A}	Antagonist	26	3.8	155	Vasodilatation, hypotension, sedation, antihypertensive effects, improvement of prostate hypertrophy, effect on nightmares
Adrenergic alpha _{1B}	Antagonist	35	0.17	>155	? (unknown)
Adrenergic alpha _{2C}	Antagonist	38	0.59	>155	Antidepressant and prosexual effects
Muscarinic M ₁	Antagonist	>1,000	>1,000	>1,000	Dry mouth, blurred vision, constipation, urinary retention, tachycardia, cognitive impairments, delirium

ในปัจจุบัน มีการพัฒนาการรักษาโรคจิตเภทรุ่นที่ 3 เกิดขึ้น โดยกลไกการออกฤทธิ์สำคัญคือ เป็น partial agonist คือจะออกฤทธิ์เป็น agonist หรือ antagonist ตามสภาพแวดล้อมของสารสื่อประสาท¹⁰ สำหรับโรคจิตเภท การออกฤทธิ์เป็น partial agonist ต่อ D₂ receptor ที่ mesolimbic pathway จะส่งผลให้เกิดฤทธิ์ antagonist ซึ่งช่วยแก้ไขเรื่องอาการด้านบวก ในขณะที่การออกฤทธิ์ partial agonist ที่ mesocortical pathway จะส่งผลให้เกิดฤทธิ์ agonist ซึ่งช่วยแก้ไขเรื่องอาการด้านลบ (negative symptoms) และ อาการด้านการรู้คิด (cognitive symptoms) ของคนไข้จิตเภท¹⁰

ยา Aripiprazole เป็นยาที่ถูกค้นพบเป็นครั้งแรกในกลุ่มยาจิตเภทรุ่นที่ 3 โดยออกฤทธิ์ partial agonist ต่อ D₂, D₃, 5HT_{1A} และ 5-HT_{2C} receptor¹¹ ยา Cariprazine เป็นยารักษาโรคจิตเภทรุ่นที่ 3 เช่นเดียวกัน แต่แตกต่างจากยาอื่นในกลุ่มเดียวกันคือ ยาออกฤทธิ์เป็น partial agonist ที่มีความสามารถในการจับ D₃ receptor มากกว่า D₂ receptor และมีฤทธิ์ 5HT_{1A} partial agonist โดย D₃ receptor ส่วนใหญ่กระจายอยู่ที่สมองส่วน mesolimbic ดังนั้นยาที่ออกฤทธิ์ที่ D₃ receptor จะส่งผลดีต่ออาการทางด้านลบ อารมณ์ และ ทางสติปัญญา¹⁰ แต่อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาที่แน่ชัดที่ระบุว่ายาที่ออกฤทธิ์ที่ D₃ receptor จะบรรเทาอาการด้านบวก (positive symptoms) ในคนไข้จิตเวชได้¹²

ตารางที่ 3 ตัวอย่างยารักษาอาการทางจิตเภท¹³

ยาด้านอาการทางจิตรุ่นแรก (Typical antipsychotic drugs)	
ความแรงสูง (high potency)	Haloperidol Fluphenazine Flupentixol Trifluoperazine Pimozide
ความแรงปานกลาง (moderate potency)	Perphenazine Zuclopenthixol
ความแรงต่ำ (low potency)	Chlorpromazine Thioridazine
ยาด้านอาการทางจิตรุ่นที่ 2 (Atypical antipsychotic drugs)	
Clozapine, Risperidone, Olanzapine, Quetiapine, Serpindone	
ยาด้านอาการทางจิตรุ่นที่ 3 (Partial agonist antipsychotic drugs)	
Aripiprazole, Brexpiprazole, Cariprazine	

ที่มาและความสำคัญ

ในปัจจุบัน ปัญหาหลักของการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคจิตเภท คือ ความไม่ให้ความร่วมมือในการรับประทานยา ซึ่งอาจเกิดได้จากหลายสาเหตุ หนึ่งในสาเหตุหลักคือการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ดังนั้นจึงมีการพัฒนายาใหม่ โดยมีเป้าหมายเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพของยาและลดอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น ยา Cariprazine มีคุณสมบัติที่สำคัญดังกล่าว ดังข้อมูลที่จะแสดงดังต่อไปนี้

ยา : Cariprazine

ข้อมูลทั่วไปของยา¹⁴

ชื่อการค้า : Reagila[®]

ผู้ผลิต : บริษัท เกดดิออน ริชเตอร์ ประเทศฮังการี

ผู้จัดจำหน่าย : บริษัท มิตรชุบิชิ ทานาเบะ ฟาร์มา (ไทยแลนด์) จำกัด ประเทศไทย

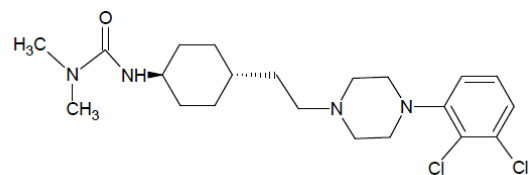
ส่วนประกอบตัวยาสสำคัญ : cariprazine hydrochloride

ชื่อทางเคมี : N'-[trans-4-[2-[4-(2,3-Dichlorophenyl)-1-piperazinyl]ethyl]cyclohexyl]-N,N-dimethyl-urea

สูตรโมเลกุล : C₂₁H₃₂Cl₂N₄O

มวลโมเลกุล : 427.41 g/mol

รูปแบบยาและขนาดที่มีในไทย : hard capsules ยานี้มี 4 ความแรง คือ 1.5, 3, 4.5 และ 6 มิลลิกรัม โดยแต่ละขนาดมีสีและสัญลักษณ์ที่แตกต่างไป



รูปโครงสร้าง

เภสัชพลศาสตร์

กลไกการออกฤทธิ์และเภสัชพลศาสตร์ของยา Cariprazine เป็นยารักษาโรคจิตเภทรุ่นที่สาม มีกลไกการออกฤทธิ์ partial agonist ต่อ dopamine D₂ และ D₃ receptor โดยชอบจับที่ D₃ receptor มากกว่า

นอกจากนี้ Cariprazine ยังมีฤทธิ์ partial agonist ต่อ 5-HT_{1A} receptor และมีฤทธิ์ยับยั้ง 5-HT_{2B}, 5-HT_{2A}, histamine H₁ receptors โดยยา Cariprazine จับกับ 5-HT_{2C} และ alpha_{1A} adrenergic receptors ได้ต่ำ และไม่จับกับ muscarinic (cholinergic) receptors¹⁴

ยา Cariprazine มีข้อที่แตกต่างจากยา Aripiprazole, Brexpiprazole ซึ่งเป็นยารักษาโรคจิตเภทรุ่นที่ 3 คือยา มีฤทธิ์ partial agonist ต่อ D₃ receptor มากกว่า D₂ receptor โดย

D₃ receptor พบมากที่บริเวณสมองส่วน limbic และ nucleus accumbens ซึ่งมีผลช่วยพัฒนาอาการด้านลบ (negative symptoms) อาการด้านารรู้คิด (cognitive symptoms) และการควบคุมอารมณ์ในผู้ป่วยจิตเภทได้⁹

ตารางที่ 4 เภสัชจลนศาสตร์ของยา cariprazine

เภสัชจลนศาสตร์ของยา	รายละเอียด
การดูดซึม	
Tmax	3-6 ชั่วโมง
Bioavailability	ยังไม่ทราบชัดเจน
Food interaction	อาหารไม่มีผลต่อ Cmax หรือ AUC การดูดซึมยา
การกระจายยา	
การจับกับโปรตีนในพลาสมา	91-97%
volume of distribution (V/F)	cariprazine คือ 916 L, DCAR คือ 475 L และ DDCAR 1,568 L
การเปลี่ยนแปลงยา	
ทางตับ	ผ่าน CYP3A4 ที่ตับเป็นหลัก และ ถูกเปลี่ยนแปลงบางส่วนด้วย CYP2D6 และ hydroxylated
Half life elimination	cariprazine: 2 ถึง 4 วัน ; DCAR: 1 ถึง 2 วัน ; DDCAR: 1 ถึง 3 สัปดาห์
การกำจัดยา	
ปัสสาวะ	21 % พบว่าอยู่ในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลง 1.2%

เภสัชจลนศาสตร์ของยา^{14, 15}

ยา Cariprazine เป็นยาที่รับประทานวันละครั้ง โดยอาหารไม่มีผลต่อการดูดซึมของยา ยาถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับผ่าน CYP3A4 เป็นหลัก และ ถูกเปลี่ยนแปลงบางส่วนด้วย CYP2D6 ยามี major active metabolite คือ desmethyl cariprazine (DCAR) และ didesmethyl cariprazine (DDCAR) โดยเภสัชจลนศาสตร์ของยา cariprazine สามารถสรุปได้ดังตารางที่ 4

ขนาดยา และวิธีการให้ยา

ยา Cariprazine ได้รับการขึ้นทะเบียนโดยองค์การอาหารและยาแห่งประเทศสหรัฐอเมริกา ในข้อบ่งใช้สำหรับผู้ป่วยโรคจิตเภท, โรคอารมณ์แปรปรวนสองขั้วชนิดที่ 1 และ โรคซึมเศร้า ดังแสดงข้อมูลตามตารางที่ 5

ขนาดยาในเด็ก ผู้ใหญ่ ผู้ที่มีภาวะตับ ไตบกพร่อง^{14, 15}
ขนาดยาในเด็ก/สตรีตั้งครรภ์และมารดาที่ให้นมบุตร
 - ยังไม่มีการศึกษาเรื่องประสิทธิภาพและความปลอดภัยในผู้ป่วยเด็ก หรือคนที่อายุน้อยกว่า 18 ปี
 - ยังไม่มีการศึกษาเพียงพอในสตรีตั้งครรภ์และมารดาที่ให้นมบุตร
การใช้ยาในผู้ที่มีไตบกพร่อง
 คนไข้ที่มี CrCl ≥30 มิลลิลิตร/นาที: ไม่จำเป็นต้องปรับยา

คนไข้ที่มี CrCl <30 มิลลิลิตร/นาที : ไม่แนะนำให้ใช้เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาเพียงพอ
การใช้ยาในผู้ที่มีตับบกพร่อง
 - ผู้ป่วยที่ตับบกพร่องระดับเล็กน้อยถึงปานกลาง (Child-Pugh class A or B) ไม่จำเป็นต้องปรับยา
 - ผู้ป่วยที่ตับบกพร่องระดับรุนแรง (Child-Pugh class C) ไม่แนะนำให้ใช้เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาเพียงพอ

ตารางที่ 5 ข้อบ่งชี้ และ คำแนะนำการใช้ยาตามแนวทางการรักษา^{15, 16}

ข้อบ่งชี้	ขนาดยาเริ่มต้น	การปรับยา	ขนาดยาเป้าหมาย	ขนาดยาสูงสุด
โรคจิตเภท	1.5 มิลลิกรัม/วัน	ปรับขึ้นตามการตอบสนองและความทน ต่อยาในวันที่ 2 เป็น 3 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง โดยปรับขึ้นครั้งละ 1.5-3 มิลลิกรัม	1.5 - 6 มิลลิกรัม/วัน	6 มิลลิกรัม/วัน
โรคอารมณ์แปรปรวนสองขั้ว ชนิดที่ 1 acute manic or mixed episodes	1.5 มิลลิกรัม/วัน	ปรับขึ้นตามการตอบสนองและความทน ต่อยาในวันที่ 2 เป็น 3 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง โดยปรับขึ้นครั้งละ 1.5-3 มิลลิกรัม	3 - 6 มิลลิกรัม/วัน	6 มิลลิกรัม/วัน
โรคซึมเศร้า (ใช้เป็นยารักษา เสริมร่วมกับยาด้านโรคซึมเศร้า)	1.5 มิลลิกรัม/วัน	ปรับขึ้นตามการตอบสนองและความทนต่อ ยาในวันที่ 15 เป็น 3 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง	ยังไม่มีข้อมูล	3 มิลลิกรัม/วัน

อาการไม่พึงประสงค์ และความเป็นพิษจาก การใช้ยา Cariprazine¹⁵

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยกว่าร้อยละ 10 : คลื่นไส้ อาเจียน, อาการนั่งไม่ติดที่ (akathisia), EPS รวมถึง อาการยุกยิกหรืออาการอยู่ไม่นิ่ง (dyskinesia), ภาวะกล้ามเนื้อบิดเกร็ง (dystonia), ความแข็งเกร็งของ กล้ามเนื้อ (muscle rigidity), Parkinsonism, กลุ่มอาการ ที่มีความผิดปกติของการเคลื่อนไหวที่ไม่สามารถควบคุม ได้ (tardive dyskinesia), ปวดศีรษะ, นอนไม่หลับ

ยา Cariprazine มีคำเตือนที่ควรระวังคือ ยาเพิ่ม อัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยสูงอายุที่เป็นโรคสมองเสื่อมที่ สัมพันธ์กับจิตเภท ดังนั้นยาจึงไม่ได้รับการอนุมัติให้ใช้ใน ผู้ป่วยสูงอายุที่เป็นโรคสมองเสื่อมที่สัมพันธ์กับจิตเภท และ ในการรักษาภาวะซึมเศร้า จากการศึกษาในระยะ สั้น พบว่ายาเพิ่มความเสี่ยงในการฆ่าตัวตายในเด็กและ วัยรุ่น จึงต้องมีการดูแลอย่างใกล้ชิด

ข้อห้ามใช้^{14, 15}

- ห้ามใช้ในคนไข้ที่แพ้ยานี้ หรือมีส่วนผสมของยานี้
- ห้ามใช้ในคนไข้ที่ใช้ยาร่วมกับยาที่เป็น strong หรือ moderate CYP3A4 และ strong หรือ moderate CYP3A4 inducers เนื่องจากส่งผลต่อระดับยาในเลือดได้

การเก็บรักษา¹⁵

- เก็บยาพ้นแสงและอุณหภูมิต่ำกว่า 30 c°

การศึกษาทางคลินิกของยา Cariprazine

มีหลายการศึกษา ที่ศึกษาประสิทธิภาพของยา Cariprazine ขนาดต่างๆ ในการรักษาโรคจิตเภทใน ผู้ใหญ่ โดยประเมินประสิทธิภาพของยา Cariprazine จากค่าการเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยของคะแนน PANSS ก่อน และหลังทำการศึกษา มีการศึกษาที่เปรียบเทียบ Cariprazine กับยาหลอก และจากการศึกษาของ Durgam และคณะในปี 2552 และ 2558 มีการนำ Risperidone และ Aripiprazole มาศึกษาเป็น active control ซึ่งเป็นการรักษามาตรฐาน ดังแสดงข้อมูลใน ตาราง 6 ดังนี้

ตารางที่ 6 การศึกษาทางคลินิกของยา Cariprazine

ชื่อ	รูปแบบการศึกษา	วัตถุประสงค์	กลุ่มศึกษา	ผลการศึกษา
Durgam และคณะ ปี 2552 ¹⁷	- phase 2 - แบบสุ่ม (randomized) - ปกปิด 2 ทาง (double-blind) - N = 729	ค่าการเปลี่ยนแปลง เฉลี่ยของคะแนน PANSS หลังได้รับยา cariprazine ที่ 6 สัปดาห์ เปรียบเทียบ กับก่อนเริ่มการรักษา	- cariprazine 1.5, 3, 4.5 มิลลิกรัม/วัน vs ยาหลอก - risperidone 4 มิลลิกรัม/วัน vs ยาหลอก	- ยา cariprazine 1.5, 3, 4.5 มิลลิกรัม/วัน มีการเปลี่ยนแปลงคะแนนเฉลี่ย PANSS ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก ตามลำดับ least square mean difference [LSMD; -7.6, -8.8, - 10.4 ,p<0.001] - ยา risperidone 4 มิลลิกรัม/วัน มีการเปลี่ยนแปลงคะแนนเฉลี่ย PANSS ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก [LSMD; -15.1; p<0.001]
Kane และ คณะ ปี 2558 ¹⁸	- phase 3 - แบบสุ่ม (randomized) - ปกปิด 2 ทาง (double-blind) - N = 446	ค่าการเปลี่ยนแปลง เฉลี่ยของคะแนนรวม PANSS หลังได้รับยา cariprazine ที่ 6 สัปดาห์ เปรียบเทียบ กับก่อนเริ่มการรักษา	- cariprazine 3-6,6-9 มิลลิกรัม/ วัน vs ยาหลอก	- ยา cariprazine 3-6 มิลลิกรัม/วัน มีการเปลี่ยนแปลงคะแนนเฉลี่ย PANSS ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก [LSMD; -6.8, p < 0.003] - ยา cariprazine 6-9 มิลลิกรัม/วัน มีการเปลี่ยนแปลงคะแนนเฉลี่ย PANSS ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก [LSMD; -9.9, P < 0.001]
Durgam และคณะ ปี 2558 ¹⁹	- phase 3 - แบบสุ่ม (randomized) - ปกปิด 2 ทาง (double-blind) - N = 617	ค่าการเปลี่ยนแปลง เฉลี่ยของคะแนนรวม PANSS หลังได้รับยา cariprazine ที่ 6 สัปดาห์ เปรียบเทียบ กับก่อนเริ่มการรักษา	- cariprazine 3, 6 มิลลิกรัม/วัน vs ยาหลอก - aripiprazole 10 มิลลิกรัม/วัน vs ยาหลอก	- ยา cariprazine 3 มิลลิกรัม/วัน มีการเปลี่ยนแปลงคะแนนเฉลี่ย PANSS ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก [LSMD; -6, p=0.0044] ยา cariprazine 6 มิลลิกรัม/วัน มีการเปลี่ยนแปลงคะแนนเฉลี่ย PANSS ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก [LSMD; -8.8, p <0.0001] - ยา aripiprazole 10 มิลลิกรัม/วัน มีการเปลี่ยนแปลงคะแนนเฉลี่ย PANSS ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก [LSMD; -7, p =0.0008]

บทสรุป

ยา Cariprazine เป็นยาตัวใหม่ของยารักษาโรคจิตเภทรุ่นที่ 3 ที่นำมาใช้ในประเทศไทยได้รับการจดทะเบียนในข้อบ่งใช้สำหรับรักษาโรคจิตเภทในผู้ใหญ่ ออกฤทธิ์เป็น partial agonist ต่อ dopamine D₃ และ D₂ receptor โดยชอบจับที่ D₃ receptor มากกว่า นอกจากนี้ Cariprazine มีฤทธิ์เป็น partial agonist ต่อ 5-HT_{1A} receptor และมีฤทธิ์ยับยั้ง 5-HT_{2B}, 5-HT_{2A} และ histamine H₁ receptors โดยยา Cariprazine จับกับ

5-HT_{2C} และ alpha_{1A}-adrenergic receptors ได้ต่ำ และไม่จับกับ muscarinic (cholinergic) receptors

ยา Cariprazine มีข้อดีที่แตกต่างจากยา Aripiprazole, Brexpiprazole ซึ่งเป็นยารักษาโรคจิตเภทรุ่นที่สาม คือยาชอบจับที่ D₃ receptor มากกว่า D₂ receptor จึงช่วยลดความเสี่ยงในการเกิด EPS ลดอาการด้านลบและไม่ทำให้อาการด้านการรู้คิดแย่ลง จากผลการศึกษาทางคลินิกพบว่า ด้านประสิทธิภาพ ยา Cariprazine มีประสิทธิภาพในการรักษาโรคจิตเภทได้จริงเมื่อเทียบกับยาหลอกหรือเทียบเท่ากับยาในกลุ่ม

เดียวกันที่มีใช้มาก่อนหน้าแล้ว ด้านความปลอดภัย อาการข้างเคียงทั่วไปที่พบไม่อันตรายรุนแรง และไม่แตกต่างกันกับยาในกลุ่มเดียวกัน อย่างไรก็ตามควรมีการพิจารณาใช้ยา Cariprazine อย่างระมัดระวัง เนื่องจากยา Cariprazine มีการเกิดอันตรกิริยากับยาที่มีคุณสมบัติยับยั้งหรือเหนี่ยวนำ CYP3A4 และ CYP2D6

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณเภสัชกรพลอยลาภ เลิศวิภาภัทร หน่วยแพทย์ ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช ที่ช่วยแนะนำและเพิ่มเติมข้อมูล

เอกสารอ้างอิง

1. มันทนา กิตติพิรัช, บุรินทร์ สุอรุณสัมฤทธิ์, วีร์ เมฆวิสัย. คู่มือการดูแลผู้ป่วยโรคจิตเภท สำหรับโรงพยาบาลในเขตสุขภาพ (ฉบับแพทย์). กรมสุขภาพจิต กระทรวงสาธารณสุข. 2560;2.
2. Patel KR, Cherian J, Gohil K, Atkinson D. Schizophrenia: overview and treatment options. P t 2014;39:638-45.
3. Hany M, Rehman B, Azhar Y, Chapman J. Schizophrenia. [Updated 2023 Mar 20]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 sep]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539864/>
4. Yamada S. The role of serotonin in schizophrenia 2023 [cited 2023 sep]. Available from: <https://www.medscape.org/viewarticle/423111#:~:text=Moreover%2C%20serotonin%20has%20been%20implicated,motor%20behavior%2C%20and%20sleep.>
5. Schwartz TL, Sachdeva S, Stahl SM. Glutamate neurocircuitry: theoretical underpinnings in schizophrenia. Front Pharmacol 2012;3:195.
6. Crismon ML, Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, et al. Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach, ed. 9 ed: McGraw-Hill Medical, New York; 2014;1019-45.
7. ธนอมพงษ์ เสถียรรัตน์. Pharmacotherapy of Schizophrenia [อินเทอร์เน็ต]: คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสยาม; 2559 [cited 1 มี.ย. 2566]. Available from: https://ccpe.pharmacycouncil.org/index.php?option=article_detail&subpage=article_detail&id=161.
8. ภควัต วิวัฒน์วรเศรษฐ์. เอกสารประกอบการสอนเรื่อง การใช้ยาทางจิตเวชอย่างสมเหตุสมผล (Rational drug use in Psychiatry) [อินเทอร์เน็ต]: ภาควิชาจิตเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์; 2564 [cited 10พย2564]. Available from: <http://medinfo2.psu.ac.th/psychiatry/elearning/document/undergrade/doc5/doc%20rational%20drug%20use.pdf>.
9. Mohr P, Masopust J, Kopeček M. Dopamine receptor partial agonists: Do they differ in their clinical efficacy? Front Psychiatry 2021;12:781946.
10. Laszlovszky I, Barabácssy Á, Németh G. Cariprazine, a broad-spectrum antipsychotic for the treatment of schizophrenia: Pharmacology, Efficacy, and Safety. Adv Ther 2021;38:3652-73.
11. Casey AB, Canal CE. Classics in chemical neuroscience: aripiprazole. ACS Chem Neurosci 2017;8:1135-46.
12. Gross G, Drescher K. The role of dopamine d3 receptors in antipsychotic activity and cognitive functions. In: Geyer MA, Gross G, editors. Novel Antischizophrenia Treatments. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. 2012;167-210.
13. วนานุกุล ว. ภาวะอันไม่พึงประสงค์จากยาที่มีผลต่อจิตประสาท และการดูแลรักษา (Adverse Reactions of Psychotropic Drugs and Management). ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี.
14. Mitsubishi Tanabe Pharma. Reagila summary of product characteristic 2019 [cite u12nov2021]. Available from: http://ndi.fda.moph.go.th/uploads/drug_detail_corporation/doc/word/1163/9a7c076f79b12cd6bda2679ca79b28f9-a1.pdf.
15. Lexi-Drugs / cariprazine. Lexicomp app. UpToDate Inc. Accessed July 2023.
16. Campbell RH, Diduch M, Gardner KN, Thomas C. Review of cariprazine in management of psychiatric illness. Ment Health Clin 2017;7:221-9.
17. Durgam S, Starace A, Li D, Migliore R, Ruth A, Németh G, et al. An evaluation of the safety and efficacy of cariprazine in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a phase II, randomized clinical trial. Schizophr Res 2014;152:450-7.
18. Kane JM, Zukin S, Wang Y, Lu K, Ruth A, Nagy K, et al. Efficacy and safety of cariprazine in acute exacerbation of schizophrenia: results from an International, phase III clinical trial. J Clin Psychopharmacol 2015;35:367-73.
19. Durgam S, Cutler AJ, Lu K, Migliore R, Ruth A, Laszlovszky I, et al. Cariprazine in acute exacerbation of schizophrenia: a fixed-dose, phase 3, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial. J Clin Psychiatry. 2015;76:e1574-82.

บทคัดย่อ

โรคปลอกประสาทเสื่อมแข็ง (multiple sclerosis, MS) ถึงแม้จะเป็นโรคที่พบบ่อยในประเทศไทย แต่ก็ยังเป็นสาเหตุหนึ่งของภาวะทุพพลภาพในผู้ป่วยที่อายุไม่มาก การรักษามุ่งเน้นที่การปรับภูมิคุ้มกันเพื่อป้องกันการกำเริบและการดำเนินไปของโรค การเลือกใช้ยาขึ้นอยู่กับความรุนแรงของโรค โรคประจำตัว และความเสี่ยงต่อการเกิดผลข้างเคียงจากยา

ยา Glatiramer Acetate (GA) เป็นยาที่ใช้รักษาโรค MS ที่มีประสิทธิภาพปานกลาง มีข้อมูลความปลอดภัยที่ดีและไม่จำเป็นต้องมีการตรวจเม็ดเลือด การทำงานของตับ หรือคัดกรองการติดเชื้อก่อนการใช้ยา อย่างไรก็ตาม การบาดเจ็บต่อตับเนื่องจากยาก็เป็นภาวะที่พบได้บ่อยในเวชปฏิบัติ และมีแนวโน้มพบมากขึ้นโดยเฉพาะกรณีที่มีการใช้ยาหลายตัวร่วมกันเนื่องจากในระยะแรกมักไม่ปรากฏอาการแสดงจนกว่าจะเกิดการการทำงานของตับเกิดความผิดปกติรุนแรง ทำให้ภาวะนี้ได้รับการวินิจฉัยล่าช้าซึ่งอาจนำไปสู่การเสียชีวิตได้

โดยในที่นี้ได้มีการนำเสนอกรณีผู้ป่วยหญิงอายุ 31 ปี มาด้วยอาการเห็นภาพซ้อนต่อมาได้รับการวินิจฉัยเป็นโรค MS ในระยะแรก ผู้ป่วยรักษาด้วยยา Azathioprine และได้เปลี่ยนเป็นยา GA เนื่องจากการดำเนินไปของตัวโรค ซึ่งหลังจากเริ่มยา 1 เดือน ได้ตรวจพบความผิดปกติของการทำงานของตับ เมื่อหยุดยาดังกล่าวค่าการทำงานของตับกลับมาเป็นปกติที่ 2 เดือน

บทนำ

โรคปลอกประสาทเสื่อมแข็งหรือ multiple sclerosis (MS) เป็นหนึ่งในกลุ่มโรคปลอกประสาทอักเสบของระบบประสาทส่วนกลาง (CNS demyelinating disease) และเป็นโรคการอักเสบของระบบประสาทที่พบบ่อยที่สุดทั่วโลก¹ นับเป็นสาเหตุหลักที่ทำให้เกิดภาวะทุพพลภาพในวัยหนุ่มสาวรองจากอุบัติเหตุ^{2,3} โดยในประเทศไทยมีความชุกประมาณ 0.2 รายต่อประชากรแสนคน⁴ กลไกการเกิดโรคนี้เกิดจากความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยทางพันธุกรรมและทางสิ่งแวดล้อมต่างๆ⁵ โดยเซลล์

Glatiramer Acetate-Associated Liver Injury: A Case Report and Literature Review

กวดิ บุณสทิตธนภัก,
ณัฐพล รัตนธรรมสกุล

กวดิ บุณสทิตธนภัก¹, ณัฐพล รัตนธรรมสกุล²

¹หน่วยเฝ้ายา งานวิชาการ ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช
²สาขาวิชาประสาทวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

ผู้รับพิชชอบบทความ:
ณัฐพล รัตนธรรมสกุล

สาขาวิชาประสาทวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล
มหาวิทยาลัยมหิดล

Email: natthapon.rat@mahidol.edu

regulatory T cell (Treg) ที่ทำหน้าที่ทำลายเซลล์ภูมิคุ้มกันที่ต่อต้านตนเองมีการสูญเสียการทำงานร่วมกับมีการกระตุ้นเซลล์ภูมิคุ้มกันที่รอดพ้นจากการทำลายของ Treg เช่น CD4+ T helper cell (Th) ทั้งชนิด Th1 และ Th17 รวมถึง CD8+ T cell⁵ ซึ่งจดจำและไปทำลายส่วนประกอบของปลอกประสาท (myelin-reactive T cell)⁶ มีการกระตุ้นการหลั่ง cytokines ต่างๆ มาทำให้เกิดกระบวนการอักเสบที่มากขึ้นในระบบประสาทส่วนกลาง นอกจากนี้ยังมีการรวมกลุ่มของ lymphocyte ใกล้กับเยื่อหุ้มสมอง ซึ่งกระตุ้นการทำงานของ activated microglia ทำให้เกิด oxidative stress และทำให้ mitochondria เกิดทำงานผิดปกตินำไปสู่ความเสื่อมของระบบประสาท (neurodegeneration) ตามมา^{3,5}

โรค MS มักเริ่มแสดงอาการครั้งแรกในช่วงอายุ 20-40 ปี และพบในเพศหญิงได้บ่อยกว่า⁷ โดยอาการของผู้ป่วยขึ้นกับตำแหน่งของรอยโรคที่เกิดขึ้นในตำแหน่งต่างๆ ของระบบประสาทส่วนกลาง เช่น เส้นประสาทตาอักเสบ (optic neuritis) ไขสันหลังอักเสบ (myelitis) กลุ่มอาการก้านสมอง (brainstem syndrome) หรือกลุ่มอาการซีรีบรัล (cerebral syndrome)⁸ ปัจจุบันการวินิจฉัยยึดตามเกณฑ์ของ McDonald ค.ศ.2017⁹ โดยผู้ป่วยที่มีการกำเริบครั้งแรกและยังไม่เข้าเกณฑ์ดังกล่าวจะจัดในกลุ่ม clinically isolated syndrome (CIS) การดำเนินโรคของ MS สามารถแบ่งประเภทได้ดังนี้¹⁻³

1. ชนิด relapsing-remitting (RRMS) คือผู้ป่วยที่มีช่วงที่มีการกำเริบ (relapse) สลับกับช่วงที่อาการดีขึ้น (remission) แล้วกลับมาเป็นซ้ำอีก จัดเป็นชนิดที่พบได้บ่อยที่สุดถึงร้อยละ 85 ของผู้ป่วยทั้งหมด⁷ โดยร้อยละ 80 ของผู้ป่วยกลุ่มนี้จะเข้าสู่ระยะ secondary progressive (SPMS) กล่าวคือภาวะทุพพลภาพจะแย่ลงเรื่อยๆ เมื่อเวลาผ่านไป แม้จะไม่มีอาการกำเริบเกิดขึ้น ลักษณะนี้มักเกิดขึ้น 10-15 ปีหลังจากการกำเริบครั้งแรก¹⁰

2. ชนิด primary progressive (PPMS) คือผู้ป่วยที่มีการแย่ลงของภาวะทุพพลภาพตั้งแต่จุดเริ่มต้นของอาการเป็นเวลาอย่างน้อย 1 ปีโดยไม่มีอาการกำเริบ⁹ พบได้ประมาณร้อยละ 15 ของผู้ป่วยทั้งหมด¹²

การรักษาโรค MS มีวัตถุประสงค์เพื่อควบคุมการอักเสบและการทำลายของปลอกประสาทโดยเฉพาะในกรณีที่เกิดการกำเริบขึ้นรวมถึงป้องกันการเกิดการกำเริบซ้ำ การแย่งของภาวะทุพพลภาพ (disability progression) การเกิดรอยโรคใหม่ในภาพจากการตรวจด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า หรือ magnetic resonance imaging (MRI) และการฝ่อของเนื้อสมอง (brain volume atrophy)^{7,12,13} โดยยาที่ใช้ในการรักษาโรค MS ในระยะยาวเรียกว่า diseases-modifying therapy (DMT) ซึ่งจำแนกได้เป็นยาที่มีประสิทธิภาพสูง (highly effective) และยาที่มีประสิทธิภาพปานกลาง (modestly effective) การตัดสินใจเลือกให้ยาตัวใดขึ้นอยู่กับจำนวนครั้งของการกำเริบและรอยโรค (disease activity) คุณสมบัติของยา โรคประจำตัวและความเสี่ยงต่อการเกิดผลข้างเคียงของการใช้ยา รวมถึงการกำเริบซ้ำหรือมีรอยโรคใหม่หลังให้การรักษา¹⁴ โดยผู้ป่วยที่มีการกำเริบเพียงไม่กี่ครั้งและ/หรือมีรอยโรคที่เพิ่มขึ้นไม่มากอาจเริ่มการรักษาด้วยยากลุ่มที่มีประสิทธิภาพปานกลางก่อน เช่น Interferon (IFN)-beta, Glatiramer Acetate (GA), Teriflunomide, Dimethyl Fumarate เป็นต้น^{12,15}

ยา Glatiramer Acetate (Copaxone®, Teva Pharmaceuticals)

ส่วนประกอบตัวยาสสำคัญเป็น polymer สังเคราะห์ที่ประกอบด้วยกรดอะมิโน 4 ชนิด คือ L-glutamic acid, L-lysine, L-alanine และ L-tyrosine น้ำหนักโมเลกุล 5,000 - 9,000 ดอลตันโดยมีโครงสร้างคล้าย myelin basic protein^{14,16-18}

กลไกการออกฤทธิ์ค่อนข้างซับซ้อน เนื่องจากมีผลต่อระบบภูมิคุ้มกันทั้งชนิด innate และ adaptive คือเมื่อยา GA เข้าสู่สมองผ่าน blood-brain barrier (BBB) จะเปลี่ยนจากการกระตุ้นเซลล์ก่อการอักเสบ (pro-inflammatory) เป็นเซลล์จำกัดการอักเสบ สามารถสรุปกลไกการออกฤทธิ์หลักได้ 3 ประการ¹⁴ ดังนี้

1. ยา GA จะเข้าไปแย่งกับ myelin basic protein ในการจับกับโมเลกุลของ major histocompatibility

complex (MHC) classII ทำให้เกิดการกระตุ้นเซลล์ Th2 และ Treg

2. เซลล์ Th2 ที่ถูกกระตุ้นจะไปยับยั้งเซลล์ Th1 และหลังสารที่มีฤทธิ์ neuroprotective เช่น brain-derived neurotrophic factor (BDNF), neurotrophin-3, insulin-like growth factor-1, -2 เป็นต้น¹⁹ นอกจากนี้ยังเชื่อว่าช่วยลด endoplasmic reticulum stress และ mitochondrial dysfunction มีผลทำให้เกิดการตาย (apoptosis) ของเซลล์ประสาทที่ลดลงอีกด้วย²⁰

3. เซลล์ Treg ลดการหลั่ง proinflammatory cytokine จากเซลล์ CD8+ T cell

เภสัชจลนศาสตร์ ยาจะถูกเปลี่ยนแปลงผ่านกลไก hydrolysis ในบริเวณที่ฉีดยา และจับกับเซลล์น้ำเสนอแอนติเจน ผ่านไปยังต่อมน้ำเหลืองและระบบไหลเวียนเนื่องจากยามีคุณสมบัติละลายน้ำได้ดี (hydrophilic) ยานี้จึงผ่าน BBB ได้น้อยและทำให้มีระดับยาที่ต่ำในระบบประสาทส่วนกลาง แสดงให้เห็นว่าผลการรักษาของยา GA ส่วนใหญ่เกิดขึ้นนอกกระบบประสาท ยา GA ส่วนใหญ่จะถูกกำจัดทางปัสสาวะ และบางส่วนโดยแอนติบอดี^{16,19}

ข้อบ่งใช้ทางคลินิก ได้รับการขึ้นทะเบียนขององค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาสำหรับการรักษาโรค RRMS ในปี พ.ศ.2539 และการรักษาภาวะ CIS ในปี พ.ศ. 2557¹⁶

ยา GA สามารถลดอัตราการกำเริบซ้ำต่อปี (annualized relapse rate, ARR) ประมาณ 30% เมื่อเทียบกับยาหลอก^{21,22} รวมถึงยังสามารถลดการเกิดรอยโรคใหม่ที่เกิดขึ้น หรือรอยโรคใหม่ในภาพ T2-weighted โดยจากการทบทวนวรรณกรรมของ Cochrane พบว่ายา GA มีประสิทธิผลเช่นเดียวกับกับยา IFN ในแง่ของการกำเริบการดำเนินไปของโรคและผลการตรวจ MRI²³

กลุ่มผู้ป่วยที่อาจได้ประโยชน์จากการรักษาด้วยยา GA ได้แก่¹⁴

(1) ผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวหลายอย่างเนื่องจากยา GA ไม่มีรายงานอันตรกิริยาระหว่างยา²⁴ และในส่วนของวัคซีนยังสามารถให้วัคซีนเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์ (live attenuated vaccine) ได้

(2) ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อหรือการกำเริบของไวรัสแฝง (reactivation) เนื่องจากยา GA ไม่ได้กีดการสร้างเซลล์ภูมิคุ้มกันจึงไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อและไม่จำเป็นต้องทำการตรวจคัดกรองวัณโรคก่อนเริ่มให้ยา

(3) ผู้ป่วยที่มีโรคตับถึงแม้ว่ายา interferon beta ที่มีปลอดภัยใกล้เคียงกันก็ทำให้เกิดพิษต่อตับได้สูงถึงร้อยละ 2-16^{14,24} จึงต้องตรวจติดตามการทำงานของตับอย่างสม่ำเสมอ แต่กรณียา GA ไม่มีความจำเป็นที่ต้องตรวจเป็นประจำ

(4) ผู้ป่วยสูงอายุ ที่มีทั้งโรคประจำตัวหลายอย่างและเป็นกลุ่มที่เสี่ยงต่อการเกิดการดำเนินไปของโรคที่มากขึ้น ซึ่งอาจได้ประโยชน์จากกลไกหนึ่งของยา GA นี้ และ

(5) หญิงที่วางแผนตั้งครรภ์หรือระหว่างให้นมบุตร โดยมีรายงานความปลอดภัยของการใช้ยานี้ระหว่างตั้งครรภ์และให้นมบุตรจำนวนมาก^{24,25} อย่างไรก็ตามการใช้ยาควรอยู่ภายใต้การพิจารณาระหว่างประโยชน์และผลเสียที่อาจเกิดขึ้นต่อทารกในครรภ์

ขนาดยาและวิธีบริหารยา รูปแบบ prefilled syringe สำหรับฉีดเข้าใต้ผิวหนังเท่านั้น มี 2 ขนาดยา โดยทั้ง 2 ขนาดไม่สามารถใช้สลับแทนกันได้ คือ ขนาด 20 mg/mL บริหารยาวันละครั้ง และขนาด 40 mg/mL บริหารยาสัปดาห์ละ 3 ครั้ง ระยะเวลาห่างกันอย่างน้อย 48 ชั่วโมง¹⁶ พบว่าการให้ยา GA ขนาด 40 mg/mL สัปดาห์ละ 3 ครั้ง มีอัตราการเกิดของผลข้างเคียงที่สัมพันธ์กับการฉีดที่ลดลงประมาณร้อยละ 50²⁶ โดยที่ประสิทธิภาพในการป้องกันการกำเริบและการพบรอยโรคในภาพ MRI ไม่แตกต่างจากการให้ยา GA ขนาด 20 mg/mL วันละ 1 ครั้ง²⁷

มีการศึกษาถึงประสิทธิภาพของยา GA ในรูปแบบยาสามัญ (generic drugs) พบว่ามีประสิทธิภาพและข้อมูลความปลอดภัยที่ไม่แตกต่างกัน²⁸ และในปัจจุบันมีการค้นพบการบริหารยาในรูปแบบใหม่เพื่อให้มีการออกฤทธิ์ที่ยาวนานมากขึ้น ได้แก่ GA-hydrogel-microparticle²⁹

อาการไม่พึงประสงค์ จากข้อมูลการศึกษาพบว่า ยา GA เป็นยาที่ปลอดภัย โดยอาการที่พบบ่อย ได้แก่ ปฏิกริยาเฉพาะที่ในบริเวณที่ฉีดยา (เช่น อาการปวด บวม แดง ร้อน คัน)^{5, 7} ซึ่งเป็นอาการที่เกิดขึ้นชั่วคราวและไม่ต้องให้การรักษา²⁴ ส่วนอาการแสดงตามระบบอื่นๆ พบได้น้อยมาก เช่น แน่นหน้าอก แน่นคอ ผื่นคัน ใจสั่น ความรู้สึกกังวลเป็นต้น (ตารางที่ 1)^{16,17,24,30-34}

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงอื่นๆ ได้แก่ ไขมันฝ่อเฉพาะที่ (localized lipoatrophy) ซึ่งจะเกิดขึ้นบริเวณที่ฉีดยา พบได้ร้อยละ 2²⁴ หรือการเกิดพิษต่อตับ (hepatotoxicity) ซึ่งคำแนะนำเรื่องการตรวจติดตามเพื่อคัดกรองหาความผิดปกตินั้นไม่จำเป็น³⁵ เนื่องจากยา GA มีข้อมูลด้านความปลอดภัยที่ดี โดยสามารถใช้ได้ทั้งในผู้ป่วยที่มีอายุต่ำกว่า 18 ปี หญิงที่มีความประสงค์ที่จะตั้งครรภ์ หรือผู้ป่วยที่ต้องการยาที่มีความปลอดภัยสูง³⁴

การบาดเจ็บของตับเนื่องจากยา

การบาดเจ็บของตับเนื่องจากยา (drug-induced liver injury, DILI) เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่มีสาเหตุมาจากยา สมุนไพร หรือผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร มีรายงานเหตุการณ์แต่ละปีเกิดขึ้นประมาณ 2.7-19 รายในผู้ป่วย 100,000 ราย^{36,37} อย่างไรก็ตามอุบัติการณ์อาจสูงมากกว่านี้ เนื่องจากมีอาการแสดงที่ไม่จำเพาะ และอาจมีแนวโน้มสูงขึ้นอีก เนื่องจากการมียาใหม่ๆ และยาทางเลือก เช่น สมุนไพรที่มากขึ้น รวมถึงสังคมโลกที่มีประชากรสูงอายุเพิ่มขึ้น ซึ่งมีความเสี่ยงต่อการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา³⁶ การตระหนักถึงภาวะนี้มีความสำคัญเนื่องจากภาวะ DILI เป็นสาเหตุหลักของการเกิดภาวะตับล้มเหลว ซึ่งนำไปสู่การรักษาในโรงพยาบาลเป็นเวลานานและอาจเกิดการเสียชีวิตได้^{38,39}

ตารางที่ 1 ความถี่ของอาการไม่พึงประสงค์ที่พบในการศึกษาของการรักษาด้วยยา GA ในสำหรับการรักษาโรค RRMS

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์	อัตราการตรวจพบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (%)					
	กลุ่มวิจัย BEYOND GA vs. IFN ³⁰ (n = 445 vs. 1775)	กลุ่มวิจัย FORTE ³¹ GA vs. ยาหลอก (n = 943 vs. 461)	การศึกษาของ Khan O และคณะ ³² (n = 1041)	การศึกษาของ Lebrun-Fre- nay C และคณะ ³³ (n = 852)		
ไข้	4.5	10.8	NA	NA	NA	NA
อาการคล้ายไข้หวัดใหญ่	5.6	42.8	NA	NA	NA	NA
ปฏิกริยาในบริเวณที่ฉีดยา	58.2	51.4	NA	NA	39.8	73.6
อาการปวด	16.6	9.3	10.4	2.0	12.4	11.2
อาการบวม	3.6	1.0	NA	NA	5.5	3.6
อาการแดง	17.8	19.4	20.9	1.5	25.8	22.0
อาการคัน	7.6	1.5	5.9	0.0	6.8	3.7
อาการปวดศีรษะ	27.4	32.3	10.1	11.9	11.1	NA
อาการอ่อนเพลีย	21.3	22.7	NA	NA	NA	NA
อาการปวดตามข้อ	11.0	13.0	NA	NA	NA	NA
คอและงูมออักเสบ	24.0	19.0	10.6	8.5	14.5	NA
ติดเชื้ระบบทางเดินหายใจส่วนบน	10.8	10.1	4.5	5.4	7.9	NA
ติดเชื้ทางเดินปัสสาวะ	10.6	11.0	4.9	5.0	7.7	NA
อาการซีมีเศร้า	14.4	17.1	NA	NA	NA	NA
อาการหายใจเหนื่อย	NA	NA	3.1	0.4	4.1	7.5
อาการหน้าแดง	NA	NA	1.0	0.2	3.5	7.1
อาการใจสั่น	NA	NA	1.0	0.0	1.2	3.9
ค่า AST สูงขึ้น	2.5	10.6	NA	NA	NA	NA
ค่า ALT สูงขึ้น	3.6	13.6	NA	NA	NA	NA

ด้วยย่อ: ALT alanine aminotransferase; AST aspartate aminotransferase; NA ไม่มีข้อมูล, vs. เปรียบเทียบ

ปัจจัยเสี่ยงของภาวะ DILI³⁷ มีหลายประการ เช่น

1. **ปัจจัยด้านตัวบุคคล** ได้แก่ อายุมาก (เช่น มากกว่า 50 ปี) เพศหญิง เชื้อชาติ (เช่น African-American เสี่ยงต่อการเกิด DILI จากยา phenytoin ส่วน Caucasian เสี่ยงต่อการเกิด DILI จากยา amoxicillin-clavulanate) โรคประจำตัว (เช่น ติดแอลกอฮอล์เรื้อรัง ภาวะทูปโภชนาการ โรคเอดส์ วัณโรค) เป็นต้น

2. **ปัจจัยด้านยา** ได้แก่ ขนาดยา การขจัดยาที่ตีความไม่มีขั้วของยา (lipophilicity) ยาที่ใช้ร่วมกันและอันตรกิริยาระหว่างยา การใช้ยาร่วมกับแอลกอฮอล์ เมตาบอลิซึมของยาที่มีการสร้างอนุผลิตภัณฑ์มาทำปฏิกิริยากับเซลล์ตับ เป็นต้น

การวินิจฉัยภาวะ DILI ประเมินได้จากความสัมพันธ์ระหว่างระยะเวลาตั้งแต่หลังได้รับยาจนเกิดอาการ (latency) การทำงานของตับที่ดีขึ้นหลังหยุดยา (dechallenge) การบาดเจ็บของตับซ้ำหลังให้ยาอีกครั้ง (rechallenge) โอกาสที่จะก่อให้เกิด DILI (likelihood) และประเภทของ DILI (phenotype) โดยจะต้องแยกภาวะอื่นที่อาจจะเป็นสาเหตุออกไปก่อน เช่น การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ แอลกอฮอล์ ตับอักเสบจากภูมิคุ้มกัน (autoimmune hepatitis, AIH) โรค Wilson (โดยเฉพาะในรายที่อายุน้อยกว่า 40 ปี)⁴⁰ ปัจจุบันยังคงไม่มีตัวบ่งชี้ในการวินิจฉัยที่จำเพาะสำหรับภาวะ DILI และยาจำนวนมากมีรายงานว่าทำให้เกิดความผิดปกติของการทำงานของตับโดยสามารถติดตามข้อมูลที่เป็นปัจจุบันเกี่ยวกับ

ยา สมุนไพร อาหารเสริมต่าง และสารพิษต่างๆ ได้ จากฐานข้อมูลของ National Institutes of Health (Livertox®)⁴¹

ผู้ป่วยที่มีภาวะ DILI อาจมีตั้งแต่ไม่แสดงอาการ มีอาการที่ไม่จำเพาะ (เช่น อ่อนเพลีย คลื่นไส้ ปวดท้องได้ ณ ชายโครงขวา) หรือมีอาการของภาวะตับล้มเหลว (เช่น อาการคัน เหลือง น้ำในช่องท้อง หรือ hepatic encephalopathy) จึงต้องประเมินด้วยการตรวจการทำงานของตับ ได้แก่ alanine aminotransferase (ALT), alkaline phosphate (ALP) และ total bilirubin โดยผู้ที่มีภาวะ DILI ได้แก่ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติอย่างใดอย่างหนึ่งต่อไปนี้³⁹

1. ALT มีค่า ≥ 5 เท่าของค่าบนของช่วงปกติ (upper limit of normal, ULN)
2. ALP มีค่า ≥ 2 เท่าของ ULN (โดยเฉพาะในกรณีที่มี gamma-glutamyltransferase (GGT) ผิดปกติร่วมด้วย)
3. ALT มีค่า ≥ 3 เท่าของ ULN ร่วมกับ total bilirubin มีค่า ≥ 2 เท่าของ ULN

การจำแนกประเภทของภาวะ DILI (ตารางที่ 2) แบ่งตามลักษณะการเกิดเป็น 3 ประเภท³⁸⁻⁴⁰ คือ

1. **Direct DILI** ได้แก่ การบาดเจ็บของตับที่เกิดสัมพันธ์กับยาที่อาจเป็นพิษต่อตับในขนาดที่สูง (dose-related) เป็นลักษณะที่คาดการณ์ได้และมักเกิดขึ้นภายในระยะเวลาอันสั้น โดยทั่วไปประมาณ 1-5 วัน สามารถทำให้เกิดซ้ำได้จากการศึกษาในสัตว์ทดลอง

ตารางที่ 2 ประเภทของภาวะ DILI ตามลักษณะการเกิด⁴⁰

ตัวแปรทางคลินิก	ประเภทของการบาดเจ็บของตับจากยา (DILI)		
	Direct	Idiosyncratic	Indirect
กลไกการเกิด	ความเป็นพิษต่อตับจากการใช้ยาในขนาดสูง	ปฏิกิริยาทางเมตาบอลิซึมหรือของระบบภูมิคุ้มกัน	ผลทางอ้อมต่อตับหรือระบบภูมิคุ้มกัน
ความถี่	บ่อย	น้อยมาก	ปานกลาง
สัมพันธ์กับขนาดยาสูง (dose-related)	ใช่	ไม่	ไม่
สามารถคาดการณ์ได้	ใช่	ไม่	บางครั้ง
พิสูจน์ได้ในสัตว์ทดลอง	ใช่	ไม่	น้อยมาก
ระยะเวลาก่อนเกิดอาการ	เร็ว (วัน)	ไม่แน่นอน (วัน - ปี)	ช้า (เดือน)
ยาที่เป็นสาเหตุที่พบบ่อย	ยาต่อไปนี้ในขนาดสูง เช่น paracetamol, aspirin, cocaine, IV amiodarone, IV methotrexate, chemotherapy	amoxicillin/clavulanate, cephalosporins, isoniazid, nitrofurantoin, macrolides, minocycline, quinolones,	chemotherapy, glucocorticoids, แอนติบอดีชนิด mAb (เช่น TNF, CD20), ยากลุ่ม ICI, protein kinase inhibitor

ตัวย่อ: DILI drug-induced liver injury; ICI immune-checkpoint inhibitor; mAb monoclonal antibody; TNF tumor necrosis factor; IV intravenous

2. **Idiosyncratic DILI** ได้แก่ การบาดเจ็บของตับที่เกิดกับยาหรือสารที่ไม่มีพิษต่อตับ เป็นลักษณะที่คาดการณ์ไม่ได้และไม่สัมพันธ์กับขนาดยา โดยมักพบหลังได้รับยาประมาณ 5-90 วัน⁴⁰

3. **Indirect DILI** ได้แก่ การบาดเจ็บของตับที่เกิดจากยาที่ไม่ได้เกิดจากสองกรณีแรก แต่ยาเหนี่ยวนำให้เกิดโรคตับอื่น หรือเกิดการกำเริบของโรคตับที่มีอยู่เดิม เช่น การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ซี, AIH, metabolic-associated fatty liver disease เป็นต้น

นอกจากนี้การจำแนกประเภทของภาวะ DILI ยังสามารถจำแนกได้ตามรูปแบบของการเปลี่ยนแปลงการทำงานของเอนไซม์ตับ โดยอาศัยการคำนวณหาค่า Rratio ซึ่งสามารถคำนวณได้ดังนี้⁴⁰

$$R = \frac{\text{ALT ที่ตรวจได้} / \text{ค่า ULN ของ ALT}}{\text{ค่า ALP ที่ตรวจได้} / \text{ค่า ULN ของ ALP}}$$

ทำให้แบ่งได้เป็น 3 ประเภท (ภาพที่ 1) ได้แก่

1. ชนิด **hepatocellular** คือ กรณีที่ค่า $R \geq 5$ เกิดจากการที่ค่า ALT เพิ่มขึ้นมากกว่า แสดงว่าเซลล์ตับได้รับบาดเจ็บโดยตรงในกรณีตับอักเสบเฉียบพลัน (acute hepatitis) พบได้จากยา isoniazid, nitrofurantoin, diclofenac เป็นต้น และกรณีตับอักเสบริื้อรัง (chronic hepatitis) พบได้จากยา nitrofurantoin, minocycline, hydralazine, methyl dopa, statins, fenofibrate เป็นต้น

2. ชนิด **cholestatic** คือ กรณีที่ค่า $R \leq 2$ เกิดจากการที่ค่า ALP เพิ่มขึ้นมากกว่า แสดงว่าเซลล์ท่อน้ำดีได้รับบาดเจ็บโดยตรง พบได้จากยา amoxicillin/clavulanate, cephalosporins, azathioprine, terbinafine, temozolomide เป็นต้น

3. ชนิดผสม (mixed) คือ กรณีที่ค่า R อยู่ระหว่าง 2 และ 5 เนื่องจากมีการเพิ่มขึ้นทั้ง ALT และ ALP พบได้จากยา sulfonamides, macrolides, fluoroquinolones, phenytoin เป็นต้น

แนวทางการดูแลผู้ป่วยที่มีภาวะ DILI^{36,37,43} ได้แก่

1. การหยุดยาที่สงสัยว่าเป็นสาเหตุของภาวะ DILI มากที่สุด โดยพิจารณาจากความสัมพันธ์เชิงเวลา (temporal association) และรูปแบบความผิดปกติของการทำงานของตับ ซึ่งผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีค่าการทำงานของตับดีขึ้นโดยอาจไม่ต้องการรักษาอื่นภายในช่วงเวลาเป็นวันหรือสัปดาห์

2. กรณีที่ผู้ป่วยมีหลักฐานของภาวะตับล้มเหลว เช่น coagulopathy, encephalopathy เป็นต้น ควรรับผู้ป่วยไว้รักษาในโรงพยาบาลหรือหอผู้ป่วย ขึ้นกับระดับความรุนแรง โดยผู้ป่วยที่ลักษณะต่อไปนี้จะถือว่ามีความรุนแรงมาก⁴⁴ เช่น อาการตัวเหลือง ค่า INR มากกว่า 1.5 มีระดับ serum albumin ต่ำ มีอาการที่ทำให้ต้องนอนโรงพยาบาล มีภาวะ hepatic encephalopathy หรือมีการทำงานของอวัยวะล้มเหลวหลายระบบ เป็นต้น

ค่า R	≤ 2	>2 แต่ ≤ 5	≥ 5
	Cholestatic type	Mixed type	Hepatocellular type
	<ul style="list-style-type: none"> Amoxicillin/clavulanate, erythromycin Anabolic steroids, estrogen oral contraceptives Clopidogrel, irbesartan Chlorpromazine, tricyclic antidepressants 	<ul style="list-style-type: none"> Amoxicillin/clavulanate, clindamycin, erythromycin, nitrofurantoin, sulfonamides, cotrimazole Anabolic steroids Enalapril, verapamil Carbamazepine, phenytoin, antidepressants, trazodone, azathioprine 	<ul style="list-style-type: none"> Ciprofloxacin, isoniazid, rifampicin, tetracyclines, ketoconazole HAART Paracetamol, aspirin, NSAID allopurinol, methotrexate Lisinopril, losartan, statins Imatinib Valproic acid, baclofen, bupropion

ตัวย่อ: HAART highly active antiretroviral therapy

ภาพที่ 1 ประเภทของภาวะ DILI ตามรูปแบบความผิดปกติของการทำงานของตับ^{37,42}

3. พิจารณาการรักษาจำเพาะกับบางภาวะ เช่น N-acetylcysteine (NAC) สำหรับภาวะ DILI ที่เกิดจากยา acetaminophen, L-carnitine สำหรับภาวะ DILI ที่สัมพันธ์กับยา valproic acid, cortico-steroids สำหรับภาวะ AIH ที่สัมพันธ์กับการให้ยา, bile acid sequestrant สำหรับภาวะ DILI ชนิด cholestatic

4. พิจารณาส่งปรึกษาแพทย์ระบบเดินทางอาหารและตับ เมื่อผู้ป่วยมีภาวะต่อไปนี้ (1) ระดับ total bilirubin >2 g/dL; (2) ค่าการทำงานของตับไม่ดีขึ้นหรือแย่ลง หลังจากหยุดยาไปแล้วหรือ (3) สงสัยภาวะ AIH ที่สัมพันธ์กับการให้ยาเพื่อให้ได้รับการตรวจเพิ่มเติม (เช่น การตรวจชิ้นเนื้อตับ) การให้การรักษาจำเพาะ หรือการพิจารณาถึงความจำเป็นถึงการรักษาด้วยวิธี liver dialysis หรือการปลูกถ่ายตับ⁴⁵

การบาดเจ็บของตับจากยา Glatiramer Acetate

ยาที่ใช้รักษาโรค MS มีจำนวนที่มากขึ้น ส่วนใหญ่เป็นยาที่มีฤทธิ์ปรับภูมิคุ้มกัน โดยยาจะมีผลต่อการทำงานของตับที่แตกต่างกันไป อาจเป็นเพียงการมีค่าเอนไซม์ตับที่สูงขึ้นหรือมีอาการที่เกิดจากการทำงานของตับบกพร่อง การศึกษาความปลอดภัยด้านยา (pharmacovigilance) ของยาที่ใช้รักษาโรค MS ขององค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาในช่วงระหว่าง ค.ศ.2004-2016 พบมีรายงานผู้ป่วยที่มีภาวะ DILI ถึง 11,765 ราย⁴⁶ ส่วนใหญ่เป็นเพศหญิงและพบในผู้ที่มีอายุตั้งแต่ 30 ปีขึ้นไปและเกือบทุกรายใช้ยาเพียงตัวเดียว⁴⁴ โดยยาที่มีรายงานบ่อยที่สุด ได้แก่ IFN-beta1a, Fingolimod และ Natalizumab ตามลำดับ โดยกลไกการเกิดภาวะ DILI ในกรณีนี้ อาจเกิดจาก (1) การเปลี่ยนแปลงการทำงานของเซลล์ตับจากการจับที่ surface receptors, (2) การขัดขวางความสามารถของตับในการซ่อมแซมตนเอง, (3) ภาวะภูมิคุ้มกันที่ต่ำลงทำให้ตับเกิดการติดเชื้อใหม่หรือการกำเริบของการติดเชื้อเดิม และ (4) การเสียสมดุลของภูมิคุ้มกันที่มาทำลายตับจนนำไปสู่การตายของเซลล์ตับ

จากการศึกษาแบบสุ่มของยา GA ในโรค MS พบมีการเพิ่มขึ้นของ ALT ร้อยละ 7 ในผู้ป่วยที่รักษาด้วยยา GA เทียบกับร้อยละ 3 ในผู้ที่ได้ยาหลอก⁴⁷ การทบทวน

วรรณของ Meunier L และ Larrey D พบว่าผู้ป่วยที่เกิดภาวะ DILI มักเกิดขึ้นในช่วง 1-3 เดือนแรกหลังเริ่มยา GA การทำงานของตับผิดปกติมักเป็นชนิด hepatocellular ซึ่งพบได้สูงถึงร้อยละ 93 โดยค่า aspartate aminotransferase (AST) อยู่ในช่วง 178-1834 IU/L, Alanine transaminase (ALT) อยู่ในช่วง 140-4410 IU/L, total bilirubin อยู่ในช่วงปกติจนถึง 14.7 mg/dL⁴⁸ อย่างไรก็ตามยังไม่มีรายงานของการเกิดภาวะตับล้มเหลวเฉียบพลันหรือตับแข็งที่สัมพันธ์กับยา GA⁴⁹ ผู้ป่วยร้อยละ 47 ตรวจพบแอนติบอดีต่อต้านตนเอง เช่น antinuclear antibody (ANA), anti-smooth muscle antibody (SMA) แต่ไม่พบว่ามีระดับ IgG สูงตามที่พบในโรค AIH หลังจากหยุดยา GA การทำงานของตับจะเริ่มกลับมาเป็นปกติภายใน 1-5 เดือน^{44,49} โดยในปัจจุบันยังไม่พบรายงานผู้ป่วยในประเทศไทยที่เกิดภาวะ DILI จากยา GA กลไกการบาดเจ็บของตับจากยา GA ยังไม่ทราบแน่ชัด แต่มีการนำเสนอ 2 กลไก^{17,18,48,50} ได้แก่

1. ยา GA ก่อให้เกิดความเสียหายต่อไมโทคอนเดรีย ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของเนื้อเยื่อตับแบบ microvesicular steatosis, hepatocyte necrosis และการตรวจทางพยาธิวิทยาอาจพบมีการเปลี่ยนแปลงระดับโครงสร้างของไมโทคอนเดรีย

2. ยา GA เหนี่ยวนำเซลล์ Th2 ทำให้เกิดการหลั่ง cytokines ต่างๆ เช่น interleukin (IL)-4, 6 และ 10 และอาจกระตุ้นการสร้างแอนติบอดีต่อต้านตนเอง ดังจะเห็นได้จากการที่ตรวจพบ ANA หรือ SMA ในผู้ป่วยบางราย และนำมาสู่การอักเสบมาทำลายเนื้อเยื่อตับ

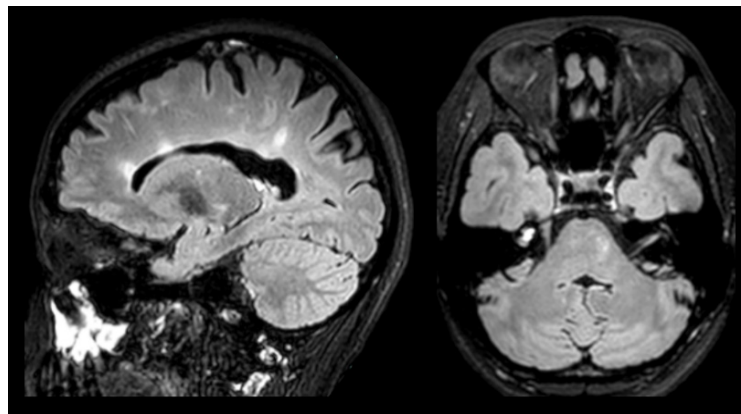
กรณีศึกษา

ผู้ป่วยหญิงไทย สถานะโสด อายุ 31 ปี มีโรคประจำตัวเดิม คือ G6PD deficiency มาพบแพทย์ครั้งแรกเมื่อเดือนกันยายน พ.ศ. 2559 ด้วยอาการเห็นภาพซ้อนแนวนอนมา 5 วัน ตรวจร่างกายพบ limited abduction ของตาขวา, มี esotropia 14 prism diopters at near point และ 18 prism diopters at distance และยังคงตรวจพบ broken pursuits ในแนวนอน การตรวจภาพเอ็มอาร์ไอพบรอยโรครูปวงรี (ovoid lesions) ที่ periventricular white matters ที่อยู่ตั้งฉาก (Dawson's finger) และที่

ก้านสมองระดับ pons (ภาพที่ 2) ซึ่งรอยโรคดังกล่าวไม่มี enhancement จากการฉีด gadolinium การตรวจทาง serology ต่อแอนติบอดีพบว่า serum AQP4-IgG และ MOG-IgG เป็นลบและพบ oligoclonal band ในน้ำไขสันหลัง

จากการที่ผู้ป่วยมาแสดงด้วย isolated brainstem syndrome ซึ่งอธิบายได้ด้วยรอยโรคปลอกประสาท

อักเสบ (demyelination) ที่สมองส่วนท้ายบริเวณพอนส์ (pons) ในขณะนั้นให้การวินิจฉัยเป็น CIS ตามเกณฑ์ McDonald ค.ศ.2010⁵¹ ซึ่งหลังจากให้การรักษาด้วย IV methylprednisolone อาการค่อยๆ ดีขึ้นจนเป็นปกติ ภายใน 2 สัปดาห์หลังการรักษา แต่ผู้ป่วยยังไม่ได้รับการรักษาเพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำ



ภาพที่ 2 ภาพ MRI สมอง (T2-FLAIR) แสดงรอยโรคที่ periventricular white matter และ pons (front cover)

ตารางที่ 3 กรณีศึกษาผู้ป่วยที่มีการบาดเจ็บของตับที่สัมพันธ์กับยา GA (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 44)

การศึกษา (ปี ค.ศ.)	เพศ	อายุ (ปี)	รูปแบบความผิดปกติของการทำงานของตับ	แอนติบอดีที่ตรวจพบ	การรักษาก่อนที่จะได้ยา GA	ระยะเวลาใช้พื้นตัว (วัน)	การรักษาเพื่อให้เกิดการฟื้นตัว
Neuman และคณะ (2007)	ช	71	Hepatocellular	ANA 1:1280	IFN	30	Budesonide, MMF
Von Kalckreuth และคณะ (2008)	ญ	42	Cholestatic	ANA SMA	IFN	N/A	Steroids, AZA
Deltenre และคณะ (2009)	ญ	52	Hepatocellular	ANA 1:320 SMA 1:80	MP	90	ไม่มี
Arruti และคณะ (2012)	ญ	46	Hepatocellular	ไม่มี	N/A	N/A	Steroids
Subramanian และคณะ(2012)	ญ	31	Hepatocellular	SMA 1:320	N/A	N/A	N/A
Makhani และคณะ(2013)	ญ	15	Hepatocellular	ไม่มี	IFN	54	ไม่มี
Onmez และคณะ (2013)	ญ	36	Hepatocellular	ไม่มี	GA, MP	36	ไม่มี
Sinagra และคณะ(2013)	ญ	29	Hepatocellular	ANA 1:160	IFN	N/A	Steroids, AZA
Antezan และคณะ (2014)	ญ	41	Hepatocellular	ANA 1:320	IFN	30	ไม่มี
Antezan และคณะ (2014)	ญ	28	Hepatocellular	ไม่มี	N/A	30	ไม่มี
La Gioia และคณะ(2014)	ญ	25	Hepatocellular	ไม่มี	N/A	56	N/A
Fernandez และคณะ(2015)	ญ	42	Hepatocellular	ANA 1:640	IFN	30	N/A
Flaire และคณะ (2015)	ญ	56	Hepatocellular	ไม่มี	MP	45	ไม่มี
Almeida และคณะ (2016)	ญ	65	Hepatocellular	ANA 1:40 SMA 1:40	MP	147	N/A
Michels F และคณะ(2020)	ญ	23	Hepatocellular	ไม่มี	N/A	N/A	Steroids

ตัวย่อ: ANA antinuclear antibody; AZA azathioprine; GA glatiramer acetate; IFN interferon; MMF mycophenolate mofetil; MP methylprednisolone; N/A ไม่มีข้อมูล; SMA smooth muscle antibody

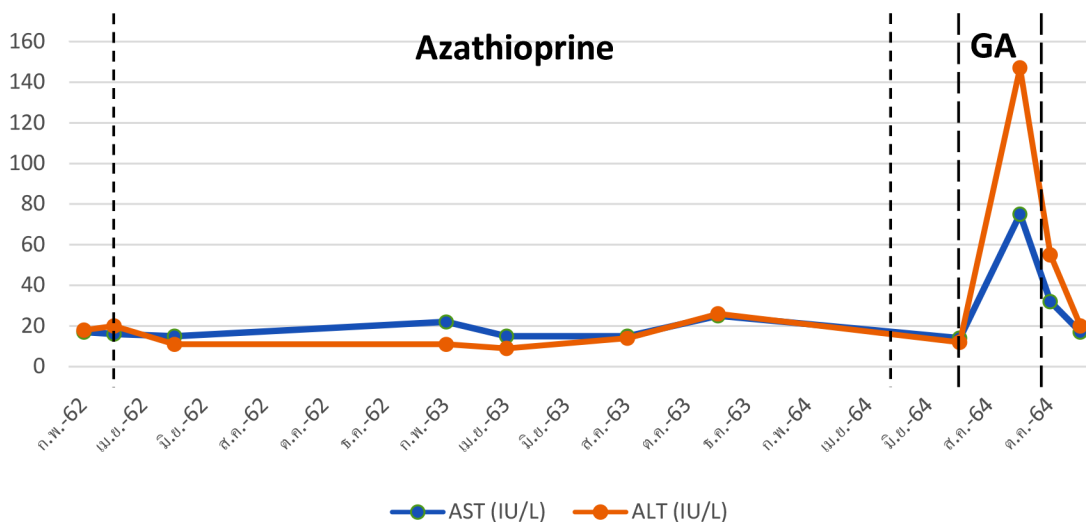
เมื่อติดตามโดยตรวจ MRI อีกครั้งในปีที่ 2 หลังเริ่มมีอาการครั้งแรก พบว่ามีรอยโรคเกิดขึ้นใหม่ที่บริเวณ left frontal และไขสันหลังระดับ C2 โดยยังไม่มีอาการผิดปกติใด ผู้ป่วยรายนี้เข้ากับเกณฑ์ dissemination in space คือ มีรอยโรคที่เกิน 1 ตำแหน่ง ได้แก่ periventricular white matter, infratentorial และไขสันหลัง และเข้ากับเกณฑ์ dissemination in time กล่าวคือพบรอยโรคใหม่เมื่อเวลาผ่านไป นอกจากนี้การตรวจพบ CSF oligoclonal band ยังสามารถมาใช้แทนเกณฑ์ dissemination in time ได้ตามเกณฑ์วินิจฉัยโรค RRMS ของ McDonald's ค.ศ.2017⁹

ผู้ป่วยรายนี้ได้รับการรักษาด้วยยา Azathioprine ตั้งแต่มีนาคม พ.ศ.2562 - พฤษภาคม พ.ศ. 2564 (เนื่องจากไม่สามารถเบิกจ่ายยา DMT ได้) และปรับขนาดขึ้นเรื่อยๆ จนถึงขนาด 2.34 มล./กก./วัน ร่วมกับให้ยา vitamin D₂ 20,000 ยูนิต/สัปดาห์ โดยผลการตรวจเลือด CBC และค่าการทำงานของตับอยู่ในช่วงค่าปกติมาตลอด

ต่อมาเมื่อสิงหาคม พ.ศ. 2564 ผู้ป่วยได้เปลี่ยนจากยา Azathioprine เป็น GA (Copaxone[®]) ขนาด 40 mg ชีดเข้าใต้ผิวหนัง 3 ครั้ง/สัปดาห์ ในวันจันทร์ พุธ และศุกร์ โดยค่าการทำงานของตับก่อนเริ่มยาอยู่ในช่วงปกติ ได้แก่ aspartate aminotransferase (AST) 14 IU/L (ค่าปกติ

0-32 IU/L) และ ALT 12 IU/L (ค่าปกติ 0-32 IU/L) แต่หลังจากใช้ยาครบ 1 เดือน พบว่าค่าการทำงานของตับมีความผิดปกติ ได้แก่ AST 75 IU/L, ALT 147 IU/L โดยไม่แสดงอาการผิดปกติ ผู้ป่วยไม่ได้รับประทานยาอื่นหรือแอลกอฮอล์ ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่น ได้แก่ HAV IgM, HAV IgG, HBsAg, anti-HCV และ ANA ให้ผลเป็นลบทั้งหมด ผู้ป่วยรายนี้ไม่ได้ตรวจ SMA เมื่อมาติดตามอาการอีกครั้งหลังจากหยุดยา GA ที่ 1 เดือน พบว่าค่า AST 32 IU/L และ ALT 55 IU/L และตรวจซ้ำที่ 2 เดือน ค่า ALT 20 IU/L จึงกลับมาปกติ (ภาพที่ 3)

สำหรับผู้ป่วยรายนี้หลังจากได้รับยาไป 1 เดือน การตรวจพบค่าการทำงานของตับที่ผิดปกติทำให้สงสัยภาวะ DILI จากยา GA โดยไม่มีอาการแสดงทางคลินิก ซึ่งมีลักษณะเช่นเดียวกับการศึกษาก่อนหน้า⁴⁴ ซึ่งเกิดในระยะเวลา 1-5 เดือนแรกหลังเริ่มใช้ยา โดยในผู้ป่วยรายนี้ยังถือว่าเป็นกรณีที่ไม่รุนแรงตามเกณฑ์ disease severity scale ของ DILIN Prospective study⁵² ถึงแม้ว่าผู้ป่วยรายนี้ไม่สามารถคำนวณค่า R ได้เนื่องจากไม่มีข้อมูลของ ALP อย่างไรก็ตามหลังจากหยุดยาภายใน 1 เดือน ค่าเอนไซม์ตับที่ลดลงจนเข้าสู่ค่าปกติโดยไม่ต้องได้รับการรักษาอย่างอื่น



ตัวอย่าง: ALT alanine aminotransferase; AST aspartate aminotransferase; GA glatiramer acetate

ภาพที่ 3 ค่าการทำงานของตับในผู้ป่วยระหว่างเดือนกุมภาพันธ์ พ.ศ. 2562 - พฤศจิกายน พ.ศ. 2564

สรุป

การใช้ยา GA สำหรับการรักษาโรค MS แม้ว่าจะเป็นยาที่ค่อนข้างปลอดภัยและอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยนั้นไม่รุนแรง แต่การบาดเจ็บของตับเนื่องจากยาก็เป็นภาวะที่อาจพบได้ กลไกของภาวะนี้อาจเกิดจากยาเกิดอันตรกิริยาต่อไมโทคอนเดรีย หรือการกระตุ้นภูมิคุ้มกันให้มาทำลายตับ ดังนั้นการเฝ้าระวังโดยติดตามอาการทางคลินิกและตรวจการทำงานของตับโดยเฉพาะช่วงเดือนแรกๆ (เช่น ภายใน 6 เดือน) หลังจากได้รับยาอาจมีความจำเป็น เพื่อป้องกันการเกิดตับอักเสบที่รุนแรงต่อไป โดยเฉพาะผู้สูงอายุ และผู้ที่มีความผิดปกติของตับมาก่อนหน้า

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณเภสัชกรหญิงพลอยลาภ เลิศวิภาภัทร หน่วยแพทย์ งานวิชาการ ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช สำหรับคำแนะนำ การเพิ่มเติมข้อมูล และการติดต่อประสานงาน

เอกสารอ้างอิง

- Rommer PS, Millo R, Han MH, et al. Immunological aspects of approved MS therapeutics. *Front Immunol* 2019;10:1564.
- Wallin M, Culpepper W, Campbell J, et al. The prevalence of MS in the United States: a population-based estimate using health claims data. *Neurology* 2019;92:e1029-e1040.
- Ward M, Goldman MD. Epidemiology and pathophysiology of multiple sclerosis. *Continuum (Minneapolis)* 2022;28:988-1005.
- Chanatittarat C, Chaikledkaew U, Prayoonwivat N, et al. Economic burden of Thai patients with inflammatory demyelinating central nervous system disorders (IDCDs). *Pharm Sci Asia* 2019;46:260-9.
- Dendrou C, Fugger L, Friese M. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol* 2015;15:545-58.
- Kutzelnigg A, Lassmann H. Pathology of multiple sclerosis and related inflammatory demyelinating diseases. *Handb Clin Neurol* 2014;122:15-58.
- Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, et al. Multiple sclerosis. *Lancet* 2018; 391(10130): 1622-36.
- Solomon AJ. Diagnosis, differential diagnosis, and misdiagnosis of multiple sclerosis. *Continuum (Minneapolis)* 2019;25:611-35.
- Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018;17:162-73.
- Vreux CC, Vukusic S. The clinical course of multiple sclerosis. *Handb Clin Neurol* 2014;122:343-69.
- Kantarci OH. Phases and phenotypes of multiple sclerosis. *Continuum (Minneapolis)* 2019;25:636-54.
- Yang JH, Rempe T, Whitmire N, et al. Therapeutic advances in multiple sclerosis. *Front Neurol* 2022;13:824926.
- Cross A, Riley C. Treatment of multiple sclerosis. *Continuum (Minneapolis)* 2022;28:1025-51.
- Mirabella M, Annovazzi P, Brownlee W, et al. Treatment challenges in multiple sclerosis - A continued role for glatiramer acetate? *Front Neurol* 2022;13:844873.
- Metz LM. Clinically isolated syndrome and early relapsing multiple sclerosis. *Continuum (Minneapolis)* 2019;25:670-88.
- Copaxone® (Glatiramer acetate injection) [package insert]. Parsippany, NJ: Teva Pharmaceutical, Inc; 2022.
- Onmez A, Eminler AT, Ergenç H, et al. Drug-induced liver injury by glatiramer acetate used for treatment of multiple sclerosis: a case report. *J Investig Med High Impact Case Rep* 2013;1:2324709613517493.
- La Gioia S, Bacis G, Sonzogni A, et al. Glatiramer acetate-induced hepatitis in a young female patient with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2014;3:732-4.
- Prod'homme T, Zamvil S. The evolving mechanisms of action of glatiramer acetate. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2019;9:a029249.
- Makar TK, Guda PR, Anshavharapu S, et al. Immunomodulatory therapy with glatiramer acetate reduces endoplasmic reticulum stress and mitochondrial dysfunction in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Sci Rep* 2023;13:5635.
- Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1995;45:1268-76.

22. Boster AL, Ford CC, Neudorfer O, Gilgun-Sherki Y. Glatiramer acetate: long-term safety and efficacy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother* 2015;15:575-86.
23. La Mantia L, Di Pietrantonj C, Rovaris M, et al. Interferon-beta versus glatiramer acetate for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 11: CD009333.
24. Johnson KP. Glatiramer acetate for treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother* 2012;12:371-84.
25. Ciplea AI, Kurzeja A, Thiel S, et al. Safety evaluations of offspring breastfed by mothers receiving glatiramer acetate for relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2023; 75: 104771.
26. Wolinsky JS, Borresen TE, Dietrich DW, et al. GLACIER: An open-label, randomized, multicenter study to assess the safety and tolerability of glatiramer acetate 40 mg three-times weekly versus 20 mg daily in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2015;4:370-6.
27. Cohen JA, Rovaris M, Goodman AD, et al. Randomized, double-blind, dose-comparison study of glatiramer acetate in relapsing-remitting MS. *Neurology* 2007;68: 939-44.
28. Cohen J, Belova A, Selmaj K, et al. Equivalence of generic glatiramer acetate in multiple sclerosis: A randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2015;72:1433-41.
29. Hadidi N, Pazuki G. Preparation, characterization, and in-vivo efficacy study of glatiramer acetate (GA)-hydrogel-microparticles as novel drug delivery system for GA in RRMS. *Sci Rep* 2022;12:22042.
30. O'Connor P, Filippi M, Arnason B, et al. 250 mcg or 500 mcg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, Randomized, multicentre study. *Lancet Neurol* 2009;8: 889-97.
31. Khan O, Rieckmann P, Boyko A, et al. Three times weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2013; 73: 705-13.
32. Khan O, Rieckmann P, Boyko A, et al. Efficacy and safety of a three-time weekly dosing regimen of glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis patients: 3-year results of the Glatiramer Acetate Low-Frequency Administration open-label extension study. *Mult Scler J* 2017;23:818-29.
33. Lebrun-Frenay C, Moulignier A, Pierrot-Deseilligny C, et al. Five-year outcome in the copaxone observatory: a nationwide cohort of patients with multiple sclerosis starting treatment with glatiramer acetate in France. *J Neurol* 2019;266:888-901.
34. Apostolos SLP, Boaventura M, Mendes NT, et al. How to choose initial treatment in multiple sclerosis patients: a case-based approach. *ArqNeuropsiquiatr* 2022; 80(5 Suppl 1):159-72.
35. Biolato M, Bianco A, Lucchini M, et al. The disease-modifying therapies of relapsing-remitting multiple sclerosis and liver injury: a narrative review. *CNS Drugs* 2021;35:861-80.
36. Garcia-Cortes M, Ortega-Alonso A, Lucena MI, Andrade RJ. Drug-induced liver injury: a safety review. *Expert Opin Drug Saf* 2018;17:795-804.
37. Leise MD, Poterucha JJ, Talwalkar JA. Drug-induced liver injury. *Mayo Clin Proc* 2014;89:95-106.
38. Devarbhavi H. An update on drug-induced liver injury. *J Clin Exp Hepatol* 2012;2:247-59.
39. Andrade RJ, Aithal GP, Bjornsson ES, et al. EASL clinical practice guidelines: drug-induced liver injury. *J Hepatol* 2019;70:1222-61.
40. Hoofnagle JH, Bjornsson ES. Drug-induced liver injury - types and phenotypes. *N Engl J Med* 2019;381:264-73.
41. LiverTox: clinical and research information on drug-induced liver injury. Bethesda, MD: National Institutes of Health (<https://www.LiverTox.nih.gov>).
42. Weiler S, Merz M, Kullak-Ublick GA. Drug-induced liver injury: The dawn of biomarkers? *F1000 Prime Rep* 2015; 7:34.
43. Brennan PN, Cartledge P, Manship T, Dillon JF. Guideline review: EASL clinical practice guidelines: drug-induced liver injury (DILI). *Frontline Gastroenterol* 2021;13:332-6.
44. Meunier L, Larrey D. Hepatotoxicity of drugs used in multiple sclerosis, diagnostic challenge, and the role of HLA genotype susceptibility. *Int J Mol Sci* 2023; 24: 852.
45. Francis P, Navarro VJ. Drug induced hepatotoxicity. [Updated 2022 Nov 11]. *StatPearls Publishing* 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557535/>
46. Antonazzo IC, Poluzzi E, Forcesi E, et al. Liver injury with drugs used for multiple sclerosis: A contemporary analysis of the FDA adverse event reporting system. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl* 2019;25:1633-40.

47. Ziemssen T, Ashtamker N, Rubinchick S, et al. Long-term safety and tolerability of glatiramer acetate in the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis. *Expert Opin Drug Saf* 2017;16:247-55.
48. Almeida J, Sola-Valls N, Pose E, et al. Liver injury and glatiramer acetate, an uncommon association: case report and literature review. *Ther Adv Neurol Disord* 2017;10:367-72.
49. Biolato M, Bianco A, Lucchini M, et al. The disease-modifying therapies of relapsing-remitting multiple sclerosis and liver injury: a narrative review. *CNS Drugs* 2021;35:861-80.
50. Sinagra E, Raimondo D, Cottone S, et al. Does Glatiramer acetate provoke hepatitis in multiple sclerosis? *Mult Scler Relat Disord* 2014;3:266-8.
51. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2010;69:292-302.
52. Fontana RJ, Seeff LB, Andrade RJ, et al. Standardization of nomenclature and causality assessment in drug-induced liver injury: Summary of a clinical research workshop. *Hepatology* 2010;52:730-42.



พิมพ์ที่ : ทจก.โรงพิมพ์คลังงานภาวศึกษา 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