www.thaistrokesociety.org

ISSN 2697-4266 (print)
ISSN 2673-0227 (online)

Journal of Thai Stroke Society

วารสารสมาคมโรคหลอดเลือดสมองไทย

Volume 19 Number 2 May - August, 2020

Highlights

5 Alberta stroke program early CT score (ASPECTS) for prediction functional in daily life activity of middle cerebral artery ischemic stroke patient within 3 months in Bhumibol Adulyadej Hospital

22 The incidence and associated risk factors of early poststroke seizures and poststroke epilepsy

31 Antiplatelet therapy in ischemic stroke and transient ischemic attack

45 Cortical blindness as a presentation of mitochondrial disease: A case report

วารสารสมาคมโรคหลอดเลือดสมองไทย
Journal of Thai Stroke Society

ISSN 2697-4266 (print)
ISSN 2673-0227 (online)

วารสารสมาคมโรคหลอดเลือดสมองไทยเป็นวารสารตีพิมพ์เผยแพร่ของสมาคมโรคหลอดเลือดสมองไทย ผ่านการรับรองคุณภาพของศูนย์ดัชนีการอ้างอิงวารสารไทย (ศูนย์ TCI) ได้รับคัดเลือกเข้าสู่ฐานข้อมูลของ TCI และได้ถูกจัดคุณภาพให้เป็น วารสารกลุ่มที่ 2

วัตถุประสงค์ เพื่อเป็นสื่อกลางระหว่างสมาชิก เผยแพร่ข่าวสารกิจกรรมของสมาคมโรคหลอดเลือดสมองไทย และเพิ่มพูนความรู้ทางวิชาการแก่สมาชิก และแพทย์พยาบาลทั่วไป

ที่อยู่ สมาคมโรคหลอดเลือดสมองไทย ชั้น 7 อาคารเฉลิมพระบารมี 50 ปี
ซอยศูนย์วิจัย ถนนเพชรบุรี แขวงบางกะปิ เขตห้วยขวาง จังหวัดกรุงเทพมหานคร
Email: thaistroke@gmail.com

บรรณาธิการ พญ.นภาศรี ชัยสินอนันต์กุล
สังกัดโรงพยาบาลพญาไท 1

บรรณาธิการร่วม นพ.สงคราม โชติกอนุชิต
สังกัดคณะแพทยศาสตร์ ศิริราชพยาบาล
พ.ท.นพ.ศักดิ์สิทธิ์ ศักดิ์สูง
โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

รองบรรณาธิการ รศ.พญ.อรอุมา ชุติเนตร
สังกัดคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

กองบรรณาธิการ นพ.เจษฎา เขียนดวงจันทร์
สังกัดคณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล
นพ.ธนบูรณ์ วรกิจชำรงชัย
สังกัดสถาบันประสาทวิทยา
ศ.ดร.ดิษยา รัตนากร
คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล
รศ.นพ.สมบัติ มุ่งทวีพงษา
มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

กำหนดออก ปีละ 3 ฉบับ มกราคม-เมษายน, พฤษภาคม-สิงหาคม, กันยายน-ธันวาคม

พิมพ์ที่ บริษัท จรัลสนิทวงศ์การพิมพ์ จำกัด
219 แขวงบางแคเหนือ เขตบางแค กรุงเทพฯ 10160
โทร. 0-2809-2281-3 แฟกซ์. 0-2809-2284
E-mail: info@fast-books.com
www.fast-books.com

สาส์นจากนายกสมาคมโรคหลอดเลือดสมองไทย

ก่อนอื่นในนามของตัวแทนของกรรมการสมาคมโรคหลอดเลือดสมองไทยและคณะกรรมการฝึกอบรมและสอบของสมาคมโรคหลอดเลือดสมองไทย ขอแสดงความยินดีแก่ประสาทแพทย์ทั้ง 3 ท่าน ได้แก่

1. นพ.ภัทราวุฒิ เรืองวานิช
2. นพ.จิรายุทธ ชูสุทธิ์
3. นพ.ธีรภาพ กิจจาวิจิตร

ที่ผ่านการสอบอนุสาขาประสาทวิทยาโรคหลอดเลือดสมองและการตรวจหลอดเลือดสมองด้วยคลื่นความถี่สูงด้วยคะแนนดีทุกคน และเนื่องจากสถานการณ์แพร่ระบาดของไวรัสรูปแบบการสอบจึงได้ปรับเปลี่ยนไป

วารสารของสมาคมมีกำหนดออกตรงเวลา ปีละ 3 ฉบับ ในเดือน เม.ย. ส.ค. และ ธ.ค. และได้รับการประเมินเข้าฐานข้อมูลของศูนย์ดัชนีอ้างอิงวารสารไทย (Thai Journal Citation Index) ในระดับ 2 ซึ่งสามารถใช้บทความที่ได้รับการตีพิมพ์สำหรับประเมินผลงานทางวิชาการ เช่น ตำแหน่งทางวิชาการ



พ.อ. นพ.เจษฎา อุดมมงคล
นายกสมาคมโรคหลอดเลือดสมองไทย

บทบรรณาธิการ

สวัสดีท่านผู้อ่านทุกท่านและสมาชิกสมาคมโรคหลอดเลือดสมองไทย ในช่วงการระบาดของโรคติดเชื้อ COVID 19 ได้มีผู้ติดเชื้อทั่วโลกหลายสิบล้านคน และมีผู้เสียชีวิตจากโรคนี้หลายแสนคน จึงขอแสดงความเสียใจกับญาติผู้เสียชีวิตมา ณ ที่นี้ และขอให้พวกเราทุกท่านร่วมใจกันใส่หน้ากากอนามัยทุกครั้งที่ออกนอกบ้าน เพื่อเป็นการลดการแพร่เชื้อ และป้องกันการติดเชื้อไวรัส COVID 19 นี้ ขออาราธนาพระศรีรัตนตรัยและสิ่งศักดิ์สิทธิ์ทั้งหลายให้พวกเราทุกท่านปลอดภัย มีสุขภาพพลานามัยที่แข็งแรงค่ะ

ในเดือนที่ผ่านมา เป็นช่วงการสอบเพื่อประกาศนียบัตรประสาทวิทยาอนุสาขาโรคหลอดเลือดสมองและการตรวจหลอดเลือดสมองด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง ปีการศึกษา 2563 จึงขอแสดงความยินดีกับแพทย์ทั้งสามท่านจากจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยและคณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี และขอต้อนรับสู่การเป็นสมาชิกสมาคมโรคหลอดเลือดสมองไทยค่ะ

ทางวารสาร Journal of Thai Stroke Society โดยสมาคมโรคหลอดเลือดสมองไทยได้มีการแต่งตั้งบรรณาธิการและคณะกองบรรณาธิการในการจัดทำวารสารและตำราสมาคม ชุดใหม่ ในนามของบรรณาธิการจึงขออนุญาตแนะนำทีมงานใหม่กับท่านผู้อ่านทุกท่าน ดังรายนามต่อไปนี้

พญ. นภาศรี	ชัยสินอนันต์กุล	บรรณาธิการ
นพ. สงคราม	โชติกอนุชิต	บรรณาธิการร่วม
พ.ท.นพ. ศักดิ์สิทธิ์	ศักดิ์สูง	บรรณาธิการร่วม
รศ.พญ. อรอุมา	ชุติเนตร	รองบรรณาธิการ
นพ. เจษฎา	เขียนดวงจันทร์	กองบรรณาธิการ
นพ. ธนบูรณ์	วรกิจธำรงค์ชัย	กองบรรณาธิการ
ศ.พญ. ดิษยา	รัตนากร	กองบรรณาธิการ
รศ. นพ. สมบัติ	มุ่งทวีวงษา	กองบรรณาธิการ
นายทศพร	นิธินันทน์	เลขานุการ

ทางทีมบรรณาธิการชุดนี้มีความตั้งใจและยินดีที่จะพัฒนางานด้านวิชาการในเรื่องโรคหลอดเลือดสมองกับบุคลากรทางการแพทย์และประชาชน ถ้าเกิดความผิดพลาดประการใด ขออภัยมา ณ ที่นี้ด้วยค่ะ

พญ. นภาศรี ชัยสินอนันต์กุล
บรรณาธิการ

สารบัญ

หน้า

สาส์นจากนายกสมาคมโรคหลอดเลือดสมองไทย 2

บทบรรณาธิการ 3

นิพนธ์ต้นฉบับ (Original article)

Alberta stroke program early CT score (ASPECTS) for prediction functional in daily life activity of middle cerebral artery ischemic stroke patient within 3 months in Bhumibol Adulyadej Hospital 5

นพ.วัชรินทร์ วงษ์โสภา

The incidence and associated risk factors of early poststroke seizures and poststroke epilepsy 22

พญ.กฤติกา ศิริชานันท์, พญ.ภัทราภรณ์ เวียงหก

บทความปริทัศน์ (Review article)

Antiplatelet therapy in ischemic stroke and transient ischemic attack 31

พญ.สุพพตา เมธารักษ์ชีพ, นพ.ธนบูรณ์ วรกิจธำรงค์ชัย

รายงานผู้ป่วยที่น่าสนใจ (Case report)

Cortical blindness as a presentation of mitochondrial disease: A case report 45

พญ.อันทิพา โชคสุวัฒนสกุล, พญ.อรอุมา ชุติเนตร, พญ.นิจศรี ชาญณรงค์

เล่าเรื่อง Stroke News 52

ประชาสัมพันธ์ 55

คำแนะนำสำหรับผู้นิพนธ์ 58

Alberta stroke program early CT score (ASPECTS) for prediction functional in daily life activity of middle cerebral artery ischemic stroke patient within 3 months in Bhumibol Adulyadej Hospital

Watcharin Wongsopa, MD*

**Medical residency, Internal Medicine Department of Internal Medicine, Bhumibol Adulyadej Hospital, Royal Thai Air Force Bangkok 10220 Thailand*

Abstract

Background: Stroke is a global health problem and the major cause of death and disability, including Thailand. Early non contrast computed tomography of the brain and Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) was used to assessment severity of middle cerebral artery stroke.

Method: All middle cerebral artery stroke who were patients admitted at stroke unit in Bhumibol Adulyadej hospital during September 2016 – August 2017 were retrospectively reviewed. The ASPECTs were assessment at the first admission. Modified Rankin Scale (mRS) was collected at 3 months after admission. ASPCETs and Modified Rankin Scale of all patient were analyzed.

Result: 109 middle cerebral artery stroke patients were included. Sixty-five patients were male and forty-four patients were female. Average age of onset was 68.1 years-old and the averaged ASPECTs was 2.94±1.964. ASPECTs and Modified Rankin Scale was significant significantly negative correlation (sig = .001)

Conclusion: ASPECTs can predict disability in 3 months after middle cerebral artery stroke event at Bhumibol Adulyadej Hospital RTAF.

Keywords: ASPECTs, Modified Rankin Scale (mRS), middle cerebral artery stroke, stroke unit (J Thai Stroke Soc. 2020;19(2):5-21)

Corresponding author: ***Watcharin Wongsopa, MD*** *(Email: skill_sol@hotmail.com)*

Received 19 October 2019 Revised 26 March 2020 Accepted 21 April 2020

การใช้ Alberta stroke program early CT score (ASPECTS) ในการพยากรณ์ความสามารถในการใช้ชีวิตของผู้ป่วยภายในระยะเวลา 3 เดือน หลังเกิดภาวะโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดของ middle cerebral artery ในโรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช กรมแพทย์ทหารอากาศ

นพ.วัชรินทร์ วงษ์โสภา*

**แพทย์ประจำบ้านสาขาอายุรศาสตร์, กองอายุรกรรม โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช กรมแพทย์ทหารอากาศ กรุงเทพมหานคร 10220 ประเทศไทย*

บทคัดย่อ

บทนำ โรคหลอดเลือดสมองเป็นสาเหตุการตายอันดับสองของประชากรที่อายุมากกว่า 60 ปี และทำให้เกิดการสูญเสียสุขภาวะเป็นอันดับสามในผู้ชาย และอันดับสองในผู้หญิง และเนื่องจากในอนาคตประชากรไทยจะเข้าสู่สังคมผู้สูงอายุ จึงทำให้แนวโน้มที่ผู้ป่วยจะเป็นโรคหลอดเลือดสมองมีมากขึ้นเรื่อยๆ การศึกษานี้จึงเป็นการศึกษาเครื่องมือ Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTs) ที่ช่วยพยากรณ์ความรุนแรงของโรคหลอดเลือดสมอง และความสามารถในการช่วยเหลือตัวเองของผู้ป่วยในอนาคต โดยใช้ Modified Rankin Scale ที่สามเดือน

วิธีการวิจัย การวิจัยนี้เป็นการวิจัยเชิงพรรณนา ณ จุดเวลาใดเวลาหนึ่งแบบตัดขวาง โดยทำการเก็บข้อมูล และประเมิน ASPECTs แรกรับในผู้ป่วยที่เป็นโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันของ middle cerebral artery และได้พักรักษาตัวที่หอผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช ตั้งแต่ 1 กันยายน 2559 ถึง 31 สิงหาคม 2560 และสอบถามข้อมูลผู้ป่วยเพื่อประเมินความสามารถในการช่วยเหลือตัวเองด้วย Modified Rankin Scale แล้วนำข้อมูลที่ได้มาใช้สถิติพรรณนาด้วยค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน และใช้สถิติเพื่อวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ทางคลินิกระหว่าง ASPECTs และ Modified Rankin Scale

ผลการศึกษา จากการศึกษาพบว่า มีผู้ป่วยที่เป็นโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดของ middle cerebral artery ทั้งหมด 109 คน เป็นเพศชาย 65 คน เพศหญิง 44 คน มีอายุเฉลี่ย 68.01 ปี ASPECTs เฉลี่ยที่ 6.99±1.984 modified Rankin scale เฉลี่ยที่ 2.94±1.964 และพบว่า ASPECTs และ Modified Rankin Scale มีความสัมพันธ์ในทิศทางตรงกันข้ามกันอย่างมีนัยสำคัญ (sig = 0.001)

สรุป การใช้ Alberta stroke program early CT score (ASPECTS) สามารถพยากรณ์ความสามารถในการใช้ชีวิตของผู้ป่วยในระยะเวลา 3 เดือนหลังเกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดของ middle cerebral artery ในโรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช ได้อย่างมีนัยสำคัญ

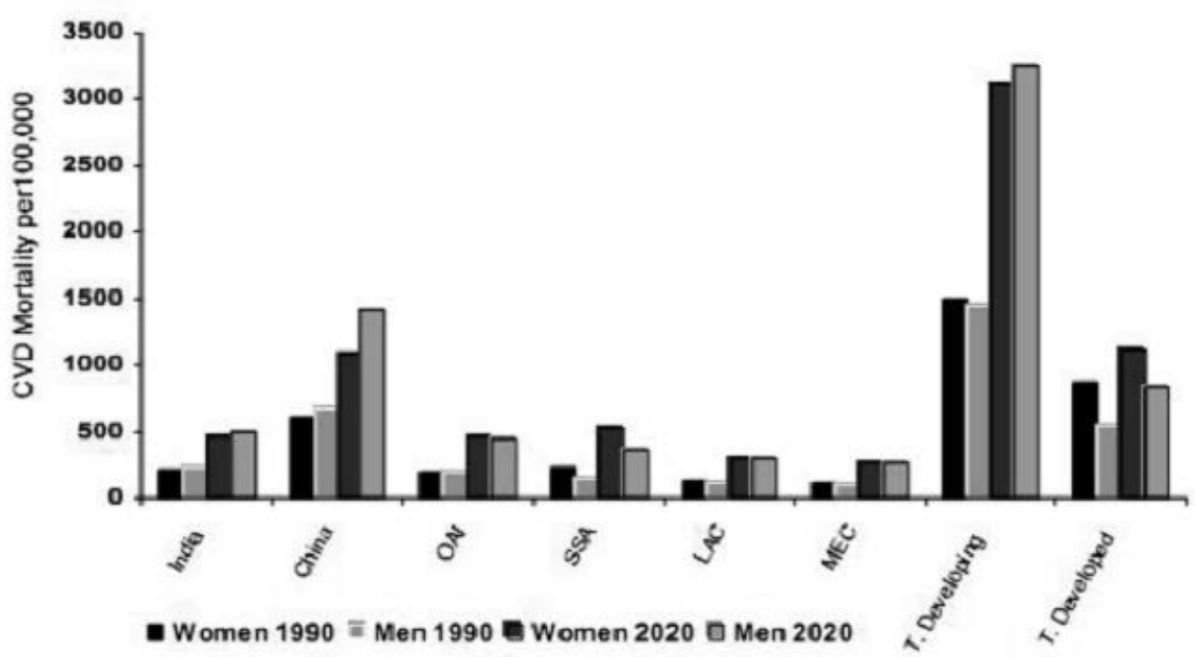
คำสำคัญ: ASPECTs, Modified Rankin Scale (mRS), โรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดของ middle cerebral artery, หอผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือด (J Thai Stroke Soc. 2020;19(2):5-21)

ความเป็นมาของปัญหาและการทบทวนวรรณกรรม

โรคหลอดเลือดสมอง (Cerebrovascular disease, stroke) หรือโรคกล้ามเนื้ออ่อนแรงจากความผิดปกติของหลอดเลือดสมอง (เส้นเลือดตีบหรือแตก) เป็นโรคทางระบบประสาทที่พบบ่อย และเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญของโลกและประเทศไทย องค์การอัมพาตโลก (World Stroke Organization) รายงานสาเหตุการตายของคนทั่วโลกว่าเกิดจากโรคหลอดเลือดสมองเป็นอันดับ 2 ของประชากรที่อายุมากกว่า 60 ปี และเป็นสาเหตุการตายอันดับ 5 ของประชากรอายุช่วงอายุ 15-59 ปี และในแต่ละปีมีคนที่เสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดสมองประมาณ 6 ล้านคนจากประชากรทั่วโลก ซึ่งมากกว่าคนทั่วโลกที่เสียชีวิตด้วยโรคติดเชื้อ ได้แก่ โรคเอดส์ วัณโรค และโรคมาลาเรียรวมกัน องค์การอัมพาตโลกได้คาดการณ์ไว้ว่า ในปี พ.ศ.2558 คนทั่วโลกจะเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดสมองมากถึง 6.5 ล้านคน

จำนวนผู้ป่วย พิการ และเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดสมอง มีแนวโน้มเพิ่มมากขึ้น เนื่องจากประชากรทั้งโลกเข้าสู่ภาวะผู้สูงอายุมากขึ้น ผู้ป่วยโรคไม่ติดต่อเรื้อรังได้แก่ เบาหวาน ความดันโลหิตสูง และไขมันในเลือดสูงเพิ่มมากขึ้น และส่วนใหญ่จะอยู่ในประเทศกำลังพัฒนา ทำให้การเข้าถึงการบริการทางสุขภาพได้ไม่ดีเท่าที่ควร ทั้งนี้องค์การอัมพาตโลกได้ประมาณการไว้ว่าผู้ป่วยที่เสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดสมองจะเพิ่มเป็น 2 เท่า เมื่อเปรียบเทียบระหว่างปี พ.ศ. 2535 และ 2563

รูปที่ 1. *อัตราตาย/100,000 ประชากร จากโรคหลอดเลือดสมอง (160-169) เปรียบเทียบระหว่างประเทศในภูมิภาค พ.ศ. 2535 และ 2563*



หมายเหตุ:
EME: Established Market Economics
FSE: Formerly Socialist Economics
OAI: Other Asian & Pacific countries
SSA: Sub-Saharan Africa
LAC: Latin American/Caribbean
MEC: Middle East Crescent

สำหรับการสูญเสียปีสุขภาวะ (DALYs) ในปี 2552 พบภาระโรคหลอดเลือดสมองเป็นอันดับ 3 ในเพศชาย และเป็นอันดับ 2 ในเพศหญิง ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1. *จำนวนปีการสูญเสียปีสุขภาวะของประชากรไทย ปี 2552*

Rank	Male	DALY	%	%	DALY	Female
	Disease	('000)			('000)	Disease
1.	Alcohol/Dependence/ Harmful use	506	8.7	8.6	380	Diabetes
2.	Traffic accidents	501	8.6	8.0	350	Stroke
3.	Stroke	369	6.4	5.4	236	Depression
4.	HIV/AIDS	282	4.9	4.0	178	Ischemic heart disease
5.	Liver cancer	262	4.5	3.6	160	HIV/AIDS
6.	Ischemic heart disease	250	4.3	3.5	154	ต้อกระจก
7.	Diabetes	218	3.8	3.1	138	โรคข้อเสื่อม
8.	COPD	206	3.5	2.9	129	Traffic accidents
9.	Cirrhosis	176	3.0	2.7	117	Anemia
10.	โรคมะเร็งหลอดลมและปอด	133	2.3	2.6	114	โรคมะเร็งตับ
	All causes	5,808	100	100	4,399	All causes

นอกจากนี้ ค่าใช้จ่ายโรคหลอดเลือดสมอง (direct cost) พบต้นทุนทางตรงสำหรับการรับบริการในกรณีเป็นผู้ป่วยใน 1,489.78 บาทต่อวันนอน และสำหรับการรับบริการผู้ป่วยนอก เท่ากับ 1,010.22 บาทต่อครั้ง และค่าเสียโอกาส (indirect cost) เนื่องจากการขาดงานและความพิการ 101,681.20 บาท และสูญเสียเนื่องจากการเสียชีวิต 15,766.66 บาท รวมต้นทุนเฉลี่ยจากการเจ็บป่วยจากโรคหลอดเลือดสมอง 162,664.97 บาทต่อปี

ชนิดของโรคหลอดเลือดสมอง

โรคหลอดเลือดสมองสามารถจำแนกได้เป็น 2 กลุ่ม คือ โรคที่เกิดจากหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันและโรคที่เกิดจากหลอดเลือดสมองแตก

1. โรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตัน อาการเมื่อมีการอุดตันของหลอดเลือดในสมอง จะทำให้สมองส่วนที่เคยได้รับเลือดมาเลี้ยงขาดเลือด ส่งผลให้สมองส่วนนั้นไม่สามารถทำงานได้ตามปรกติอาการทางสมองขึ้นอยู่กับขนาดและตำแหน่งของสมองที่ขาดเลือด สาเหตุของหลอดเลือดตีบตันเกิดได้จาก

1.1 มีความผิดปกติของหลอดเลือดหรือหลอดเลือดแข็งที่เรียกว่า Atherosclerosis เกิดจากมีไขมันและหินปูนมาสะสมที่ผนังด้านในของหลอดเลือดทำให้รูทางเดินของหลอดเลือดแคบลงเรื่อยๆ จนมีการอุดตันในที่สุด โรคของหลอดเลือดนี้อาจเกิดกับหลอดเลือดในสมองเองหรือหลอดเลือดใหญ่บริเวณคอที่ส่งเลือดมาเลี้ยงสมอง การเกิดหลอดเลือดแข็งนี้พบได้มาก

ในผู้สูงอายุ ผู้ที่มีโรคต่างๆ ที่มีปัจจัยเสี่ยงได้แก่ ความดันโลหิตสูง โรคเบาหวาน ภาวะไขมันในเลือดสูง ผู้ที่สูบบุหรี่ หรือดื่มสุราจัด

1.2 มีลิ่มเลือดหลุดจากที่อื่นมาอุดตันหลอดเลือดสมอง โดยเฉพาะในผู้ที่มีโรคหัวใจบางชนิด ได้แก่ โรคลิ้นหัวใจพิการ โรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด และหัวใจเต้นผิดจังหวะบางชนิด โรคหัวใจเหล่านี้มักจะทำให้มีลิ่มเลือด คือเลือดที่จับตัวกันเป็นก้อนเล็กๆ ในบางครั้งลิ่มเลือดเหล่านี้จะหลุดไปยังหลอดเลือดสมองทำให้เกิดการอุดตันได้

2. โรคหลอดเลือดสมองแตก สาเหตุส่วนใหญ่เกิดจากภาวะความดันโลหิตสูงที่เป็นมานาน ส่วนน้อยอาจเกิดจากหลอดเลือดสมองผิดปกติ โรคหลอดเลือดสมองแตก แบ่งเป็น

2.1 หลอดเลือดสมองแตกในเนื้อสมอง (Intracerebral hemorrhage) จะทำให้ผู้ป่วยมีอาการผิดปกติทางระบบประสาทขึ้นมาทันที เนื่องจากเลือดที่ออกจะไปกดเบียดเนื้อสมองทำให้สมองทำงานผิดปกติ นอกจากนี้ยังเกิดความดันในโพรงกะโหลกศีรษะเพิ่มขึ้น ผู้ป่วยมักจะมีอาการปวดศีรษะ คลื่นไส้อาเจียน ถ้าเลือดที่ออกมีจำนวนมากหรือเลือดออกในก้านสมอง ผู้ป่วยอาจหมดสติหรือเสียชีวิตได้อย่างรวดเร็ว

2.2 หลอดเลือดแตกในชั้นเยื่อหุ้มสมอง (subarachnoid hemorrhage) สาเหตุมักเกิดจากการโป่งพองของหลอดเลือดสมอง (aneurysm) บริเวณฐานกะโหลกศีรษะ เมื่อมีเลือดออกในทันทีทันใดผู้ป่วยจะมีอาการปวดศีรษะรุนแรงมากอย่างที่ไม่เคยเป็นมาก่อน ในบางรายอาจหมดสติหรือเสียชีวิตได้ตั้งแต่ระยะแรก จำเป็นที่จะต้องได้รับการรักษาอย่างรีบด่วน

ปัจจัยเสี่ยงโรคหลอดเลือดสมอง

ปัจจัยเสี่ยงโรคหลอดเลือดสมอง 2 กลุ่ม คือ

1. ปัจจัยเสี่ยงที่ไม่สามารถเปลี่ยนแปลงได้ (Non-modifiable risk factors)

2.ปัจจัยเสี่ยงที่สามารถเปลี่ยนแปลงได้ (Modifiable risk factors) ปัจจัยเสี่ยงที่ไม่สามารถเปลี่ยนแปลงได้

1. อายุ เป็นปัจจัยสำคัญของการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง พบว่าในผู้ที่มีอายุมากกว่า 65 ปี มีอัตราเสี่ยงสูงขึ้นต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง การศึกษาของ Rochester, Minnesota พบว่าอุบัติการณ์การเกิดโรคหลอดเลือดสมองเพิ่มขึ้นประมาณ 10% ต่ออายุที่เพิ่มขึ้น 1 ปี นอกจากนี้การศึกษาในชาวเอเชียในไต้หวัน พบว่า อุบัติการณ์ของโรคหลอดเลือดสมองเพิ่มจากจำนวน 100 คนต่อแสนประชากรที่อายุ 38 ปี เป็นจำนวน 1,000 คนต่อแสนประชากรเมื่ออายุ 63 ปี

2. เพศ โรคหลอดเลือดสมองพบในเพศชายมากกว่าเพศหญิง การศึกษาที่ Minnesota พบเพศชายมีอุบัติการณ์สูงกว่าเพศหญิงร้อยละ 70 การศึกษาในประเทศอื่นๆ เช่น สวีเดน อิตาลี และไต้หวัน พบอุบัติการณ์ใกล้เคียงกัน

3. เชื้อชาติ การศึกษาในประเทศตะวันตก พบคนผิวดำมีอัตราการเกิดโรคหลอดเลือดสมองมากกว่าคนผิวขาว และมีอัตราการเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดสมองสูงกว่า

4. พันธุกรรม ผู้ที่มีประวัติครอบครัวเป็นโรคหลอดเลือดสมอง จะมีความเสี่ยงในการเกิดโรคมากกว่าประชากรทั่วไป การศึกษาที่ Southern California ประเทศสหรัฐอเมริกา พบผู้ที่มีพี่น้องเป็นโรคหลอดเลือดสมองจะมีอัตราการเสียชีวิตสูงกว่าคนปกติ

ปัจจัยเสี่ยงที่สามารถเปลี่ยนแปลงได้

1. ภาวะความดันโลหิตสูง เป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญเป็นอันดับ 2 รองจากอายุ ในการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง จากการศึกษาของ Framingham พบว่าปัจจัยเสี่ยงสัมพัทธ์ (Relative risk) ของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองเมื่อปรับค่าตามอายุ ในผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูงกว่า 160/95 มม.ปรอท มีค่าเท่ากับ 3.1 และ 2.9 ในผู้ชายและผู้หญิงตามลำดับ นอกจากนี้ ในการศึกษาเดียวกันพบว่า เมื่อความดันโลหิต systolic เพิ่มขึ้น 10 มม.ปรอท จะมี relative risk ของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองเท่ากับ 1.9 และ 1.7 ในเพศชายและเพศหญิงตามลำดับ

2. โรคหัวใจ เป็นสาเหตุสำคัญที่ส่งผลโดยตรงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง โดยเฉพาะโรคที่สามารถทำให้มีการหลุดของลิ่มเลือดจากหัวใจไปอุดตันหลอดเลือดสมอง ได้แก ภาวะหัวใจเต้นพลิ้ว (Atrial fibrillation), โรคลิ้นหัวใจ, โรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด, หัวใจล้มเหลว (Congestive heart failure), โรคกล้ามเนื้อหัวใจ รวมไปถึงโรคที่อาจทำให้มีลิ่มเลือด เช่น Patent foramen ovale และ Mitral valve prolapse

3. โรคเบาหวาน เป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง การศึกษาของFramingham study, Copenhagen City Heart Study และการศึกษาชาวญี่ปุ่นที่อาศัยอยู่ในเกาะฮาวาย พบ Relative risk การเกิดโรคหลอดเลือดสมองในผู้ป่วยเบาหวานมีค่าประมาณ 1.5–3.0

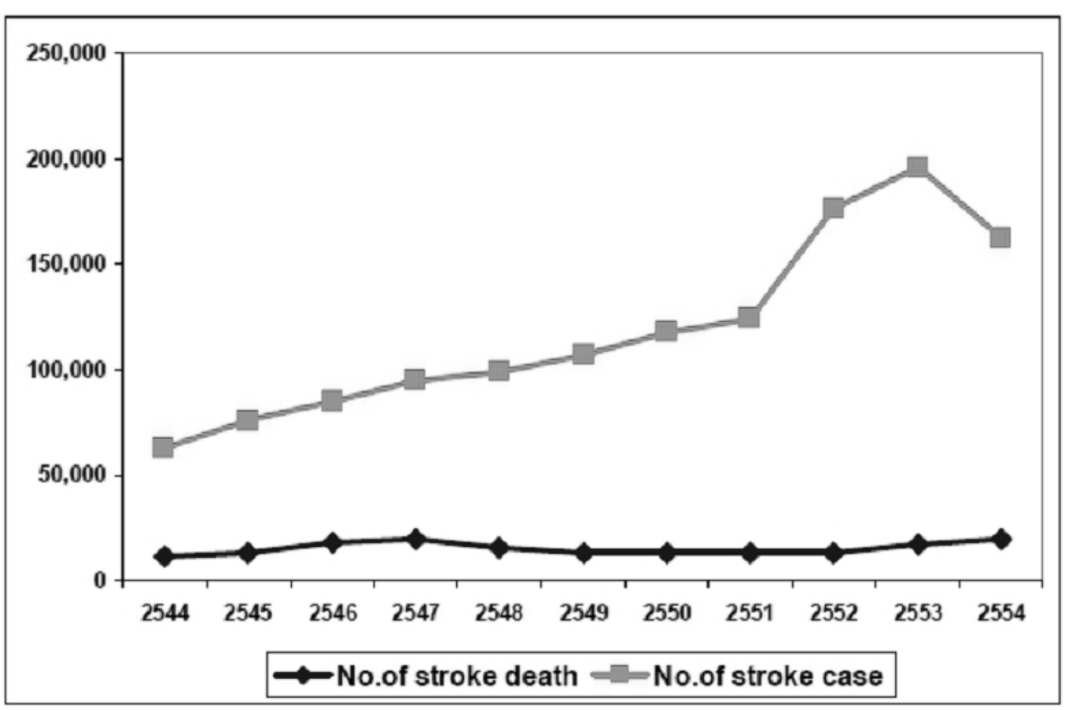
4. การสูบบุหรี่ เป็นปัจจัยเสี่ยงที่เป็นสาเหตุโดยตรงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมองหลายการศึกษาพบ Relative risk ของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองในผู้ที่สูบบุหรี่เท่ากับ 1.5 และผู้ที่สูบบุหรี่มากกว่า 40 มวนต่อวัน มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมองสูงถึง 2 เท่าของผู้สูบบุหรี่น้อยกว่า 10 มวนต่อวัน

5. การดื่มสุรา ผลของแอลกอฮอล์ต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมองขึ้นกับปริมาณของแอลกอฮอล์ที่ดื่ม พบว่า ผู้ที่ดื่มปานกลางจนถึงดื่มหนัก มีอัตราเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมองสูงกว่าคนปกติ ในขณะที่ผู้ที่ดื่มปริมาณน้อยอาจช่วยลดการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง แต่ไม่แนะนำให้คนที่ไม่เคยดื่มมาดื่ม

สถานการณ์การป่วยและการตายจากโรคหลอดเลือดสมอง

สถิติกระทรวงสาธารณสุข พ.ศ.2544–2554 พบการเพิ่มขึ้นของจำนวนการตายจากโรคหลอดเลือดสมองในประเทศไทย 2.1 เท่า (9,233 คน ในปี 2544 เป็น 19,283 คน ในปี 2554) และพบการเพิ่มขึ้นของจำนวนการป่วยจากโรคหลอดเลือดสมองในประเทศไทย 2.0 เท่า (62,757 คนในปี 2544 เป็น 30,793 คน ในปี 2553) และลดลง 0.9 เท่า ในปี 2544 ดังภาพที่ 2

รูปที่ 2. *จำนวนการตายและการป่วยจากโรคหลอดเลือดสมอง (160–169) ระหว่างปี 2544–2554*



จำนวน	2544	2545	2546	2547	2548	2549	2550	2551	2552	2553	2554
ตาย	11,260	13,422	18,323	19,263	15,711	12,927	12,993	13,133	13,353	17,540	19,283
ป่วย	62,757	75,931	84,807	94,567	98,895	107,246	117,571	124,532	176,202	196,159	162,467

การรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตัน

การรักษาระยะเฉียบพลันในระยะ 48 ชั่วโมงหลังมีอาการ

1. ยาต้านเกล็ดเลือด (antiplatelet) ให้ aspirin 160-325 มิลลิกรัมต่อวัน ภายใน 48 ชั่วโมง ยกเว้นในกรณีที่แพ้ยา aspirin หรือ non lacunar infarct with midline shift

2. ยาต้านการแข็งตัวของเลือด (anti-coagulant) ใช้ในกลุ่มที่เป็น cardio embolic stroke

3. Neuroprotective agents ปัจจุบันไม่มียาตัวใดที่มีหลักฐานว่ามีประโยชน์ชัดเจน

4. รับผู้ป่วยไว้ใน stroke unit

การป้องกันการเกิดซ้ำของโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตัน

1. ในกรณีที่หลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันมิได้มีสาเหตุมาจากหัวใจ พิจารณาให้ aspirin 60-325 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นลำดับแรก ในกรณีผู้ป่วยแพ้ยา aspirin ไม่สามารถทนผลข้างเคียงของ aspirin หรือมีอาการเกิดเป็นซ้ำของโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันในขณะที่ได้รับ aspirin (โดยควบคุมปัจจัยเสี่ยงอย่างดี) ให้พิจารณาให้ ticlopidine 250 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง หรือ clopidogrel 75 มิลลิกรัม หรือ aspirin 25 มิลลิกรัม ร่วมกับ dipyridamole ชนิด extended release 200 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง หรือ cilostazol 200 มิลลิกรัมต่อวัน

2. ในกรณีที่หลอดเลือดอุดตันมีสาเหตุมาจากลิ่มเลือดหัวใจอุดตัน แต่ผู้ป่วยไม่สามารถรับประทานยาต้านการแข็งตัวของเลือดได้ ให้พิจารณาให้ยาต้านเกล็ดเลือดตามในข้อ 1. ยาต้านการแข็งตัวของเลือด ในกรณีที่หลอดเลือดอุดตันมีสาเหตุมาจากลิ่มเลือดหัวใจ พิจารณาให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดในระยะยาว โดยให้ warfarin และควบคุมให้มี International Normalized Ratio (INR) = 2.0 - 3.0 ในผู้ป่วยที่มีภาวะดังต่อไปนี้

- persistent or paroxysmal AF
- Acute MI and LV thrombus
- cardiomyopathy
- Rheumatic mitral valve disease
- Bioprosthetic heart valve

และควบคุมให้มี International Normalized Ratio (INR) = 2.5 - 3.5 ในกรณีที่ผู้ป่วยหลอดเลือดสมองอุดตันที่มี mechanical prosthetic heart valve

การผ่าตัดหลอดเลือดคาโรติด (carotid endarterectomy)

ในกรณีที่หลอดเลือดคาโรติดตีบ 70-99% และผู้ป่วยมีความพิการหลงเหลืออยู่ไม่มาก พบว่าการผ่าตัดหลอดเลือดคาโรติด (carotid endarterectomy) มีประโยชน์

การใส่สายสวนขยายหลอดเลือดคาโรติด (carotid angioplasty)

การใส่สายสวนขยายหลอดเลือดคาโรติด (carotid angioplasty) อาจพิจารณาในกรณีที่ผู้ป่วยมีความเสี่ยงสูง มีข้อห้ามในการผ่าตัดหลอดเลือดคาโรติดหรือตำแหน่งที่ตีบไม่สามารถผ่าตัดได้

การควบคุมปัจจัยอื่น ๆ

1. ความดันโลหิตสูง ควบคุมความดันโลหิตให้น้อยกว่า 140/90mmHg และน้อยกว่า 130/90mmHg ในผู้ป่วยเบาหวาน

2. เบาหวาน ควบคุมให้ระดับน้ำตาลในเลือดระยะยาว HbA1C น้อยกว่า 7.0%

3. ไขมันในเลือดสูง ควบคุมให้ระดับไขมัน LDL น้อยกว่า 100mg/dl และน้อยกว่า 70mg/dl ในผู้ป่วยเบาหวาน ระดับไขมัน triglyceride น้อยกว่า 150 mg/dl และให้มีระดับไขมัน HDL มากกว่าหรือเท่ากับ 40mg/dl ในผู้ชาย และมากกว่าหรือเท่ากับ 50 mg/dl ในผู้หญิง

4. การสูบบุหรี่ แนะนำให้เลิกสูบบุหรี่

5. การออกกำลังกาย แนะนำให้ออกกำลังกายระดับปานกลาง ประมาณ 30-45 นาทีต่อวัน อย่างน้อย 5 วันต่อสัปดาห์

6. การดื่มสุรา ควรหยุดหรือหลีกเลี่ยงการดื่มสุราหรือเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์

7. ความอ้วน ลดน้ำหนักให้มีดัชนีมวลกายต่ำกว่า 23kg/m2 หรือมีรอบเอวน้อยกว่าหรือเท่ากับ 36 นิ้ว (90 ซม.) ในผู้ชาย และ 32 นิ้ว (80 ซม.) ในผู้หญิง

8. ปัจจัยอื่นๆ ที่มีผลต่อหลอดเลือดสมอง ให้รักษาตามสาเหตุ เช่น หลอดเลือดอักเสบ ภาวะการแข็งตัวของหลอดเลือดผิดปกติ เป็นต้น

การประเมินผู้ป่วยด้วย Alberta stroke program early CT score (ASPECTS)

Alberta stroke program early CT score (ASPECTS) พัฒนามาจากการตรวจด้วยภาพถ่ายรังสีคอมพิวเตอร์มาตรฐานโดยไม่ฉีดสารทึบรังสีของสมอง เพื่อประเมินความรุนแรงของภาวะสมองขาดเลือดเฉียบพลันของระบบการไหลเวียนเลือดของสมองส่วนหน้า โดยการให้คะแนน จะดูตามแขนงของเส้นเลือด middle cerebral artery ซึ่งมีอยู่ 10 แขนง (คะแนนเต็ม 10 คะแนน) ซึ่งประเมินจากภาพ axial CT brain ระดับ thalamus และ basal ganglion และอีกภาพที่อยู่ระดับเหนือต่อระดับ thalamus และ basal ganglion การให้คะแนนจะนับจากบริเวณของเนื้อสมองที่ยังบ่งบอกได้ว่าเป็นเนื้อสมองส่วนใด เป็นดังภาพในภาคผนวกที่ 1

จากการศึกษา การประเมินผลเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ที่ไม่ฉีดสารทึบรังสีก่อนได้รับการรักษาโดยใช้ Alberta Stroke Program Early CT Score กับการพยากรณ์ความสามารถในการทำงานของร่างกายผู้ป่วย โรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดเฉียบพลัน ภายหลังการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำในโรงพยาบาลชุมแพ จังหวัดขอนแก่น พบว่า ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดเฉียบพลันที่ได้รับการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำภายใน 4.5 ชั่วโมง ตั้งแต่เริ่มมีอาการ จำนวน 47 ราย เมื่อประเมินความสามารถในการทำงานของร่างกายก่อนจำหน่ายผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาล โดย NIHSS และ BI พบว่ากลุ่ม Better ASPECTS ดีกว่ากลุ่ม Worse ASPECTS อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติซึ่งมีค่า p เท่ากับ 0.014 และ 0.048 ตามลำดับ สรุปได้ว่าการประเมินผลเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองที่ไม่ฉีดสารทึบรังสีก่อนได้รับการรักษาโดยใช้ Alberta Stroke Program Early CT Score สามารถพยากรณ์ความสามารถในการทำงานของร่างกายก่อนจำหน่ายผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาลในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดเฉียบพลันภายหลังการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำได้ โดยมีการพยากรณ์โรคที่ดีกว่าในผู้ป่วย ASPECTS มากกว่า 7

การติดตามผลการรักษาผู้ป่วยสมองขาดเลือดด้วย Modified rankin scale

Modified rankin scale ใช้เพื่อประเมินความสามารถในการช่วยเหลือตัวเองในชีวิตประจำวันของผู้ป่วย โดยจะมีคะแนนตั้งแต่ 0–6 คะแนน แบ่งเป็นดังนี้

0 คะแนน ผู้ป่วยสามารถช่วยเหลือตัวเองได้ปกติ

1 คะแนน ไม่มีภาวะทุพลภาพที่ชัดเจน สามารถช่วยเหลือตัวเองในชีวิตประจำวันได้ทั้งหมด

2 คะแนน ไม่มีภาวะทุพลภาพ ไม่สามารถทำกิจกรรมที่เคยทำได้ทั้งหมด แต่ไม่ต้องการคนช่วยเหลือ

3 คะแนน มีภาวะทุพลภาพ ต้องให้มีผู้ช่วยเหลือในการทำกิจกรรมบางอย่าง แต่สามารถเดินเองได้โดยไม่ต้องมีคนช่วยเหลือ

4 คะแนน มีภาวะทุพลภาพ ต้องให้มีผู้ช่วยพยุงเดิน และช่วยทำกิจวัตรประจำวันของผู้ป่วย

5 คะแนน มีภาวะทุพลภาพ นอนติดเตียง กลั้นปัสสาวะอุจจาระไม่ได้

6 คะแนน เสียชีวิต

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. ศึกษาความสัมพันธ์ของ ASPECT score กับ modified rankin scale ที่ระยะสามเดือนหลังจากที่มีอาการสมองขาดเลือดในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น middle cerebral artery infarction และได้รับการรักษาที่หอผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช กรมแพทย์ทหารอากาศ

2. ศึกษาความแตกต่างของ modified rankin scale ที่ระยะสามเดือนหลังจากที่มีอาการสมองขาดเลือดในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น

middle cerebral artery infarction ที่ได้รับ rtPA และไม่ได้รับ rtPA และรับการรักษาที่หอผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช กรมแพทย์ทหารอากาศ

ประโยชน์ที่จะได้รับ

1. สามารถพยากรณ์การดำเนินของโรคในผู้ป่วยที่เป็น middle cerebral artery infarction ที่ระยะสามเดือนหลังจากได้รับการวินิจฉัยได้

2. สามารถเปรียบเทียบผลการรักษาด้วย rtPA ในผู้ป่วย middle cerebral artery infarction ที่ระยะสามเดือนหลังจากได้รับการวินิจฉัยได้

วิธีการดำเนินโครงการ

รูปแบบการวิจัย

Cross-sectional study

ประชากรกลุ่มตัวอย่างและเกณฑ์การคัดเลือก

– ประชากรเป้าหมาย

ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น middle cerebral artery infarction และรับการรักษาที่หอผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช กรมแพทย์ทหารอากาศ

– กลุ่มตัวอย่าง

ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น middle cerebral artery infarction และรับการรักษาที่หอผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช กรมแพทย์ทหารอากาศ ตั้งแต่ 1 ก.ย. 2559 – 31 ส.ค. 2560

– เกณฑ์คัดเลือก

เกณฑ์เข้ารับการศึกษา

1. ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น middle cerebral artery infarction

2. รับการรักษาที่ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช กรมแพทย์ทหารอากาศ

เกณฑ์ไม่รับเข้าศึกษา

1.ผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวเป็นสมองขาดเลือดหรือมีเลือดออกในสมอง

2. ผู้ป่วยที่ไม่สามารถช่วยเหลือตัวเองได้ก่อนมีอาการสมองขาดเลือด

3. ไม่มีทำภาพถ่ายรังสีสมองด้วยคอมพิวเตอร์ในวันที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคสมองขาดเลือดชนิด middle cerebral artery infarction

4. ผู้ที่เสียชีวิตขณะนอนรักษาตัวในโรงพยาบาล

– การเก็บข้อมูล

การศึกษาจะทำการรีวิวเวชระเบียนของผู้ป่วยเพื่อเก็บข้อมูล และโทรสอบถามข้อมูลของผู้ป่วยที่สามเดือนหลังจากที่มีอาการสมองขาดเลือดของผู้ป่วยที่เป็น middle cerebral artery infarction ทั้งหมดที่รักษาในหอผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช กรมแพทย์ทหารอากาศ แล้วนำมาศึกษาปัจจัย 2 กลุ่มคือ กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย rtPA และกลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษาด้วย rtPA ในช่วง 1 ก.ย. 2559 – 31 ส.ค. 2560 ซึ่งข้อมูลดังกล่าวมีดังต่อไปนี้

1. ข้อมูลพื้นฐาน เพศ, โรคประจำตัวต่างๆ เช่น เบาหวาน ความดันโลหิตสูง ไขมันในเลือดสูง, โรคสมองขาดเลือด, โรคหัวใจเต้นผิดจังหวะ, ประวัติการสูบบุหรี่, การดื่มแอลกอฮอล์, ความสามารถในการช่วยเหลือตัวเองก่อนที่จะมีอาการสมองขาดเลือด

2. เก็บข้อมูล ASPECT score จากการดู CT brain non contrast เมื่อแรกรับ

3. ได้รับการรักษาด้วย rtPA หรือไม่

4. Modified Rankin Scale ที่ระยะสามเดือนหลังจากที่มีอาการสมองขาดเลือด

– ขนาดกลุ่มประชากรตัวอย่างและการคำนวณทางสถิติ

$$n = \frac{Np(1-p)z^2_{1-\frac{\alpha}{2}}}{d^2(N-1)+p(1-p)z^2_{1-\frac{\alpha}{2}}}$$

α = ความคาดเคลื่อนของการเลือกตัวอย่าง = 0.05

N = ขนาดของประชากร = 517

n = ขนาดของกลุ่มตัวอย่าง

p (proportion) = 0.282

แทนค่า n = 195

– วิธีดำเนินการวิจัย

3. เก็บข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น middle cerebral artery infarction และรับการรักษาที่หอผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช กรมแพทย์ทหารอากาศ ตั้งแต่ 1 ก.ย. 2559 – 31 ส.ค. 2560

4. นำข้อมูลที่ได้มาแบ่งเป็น 2กลุ่มคือ กลุ่มที่ได้ rtPA และกลุ่มที่ไม่ได้ rtPA

5. ดูภาพ CT brain non contrast แรกรับเพื่อประเมิน ASPECT score

6. สอบถามข้อมูลของผู้ป่วยจากผู้ดูแลหลักที่สามเดือน หลังจากที่มีอาการสมองขาดเลือดเพื่อประเมิน Modified Rankin Scale

7. นำข้อมูลมาวิเคราะห์ถึงความสัมพันธ์ของ ASPECT score และ Modified Rankin Scale

ผลการศึกษา

ข้อมูลพื้นฐานของประชากร

จากการเก็บข้อมูลของผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นสมองขาดเลือดชนิด meddle cerebral artery ในช่วง 1 กันยายน พ.ศ.2559 ถึง 31 สิงหาคม พ.ศ. 2560 ได้ประชากรทั้งหมด 109 คน พบว่า มีผู้ป่วยเพศชาย 65 คน คิดเป็นร้อยละ 59.6 มีผู้ป่วยเพศหญิง 44 คน คิดเป็นร้อยละ 40.4 อายุเฉลี่ยอยู่ที่ 67.84 ปี สูบบุหรี่ 22 คน คิดเป็นร้อยละ 20.2 ดื่มสุรา 20 คน คิดเป็นร้อยละ 18.3 มีโรคประจำตัวเป็นเบาหวาน39คนคิดเป็นร้อยละ35.8เป็นความดันโลหิตสูง 70 คน คิดเป็นร้อยละ 64.2 ไขมันในเลือดสูง 30 คน คิดเป็นร้อยละ 27.5 หัวใจเต้นผิดจังหวะ 17 คน คิดเป็นร้อยละ 15.6 เป็นโรคสมองขาดเลือดอยู่เดิม 24 คน คิดเป็นร้อยละ 22 ได้รับการรักษาด้วย rtPA 19 คน คิดเป็นร้อยละ 17.4 ASPECT score แรกรับ และ Modified Rankin Scale ที่ 3 เดือนหลังจากเกิดภาวะสมองขาดเลือดเป็นดังตาราง

ตารางที่ 2. *แสดงจำนวนคนที่ได้รับการประเมิน ASPECT score เมื่อแรกรับที่หอผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง*

ASPECT score	จำนวน (คน)
0	0
1	0
2	2
3	5
4	4
5	16
6	12
7	22
8	23
9	13
10	12

ตารางที่ 3. *แสดงจำนวนคนที่ได้ modified rankin scale ที่ 3 เดือนหลังจากเกิดภาวะสมองขาดเลือดชนิด middle cerebral artery infarction*

Modified Rankin Scale ที่ 3 เดือน	**จำนวน (คน)**
0	15
1	21
2	11
3	11
4	19
5	24
6	8

ตารางที่ 4. *ตารางแสดงค่าเฉลี่ยของกลุ่มประชากรในการศึกษานี้*

	Mean	Std. Deviation	N
ASPECTs	3.00	1.991	109
mRS	2.90	1.962	109
age	67.84	14.272	109
AF	0.16	0.364	109
ASA300	0.59	0.495	109
dead	0.06	0.229	109

การรับการรักษาต่อเนื่องของกลุ่มประชากรในงานวิจัยนี้ จะพบว่า ได้รับ ASA (300) 64 คน คิดเป็นร้อยละ 58.7 ได้รับ ASA (81) 10 คน คิดเป็นร้อยละ 9.2 ได้รับ clopidogrel (75) 14 คน คิดเป็นร้อยละ 12.8 และได้รับ warfarin 11 คน คิดเป็นร้อยละ 10.1

ความสัมพันธ์ของ ASPECT score และตัวแปรอื่น ๆ

ในการหาความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรระหว่าง ASPECT score และตัวแปรอื่น เนื่องจากข้อมูลที่ได้อยู่ในรูปของข้อมูลในมาตราอันตรภาค จึงใช้ Pearson Correlation ในการหาความสัมพันธ์ดังตารางที่ 5

ตารางที่ 4. *ตารางแสดงค่าเฉลี่ยของกลุ่มประชากรในการศึกษานี้*

		ASPECTs	mod rankin	AF	ASA300	dead
Pearson Correlation	ASPECTs	1.000	−0.366	−0.293	0.392	−0.325
	mRS	−0.366	1.000	0.247	−0.180	0.255
	AF	−0.293	0.247	1.000	−0.461	0.451
	ASA300	0.392	−0.180	−0.461	1.000	−0.288
	dead	−0.325	0.255	0.451	−0.288	1.000
Sig. (1-tailed)	ASPECTs		0.000	0.001	0.000	0.000
	mRS	0.000		0.005	0.030	0.004
	AF	0.001	0.005		0.000	0.000
	ASA300	0.000	0.030	0.000		0.001
	dead	0.000	0.004	0.000	0.001	
N	ASPECTs	109	109	109	109	109
	mRS	109	109	109	109	109
	AF	109	109	109	109	109
	ASA300	109	109	109	109	109
	dead	109	109	109	109	109

จากตารางจะพบว่า ASPECTs มีความสัมพันธ์ไปในทิศทางตรงกันข้ามกับ Modified Rankin Scale ที่ 3 เดือน ในระดับต่ำ และมีนัยสำคัญทางสถิติ ASPECTs มีความสัมพันธ์ไปในทิศทางตรงกันข้ามกับโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด atrial fibrilation ในระดับต่ำมาก และมีนัยสำคัญทางสถิติ ASPECTs มีความสัมพันธ์ไปในทิศทางตรงกันข้ามกับการเสียชีวิตในระดับต่ำ และมีนัยสำคัญทางสถิติ ASPECTs มีความสัมพันธ์ไปในทิศทางเดียวกันกับการได้รับการรักษาต่อเนื่องด้วย aspirin 300 mg ในระดับต่ำ และมีนัยสำคัญทางสถิติ โรคหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด atrial fibrilation มีความสัมพันธ์ไปในทิศทางตรงกันข้ามกับ Modified Rankin Scale ที่ 3 เดือน ในระดับต่ำมาก และมีนัยสำคัญทางสถิติ

การวิเคราะห์การถดถอยเพื่อประเมินความสัมพันธ์ของตัวแปรอิสระคือ การเสียชีวิต อายุ การได้รับการรักษาต่อเนื่องด้วย ASA (300) ผลการประเมิน modified rankin scale ที่ 3 เดือน และการที่ผู้ป่วยมีโรคประจำตัวเป็นหัวใจเต้นผิดจังหวะ กับ ASPECTs ดังที่แสดงในตารางที่ 6

ตารางที่ 6. *Variables Entered/Removed*[a]

Model	Variables Entered	Variables Removed	Method
1	dead, mRS, ASA300, AF[b]		Enter

ตารางที่ 7. *Model Summary*

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	0.520[a]	0.270	0.242	1.727

ตารางที่ 8. *ANOVA*[a]

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	114.830	4	28.708	9.626	0.000[b]
	Residual	310.161	104	2.982		
	Total	424.991	108			

ตารางที่ 8. *ANOVA*[a]

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	7.201	0.408		17.635	0.000
	mRS	−0.270	0.089	−0.267	−3.046	0.003
	AF	−0.105	0.558	−0.019	−0.188	0.851
	ASA300	1.155	0.381	0.288	3.028	0.003
	dead	−1.429	0.827	−0.165	−1.728	0.087

a. Dependent Variable: ASPECTs

จากตารางที่ 7 และตารางที่ 8 พบว่า การเสียชีวิต อายุ การได้รับการรักษาต่อเนื่องด้วย ASA (300) ผลการประเมิน modified rankin scale ที่ 3 เดือน และการที่ผู้ป่วยมีโรคประจำตัวเป็นหัวใจเต้นผิดจังหวะ สามารถอธิบายความผันแปรของ ASPECTs ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (sig<0.5) และสามารถอธิบายความผันแปรของ ASPECTs ได้ร้อยละ 27.0 เมื่อดูตัวแปรแยกกันจะพบว่า การได้รับการรักษาต่อเนื่องด้วย ASA(300) และ ผลการประเมิน modified rankin scale ที่ 3 เดือน มีความสัมพันธ์กับ ASPECTs อย่างมีนัยสำคัญที่ sig = .003 และ sig = .003 ตามลำดับ ดังที่แสดงไว้ในตารางที่ 9

อภิปรายผลการศึกษา

จากการศึกษาข้อมูลของผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นสมองขาดเลือดชนิด meddle cerebral artery ในช่วง 1 กันยายน พ.ศ.2559 ถึง 31 สิงหาคม พ.ศ. 2560 ได้ประชากรทั้งหมด 109 คน พบว่า มีผู้ป่วยเพศชาย 64 คน คิดเป็นร้อยละ 59.6 มีผู้ป่วยเพศหญิง 45 คน คิดเป็นร้อยละ 40.4 อายุเฉลี่ยอยู่ที่ 68.01 ปี ซึ่งในกลุ่มประชากรที่เข้างานวิจัยนี้มีปัจจัยเสี่ยงที่จะทำให้เกิดโรคสมองขาดเลือดคือ สูบบุหรี่ 22 คน ดื่มสุรา 20 คน มีโรคประจำตัวเป็นเบาหวาน 39 คน เป็นความดันโลหิตสูง 70 คน ไขมันในเลือดสูง 30 คน หัวใจเต้นผิดจังหวะ 17 คน เป็นโรคสมองขาดเลือดอยู่เดิม 23 คน โดยที่ผู้ป่วยหนึ่งคนอาจมีปัจจัยเสี่ยงมากกว่าหนึ่งอย่าง เมื่อนำปัจจัยเสี่ยงมาหาความสัมพันธ์กับ ASPECTs พบว่า หัวใจเต้นผิดจังหวะมีความสัมพันธ์กับคะแนนของ ASPECTs ที่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ

สำหรับการรักษาผู้ป่วยในโรงพยาบาล มีผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วย rtPA 19 คน คิดเป็นร้อยละ 17.4 ซึ่งไม่สามารถนำมาแบ่งเป็นสองกลุ่มที่เท่ากัน เพื่อศึกษาดูความสัมพันธ์กับ ASPECTs และ Modified Rankin Scale เทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษาด้วย rtPA ได้

เมื่อหาความสัมพันธ์ของ ASPECTs กับ modified rankin scale พบว่ามีความสัมพันธ์ไปในทิศทางตรงกันข้ามอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เพราะ ASPECTs บ่งบอกถึงความรุนแรงของโรคสมองขาดเลือดชนิด middle cerebral artery โดยที่คะแนนยิ่งน้อย ความรุนแรงของโรคจะมากด้วย และจะทำให้ผู้ป่วยช่วยเหลือตัวเองได้ลดลงซึ่งเป็นไปตามคะแนนของ Modified Rankin Scale ที่มากขึ้น เช่นเดียวกับงานวิจัยอ้างอิงเรื่อง การประเมินผลเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ที่ไม่ฉีดสารทึบรังสีก่อนได้รับการรักษาโดยใช้ Alberta Stroke Program Early CT score กับการพยากรณ์ความสามารถในการทำงานของร่างกายผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดเฉียบพลันภายหลังการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำในโรงพยาบาลชุมแพ จังหวัดขอนแก่น แต่งานศึกษานี้ไม่ได้แบ่งกลุ่ม better ASPECTs (ASPECTs เท่ากับ 8–10) และ worse ASPECTs (ASPECTs เท่ากับ 0–7) เหมือนงานวิจัยอ้างอิง ในขณะเดียวกัน ASPECTs ที่ลดลงมีความสัมพันธ์กับการเสียชีวิตอย่างมีนัยสำคัญเช่นกัน

สรุปผลการวิจัย

การใช้ Alberta stroke program early CT score (ASPECTS) สามารถพยากรณ์ความสามารถในการใช้ชีวิตของผู้ป่วยในระยะเวลา 3 เดือนหลังเกิดภาวะสมองขาดเลือดของ middle cerebral artery ในโรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช ได้อย่างมีนัยสำคัญ และปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้ ASPECTs ลดลงอย่างมีนัยสำคัญคือ หัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด atrial fibrillation

ข้อจำกัดในการศึกษา

1. ข้อมูลที่เก็บในช่วงเวลา 1 กันยายน พ.ศ. 2559 ถึง 31 สิงหาคม พ.ศ. 2560 ในผู้ป่วยที่เป็นสมองขาดเลือดชนิด middle cerebral artery infarction โดยที่ไม่มีเส้นเลือดสมองอื่นตีบร่วม และไม่เคยเป็นโรคสมองขาดเลือดมาก่อนจะทำให้ได้ข้อมูลปริมาณน้อยมากเมื่อเทียบกับจำนวนประชากรที่คำนวณได้ (N = 195) จึงได้เก็บข้อมูลผู้ป่วยทั้งหมดที่เป็นสมองขาดเลือดชนิด middle cerebral artery infarction โดนนำผู้ป่วยที่เคยเป็นโรคสมองขาดเลือดมาก่อน และเป็นโรคสมองขาดเลือดจากเส้นเลือดสมองเส้นอื่นที่มีร่วมกับ middle cerebral artery infarction มาร่วมในงานวิจัยด้วย

2. การประเมินความสามารถในการช่วยเหลือตัวเองของผู้ป่วยด้วย modified rankin scale ยังมีความละเอียดไม่มากพอ เพราะยังไม่ครอบคลุมในแง่ความสามารถในการคิด และอารมณ์ของผู้ป่วย

3. ในการศึกษานี้มีผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย rtPA 19 คน ซึ่งไม่สามารถนำข้อมูลทั้งหมดทั้งมาแบ่งเป็นสองกลุ่มเท่าๆ กันได้ จึงไม่สามารถเปรียบเทียบ ASPECTs และ modified rankin scale ในกลุ่มที่ได้รับ rtPA และกลุ่มที่ไม่ได้รับ rtPA ได้

4. การวิจัยนี้ไม่ได้แบ่งกลุ่มตามการวิจัยอ้างอิง คือ กลุ่ม better ASPECTs (ASPECTs 8-10) และ worse ASPECTs (ASPECTs 0-7) จึงไม่ได้จัดกลุ่มเพื่อดูความสัมพันธ์กับ modified rankin scale

องค์ความรู้ใหม่

การประเมินผู้ป่วยก่อนได้รับการรักษา นอกจาก National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) ที่ช่วยในการประเมินความรุนแรงจากอาการ และช่วยในการรักษาแล้ว ในกรณีที่ผู้ป่วยเป็นโรคหลอดเลือดสมองชนิด middle cerebral artery การใช้ Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTs) จะช่วยประเมินความรุนแรงของโรค และช่วยพยากรณ์ผลการรักษาผู้ป่วยสมองขาดเลือด ซึ่งจากการศึกษานี้จะพบว่า มีความสัมพันธ์ที่ผกผันกับ Modified Rankin Scale ซึ่งเป็นการประเมินความสามารถในการช่วยเหลือตัวเองในชีวิตประจำวันของผู้ป่วย ที่ระยะเวลา 3 เดือนอย่างมีนัยสำคัญ แต่การดูแลผู้ป่วยนั้นต้องดูแลต่อเนื่องมากกว่า 3 เดือน จึงควรมีการประเมินความสามารถในการช่วยเหลือตัวเองในชีวิตประจำวันของผู้ป่วยเป็นระยะ

ส่วนวิธีการรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองนั้นมีการพัฒนามากขึ้น เช่น การทำ Endovascular Thrombectomy ซึ่งเป็นทางเลือกในการรักษาผู้ป่วยสมองขาดเลือดในระยะเวลา 4.5-6 ชั่วโมงในผู้ป่วยที่สงสัย anterior circulation อุดตัน และ 4.5-12 ชั่วโมงในผู้ป่วยที่สงสัย basilar thrombosis หลังจากที่มีอาการ ทำให้ผลการรักษามีแนวโน้มที่ดีขึ้นในผู้ป่วยสมองขาดเลือดในอนาคต ดังนั้นในอนาคตคงต้องเพิ่มการรักษาใหม่เป็นปัจจัยในการศึกษาเกี่ยวกับผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองครั้งต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. คณะทำงานศึกษาภาระโรค สำนักพัฒนาระบบสุขภาพระหว่างประเทศ. ปีสุขภาวะที่สูญเสียไป: 20 โรคร้ายที่ทำลายช่วงชีวิตของคนไทย ปี 2552. กรุงเทพฯ: สำนักพิมพ์, บริษัทเดอะกราฟฟิโก ซิสเต็ม จำกัด.
2. สถาบันประสาทวิทยา กระทรวงสาธารณสุข. รายงานการศึกษาเพื่อพัฒนาระบบทางการแพทย์ระดับตติยภูมิและสูงกว่าด้านโรคหลอดเลือดสมอง: สำนักงานกิจการโรงพิมพ์ องค์การสงเคราะห์ทหารผ่านศึก, 2552.
3. Murray CJ, Lopez AD Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. Lancet 1997 May 24;349(9064):1498-504
4. Piravej K, Wiwatkul W. Risk factors for stroke in Thai patients. J Med Assoc Thai 2003; 86(Suppl2): s291-8.
5. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM, for the ASPECTS Study Group. The validity and reliability of a novel quantitative CT score in predicting outcome in hyperacute stroke prior to thrombolytic therapy. Lancet 2000;355:1670–1674
6. Berman SA, Hayman LA, Hinck VC. Correlation of CT cerebral vascular territories with function: middle cerebral artery. AJNR Am J Neuroradiol 1984;5:161–166
7. Russell EJ. Diagnosis of hyperacute ischemic infarct with CT: key to improved clinical outcome after intravenous thrombolysis (editorial)? Radiology 1997;205:315–338

8. Rankin J. “Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60.” Scott Med J 1957;2:200–15
9. Bonita R, Beaglehole R. “Modification of Rankin Scale: Recovery of motor function after stroke.“Stroke 1988 Dec;19(12):1497–1500
10. Van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. “Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients.” Stroke 1988;19(5):604–7
11. สุภัชชา จันทร์ปรีดา,วรินทร พุทธรักษ์,วรานนท์ มั่นคง. การประเมินผลเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ ที่ไม่ฉีดสารทึบรังสีก่อนได้รับการรักษาโดยใช้ Alberta Stroke Program Early CT Score กับการพยากรณ์ ความสามารถในการทำงานของร่างกายผู้ป่วย โรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดเฉียบพลัน ภายหลังการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดทาง หลอดเลือดดำในโรงพยาบาลชุมแพ จังหวัดขอนแก่น. North-Eastern Thai Journal of Neuroscience Vol. 10 No.4
12. ดิษยา รัตนากร, ชาญพงศ์ ตังคณะกุล, สามารถ นิธินันทน์, นิจศรี ชาญณรงค์, สุวรรณเวลา, สุชาติ หาญไชยพิบูลย์กุล, ยงชัย นิลนนท์. Current Practical Guide to Stroke Management. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพมหานคร: สมาคมโรคหลอดเลือดสมองไทย; 2554.
13. Zanzmera P, Srivastava P, Garg A, Bhatia R, Singh M, Tripathi M, et al. Prediction of stroke outcome in relation to Alberta Stroke Program Early CT Score(ASPECTS) at admission in acute ischemic stroke: A prospective study from tertiary care hospital in north India. Neurology Asia 2012;17:101–7.
14. Phuttharak W, Sawanyawisuth K, Sangpetngam B, Tiamkao S. CT interpretation by ASPECTS in hyperacute ischemic stroke predicting functional outcome. Jpn J Radiol 2013;31:701–5.
15. ศิโรตม์ จันทร์รักษา, สมศักดิ์ เทียมเก่า, กรรณิการ์ คงบุญเกียรติ. Stroke management in accidental and emergency department in Srinagarind hospital. วารสารสมาคมประสาทวิทยาศาสตร์ ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ 2555;4:30–41.
16. Alias M, Staff I, McCullough LD. Early experience with community implementation of thrombolysis three to 4.5 hours after acute ischemic stroke. Conn Med 2011;75:531–6.
17. Scott JN, Buchan AM, Sevick RJ. Correlation of neurological dysfunction with CT fi ndings in early acute stroke. Can J Neurol Sci 1999;26:182–9.
18. แนวทางการดูแลรักษาโรคหลอดเลือดสมองตีบระยะเฉียบพลัน พศ. 2544 โดยสถาบันประสาทวิทยา กระทรวงสาธารณสุข สมาคมประสาทวิทยาและสมาคมโรคหลอดเลือดสมองไทย
19. Wolf PA. Cigarettes, alcohol and stroke , N Eng J Med 1986;315:1087–1089.
20. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation investigators. Preliminary report of Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. N Eng J Med 1990;322:863–8.
21. Horner RD, Matchar DB, Divine GW, Feussner JR. Racial variations in ischemic stroke related physical and functional impairments. Stroke 1991;22:1497–1501.
22. Risk factor profile in 340 strokes admitted at Prasat Neurological institute.วารสาร กรมการแพทย์ 2534;16(6)311–22
23. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. N Engl J Med. 1995 Dec 14;333(24):1581–7.
24. พรภัทร ธรรมสโรช. Multimodal computed tomography of the brain. J Thai Stroke soc 2014;13:13–5.

ภาคผนวก 1

แบบสอบถามเพื่อเก็บข้อมูลวิจัย

ลำดับที่..... เพศ..... อายุ.....ปี น้ำหนัก.....กก. สูง.....ซม.

มีประวัติโรคประจำตัวเหล่านี้ใช่หรือไม่

	ใช่	ไม่
สูบบุหรี่		
ดื่มสุรา		
เบาหวาน		
ความดันโลหิตสูง		
ไขมันในเลือดสูง		
โรคหัวใจเต้นผิดจังหวะ		

วันและเวลาที่เริ่มมีอาการสมองขาดเลือด.....

ASPECTs .....point

การรักษา (rtPA or no rtPA)

ยาที่ได้หลังจากออกจากโรงพยาบาล (aspirin(300), aspirin(81), clopidogrel(75), warfarin, cilostazol, dipyridamole)

modified rankin scale at 3month after stroke onset.....point

The incidence and associated risk factors of early poststroke seizures and poststroke epilepsy.

Krittika Siritanan, MD*, Pattaraporn Wianghok, MD*

**Division of Neurology, Department of Medicine, Faculty of Medicine Vajira hospital, Navamindradhiraj University, Bangkok 10300 Thailand*

Abstract

Objectives: To study the incidence of early poststroke seizure and poststroke epilepsy among Thai people and the differences in early poststroke seizures and poststroke epilepsy-associated risk factors.

Methods: This study was to study all patients who had poststroke seizures at the Faculty of Medicine Vajira Hospital between January 1, 2014 and December 31, 2018. The patients divided into two groups, including early poststroke seizures group and poststroke epilepsy group with a minimum follow-up of 6 months.

Results: There were 3,600 patients with no history of epilepsy presented with the first stroke. Ninety-three patients had developed seizures. Mostly, 54 patients (58.1%) were in a group of hemorrhagic stroke. For ischemic stroke patients, 39 patients (41.9%) had seizures occurred. There were 59 patients with an early poststroke seizure group, of whose 44 (74.6%) were hemorrhagic stroke patients, and 15 of them (25.4%) were ischemic stroke patients. For the poststroke epilepsy group, 34 patients found in which 24 patients among them (70.6%) were ischemic stroke patients, and 10 of them (29.4%) were hemorrhagic stroke patients. Regarding to a comparison between two groups, early poststroke seizures was associated with presence of hemorrhagic stroke and younger age. For the poststroke epilepsy group, there was a relation between ischemic stroke subtype, the elderly, atrial fibrillation, abnormal kidney function, and high serum calcium.

Conclusion: The incidence of poststroke seizures was found to be occur in 5.17 patients/1,000 people population/year. Ischemic stroke, older age, atrial fibrillation, kidney function, and high serum calcium found to be possible predictors for poststroke epilepsy.

Keywords: Poststroke seizure, Poststroke epilepsy, Stroke, Seizure, Epilepsy (J Thai Stroke Soc. 2020;19(2):22-30)

Corresponding author: ***Krittika Siritanan, MD*** *(Email: Krittikasiri@nmu.ac.th)*

Received 25 January 2020 Revised 19 July 2020 Accepted 9 August 2020

อุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงในการเกิดภาวะชักและโรคลมชักหลังการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง

พญ.กฤติกา ศิริธานันท์*, พญ.ภัทราภรณ์ เวียงหก*

**สาขาประสาทวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช กรุงเทพฯ 10300 ประเทศไทย*

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ เพื่อศึกษาอุบัติการณ์ของการเกิดอาการชักที่เกิดขึ้นภายหลังการเกิดโรคหลอดเลือดสมองในระยะแรก (early poststroke seizure) และโรคลมชักที่เกิดขึ้นจากโรคหลอดเลือดสมอง (poststroke epilepsy) ในคนไทย และความแตกต่างระหว่างทั้งสองกลุ่ม รวมถึงปัจจัยเสี่ยงที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรคลมชักจากโรคหลอดเลือดสมอง

วิธีวิจัย การศึกษานี้เป็นการศึกษาผู้ป่วยทั้งหมดที่มีอาการชักหลังการเกิดโรคหลอดเลือดสมองที่คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล ตั้งแต่ 1 มกราคม 2557 จนถึง 31 ธันวาคม 2561 โดยผู้ป่วยจะถูกแบ่งออกเป็นสองกลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่มีอาการชักภายใน 7 วันหลังเกิดโรคหลอดเลือดสมอง และกลุ่มที่เกิดอาการชักหลังจาก 7 วันที่เกิดโรคหลอดเลือดสมองไปแล้วซึ่งในกลุ่มหลังนี้จะถือว่าเป็นโรคลมชักที่เกิดขึ้นจากโรคหลอดเลือดสมอง

ผลการวิจัย จากผู้ป่วยที่มาด้วยโรคหลอดเลือดสมองทั้งหมด 3600 รายที่ไม่มีประวัติของโรคลมชักมาก่อน พบว่ามีผู้ป่วย 93 คนที่เกิดอาการชักขึ้นหลังจากการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่ 54 ราย (58.1%) อยู่ในกลุ่มโรคเลือดออกในสมอง สำหรับผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบพบว่ามีอาการชักทั้งสิ้น 39 ราย (41.9%) โดยมีผู้ป่วย 59 รายที่เป็นกลุ่มที่มีอาการชักภายใน 7 วันหลังเกิดโรคหลอดเลือดสมอง โดย 44 คน (74.6%) เป็นผู้ป่วยโรคเลือดออกในสมองและ 15 คน (25.4%) เป็นผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบ สำหรับกลุ่มโรคลมชักที่เกิดขึ้นจากโรคหลอดเลือดสมอง พบผู้ป่วยทั้งสิ้น 34 ราย โดยในจำนวนนี้ 24 ราย (70.6%) เป็นผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบ และ 10 ราย (29.4%) เป็นผู้ป่วยโรคเลือดออกในสมอง จากการเปรียบเทียบระหว่างสองกลุ่ม พบว่ากลุ่มที่มีอาการชักภายใน 7 วันหลังเกิดโรคหลอดเลือดสมองมีความสัมพันธ์กับโรคเลือดออกในสมองและที่อายุน้อยกว่า ส่วนกลุ่มโรคลมชักที่เกิดขึ้นจากโรคหลอดเลือดสมองมีความสัมพันธ์กับชนิดของโรคหลอดเลือดสมองตีบ, อายุ, ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด atrial fibrillation, การทำงานของไตที่ผิดปกติ, และภาวะแคลเซียมในเลือดสูง

สรุป จากการศึกษานี้พบว่าอุบัติการณ์ของการเกิดอาการชักภายหลังการเกิดโรคหลอดเลือดสมองเท่ากับ 5.17 คนต่อประชากร 1,000 คนต่อปี โดยโรคหลอดเลือดสมองตีบ, อายุที่มากขึ้นภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด atrial fibrillation, การทำงานของไตที่ผิดปกติ, และภาวะแคลเซียมในเลือดที่สูงมีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคลมชักที่เป็นผลจากโรคหลอดเลือดสมอง

คำสำคัญ: โรคหลอดเลือดสมอง, อาการชักจากโรคหลอดเลือดสมอง, โรคลมชักจากโรคหลอดเลือดสมอง, โรคหลอดเลือดสมองขาดเลือด, โรคหลอดเลือดออกในสมอง (J Thai Stroke Soc. 2020;19(2):22-30)

Introduction

Stroke is one of the causes of seizure and epilepsy underlying approximately 6.64% – 11% depending on the studies[1-3]. The stroke caused seizures can be divided into 2 types according to the definition of International League Against Epilepsy (ILAE) in 2014, which based on the criteria for the timing of seizures after a stroke occurrence. For the early poststroke seizures or acute symptomatic seizures, which refers to seizures that occur within 7 days after a stroke. This type of seizures is not considered epilepsy. For poststroke epilepsy, which refers to seizures that occur after 7 days after a stroke[1].

The research of Shrikant D. Pande et al. on a poststroke seizure within 7 days, in both ischemic and hemorrhagic stroke patients, it was found that the occurrence of hemorrhagic stroke, total anterior circulation stroke, low serum APTT, ischemic heart disease, using levodopa significantly affects early poststroke seizure[2].

The study of Haapaniemi et al. studied hemorrhagic stroke patients and the cause of poststroke epilepsy (occurring > 7 days after the insult), and found that cortical involvement, age, the volume of hemorrhage and early seizure also significantly affected poststroke epilepsy[4].

Previously, although, there were several studies on this issue, study results, and definitions of early poststroke seizures and poststroke epilepsy were still different from each study since there was no international standard practice for separating these two groups of symptoms. Furthermore, there has not yet been any study in Thai. Therefore, this is the beginning of this research. Its results may lead to more accurate predictions and treatment plans for stroke patients, as well as the prevention of seizures or epilepsy that may occur, to reduce disabilities, admission rate, and resources used for patient care.

Objectives

The primary objective was to study the incidence of early poststroke seizure and poststroke epilepsy

The secondary objective was to compare the differences in factors associated with early poststroke seizures and poststroke epilepsy.

Methods

Study design

This study was a retrospectively descriptive study with data comparison between early post stroke seizure and post stroke epilepsy.

Population

The population was the patients who have seizure after stroke in Vajira Hospital. he sample size determination in this study can be calculated from the formula for calculating the sample size

$$n_1 = \left[\frac{Z_{1-\alpha/2}\sqrt{\bar{p}\bar{q}\left(1+\frac{1}{r}\right)} + Z_{1-\beta}\sqrt{p_1q_1 + \frac{p_2q_2}{r}}}{\Delta}\right]^2$$

The number of samples used in the group of patients should not be less than 90 people in total. This study uses a sample group of 93 people; therefore the number of samples used in this study is sufficient for analysis.

Inclusion criteria

1. All patients with seizures after the occurrence of both ischemic and hemorrhagic stroke, who admitted at the Faculty of Medicine, Vajira Hospital, Navamindradhiraj University, during 2014–2018.

2. No history of epilepsy before admission.

3. Age ≥ 15 years.

4. Followed up for a minimum of 6 months after discharge.

Exclusion criteria

1. Patients with a past or present history of central nervous system infection or tumor.

2. Patients with a history of neurosurgical procedures.

3. Patients with traumatic intracranial bleeding.

4. Patients with history of toxic or substance abuse.

Data analysis

1. Quantitative data included the number of patients with early poststroke seizure and poststroke epilepsy. This data was presented using the mean and standard deviation or median and quartile range.

2. Qualitative data included gender, age, nationality, stroke type, comorbidity, seizure symptom, results of CT brain, laboratory test, and Electroencephalogram. This data was presented by using frequency and percentage and compared by using the Chi-Square test or Fisher's exact test.

3. Data comparison was done by mean, standard deviation, proportion, or median Student's t-test.

Results

According to the study of the incidence of poststroke seizures, there was a total of 93 patients with occurred seizures from 3,600 patients with stroke, accounting for 5.17 patients/1,000 people population/year.

Table 1. *General characteristics*

Variables	**Total (n=93)**		**Early poststroke seizure (n=59)**		**Poststroke epilepsy (n=34)**		**p-value***
Gender							
Male	55	(59.1)	32	(54.2)	23	(67.6)	0.205[b]
Female	38	(40.9)	27	(45.8)	11	(32.4)	
Ages (years)	62.52±16.85		59.68±16.99		67.44±15.64		0.032[a]
Race							
Thai	92	(98.9)	58	(98.3)	34	(100)	1.000[c]
Other	1	(1.1)	1	(1.7)	0	(0.0)	
Comorbidity							
Hypertension	59	(63.4)	39	(66.1)	20	(58.8)	0.483[b]
Diabetic mellitus	27	(29.0)	15	(25.4)	12	(35.3)	0.313[b]
Dyslipidemia	23	(24.7)	14	(23.7)	9	(26.5)	0.768[b]
Ischemic heart disease	8	(8.6)	6	(10.2)	2	(5.9)	0.706[c]
Atrial fibrillation	14	(15.1)	3	(5.1)	11	(32.4)	<0.001[b]
Other comorbidity	46	(49.5)	27	(45.8)	19	(55.9)	0.347[b]

Variables	Total (n=93)		Early poststroke seizure (n=59)		Poststroke epilepsy (n=34)		p-value*
Types of cerebrovascular disease							
Ischemic stroke	39	(41.9)	15	(25.4)	24	(70.6)	<0.001[b]
Hemorrhagic stroke	54	(58.1)	44	(74.6)	10	(29.4)	
TOAST classification (n=39)							
Large-artery atherosclerosis	23	(59.0)	10	(66.7)	13	(54.2)	0.528[c]
Cardioembolism	12	(30.8)	3	(20.0)	9	(37.5)	
Small-vessel occlusion	2	(5.1)	1	(6.7)	1	(4.2)	
Stroke of other determined etiology	1	(2.6)	0	(0.0)	1	(4.2)	
Stroke of undetermined etiology	1	(2.6)	1	(6.7)	0	(0.0)	
Territories (n=39)							
TACS	4	(10.3)	1	(6.7)	3	(12.5)	1.000[c]
PACS	30	(76.9)	12	(80.0)	18	(75.0)	
POCS	4	(10.3)	2	(13.3)	2	(8.3)	
LACS	1	(2.6)	0	(0.0)	1	(4.2)	
Hemorrhagic transformation (n=39)	2	(5.1)	2	(13.3)	0	(0.0)	0.142[c]
Treatment for ischemic stroke (n=39)							
Antiplatelet	29	(76.3)	14	(100)	15	(62.5)	0.014[c]
Anticoagulant	9	(23.7)	0	(0.0)	9	(37.5)	
Thrombolysis (rtPA)		(0.00)	0	(0.0)	0	(0.0)	
Mechanical thrombectomy		(0.00)	0	(0.0)	0		
Hemorrhagic stroke (n=54)							
Epidural	1	(1.9)	1	(2.3)	0	(0.0)	1.000[c]
Subdural	10	(18.5)	3	(6.8)	7	(70.0)	<0.001[c]
Subarachnoid	21	(38.9)	19	(43.2)	2	(20.0)	0.284[c]
Intraventricular	8	(14.8)	8	(18.2)	0	(0.0)	0.362[c]
Lobar	14	(25.9)	14	(31.8)	0	(0.0)	0.048[c]
Subcortical	7	(13.0)	7	(15.9)	0	(0.0)	0.325[c]
Brainstem	1	(1.9)	1	(2.3)	0	(0.0)	1.000[c]
Cerebellum	2	(3.7)	1	(2.3)	1	(10.0)	0.339[c]
Arteriovenous malformation	1	(1.9)	1	(2.3)	0	(0.0)	1.000[c]

Data are presented as number (%) or mean±standard deviation.

**:comparison between early poststroke seizure and poststroke epilepsy; [a]Student's t-test, [b]Chi-square test, [c]Fisher's exact test*

Table 2. *Clinical characteristics*

Variables	Total (n=93)		Early poststroke seizure (n=59)		Poststroke epilepsy (n=34)		p-value*
Seizure classification							
Focal onset seizure	12	(12.9)	6	(10.2)	6	(17.6)	0.230[b]
Generalize onset seizure	24	(25.8)	13	(22.0)	11	(32.4)	
Unknown onset seizure	57	(61.3)	40	(67.8)	17	(50.0)	
Laboratory test results							
Serum glucose or CBG[α] (mg%)	160.11±97.81		158.08±95.33		163.45±103.27		0.811[a]
BUN (mg/dL)	18.32±14.03		14.59±8.39		24.88±18.93		0.005[a]
Creatinine (mg/dL)	1.11±0.93		0.93±0.63		1.43±1.25		0.014[a]
Serum sodium (mEq/L)	138.52±3.99		138.31±4.13		138.88±3.77		0.505[a]
Serum calcium (mg/dL)	8.91±0.73		8.67±0.59		9.27±0.77		<0.001[a]
Serum magnesium (mg/dL)	2.03±0.33		2.00±0.35		2.08±0.29		0.314[a]
AST (mg/dL)	40.57±28.65		44.17±23.46		36.07±33.97		0.268[a]
ALT (mg/dL)	37.84±40.71		44.03±46.93		29.89±29.91		0.170[a]
ALP (mg/dL)	109.78±83.39		99.81±86.48		122.96±78.72		0.271[a]
Electroencephalogram (EEG)							
Normal	3	(3.2)	1	(1.7)	2	(5.9)	0.057[c]
Abnormal	7	(7.5)	2	(3.4)	5	(14.7)	
Not done	83	(89.2)	56	(94.9)	27	(79.4)	

Data are presented as number (%) or mean±standard deviation.

**:comparison between early poststroke seizure and poststroke epilepsy; [a]Student's t-test, [b]Chi-square test, [c]Fisher's exact test*

[α]:capillary blood glucose

According to general characteristics of patients with seizures, the results showed that most of them are male. The poststroke epilepsy group had a longer average age. Atrial fibrillation found in poststroke epilepsy by 32.4%, which was more than the early poststroke seizure (p-value < 0.001) (Table 1).

Besides, the early poststroke seizure found to be associated with hemorrhagic stroke by 74.6%. Meanwhile, poststroke epilepsy was more common in patients with ischemic stroke by up to 70.6%. If classified by TOAST classification, patients with ischemic stroke found that most of the early poststroke seizure

group has large artery atherosclerosis 66.7%, followed by cardioembolism 20%. The mostly found area of stenosis was at partial anterior circulation by up to 80%. Most of the poststroke epilepsy group had large-artery atherosclerosis by 54.2%, followed by cardioembolism 37.5%. The mostly found area of stenosis was still at partial anterior circulation by 75%. This study found that there were only two patients with occurred hemorrhagic transformation, which were found only in the early poststroke seizure group.

Among 54 hemorrhagic stroke patients, the early poststroke seizure group found to have the highest rate of subarachnoid hemorrhage 43.2%. Meanwhile, the poststroke epilepsy group had the highest subdural hemorrhage 70% (Table 1). The clinical features of seizures in this study showed that patients in both early poststroke seizure and poststroke epilepsy had no different symptoms of seizures and Electroencephalogram results. The laboratory test results showed that the mean values of blood urea nitrogen, creatinine and serum calcium of the poststroke epilepsy patients were significantly higher than the other (Table 2).

Discussion

This study is the first study to determine the incidence of early poststroke seizure and the possible predictors for poststroke epilepsy in the Thai population regarding to International League Against Epilepsy (ILAE) definition of acute symptomatic seizure in 2010. According to this study, the factors associated with seizures, both early poststroke seizure and poststroke epilepsy, included hemorrhagic stroke and cortical involvement, which were not different from previous studies' results. Although there was a higher incidence for the early poststroke seizure found in the hemorrhagic stroke group, especially subarachnoid hemorrhage, there was a higher incidence of poststroke epilepsy in the ischemic stroke group as well, especially the anterior circulation. This finding might be explained by the pathogenesis hypothesis of acute symptomatic seizures. The seizure could be caused by transient biochemical abnormalities at a specific area, resulting in epileptiform discharges. On the other hand, for poststroke epilepsy, the seizure mechanism resulted from brain tissue affected by the stroke, causing changes that lead to a tendency to become epileptic networks, according to the hypothesis of epileptogenesis[5].

Many studies showed that the occurrence of early poststroke seizure was a risk factor of the poststroke epilepsy[4] and a complication of thrombolytic treatment[6]. However, in our study there was on patient received thrombolytic treatment and early poststroke seizure patients who had repeated seizures until developing into poststroke epilepsy; therefore, this relationship could not conclude in our study.

Stroke has associated with glutamate excitotoxicity wherein excessive activation of the NMDAR leads to an irreversible overload of calcium and neuronal death[7]. The role of calcium in the in vitro, glutamate injury-induced epileptogenesis model of stoke-induced epilepsy were not well characterized. One study indicates that the glutamate-injury induced epileptogenesis model of stroke-induced epilepsy is calcium-dependent and requires NMDA-receptor activation[8]. Anyway, further research needs to clarify the relationship between serum calcium and poststroke epilepsy.

For the significantly higher level of BUN and creatinine in the poststroke epilepsy group, there is no prior study found this relationship before. This result may be related to noncerebral disarrangements, such as acid-base disturbances, which may not be linked to the epileptogenesis from the available data so far.

The limitation of this study is that because this study is retrospective, some information's completeness is not enough to make conclusions. For example, blood tests could complete by 66.66%. Meanwhile, for the occurrence of hemorrhagic transformation, which may affect the occurrence of seizures, the study results could find less than the actual result, since the follow-up brain CT scan was not a standard protocol that can perform in all cases, as well as EEG, which can only be done by 10.7%. Besides, information on the stroke severity (NIHSS), and blood volume in a CT scan, which may be associated with seizures, were not enough to conclude the relationship.

At present, there are no standard guidelines for antiepileptic drugs to prevent poststroke seizures. Also, it found that distributing antiepileptic drugs to prevent seizures could lead to worse outcomes of treatment[9]. No studies have proven that any antiepileptic drugs can prevent both seizures and epilepsy. The current practice still applies the same approach to treat seizure or epilepsy from other causes, which generally must be considered by the seizure type and other factors, such as age, gender, comorbidity, or other current medication. However, in the long term, if there is an understanding of the mechanism of stroke caused epileptogenesis and the new invention of antiepileptic drugs that respond to the prevention of epileptogenesis, there will be medication to prevent the occurrence of poststroke epilepsy in the future.

Conclusion

The incidence of poststroke seizures in this study found to occur in 5.17 patients/1,000 people population/year. Poststroke seizure and poststroke epilepsy are common causes of hospital admissions, either as a presenting feature or as a complication after a stroke. Stroke types, older age, atrial fibrillation, abnormal kidney function, and high serum calcium are possible predictors for poststroke epilepsy.

References

1. Beghi E, Carpio A, Forsgren L, Hesdorffer DC, Malmgren K, Sander JW, et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. Epilepsia. 2010;51(4):671-75.
2. Pande SD, Lwin MT, Kyaw KM, Khine AA, Thant AA, Win MM, et al. Post-stroke seizure-Do the location, types and managements of stroke matter. Epilepsia Open. 2018;3:392-398.
3. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizure in Rochester, Minnesota: 1935-1984 Epilepsia. 1993;34:453-468.
4. Haapaniemi E, Strbian D, Rossi C. The CAVE score for predicting late seizures after intracerebral hemorrhage. Stroke. 2014;45:1971-1976.
5. Yang H, Rajah G. Pathogenesis of epileptic seizures and epilepsy after stroke. Neurological Research. 2018;40:426-432.

6. Naylor J, Thevathasan A, Churilov L, Guo R, Xiong Y, Koome M, et al. Association between different acute stroke therapies and development of post stroke seizures. BMC Neurol. 2018 May 3;18(1):61.
7. Choi DW. Glutamate receptors and the induction of excitotoxic neuronal death. Prog Brain Res 1994;100:47–51.
8. David A Sun, Sompong Sombati, Robert E Blair, Robert J DeLorenzo. Calcium-dependent epileptogenesis in an in vitro model of stroke-induced "epilepsy". Epilepsia. 2002 Nov;43(11):1296-305.
9. De Reuck JL. Stroke-related seizures and epilepsy. Neurol Neurochir Pol 2007; 41: 144–149.

Antiplatelet therapy in ischemic stroke and transient ischemic attack

Suppata Maytharakcheep, MD*, Thanaboon Worakijthamrongchai, MD*

**Department of Neurology, Prasat Neurological Institute, Bangkok 10400 Thailand*

Abstract

Stroke is a leading cause of serious long-term disability and mortality worldwide. In Thailand, the prevalence of stroke is estimated to be 2.7% among elders (aged more than 65 years old)[1]. Antiplatelet therapy has been used as a key component in management of non-cardioembolic stroke and transient ischemic attack (TIA). There are various types of antiplatelet agents that had been studied including monotherapy and combination-therapy. The aim of this topic is to summarize the clinical evidences of five antiplatelet agents including aspirin, aspirin-dipyridamole, clopidogrel, ticagrelor, and cilostazol that are the most mentioned in current practice guidelines and in stroke congress.

Keywords: ischemic stroke, TIA, antiplatelet (J Thai Stroke Soc. 2020;19(2):31-44)

Corresponding author: ***Suppata Maytharakcheep, MD*** *(Email: circulerr@gmail.com)*

Received 25 July 2019 Revised 20 August 2020 Accepted 20 August 2020

ยาต้านเกล็ดเลือดในโรคสมองขาดเลือด และภาวะสมองขาดเลือดชั่วขณะ

พญ.สุพพตา เมธารักษ์ชีพ*, นพ.ธนบูรณ์ วรกิจธำรงค์ชัย*

**กลุ่มงานประสาทวิทยา สถาบันประสาทวิทยา กรุงเทพมหานคร 10400 ประเทศไทย*

บทคัดย่อ

โรคหลอดเลือดสมองเป็นสาเหตุสำคัญของการเกิดความพิการและการเสียชีวิตทั่วโลก ในประเทศไทยพบความชุกของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองประมาณร้อยละ 2.7 ในผู้สูงอายุ (อายุมากกว่า 65 ปี)[1] ยาต้านเกล็ดเลือดนับเป็นหนึ่งในยารักษาหลักในการให้การดูแลรักษาผู้ป่วยหลอดเลือดสมองกลุ่ม non-cardioembolic และในภาวะสมองขาดเลือดชั่วขณะ ยาต้านเกล็ดเลือดหลายชนิดถูกนำมาศึกษาทั้งในลักษณะยาเดี่ยว (Monotherapy) และการให้ยาร่วม (Combination therapy) บทความถูกเขียนขึ้นเพื่อรวบรวม และสรุปหลักฐานทางการแพทย์ของยาต้านเกล็ดเลือด ได้แก่ aspirin, aspirin-dipyridamole, clopidogrel, ticagrelor และ cilostazol ซึ่งเป็นยาต้านเกล็ดเลือดที่ถูกกล่าวถึงในแนวทางปฏิบัติทั้งในประเทศไทยและต่างประเทศ

คำสำคัญ: โรคหลอดเลือดสมอง, ภาวะสมองขาดเลือดชั่วขณะ, ยาต้านเกล็ดเลือด (J Thai Stroke Soc. 2020;19(2):31-44)

บทนำ

โรคหลอดเลือดสมอง (Stroke) นับเป็นสาเหตุสำคัญของการเกิดทุพพลภาพและการเสียชีวิตของประชากรทั่วโลก จากข้อมูลทางระบาดวิทยาในประชากรไทยในปีค.ศ. 2011 พบความชุกของโรคหลอดเลือดสมองประมาณ 2.7% ในประชากรสูงอายุ[1] ผู้ป่วยส่วนใหญ่ราวร้อยละ 70-80 เป็นกลุ่มโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือด (Ischemic stroke) ทั้งนี้สาเหตุของโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดอาจแบ่งประเภทตามเกณฑ์ของ TOAST classification ได้แก่ 1.Large-artery atherosclerosis 2.Cardioembolism 3.Small-vessel occlusion 4.Stroke of other determined etiology และ 5.stroke of undetermined etiology[2] ซึ่งในกลุ่ม Non-cardioembolic stroke นั้น ยาต้านเกล็ดเลือดนับเป็นส่วนหนึ่งของการรักษาที่สำคัญทั้งในระยะเฉียบพลันและการป้องกันการเกิดโรคซ้ำในระยะยาว

กลไกลการออกฤทธิ์ของยาต้านเกล็ดเลือด

ยาต้านเกล็ดเลือดมีกลไกการออกฤทธิ์หลายตำแหน่ง โดยหลักการคือเพื่อลดการทำงานของเกล็ดเลือด แบ่งตามกลไกการออกฤทธิ์ ได้แก่

1. กลุ่มที่ยับยั้ง Cyclooxygenase (COX inhibitors) ได้แก่

- Aspirin เป็น irreversible non-selective COX inhibitor
- Trifusal เป็น irreversible COX-1 inhibitor

2. กลุ่ม P2Y12 receptor blockade : ยากลุ่มนี้ส่วนมากเป็นอนุพันธ์ของ Thienopyridine (Thienopyridine derivatives) ขัดขวางการทำงานของ Adenosine diphosphate (ADP) P2Y12 receptor ได้แก่

- กลุ่มที่ตัวยาเป็น Prodrug ได้แก่ Clopidogrel Ticlopidine
- กลุ่มที่ตัวยาเป็น Active agent ได้แก่ Ticagrelor

3. กลุ่ม Phosphodiesterase inhibitors ได้แก่

- PDE3 inhibitor ได้แก่ Cilostazol
- PDE5 inhibitor ได้แก่ Dipyridamole

4. TXA2 receptor antagonist ได้แก่ Terutoban

5. GP IIb/IIIa antagonist ได้แก่ abciximab eptifibatide และ tirofiban

ยาต้านเลือดและหลักฐานทางการแพทย์ในโรคสมองขาดเลือด

ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดกลุ่ม Non-cardioembolic stroke นั้น ยาต้านเกล็ดเลือดนับเป็นยาหลักในการรักษาทั้งในระยะเฉียบพลัน (Acute management) และใช้ในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำ (Secondary prevention) ในที่นี้จะกล่าวถึงยาต้านเกล็ดเลือดที่มีหลักฐานชัดเจนในโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือด และถูกกล่าวถึงในแนวทางปฏิบัติทั้งในต่างประเทศและในประเทศไทย ได้แก่ Aspirin, Aspirin-dipyridamole, Clopidogrel, Ticagrelor และ Cilostazol

Aspirin

Aspirin ออกฤทธิ์ยับยั้งการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด (Platelet aggregation) โดยออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ Cyclooxygenase (COX-1) แบบถาวร (irreversible) ทำให้ระดับของ Thromboxane A_2 ลดลง ยาออกฤทธิ์ 30-40 นาที และเนื่องจากจับ COX แบบถาวร ดังนั้นหากหยุดยาจึงต้องรอ 7-10 วัน จนกว่าจะเกิดการสร้างเกล็ดเลือดใหม่ จึงสามารถทำหัตถการได้ Aspirin นับเป็น First-line drug ของยาต้านเกล็ดเลือดที่ใช้ในโรคสมองขาดเลือดในระยะเฉียบพลัน มีหลักฐานทางการแพทย์ที่สนับสนุน ได้แก่

The international Stroke Trial (IST) ในปีค.ศ.1997 ศึกษาในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบจำนวน 19,435 คน เปรียบเทียบประสิทธิภาพการให้ Aspirin 300 มิลลิกรัม ภายใน 48 ชั่วโมง เทียบกับการไม่ได้รับยาดังกล่าว เมื่อติดตามที่ระยะเวลา 6 เดือน พบว่าการให้ยา Aspirin สามารถลดจำนวนผู้ป่วย

ที่เกิดหลอดเลือดสมองขาดเลือดซ้ำหรือเสียชีวิตได้ 11 คน หากรักษาด้วยวิธีนี้ 1,000 คน[3]

Chinese Acute Stroke Trial (CAST) ในปี ค.ศ.1997 ศึกษาในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบ จำนวน 21,106 คน เปรียบเทียบประสิทธิภาพการให้ Aspirin 160 มิลลิกรัม ภายใน 48 ชั่วโมงเทียบกับยาหลอก ติดตามไป 4 สัปดาห์ พบว่า Aspirin สามารถลดจำนวนผู้ป่วยที่เกิด nonfatal stroke หรือเสียชีวิตในระยะเวลาได้ 6.8 คน หากรักษาด้วยวิธีนี้ 1,000 คน[4]

ต่อมาจึงมีการเคราะห์ร่วมกัน (Combined analysis of IST and CAST) ตีพิมพ์โดย American stroke Association (AHA) ในปี ค.ศ.2000 ศึกษาในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบ จำนวน 40,000 คน เปรียบเทียบประสิทธิภาพการให้ Aspirin 160-300 มิลลิกรัม ภายใน 48 ชั่วโมง เทียบกับยาหลอกหรือการไม่ได้รับยาต้านเกล็ดเลือด พบว่าการให้ยา Aspirin สามารถลดจำนวนผู้ป่วยที่เกิดหลอดเลือดสมองขาดเลือดหรือเสียชีวิตได้ 9 คน หากรักษาด้วยวิธีนี้ 1,000 คน[5]

จากการศึกษาดังกล่าวข้างต้น จึงเป็นที่มาของการแนะนำให้ Aspirin 160-300 มิลลิกรัม ภายใน 24 - 48 ชั่วโมงหลัง onset ในผู้ป่วย Acute ischemic stroke และสำหรับในผู้ป่วยที่ให้ IV alteplase แนะนำให้เลื่อนการให้ยา Aspirin ออกไป 24 ชั่วโมง (Class I; Level of evidence A) อ้างอิงตาม AHA/ASA Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stoke ปี ค.ศ.2019[6]

ในแง่ของการให้ในระยะยาวเพื่อ Long-term effects หรือการให้เพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำ (Secondary prevention) ได้มีการศึกษา Meta-analysis ปีค.ศ.2009 ในผู้ป่วย 6,170 คน พบว่าการให้ยา Aspirin สามารถลดการเกิด serious vascular events ได้ร้อยละ 19 (95%CI, 7-25%) โดยสามารถลดการเกิดโรคหลอดเลือดสมองได้ร้อยละ 17 (95%CI, 4-28%) และหากเจาะจงเป็นกลุ่ม Probable ischemic stroke และ Definite ischemic stroke สามารถลดได้ร้อยละ 22 (p=0.001) และร้อยละ 21 (p=0.05) ตามลำดับ อย่างไรก็ดี การให้ยา Aspirin สามารถเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดสมองแตก (Hemorrhagic stroke) (Relative risk,1.9; 95%CI 1.06-3.44) และการเกิดเลือดออกในทางเดินอาหาร (Relative risk, 2.69; 95%CI 1.25-5.76) แต่เมื่อวิเคราะห์ Net risk-benefit ratio แล้ว พบว่าการให้ยา Aspirin มีประโยชน์มากกว่ามาก[7] สำหรับขนาดยา Aspirin ที่ใช้มีการศึกษาตีพิมพ์ใน ค.ศ.2002 โดยแนะนำให้ใช้ Low dose aspirin 75 - 150 มิลลิกรัมต่อวัน[8] เนื่องจากพบว่าขนาดยาที่มากกว่า 75 มิลลิกรัมสามารถลดอัตราการเกิด Vascular events ได้อย่างมีนัยสำคัญ อีกทั้งปริมาณยาที่มากขึ้นเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกและแผลในกระเพาะ ซึ่งใน Topical Review เรื่องยาต้านเกล็ดเลือดในผู้ป่วยสมองขาดเลือดและ Transient ischemic attack (TIA) ตีพิมพ์ใน AHA journal ปี ค.ศ.2019[9] ยังคงกล่าวถึงการศึกษาใน ค.ศ.2002 นี้เช่นกัน สำหรับในแนวทางปฏิบัติ AHA/ASA Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack ใน ปี ค.ศ.2014 ได้แนะนำให้มีการใช้ Aspirin 75 - 325 มิลลิกรัมต่อวัน (Class I; Level of evidence A) สำหรับ Secondary stroke prevention[10]

นอกจากนี้หากพิจารณาในแง่ของ Stroke Etiology ยังมีการแนะนำให้แนะนำให้ Aspirin 325 มิลลิกรัมต่อวัน สำหรับผู้ป่วย Ischemic stroke หรือ TIA ที่มีสาเหตุจาก 50-99% Major intracranial arterial stenosis (Class I; Level of evidence B)[10]

Aspirin-dipyridamole

Dipyridamole ออกฤทธิ์ลดการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดผ่านหลายกลไก แต่กลไกหลัก คือ การขัดขวางการทำงานของ Platelet cAMP-phosphodiesterase โดยเป็น PDE5 inhibitor

Dipyridamole มักถูกใช้ร่วมกับ Aspirin เป็น Dual antiplatelet therapy (DAPT) ในโรคสมองขาดเลือดและ Transient ischemic attack (TIA) มีการศึกษาที่สนับสนุนมากมาย ทั้งนี้ไม่พบการศึกษาในแง่ของการให้ใน Acute stroke treatment สำหรับการให้ในกรณี Secondary stroke prevention มีการศึกษาที่สนับสนุน ดังนี้

ESPS-2 ในปี ค.ศ.1996 ศึกษาในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบใน 3 เดือน จำนวน 6,602 คน เปรียบเทียบประสิทธิภาพการให้ยา 4 กลุ่ม ได้แก่

1) Aspirin 25 มิลลิกรัม วันละสองครั้ง

2) Dipyridamole 200 มิลลิกรัม วันละสองครั้ง

3) Aspirin 25 มิลลิกรัม วันละสองครั้ง ร่วมกับ Dipyridamole 200 มิลลิกรัม วันละสองครั้ง

4) ยาหลอก (Placebo)

จากการศึกษาพบว่าการให้ยาในกลุ่มที่ 3 สามารถลดการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง และการเสียชีวิตได้มากที่สุด (Relative risk reduction เมื่อเปรียบกับกลุ่มยาหลอกเท่ากับร้อยละ 20.3 ถึงร้อยละ 45.2)[11]

ESPRIT ในปี ค.ศ.2006 ศึกษาในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบใน 6 เดือน จำนวน 2,739 คน เปรียบเทียบประสิทธิภาพการให้ยา Aspirin 30-325 มิลลิกรัม ร่วมกับ Dipyridamole 200 มิลลิกรัม วันละสองครั้ง เทียบกับการให้ Aspirin 30-325 มิลลิกรัม พบว่าในกลุ่มแรกที่ให้ Dual antiplatelets สามารถลดอัตราการเกิดเสียชีวิตจาก Vascular causes และโรคเลือดสมองได้มีประสิทธิภาพเหนือกว่ากลุ่มที่ให้ Aspirin อย่างเดียว (Hazard Ratio, 0.80; 95%CI, 0.66-0.98) และไม่เพิ่ม Major bleeding complication (Hazard Ratio, 0.67; 95%CI, 0.44-1.03)[12]

Aspirin-dipyridamole meta-analysis ในปี ค.ศ.2008 วิเคราะห์ข้อมูลจาก ESPS-2 และ ESPRIT กล่าวโดยสรุป พบว่าการให้ Aspirin ร่วมกับ Dipyridamole มีประสิทธิภาพในการลดการเกิดโรคเลือดเลือดสมอง โรคเส้นเลือดหัวใจตีบและการเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือด ได้ดีกว่าเทียบกับการให้ Aspirin เพียงอย่าง (Relative risk, 0.82; 95%CI, 0.74-0.91)[13]

การศึกษา PRoFESS ในปี ค.ศ.2008 ศึกษาในผู้ป่วย Recent ischemic stroke ใน 90 วัน จำนวน 20,332 คน เปรียบเทียบ Aspirin-dipyridamole กับ Clopidogrel โดยมี Primary outcome เป็นการเกิดโรคหลอดเลือดสมองซ้ำและ Secondary outcome เป็นผลรวมของการเกิด Serious vascular events ได้แก่ โรคหลอดเลือดสมอง, โรคหัวใจขาดเลือด และการเสียชีวิต จากการศึกษาพบว่ามีประสิทธิภาพใกล้เคียงกันในการลดการเกิดเส้นเลือดสมองตีบ (Hazard ratio, 1.01; 95%CI, 0.92-1.11) และ Vascular events (Hazard ratio, 0.99; 95%CI, 0.92-1.07) ทั้งนี้ในกลุ่ม Aspirin-dipyridamole ยังพบ Major hemorrhagic complication (Hazard ratio,1.15; 95%CI, 1.00-1.32) และ Intracranial hemorrhage (Hazard ratio,1.42; 95%CI, 1.11-1.83) มากกว่า[14]

อย่างไรก็ดี ถึงแม้การใช้ Aspirin ร่วมกับ Dipyridamole จะมีประสิทธิภาพสูงสามารถลดการเกิดโรคหลอดเลือดสมองได้ทัดเทียมหรืออาจเหนือกว่าการให้ Aspirin เพียงอย่างเดียว แต่มีผลข้างเคียง ได้แก่ อาการปวดศีรษะ และยาต้องรับประทานวันละสองรอบ จึงเป็นสาเหตุให้ผู้ป่วยกินยาไม่ต่อเนื่อง เกิดปัญหา Poor compliance ยาจึงไม่เป็นที่นิยม

กล่าวโดยสรุป ใน Early Management ใน Guidelines ปี ค.ศ.2019 ไม่ได้กล่าวถึงการให้ยา Aspirin-dipyridamole แต่ในแง่ของ Long-term secondary stroke prevention ในผู้ป่วย TIA หรือ ischemic stroke ใน AHA/ASA Guidelines ปี ค.ศ.2014 แนะนำให้ใช้ Aspirin 25 มิลลิกรัม วันละสองครั้ง ร่วมกับ extended-release dipyridamole 200 มิลลิกรัม วันละสองครั้ง (Class I ; Level of evidence B) ได้[10]

Clopidogrel

เป็นยากลุ่ม Thienpyridine derivatives เป็น Prodrug ซึ่ง metabolite ของยา ยับยั้งการจับของ Adenosine diphosphate กับ $P2Y_{12}$ Receptor มีผลให้ลด Platelet aggregation สำหรับปริมาณที่ใช้ใน Acute setting ได้แก่ Loading dose 300-600 มิลลิกรัม เพื่อให้ออกฤทธิ์อย่างรวดเร็ว มีการศึกษาให้ในกรณี Long-term effects ทั้งในการให้แบบ Monotherapy และ Combination therapy ในแง่ของการใช้เป็น Monotherapy มีหลักฐานทางการแพทย์ที่สนับสนุน ได้แก่

CAPRIES trial ในปี ค.ศ.1996 ศึกษาในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบ จำนวน 19,185 คน เปรียบเทียบประสิทธิภาพการให้ Clopidogrel 75 มิลลิกรัม เทียบกับ Aspirin 325 มิลลิกรัม พบว่าสามารถลดอัตราการเกิดโรคหลอดเลือดสมองได้อย่างมีนัยสำคัญ (Relative risk reduction, 7.3%; p=0.26)[15]

สำหรับการใช้เป็น Long-term dual combination ระหว่าง Aspirin กับ Clopidogrel ไม่พบว่าช่วยลดอัตราการเกิดเส้นเลือดสมองตีบได้อย่างมีนัยสำคัญ ทั้งยังเพิ่มอัตราการเลือดออก โดยมีการศึกษารูปแบบ Randomized controlled trial (RCT) ที่ให้ผลการศึกษาไปในทางเดียวกัน ได้แก่

- MATCH trial ในปี ค.ศ.2004 เปรียบเทียบ Aspirin ร่วมกับ Clopidogrel เปรียบเทียบกับ Clopidogrel โดยมี Primary outcome เป็นผลรวมของการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง โรคหัวใจขาดเลือด การเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือด ผลการศึกษาไม่พบว่าแตกต่างกัน (Relative risk reduction, 6.4%; 95%CI, -4.6 -16.3) และกลุ่มที่ให้ Aspirin ร่วมกับ clopidogrel ยังพบ Life-threatening bleeding มากกว่า (Absolute risk increase, 1.3%; 95%CI, 0.6-1.9)[16]

- CHARISMA ในปี ค.ศ.2006 เปรียบเทียบ Aspirin/Clopidogrel กับ Aspirin โดยมี Primary outcome เช่นเดียวกับใน MATCH trial ผลการศึกษาไม่พบการให้ยา 2 กลุ่ม ให้ผลที่แตกต่างกัน (Relative risk, 0.93%; 95%CI, 0.83-1.05; p=0.22) และกลุ่มที่ให้ Aspirin ร่วมกับ clopidogrel ยังพบ Severe bleeding มากกว่า (Relative risk, 1.25%; 95%CI, 0.97-1.61, p=0.09)[17]

- SPS3 ในปี ค.ศ.2012 เปรียบเทียบ Aspirin/Clopidogrel กับ Aspirin พบว่าลดการเกิดโรคหลอดเลือดสมองซ้ำไม่แตกต่างกัน (Hazard ratio, 0.92; p=0.48) และกลุ่ม combination therapy ยังเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด Major hemorrhage (Hazard ratio,1.97; p<0.001)[18]

อย่างไรก็ดี มีการศึกษาที่สนับสนุนว่าการใช้ Combination therapy อาจมีประโยชน์ในการลดการเกิดเส้นเลือดสมองตีบซ้ำในผู้ป่วยเส้นเลือดสมองตีบที่มีความเสี่ยงสูงบางกลุ่ม ได้แก่

CARESS Trial ในปี ค.ศ.2005 ศึกษาในผู้ป่วยที่มี Symptomatic carotid stenosis พบว่าการให้การละลายลิ่มเลือด Aspirin ร่วมกับ Clopidogrel มีประสิทธิภาพสูงกว่าการให้ Aspirin เพียงอย่างเดียว ในการลดการเกิด Asymptomatic embolism โดยวัดจาก Doppler MES detection (Relative risk reduction 39.8%; 95%CI, 13.8-58.0, p=0.0046)[19]

CLAIR study ในปี ค.ศ.2010 ศึกษาในผู้ป่วยที่มี Symptomatic carotid stenosis และผู้ป่วย Symptomatic cerebral stenosis พบว่าการให้ยาต้านเกล็ดเลือด Aspirin ร่วมกับ Clopidogrel มีประสิทธิภาพสูงกว่าการให้ Aspirin เพียงอย่างเดียว ในการลดการเกิด Microembolic signals (Relative risk reduction 42.4%; 95%CI, 4.6-65.2, p=0.025)[20]

ในปี ค.ศ.2011 มีการตีพิมพ์ SAMMPRIS Trial ศึกษาในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดที่มี Intracranial arterial stenosis พบว่าการใช้ยาละลายลิ่มเลือดแบบ Combination therapy ได้แก่ Aspirin 325 ร่วมกับ Clopidogrel 75 mg เป็นเวลา 90 วัน ร่วมกับการควบคุมปัจจัยเสี่ยงอย่างเคร่งครัดสามารถลดการเกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดได้ดีกว่ากลุ่มที่ให้การรักษาด้วย PTAS (Percutaneous transluminal angioplasty and stenting) ร่วมด้วย โดยเมื่อติดตามไป 30 วัน พบการเกิดโรคหลอดเลือดสมองหรือการเสียชีวิต 14.4% ในกลุ่ม PTAS และ 5.3% ในกลุ่มที่ให้ medical treatment เพียงอย่างเดียว (p=0.002) จนทำให้การศึกษาต้องยุติก่อนกำหนด[21]

ต่อมามีการศึกษาที่สร้างความเปลี่ยนแปลงแนวทางการปฏิบัติ ทำให้การให้ยาต้านเกล็ดเลือดแบบ Combination therapy เข้ามามีบทบาทใน Acute stroke and TIA management ได้แก่

CHANCE trial ในปี ค.ศ.2013 เป็นการศึกษาในผู้ป่วยชาวจีนที่มาด้วย Minor stroke หรือ Transient ischemic attack จำนวน 5,170 คน เปรียบเทียบการใช้ Combination Therapy เป็นเวลา 21 วัน ได้แก่ Aspirin ร่วมกับ Clopidogrel ภายใน 24 ชั่วโมงแรกหลังจากที่มีอาการเปรียบเทียบกับการให้ยา Aspirin เพียงชนิดเดียว และวัด Primary outcome ที่ 90 วัน ผลการศึกษาพบว่าอัตราการเกิดโรคหลอดเลือดสมองในกลุ่มที่ได้รับยา Aspirin ร่วมกับ Clopidogrel พบร้อยละ 8.2 และกลุ่มที่ได้รับยา Aspirin เพียงอย่างเดียวพบร้อยละ 11.7 (Hazard ratio, 0.68; 95%CI 0.57-0.81, p<0.001)[22]

POINT study ในปี ค.ศ.2018 ศึกษาในผู้ป่วยชาวตะวันตกที่มาด้วย Minor stroke หรือ High risk transient ischemic attack จำนวน 4,881 คน เปรียบการใช้ Aspirin ร่วมกับ Clopidogrel เป็นเวลา 90 วัน โดยให้ยาภายใน 24 ชั่วโมงแรกหลังจากที่มีอาการเปรียบเทียบกับการให้ยา Aspirin เพียงชนิดเดียว ผลการศึกษาพบว่าอัตราการเกิด Major ischemic events ในกลุ่มที่ได้รับยา Aspirin ร่วมกับ Clopidogrel พบร้อยละ 5 และกลุ่มที่ได้รับยา Aspirin ร่วมกับยาหลอกพบร้อยละ 6.5 (Hazard ratio, 0.7; 95%CI 0.59–0.95, p=0.02) อย่างไรก็ดี การศึกษานี้พบว่าเกิดผลข้างเคียง Major hemorrhage ได้มากกว่ากลุ่มที่ใช้ Aspirin เพียงชนิดเดียว (Hazard ratio, 2.32; 95%CI 1.10–4.87, p=0.02)[23]

ต่อมาจึงได้มีการศึกษาวิเคราะห์ข้อมูลการศึกษา CHANCE และ POINT ตีพิมพ์ในปี ค.ศ.2019 ศึกษาหาเวลาที่เหมาะสมในการให้ Dual antiplatelet ได้แก่ การให้ Clopidogrel ร่วมกับ Aspirin ในผู้ป่วยกลุ่ม Minor stroke และ High-risk TIA โดยมี Primary outcome เป็นการเกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือด, หัวใจขาดเลือด และการเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือด ผลการศึกษาพบว่า 21 วัน เป็นระยะเวลาที่มีประโยชน์สูงสุด (0–21 วันพบ Hazard ratio, 0.65; 95%CI, 0.50–0,85; p=0.0015 เทียบกับ 22–90 วัน พบ Hazard ratio, 1.38; 95%CI, 0.81–2.35; p=0.24) และไม่เพิ่มความเสี่ยงในการเกิด Major hemorrhage (0–21 วันพบ 95%CI –0.52–0.10% เทียบกับ 22–90 วัน พบ 95%CI –1.00% to –0.08%)[24]

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาการใช้ Triple antiplatelets ในการศึกษา TARDIS ตีพิมพ์ปี ค.ศ.2018 ศึกษาในผู้ป่วย Ischemic stroke หรือ TIA จำนวน 3,096 คน เปรียบเทียบระหว่างการให้ Intensive antiplatelet therapy ได้แก่ Aspirin Clopidogrel และ Dipyridamole เทียบกับ Guideline-based therapy ได้แก่ Clopidogrel หรือ Aspirin-dipyridamole ซึ่งพบว่าการให้ Intensive antiplatelet therapy ไม่ช่วยลดการเกิดเส้นเลือดสมองตีบซ้ำ (Adjusted common odds ratio[cOR], 0.90; 95%CI, 0.67–1.20; p=0.47) และเพิ่มความเสี่ยงของ Major bleeding (Adjusted cOR 2.54, 95%CI 2.05–3.16, p<0.0001)[25]

จากการศึกษาดังกล่าวข้างต้น ใน AHA/ASA Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stoke ปี ค.ศ.2019[6] กล่าวว่า

- ผู้ป่วยที่มาด้วย Minor noncardioembolic acute ischemic stroke (NIHSS ≤ 5) แนะนำให้ Dual antiplatelet ได้แก่ Aspirin ร่วมกับ Clopidogrel ภายใน 24 ชั่วโมงหลังเกิดอาการและให้ต่อเนื่อง 21 วัน มีประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิดหลอดเลือดสมองตีบซ้ำ (Recurrent ischemic stroke) ในเวลา 90 วัน นับจาก onset (Class I; Level of evidence A)

- ผู้ป่วยที่มาด้วย noncardioembolic acute ischemic stroke นั้น การให้ Triple antiplatelet therapy ได้แก่ Aspirin ร่วมกับ Clopidogrel และ Dipyridamole เป็นอันตราย เพิ่มความเสี่ยงภาวะเลือดออก จึงไม่ควรให้ (Class III;B-R)

สำหรับการใช้ Clopidogrel ในแง่ของ Secondary prevention ใน AHA/ASA Guidelines ปี ค.ศ.2014[10] กล่าวว่า

- การให้ Dual antiplatelet ได้แก่ Aspirin และ Clopidogrel หลังจากเกิด minor stroke หรือ TIA ต่อเนื่องเป็นเวลา 2 – 3 ปี เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออก จึงไม่แนะนำใน Routine long-term secondary prevention (Class III; Level of evidence A)

- พิจารณาให้ Clopidogrel 75 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นยาทางเลือกในการใช้เป็น secondary prevention (Class IIa; Level of evidence B) รวมถึงในกรณีผู้ป่วยแพ้ยา Aspirin

- ในกลุ่ม Intracranial atherosclerosis อาจพิจารณาให้ Clopidogrel 75 มิลลิกรัมต่อวัน เสริมจากการให้ Aspirin เป็นระยะเวลา 90 วัน ในผู้ป่วย recent stroke หรือ TIA ภายใน 30 วัน ที่มีสาเหตุจาก 70–99% Major intracranial artery stenosis (Class IIb ; Level of evidence B)

Ticagrelor

Ticagrelor ขัดขวางการจับ $P2Y_{12}$ Receptor แบบ Reversible จึงทำให้ลดการเกิด Platelet

aggregation ออกฤทธิ์แบบ Short acting จึงต้องให้ยาวันละสองครั้ง ในแง่ของการให้ยาละลายลิ่มเลือดในระยะเฉียบพลัน มีการศึกษาทางการแพทย์ แต่ไม่พบนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่

SOCRATES trial ตีพิมพ์ ปี ค.ศ.2016 ศึกษาในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบกลุ่ม Nonsevere ischemic stroke หรือ High-risk TIA จำนวน 13, 199 คน เปรียบเทียบประสิทธิภาพการให้ Ticagrelor 180 มิลลิกรัม load ตามด้วย 90 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง ภายใน 24 ชั่วโมง เทียบกับการได้รับยา Aspirin 300 มิลลิกรัม load ตามด้วย 100 มิลลิกรัมต่อวัน ติดตาม Primary outcome ได้แก่ Recurrent stroke, myocardial infarction และการอัตราเสียชีวิตที่ 90 วัน จากการศึกษานี้ไม่พบว่า Ticagrelor เหนือกว่า Aspirin (Hazard ratio, 0.89; 95%CI, 0.78-1.01; p=0.07) แต่ในแง่ของ Safety พบว่าการเกิด Major bleeding ไม่แตกต่างกัน (Hazard ratio, 0.83; p=0.45)[26]

ต่อมาได้มีการตีพิมพ์ Subgroup analysis จาก SOCRATES trial พบว่าหากเจาะจงเฉพาะในกลุ่มประชากรที่เคยได้รับ Aspirin มาก่อนพบว่า Ticagrelor อาจมีประสิทธิภาพสูงกว่า Aspirin ในการลด Primary outcome โดยในการศึกษาพบว่าในกลุ่มที่เคยได้ aspirin มาก่อนพบ Hazard ratio, 0.76; 95%CI, 0.61-0.95; p=0.02 และกลุ่มที่ไม่เคยได้รับ aspirin มาก่อนพบ Hazard ratio, 0.96; 95%CI, 0.0.82-1.12; p=0.59[27] ดังนั้นจึงเป็นที่มาของ THALES trial

THALES trial ตีพิมพ์ในปีค.ศ.2020 เป็น Randomized, double-blind, placebo-controlled trial ศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการให้ยา Ticagrelor ร่วมกับยา Aspirin ต่อเนื่องเป็นเวลา 30 วันเปรียบเทียบกับการให้ Aspirin กับยาหลอก Primary outcome ได้แก่ ผลรวมของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดหรือการเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือด จากการศึกษาพบว่าอัตราการเกิด Primary-outcome events ในกลุ่ม combination therapy ร้อยละ5.5 และกลุ่มที่ได้ Aspirin ร่วมกับยาหลอกพบร้อยละ6.6 (Hazard ratio, 0.83;95% CI, 0.71-0.96; p=0.02) ทั้งนี้พบ severe bleeding ในกลุ่ม combination therapy ร้อยละ0.5 มากกว่าในกลุ่ม aspirin monotherapy พบร้อยละ0.1 (p=0.001)[28]

แนวทางปฏิบัติในปัจจุบัน ตาม AHA/ASA Guidelines ปีค.ศ.2019 จึงไม่แนะนำให้ Ticagrelor ทดแทนการให้ Aspirin ใน Acute treatment ในผู้ป่วย Minor stroke (Class III; Level of evidence B-R) เนื่องจากการศึกษาพบว่า Ticagrelor ไม่มีประสิทธิภาพเหนือ Aspirin อย่างไรก็ตาม อาจพิจารณาเป็นตัวเลือกในกลุ่มที่มีข้อห้ามในการใช้ยา Aspirin เนื่องจากมี Safety profile ไม่แตกต่างกัน[6]

Cilostazol

Cilostazol ออกฤทธิ์จำเพาะต้านเอนไซม์ Phosphodiesterase III (PDE-III inhibitor) เพิ่ม cyclic AMP ทำให้ลดการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดและช่วยซ่อมแซม Endothelial cell function การศึกษาวิจัยของยานี้ในผู้ป่วยชาวเอเชียโดยประเทศญี่ปุ่นเป็นหลัก ซึ่งมีความชุกของการเกิดภาวะเลือดออกในสมองมากกว่าชาวตะวันตก ในแง่ของการให้ยาละลายลิ่มเลือดในระยะเฉียบพลัน มีหลักฐานทางการแพทย์ ได้แก่

CAIST Trial ในปี ค.ศ.2011 เป็นการศึกษา Randomized Double-blind non-inferioritytrial ศึกษาในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบ จำนวน 458 คน เปรียบเทียบประสิทธิภาพการให้ Cilostazol 200 มิลลิกรัมภายใน 48 ชั่วโมง เปรียบเทียบกับ Aspirin 300 มิลลิกรัม ติดตามที่ 90 วัน พบว่าเกิด Cardiovascular events ร้อยละ 3 ในกลุ่มที่ใช้ยา Cilostazol และร้อยละ 4 ในกลุ่มที่ใช้ยา Aspirin (p=0.41) ทั้งนี้ผลข้างเคียงเลือดออก (Bleeding complication) ไม่แตกต่างกัน (Cilostazol 11%, aspirin 13%, p=0.43)[29]

ในแง่ของ Secondary stroke prevention มีหลักฐานที่สนับสนุน ได้แก่

CSPS ในปี ค.ศ.2000 ศึกษาในผู้ป่วยเส้นเลือดสมองตีบ จำนวน 1,095 คน เปรียบเทียบประสิทธิภาพการให้ยา Cilostazol 200 มิลลิกรัม เทียบกับการให้ยาหลอก พบว่าสามารถลดการเกิด Recurrent stroke ได้อย่างมีนัยสำคัญ (Relative-risk reduction, 41.7%; 95%CI, 10.3-62.9%, p=0.0127) ในแง่ความ

ปลอดภัย ไม่พบอัตราการเกิดผลข้างเคียงแตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาและกลุ่มที่ได้รับยาหลอก[30]

CSPS 2 trial ในปี ค.ศ.2010 เป็นการศึกษา Non-inferiority trial ในผู้ป่วยเส้นเลือดสมองตีบ Non-cardioembolic stroke จำนวน 2,757 คน เปรียบเทียบประสิทธิภาพการให้ยา Cilostazol 200 มิลลิกรัม เทียบกับการให้ยา Aspirin 81 มิลลิกรัม ติดตามที่ 1-5 ปี (mean follow-up 29 months, SD 16) พบว่า Cilostazol มีประสิทธิภาพเหนือกว่า Aspirin ในการลดการเกิด Recurrent stroke (Hazard ratio,0.734; 95%CI, 0.564-0.981; p=0.0357) และยังเกิด Hemorrhagic events ได้แก่ cerebral hemorrhage, subarachnoid hemorrhage และภาวะเลือดออกที่ต้องนอนโรงพยาบาลน้อยกว่า (Hazard ratio, 0.458; 95%CI, 0.296-0.711; p=0.0004)[31]

สำหรับการศึกษา Cilostazol ในผู้ป่วยกลุ่ม Intracranial stenosis ได้แก่

TOSS I ในปี ค.ศ.2005 ศึกษาในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบกลุ่ม Intracranial stenosis จำนวน 135 คน เปรียบเทียบประสิทธิภาพการให้ Cilostazol 200 มิลลิกรัมร่วมกับ Aspirin 100 มิลลิกรัม เทียบกับการได้รับยา Aspirin 100 มิลลิกรัมเพียงอย่างเดียว วัดผลที่เวลา 6 เดือนโดย Primary outcome วัดจาก progression of symptomatic stenosis ใน MRA และ Secondary outcome วัดจาก Transcranial doppler (TCD) ผลจากการศึกษานี้ไม่พบการเกิดโรคเลือดเลือดสมองในทั้งสองกลุ่ม และพบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ Cilostazol ร่วมกับAspirin มี Progression ของ Symptomatic intracranial stenosis ร้อย 6.7 ในขณะที่กลุ่มที่ได้ Aspirin อย่างเดียวพบร้อยละ 24.4 จึงสรุปได้ว่าการให้ยา Cilostazol เสริมจาก aspirin สามารถชะลอ Progression ของ Symptomatic intracranial stenosis ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.008)[32]

ต่อมา TOSS II ในปี ค.ศ.2011 ศึกษาในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบกลุ่ม Intracranial stenosis จำนวน 457 คน เปรียบเทียบประสิทธิภาพการให้ Cilostazol 200 มิลลิกรัม ร่วมกับ Aspirin 75-125 มิลลิกรัม เทียบกับการได้รับยา Clopidogrel 75 มิลลิกรัม ร่วมกับ Aspirin 75-125 มิลลิกรัม วัดผลที่เวลา 7 เดือน โดย Primary outcome วัดจาก Progression of symptomatic stenosis ใน MR Angiogram และ Secondary outcome วัดจาก MRI ดู new lesion รวมถึงการเกิด Cardiovascular events จากการศึกษานี้พบว่าการให้ Cilostazol ร่วมกับ Aspirin มีประสิทธิภาพไม่แตกต่างกับการให้ Clopidogrel ร่วมกับ Aspirin ในการชะลอ Progression ของ Symptomatic intracranial stenosis (Odds ratio, 0.61;p=0.092) และในแง่ของการป้องกันการเกิด Cardiovascular events และอุบัติการณ์เกิด Major hemorrhagic complication พบว่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน (p=0.312 และ p=0.163 ตามลำดับ)[33]

PICASSO trial ตีพิมพ์ในปี ค.ศ.2018 ทำการศึกษาในผู้ป่วยเส้นเลือดสมองตีบชาวเอเชียที่มีความเสี่ยงในการเกิดเส้นเลือดสมองแตก โดยมีประวัติว่าเคยมีเลือดออกในสมองหรือตรวจพบ Multiple microbleeds มากกว่าเท่ากับ 2 ตำแหน่งขึ้นไป จำนวน 1,534 คน พบว่ายา Cilostazol ประสิทธิภาพลดการเกิด Cardiovascular events ไม่ด้อยกว่ายา Aspirin (Hazard ratio, 0.80; 95%CI 0.57-1.11; non-inferiority p=0.0077; superiority p=0.18) และอัตราการเกิดโรคหลอดเลือดสมองแตกไม่แตกต่างกันทางสถิติ (Hazard ratio, 0.65; 97.5%CI 0.27-1.57; p=0.55)[34]

CSPS.com study ในปี ค.ศ.2019 ทำการศึกษาในผู้ป่วย High risk non-cardioembolic stroke จำนวน 1,884 คน ที่ตรวจพบ intracranial artery หรือ extracranial artery stenosis มากกว่าเท่ากับ 50% หรือมีปัจจัยเสี่ยงมากกว่าเท่ากับ 2 ข้อ การศึกษานี้เป็น open-label, randomized controlled trial แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 4 กลุ่ม กลุ่มที่ให้ Monotherapy 2 กลุ่ม ได้แก่ Aspirin 81-100 มิลลิกรัม หรือ Clopidogrel 50-75 มิลลิกรัม และ กลุ่มที่ให้ Dual therapy อีก 2 กลุ่ม ได้แก่ การที่ให้ Cilostazol 200 มิลลิกรัม ร่วมกับ Aspirin หรือ Clopidogrel ในปริมาณยาเท่ากับกลุ่ม monotherapy ผลการศึกษาพบว่าการให้ Dual therapy ทั้ง 2 กลุ่ม มีประสิทธิภาพลดการเกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดได้ดีกว่ากลุ่ม

monotherapy อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Hazard ratio, 0.49;95%CI, 0.31-0.76; p=0.001) และอุบัติการณ์เกิด severe or life-threatening bleeding ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (Hazard ratio, 0.66; 95%CI, 0.27-1.60, p=0.35)[35]

ใน AHA/ASA Guideline ปีค.ศ.2019 ยังไม่ได้กล่าวถึงยา Cilostazol ใน Acute stroke management ทั้งนี้ อาจเนื่องจากการศึกษาทำในประชากรเอเชีย สำหรับในแง่ Secondary stroke prevention นั้นใน AHA/ASA Guideline ปีค.ศ.2014 ได้กล่าวว่า สำหรับผู้ป่วย Ischemic stroke หรือ TIA ที่มีสาเหตุจาก 50-99% Major intracranial arterial stenosis นั้น ยังไม่มีข้อมูลเพียงพอในการให้คำแนะนำการใช้ยาละลายลิ่มเลือด Clopidogrel Aspirin-dipyridamole และ Cilostazol (Class IIb; Level of evidence C)[10] ทั้งนี้เนื่องจากมีข้อมูลใหม่จากหลายการศึกษาที่ถูกตีพิมพ์ภายหลัง Guidelines ทั้งฉบับนี้

ยาต้านเกล็ดเลือดชนิดอื่นที่ไม่ได้มีใช้ใน Ischemic stroke ในปัจจุบัน ได้แก่ Ticlopidine กลไกเช่นเดียวกับ Clopidogrel มีการศึกษาที่รับรองในแง่ Long-term monotherapy ได้แก่ CATS ในปี ค.ศ.1989[36] ในอดีตมีการใช้และถูกเขียนในแนวทางปฏิบัติในหลายประเทศ แต่ปัจจุบันถูกถอนออกเนื่องจากมีผลข้างเคียงรุนแรง ได้แก่ Aplastic anemia, agranulocytosis, thrombocytopenia purpura เป็นต้น[37] สำหรับยาต้านเกล็ดเลือดเลือด Trifusal, Terutroban และ Prasugrel จากการศึกษาไม่พบว่ามีประสิทธิภาพเหนือ Aspirin ในการลดการเกิดเส้นเลือดสมองตีบ

ในกรณีที่ผู้ป่วยที่ใช้ยาต้านเกล็ดเลือดแล้วแต่ยังมีการเกิด Recurrent ischemic stroke ใน AHA/ASA Guidelines ปี ค.ศ.2014[10] ได้ให้คำแนะนำว่าในผู้ป่วยที่ได้รับยา Aspirin แล้วยังเกิด Ischemic stroke หรือ TIA ซ้ำนั้น ยังไม่มีหลักฐานเพียงพอว่าการปรับเพิ่มปริมาณยา Aspirin มีประโยชน์ในการรักษา ทั้งนี้ มักพิจารณาเปลี่ยนชนิดยาต้านเกล็ดเลือด อย่างไรก็ตามยังไม่มีหลักฐานเพียงพอว่าการเปลี่ยนยาต้านเกล็ดเลือดหรือการให้ยาต้านเกล็ดเลือดชนิดอื่นเสริมเป็น Combination therapy นั้นมีประโยชน์ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ (Class IIb; Level of evidence C) ต่อมามีการศึกษา Systemic Review และ Meta-analysis ในปีค.ศ.2017 ในผู้ป่วยเกิด Ischemic stroke ซ้ำ (Breakthrough stroke) ขณะที่ยังใช้ยา Aspirin monotherapy พบว่า การให้ยาต้านเกล็ดเลือดชนิดอื่นเสริมกับ Aspirin หรือการเปลี่ยนชนิดยาต้านเกล็ดเลือดอาจสามารถลดการเกิด Vascular events ได้ทั้งคู่โดยเฉพาะในการตั้งแต่วันแรกๆ หลังจากเกิดอาการ[38] นอกจากนี้หากพิจารณาถึง Stroke etiologies ในกลุ่มผู้ป่วย Moderate to severe intracranial หรือ extracranial artery stenosis ยังมีการศึกษา CSPS.com study ในปี ค.ศ.2019 ดังที่กล่าวไปแล้ว ที่พบว่าการให้ Dual therapy ได้แก่ การให้ Cilostazol ร่วมกับ Aspirin หรือ Clopidogrel มีประสิทธิภาพลดการเกิดเส้นเลือดสมองตีบได้ดีกว่ากลุ่ม monotherapy อย่างมีนัยสำคัญ

อย่างไรก็ดี ใน AHA/ASA Guidelines ล่าสุด ค.ศ.2019 กล่าวว่า สำหรับผู้ป่วยที่ใช้ยา Aspirin แล้วเกิด Acute ischemic stroke นั้น การปรับเพิ่มโดสยา Aspirin หรือการเปลี่ยนชนิดยาต้านเกล็ดเลือด เพื่อคาดหวังประโยชน์ในแง่ Secondary stroke prevention นั้นประโยชน์ยังไม่ชัดเจน (Class IIb; B-R)[6]

GIIb/IIIa receptor antagonists

สำหรับกลุ่มยาต้านเกล็ดเลือด ที่ออกฤทธิ์ต้าน GIIb/IIIa Receptor ได้แก่ Tirofiban, Epifibatide และ abciximab มีข้อมูลสรุป ตาม AHA/ASA Guidelines ค.ศ.2019 ดังนี้[6]

- การฉีดยา Tirofiban หรือ Epifibatide เข้าทางเส้นเลือดร่วมกับการให้ IV alteplase ยังไม่มีข้อมูลชัดเจน (Class IIb,B-R)
- ไม่ควรฉีดยา Abciximab เข้าทางเส้นเลือดร่วมกับการให้ IV alteplase เนื่องจากอาจเป็นอันตรายแก่ผู้ป่วย (Class III:Harm,B-R)

องค์ความรู้ใหม่

กล่าวโดยสรุป การให้ยาต้านเกล็ดเลือดมีความสำคัญในการดูแลรักษาผู้ป่วยสมองขาดเลือด Non-cardioembolic ischemic stroke ตั้งแต่อดีต

จนถึงปัจจุบัน ยาต้านเกล็ดเลือด Aspirin นับเป็น First-line drug แต่ก็ไม่สามารถป้องกันการเกิด Recurrent stroke ได้ทั้งหมด หลักฐานในปัจจุบันพบว่าการใช้ Dual antiplatelets เข้ามามีบทบาทมากขึ้น ทั้งในแง่ของ Acute treatment และ Long-term prevention อีกทั้งในกรณีที่ผู้ป่วยแพ้ยาหรือมีข้อห้ามในการใช้ Aspirin นั้น ยาต้านเกล็ดเลือดอื่นที่มีหลักฐานอาจถูกพิจารณานำมาใช้ทดแทน นอกจากนี้การค้นหาสาเหตุการเกิดสมองขาดเลือด (Stroke etiologies) ของผู้ป่วยแต่ละราย นับเป็นข้อมูลที่สำคัญยิ่งในการพิจารณาเลือกต้านเกล็ดเลือดแต่ละชนิดได้อย่างเหมาะสม

1. การให้ยาต้านเกล็ดเลือดใน Acute treatment

- Aspirin 160-300 mg (Class I,A) ***[IST, CAST]***

- Dual antiplatelets ได้แก่ การให้ Aspirin ร่วมกับ Clopidogrel นาน 21-90 วัน ใน Minor stroke หรือ High risk TIA (Class IIa,B-R) ***[CHANCE, POINT]***

- ไม่แนะนำ Ticagrelor ก่อนการเลือกใช้ Aspirin แต่อาจพิจารณาในกรณีผู้ป่วยมีข้อห้ามในการใช้ยา Aspirin (Class III,B-R) ***[SOCRATES]***

- ยังไม่มีหลักฐานการใช้ยาต้านเกล็ดเลือดชนิดอื่นในรูปแบบ Monotherapy ในระยะ Acute treatment

2. การให้ยาต้านเกล็ดเลือดใน Long-term prevention

- Aspirin 50-325 มิลลิกรัมต่อวัน (Class I,A) ***[ATC-3 mata-anlysis]***

- Aspirin 25 มิลลิกรัม ร่วมกับ extened-dipyridamole 200 mg วันละสองครั้ง (Class I,B) ***[PRoFESS]***

- Clopidogrel 75 มิลลิกรัมต่อวัน (Class IIa,B) ***[PRoFESS]***

- ไม่แนะนำ Dual antiplatelet ได้แก่ Aspirin ร่วมกับ Clopidogrel (Class III,A) ***[MATCH, SPS, CHARISMA]***

3. การให้ยาต้านเกล็ดเลือดอิงตามกลไกการเกิดโรค

- Severe major intracranial artery stenosis (70-99%) พิจารณาการให้ clopidogrel 75 มิลลิกรัม เสริมจากการให้ Aspirin นาน 90 วัน (Class IIb, Level B) ***[SAMMPRIS, CLAIR]***

- Major intracranial artery stenosis (50-99%) แนะนำให้ใช้ Aspirin 325 มิลลิกรัมต่อวันมากกว่าการใช้ Warfarin (Class I, Level B) ***[WASID]***

- Symptomatic carotid stenosis พิจารณาการให้ clopidogrel 75 มิลลิกรัม เสริมจากการให้ Aspirin นาน 90 วัน ***[CARESS, CLAIR]***

- High risk stroke ได้แก่ กลุ่มที่มี Intracranial artery stenosis (> 50%) หรือ extracranial stenosis (> 50%) หรือมีปัจจัยเสี่ยงมากกว่า 2 ข้อ พิจารณาให้ Cilostazol 200 มิลลิกรัมร่วมกับ Aspirin 81-100 มิลลิกรัม หรือ Clopidogrel 50-75 มิลลิกรัม 3-6 เดือน (ยังไม่ถูกกล่าวถึงใน AHA/ASA guideline) ***[CSPS.COM]***

บทสรุป

ยาต้านเกล็ดเลือดนับเป็นหนึ่งในการรักษาหลักในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดกลุ่ม Non-cardioembolic stroke มีบทบาททั้งในระยะเฉียบพลัน (Acute management) และป้องกันการกลับเป็นซ้ำ (Secondary prevention) การเลือกยาต้านเกล็ดเลือดที่เหมาะสมอ้างอิงตามข้อมูลจากหลักฐานทางการแพทย์จะช่วยให้การรักษาของประสาทแพทย์เป็นไปได้อย่างมีประสิทธิภาพและเกิดประโยชน์สูงสุดแก่ผู้ป่วย

เอกสารอ้างอิง

1. Hanchaiphiboolkul S, Poungvarin N, Nidhinandana S, Suwanwela NC, Puthkhao P, Towanabut S, et al. Prevalence of stroke and stroke risk factors in Thailand: Thai Epidemiologic Stroke (TES) Study. J Med Assoc Thai. 2011;94(4):427-36.
2. Adams HP, Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. Stroke. 1993;24(1): 35-41.
3. Group ISTC. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. Lancet. 1997;349(9065):1569-81.
4. Zheng-Ming C. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. Lancet. 1997;349(9066):1641-9.
5. Chen ZM, Sandercock P, Pan HC, Counsell C, Collins R, Liu LS, et al. Indications for early aspirin use in acute ischemic stroke : A combined analysis of 40 000 randomized patients from the chinese acute stroke trial and the international stroke trial. On behalf of the CAST and IST collaborative groups. Stroke. 2000;31(6):1240-9.
6. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, 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(12):e344-e418.
7. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. Lancet. 2009;373(9678):1849-60.
8. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ. 2002;324(7329):71-86.
9. Hackam DG, Spence JD. Antiplatelet Therapy in Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack. Stroke. 2019;50(3):773-8.
10. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2014;45(7):2160-236.
11. Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. J Neurol Sci. 1996;143(1-2):1-13.
12. Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ, Algra A. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. Lancet. 2006;367(9523):1665-73.
13. Halkes PH, Gray LJ, Bath PM, Diener HC, Guiraud-Chaumeil B, Yatsu FM, et al. Dipyridamole plus aspirin versus aspirin alone in secondary prevention after TIA or stroke:

a meta-analysis by risk. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2008;79(11):1218-23.
14. Sacco RL, Diener H-C, Yusuf S, Cotton D, Ôunpuu S, Lawton WA, et al. Aspirin and Extended-Release Dipyridamole versus Clopidogrel for Recurrent Stroke. New England Journal of Medicine. 2008;359(12):1238-51.
15. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. Lancet. 1996;348(9038):1329-39.
16. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2004;364(9431):331-7.
17. Bhatt DL, Fox KAA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al. Clopidogrel and Aspirin versus Aspirin Alone for the Prevention of Atherothrombotic Events. New England Journal of Medicine. 2006;354(16):1706-17.
18. Benavente OR, Hart RG, McClure LA, Szychowski JM, Coffey CS, Pearce LA. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. N Engl J Med. 2012;367(9):817-25.
19. Markus HS, Droste DW, Kaps M, Larrue V, Lees KR, Siebler M, et al. Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in symptomatic carotid stenosis evaluated using doppler embolic signal detection: the Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Emboli in Symptomatic Carotid Stenosis (CARESS) trial. Circulation. 2005;111(17):2233-40.
20. Wong KS, Chen C, Fu J, Chang HM, Suwanwela NC, Huang YN, et al. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for reducing embolisation in patients with acute symptomatic cerebral or carotid artery stenosis (CLAIR study): a randomised, open-label, blinded-endpoint trial. Lancet Neurol. 2010;9(5):489-97.
21. Chimowitz MI, Lynn MJ, Derdeyn CP, Turan TN, Fiorella D, Lane BF, et al. Stenting versus Aggressive Medical Therapy for Intracranial Arterial Stenosis. New England Journal of Medicine. 2011;365(11):993-1003.
22. Wang Y, Wang Y, Zhao X, Liu L, Wang D, Wang C, et al. Clopidogrel with Aspirin in Acute Minor Stroke or Transient Ischemic Attack. New England Journal of Medicine. 2013;369(1):11-9.
23. Johnston SC, Easton JD, Farrant M, Barsan W, Conwit RA, Elm JJ, et al. Clopidogrel and Aspirin in Acute Ischemic Stroke and High-Risk TIA. New England Journal of Medicine. 2018;379(3):215-25.
24. Johnston SC, Amarenco P, Albers GW, Denison H, Easton JD, Evans SR, et al. Ticagrelor versus Aspirin in Acute Stroke or Transient Ischemic Attack. New England Journal of Medicine. 2016;375(1):35-43.
25. Bath PM, Woodhouse LJ, Appleton JP, et al. Antiplatelet therapy with aspirin, clopidogrel, and dipyridamole versus clopidogrel alone or aspirin and dipyridamole in patients with acute cerebral ischaemia (TARDIS): a randomised, open-label, phase 3 superiority trial. Lancet. 2018;391(10123):850-859. doi:10.1016/S0140-6736(17)32849-0
26. Johnston SC, Elm JJ, Easton JD, et al. Time Course for Benefit and Risk of Clopidogrel and Aspirin After Acute Transient Ischemic

Attack and Minor Ischemic Stroke. Circulation. 2019;140(8):658-664.

27. Wong KSL, Amarenco P, Albers GW, Denison H, Easton JD, Evans SR, et al. Efficacy and Safety of Ticagrelor in Relation to Aspirin Use Within the Week Before Randomization in the SOCRATES Trial. Stroke. 2018;49(7):1678-85.

28. Johnston SC, Amarenco P, Denison H, Evans SR, Himmelmann A, James S, et al. Ticagrelor and Aspirin or Aspirin Alone in Acute Ischemic Stroke or TIA. New England Journal of Medicine. 2020;383(3):207-17.

29. Lee YS, Bae HJ, Kang DW, Lee SH, Yu K, Park JM, et al. Cilostazol in Acute Ischemic Stroke Treatment (CAIST Trial): a randomized double-blind non-inferiority trial. Cerebrovasc Dis. 2011;32(1):65-71.

30. Gotoh F, Tohgi H, Hirai S, Terashi A, Fukuuchi Y, Otomo E, et al. Cilostazol stroke prevention study: A placebo-controlled double-blind trial for secondary prevention of cerebral infarction. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2000;9(4):147-57.

31. Shinohara Y, Katayama Y, Uchiyama S, Yamaguchi T, Handa S, Matsuoka K, et al. Cilostazol for prevention of secondary stroke (CSPS 2): an aspirin-controlled, double-blind, randomised non-inferiority trial. Lancet Neurol. 2010;9(10):959-68.

32. Kwon SU, Cho YJ, Koo JS, Bae HJ, Lee YS, Hong KS, et al. Cilostazol prevents the progression of the symptomatic intracranial arterial stenosis: the multicenter double-blind placebo-controlled trial of cilostazol in symptomatic intracranial arterial stenosis. Stroke. 2005;36(4):782-6.

33. Kwon SU, Hong K-S, Kang D-W, Park J-M, Lee J-H, Cho Y-J, et al. Efficacy and Safety of Combination Antiplatelet Therapies in Patients With Symptomatic Intracranial Atherosclerotic Stenosis. Stroke. 2011;42(10):2883-90.

34. Kim BJ, Lee EJ, Kwon SU, Park JH, Kim YJ, Hong KS, et al. Prevention of cardiovascular events in Asian patients with ischaemic stroke at high risk of cerebral haemorrhage (PICASSO): a multicentre, randomised controlled trial. Lancet Neurol. 2018;17(6):509-18.

35. Toyoda K, Uchiyama S, Yamaguchi T, Easton JD, Kimura K, Hoshino H, et al. Dual antiplatelet therapy using cilostazol for secondary prevention in patients with high-risk ischaemic stroke in Japan: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. The Lancet Neurology. 2019;18(6):539-48.

36. Gent M, Blakely JA, Easton JD, Ellis DJ, Hachinski VC, Harbison JW, et al. The Canadian American Ticlopidine Study (CATS) in thromboembolic stroke. Lancet. 1989;1(8649):1215-20.

37. Love BB, Biller J, Gent MJDS. Adverse Haematological Effects of Ticlopidine. 1998;19(2):89-98.

38. Lee M, Saver JL, Hong K-S, Rao NM, Wu Y-L, Ovbiagele B. Antiplatelet Regimen for Patients With Breakthrough Strokes While on Aspirin. Stroke. 2017;48(9):2610-3.

Cortical blindness as a presentation of mitochondrial disease: A case report

Anthipa Chokesuwattanaskul, MD*, Aurauma Chutinet, MD*, Nijasri C Suwanwela, MD*

**Division of Neurology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University and King Chulalongkorn Memorial Hospital, Bangkok 10330 Thailand*

Abstract

We report a case of a 23-year-old male presenting with acute cortical blindness which developed in 3 days. He had a history of generalized tonic seizure for the last 3 years. Examination showed that the patient was confused, disoriented, and blind without other focal neurologic deficit. MRI of the brain showed a multi-stage infarction-like pattern predominately involving the cortical structures in many regions. Further investigation revealed other organ systems involvement including diabetes mellitus, hyperlipidemia, sensorineural hearing loss, hypogonadotropic hypogonadism, and an elevated serum lactate level. A diagnosis of mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS) syndrome was confirmed by the finding of a common mutation in the mitochondrial DNA m.3243A>G.

Conclusion: Mitochondrial disease, a rare genetic disorder, can present with common neurologic symptoms such as stroke, seizures, or diplopia. A High index of suspicion and a thorough examination of other organ systems are the keys to arriving at the correct diagnosis.

Keywords: Mitochondrial disease, MELAS, Stroke-like episode, Cortical blindness (J Thai Stroke Soc. 2020;19(2):45-51)

Corresponding author: ***Anthipa Chokesuwattanaskul, MD*** *(Email: anthipa_pim@yahoo.com)*

Received 3 June 2020 Revised 23 July 2020 Accepted 23 July 2020

รายงานผู้ป่วย: อาการมองไม่เห็นจากโรคไมโทคอนเดรีย

พญ.อันทิพา โชคสุวัฒนสกุล*, พญ.อรอุมา ชุติเนตร*, พญ.นิจศรี ชาญณรงค์*

**สาขาประสาทวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย กรุงเทพฯ 10330 ประเทศไทย*

บทคัดย่อ

ผู้ป่วยชายอายุ 23 ปีมาด้วยอาการตามองไม่เห็น 3 วันก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยมีประวัติโรคประจำตัวเป็นโรคลมชักเมื่อ 3 ปีก่อน ตรวจร่างกายพบ confusion disorientation และ blindness โดยไม่พบอาการทางระบบประสาทอื่น ผลตรวจสมองด้วยคลื่นสะท้อนในสนามแม่เหล็ก พบรอยสมองขาดเลือดในหลายตำแหน่งบริเวณ cortex และจากการตรวจเพิ่มเติมพบว่าผู้ป่วยมีโรคร่วม ได้แก่ เบาหวาน ไขมันในเลือดสูง ระบบประสาทหูเสื่อม และพบกรดแลกติกในเลือดสูง ผู้ป่วยรายนี้ได้รับการยืนยันการวินิจฉัยกลุ่มโรคไมโทคอนเดรีย mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS) จากผลการตรวจรหัสพันธุกรรมในไมโทคอนเดรีย พบการกลายพันธุ์ในตำแหน่ง m. 3243A>G.

สรุป โรคไมโทคอนเดรียเป็นโรคพันธุกรรมที่พบได้ไม่บ่อยชนิดหนึ่ง แต่อาจจะมาด้วยอาการทางระบบประสาทที่เจอได้บ่อยในเวชปฏิบัติ อย่างไรก็ตามหากสงสัยโรคทางไมโทคอนเดรียมาก ควรตรวจหาอาการอื่นที่เกี่ยวข้อง เพื่อนำไปสู่การวินิจฉัยได้อย่างทันท่วงที

คำสำคัญ: โรคไมโทคอนเดรีย, เมลาส, อาการโรคหลอดเลือดสมอง, อาการมองไม่เห็น (J Thai Stroke Soc. 2020;19(2):45-51)

Introduction

Mitochondrial disease refers to a group of genetic disorders characterized by a dysfunction of the mitochondrial oxidative phosphorylation. The clinical presentations are heterogeneous with the involvement of any single organ or multiple organ systems. Most often affecting the organs with the highest energy demand, such as the brain, heart, and muscles. Age of onset also varies from neonatal onset to late adult onset. Due to the fact that both mitochondrial DNA and nuclear DNA together encode over 1,500 proteins involved in the structure and function of the mitochondria, mitochondrial disease can present with autosomal dominant, autosomal recessive, x-linked, or maternal inheritance pattern[1]. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS)[2] syndrome is one of the well-characterized syndromes of mitochondrial diseases. Common presentations include stroke-like episodes, encephalopathy, seizures, and lactic acidosis. Around 80% of the cases are caused by a common mutation in the mitochondrial DNA m.3243A>G in the MT-TL1 gene with a maternal inheritance pattern. MELAS can pose a diagnostic challenge because of its common neurologic presentations such as stroke-like episodes or seizures. Moreover, the variable presentations among family members, the inheritance pattern could not be easily elucidated.

Case report

A 23-year-old male presented to our clinic with progressive bilateral blurred vision, which progressed to complete blindness in 3 days. He reported having episodes of generalized tonic seizure, which started 3 years ago. The seizure was described as bilateral tonic with loss of consciousness lasting approximately 1 minute. The seizure occurred at a frequency of once every month in the first 2 years but progressed to 3-4 times per week in the last 10 months. Around the time, his mother complained that his memory had worsened and he seemed confused. For example, when his mother ordered him to buy a battery, he bought coal instead. Four months prior to this visit, his mother brought him to a hospital where he was treated with carbamazepine. He later developed Steven-Johnson syndrome around 1 week after treatment and was switched to 1,000 mg of levetiracetam per day. He did not have any seizure since and was able to carry out all daily activities by himself.

He had a normal birth with a birth weight of 2,070 grams. His gross childhood development was normal compared to his siblings. However, he had always been small compared to his peers and did not excel in school. He denied the use of alcohol, illicit drugs, or other herbal medication. He reached puberty around the age of 20. His family history is unremarkable with one younger brother and one younger sister who are alive and healthy, except for his youngest sister, who died of heart disease at three months of age.

On examination, the patient was alert but slow to respond. He was disoriented to time, place, and person. His weight was 31 kg and height 146 cm (mid-parental height = 153-173cm), BMI 14.35 kg/m^2. The arm span measured 144 cm, and the upper segment/lower segment ratio was 0.96. There was no dysmorphic feature present. Neurological examination revealed a decreased visual acuity with just light perception in both eyes. The pupils were 3 mm and reacted to light. There was no ptosis or limitation of the extraocular muscles. Other neurological examination was unremarkable. Evaluation of his genitalia was Tanner stage 4.

Investigation

Magnetic resonance imaging (MRI) study of the brain, illustrated in Figure 1 and Figure 2, revealed hyperintense T2/FLAIR (Fluid-attenuated inversion recovery) lesions mainly involving the cortex and subcortical white matter at bilateral occipital lobes and posterior right parietal lobe with some areas of restricted diffusion. There were hyperintense T2/FLAIR lesions mainly involving the cortex and subcortical white matter at bilateral frontal lobes, bilateral cingulate gyri, and anterior insular cortex without restricted diffusion. Hyperintense T2/FLAIR lesions with associated volume loss without restricted diffusion were found at bilateral parietal and temporal lobes. The magnetic resonance angiogram (MRA) study was unremarkable. The differential diagnosis of multi-stage prominent cortical lesions that did not conform to classical vascular territories includes mitochondrial diseases, ischemic strokes from cardioembolic source, metabolic encephalopathies such as hyperammonemic encephalopathy, and autoimmune encephalitis. Further investigation revealed a high serum lactate level 4.5 mol/L (0.7-2.5). EEG study showed diffuse background slowing with one episode of electrographic seizure over the left temporoparietal region lasting 25-30 seconds and periodic lateralized epileptiform discharges (PLED) plus pattern over the left temporoparietal region. Collectively, the clinical presentations, brain imaging, and laboratory findings point to stroke-like episodes as a manifestation of mitochondrial disease as the most likely diagnosis.

Figure 1. MRI brain axial view. *(A) Diffusion-weighted image (DWI). (B) Apparent diffusion coefficient (ADC) map. (C) Fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR). The lesions at bilateral occipitoparietal regions showing increased FLAIR signal, increased DWI signal and low ADC signal consistent with a restricted diffusion (big arrows). Lesions in the frontal lobe, insular, and cingulate gyrus shows an increased FLAIR signal without restricted diffusion (increased signal in DWI without low ADC signal) (small arrows).*

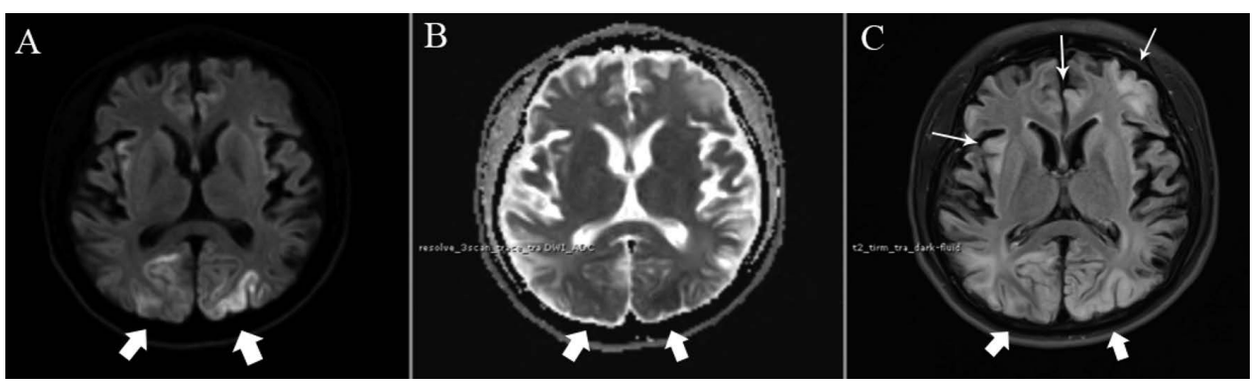
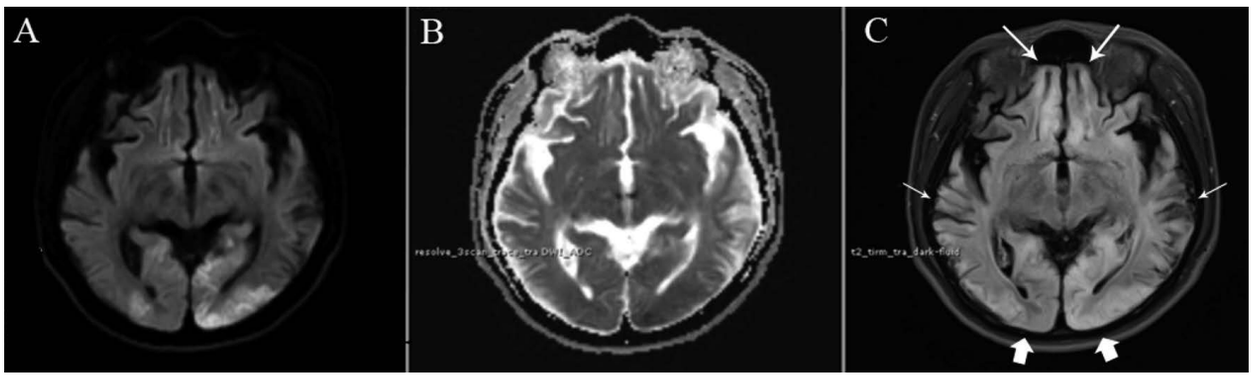


Figure 2 MRI brain axial view. *(A) Diffusion-weighted image (DWI). (B) Apparent diffusion coefficient (ADC) map. (C) Fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR). The lesions at bilateral occipital regions showing increased FLAIR signal, increased DWI signal and low ADC signal consistent with a restricted diffusion (big arrows). Lesions in bilateral frontal and parietal regions show increased FLAIR signal with associated volume loss without changes in DWI or ADC map (small arrows).*



Further investigation into other associated conditions led to a diagnosis of diabetes mellitus, hyperlipidemia, bilateral sensorineural hearing loss, and hypogonadotropic hypogonadism. There were mildly elevated CK levels without muscle weakness or a history of exercise intolerance. The investigation into the cause of short stature revealed normal levels of growth hormone. The diagnosis of MELAS was confirmed by a genetic test revealing an m.3243 A>G mutation in the MT-TL1 gene. He was continued on long-term antiepileptic treatment and received appropriate treatment for all other associated conditions. In addition, L-arginine, coenzyme Q10, vitamin C, and vitamin E were prescribed as treatment for MELAS. The disease has largely remained inactive since then, the follow-up time was about 1 year since the last episode.

Discussion

The distinct clinical presentation of stroke-like episodes that do not conform to vascular territories makes MELAS the most likely candidate amongst mitochondrial diseases. The stroke-like lesions may resemble that of common ischemic strokes but tend to have a predilection for the occipital and parietal regions. The area of involvement is often restricted to the cortical structure with sparing of the deep white matter[3]. The mechanism underlying these stroke-like episodes is hypothesized to occur as a result of the imbalance between the excitation and inhibition of the neural networks caused by abnormalities in the mitochondrial respiratory chain which subsequently promotes neuronal hyperexcitability. The mismatch of the energy requirement of hyperexcited neurons may result in neuronal loss[4]. Interestingly, these stroke-like episodes are often associated with migraines and seizure episodes, which may imply that they share the same underlying mechanisms[5].

The failure of the mitochondrial oxidative phosphorylation process led to a chronic state of energy failure affecting organ systems and causing chronic lactic acidosis. Elevated lactate levels can often be detected in both the CSF and serum. Heteroplasmy is a phenomenon where the levels of mutant mitochondrial DNA vary between

individuals within a family and between tissues within an individual. Tissue and organ dysfunction arise when the proportion of mutant mitochondrial DNA exceeds a threshold. Therefore, the severity of organ dysfunction varies between the organ systems within an individual and family members can have varying symptoms from ranging from asymptomatic, oligosymptomatic to fully symptomatic presentations[6]. This case illustrated the phenomena of heteroplasmy within the family where the patient's mother and his siblings were asymptomatic. Moreover, heteroplasmy within an individual can be demonstrated with the variable degree of involvement between the organ systems as presented in this case where there were overt neurologic involvement, diabetes mellitus, and severe sensorineural hearing loss but mild myopathy with only mildly elevated CK levels. Short stature in MELAS is more often caused by the chronically energy-deprived state rather than growth hormone deficiency[2].

Diagnostic confirmation of mitochondrial diseases can be achieved by the demonstration of a pathogenic mutation in either the mitochondrial DNA or nuclear DNA associated with mitochondrial structure and function. In the case of suspected MELAS, a genetic test of the mitochondrial DNA may be the preferred initial choice because the majority of cases harbour a common mitochondrial DNA mutation (m.3243A>G). The whole exome sequencing or whole genome sequencing tests may be useful in cases with normal mitochondrial DNA test[2].

At present, most patients with mitochondrial diseases are treated with supportive treatment. Cocktails of dietary supplements and vitamins are frequently prescribed, such as coenzyme Q10, vitamin C, vitamin E, riboflavin, L-arginine, L-citrulline, etc. The aim is to mitigate the cellular consequences of mitochondrial respiratory chain dysfunction, albeit with modest benefit. Recent development in new treatment approaches like molecular bypass and gene therapy are being explored in mitochondrial diseases and tested in several ongoing clinical trials[2].

Conclusion

Stroke is one of the most common neurologic symptoms encountered by neurologists. Ischemic territories that does not conform to a specific vascular territory and the presence of other neurologic or systemic involvements are subtle clues that could lead to a diagnosis of mitochondrial disease. The Pattern of inheritance is most often not evident and requires thorough exploration due to the phenomenon of heteroplasmy. Despite the lack of effective treatment, accurate diagnosis in mitochondrial disorders can lead to an appropriate treatment and can help provide genetic counselling for the patient and their family.

Learning points

Mitochondrial disease is one of the rare differential diagnosis in patients presenting with stroke in the young. These stroke-like episodes often involve the cortex and spare the deep white matter. Important clues indicating an underlying mitochondrial etiology include infarction that does not conform to any vascular territory, seizure, migraine-like episode, and systemic manifestations such as diabetes mellitus, sensorineural hearing loss, ophthalmoplegia, ptosis, cardiomyopathy, myopathy, neuropathy, short stature, etc. Confirmation of the diagnosis can be made by the finding of a pathogenic mutation in either the mitochondrial DNA or the nuclear DNA associated with the structure or function of the mitochondria.

References

1. Gorman GS, Chinnery PF, DiMauro S, Hirano M, Koga Y, McFarland R, et al. Mitochondrial diseases. Nat Rev Dis Primers. 2016;2:16080.
2. Sproule DM, Kaufmann P. Mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes: basic concepts, clinical phenotype, and therapeutic management of MELAS syndrome. Ann N Y Acad Sci. 2008;1142: 133–58.
3. Martikainen MH, Chinnery PF. Mitochondrial disease: mimics and chameleons. Pract Neurol. 2015;15(6):424–35.
4. Alston CL, Rocha MC, Lax NZ, Turnbull DM, Taylor RW. The genetics and pathology of mitochondrial disease. J Pathol. 2017;241(2):236–50.
5. Testai FD, Gorelick PB. Inherited metabolic disorders and stroke part 1: Fabry disease and mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes. Arch Neurol. 2010;67(1):19–24.
6. Davison JE, Rahman S. Recognition, investigation and management of mitochondrial disease. Arch Dis Child. 2017;102(11):1082–90.

เล่าเรื่อง Stroke News

นพ. ธีรภาพ กิจจาวิจิตร
โรงพยาบาลพญาไท 1
อาจารย์พิเศษ ศูนย์โรคหลอดเลือดสมอง
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

Thrombolysis before Thrombectomy — To Be or DIRECT-MT?

Endovascular thrombectomy with or without intravenous alteplase in acute stroke

คำถามว่าการรักษา acute ischemic stroke กรณีที่มีหลอดเลือดสมองใหญ่อุดตัน (large vessel occlusion LVO) กรณีมาภายใน 4.5 ชั่วโมง จะสามารถทำการรักษาสวนหลอดเลือด mechanical thrombectomy (MT) เลย เหมือนการทำ primary PCI ในผู้ป่วย ST-elevation acute coronary syndrome ได้หรือไม่ การศึกษา Direct MT ซึ่งตีพิมพ์ลงใน NEJM เดือน พฤษภาคม 2020 มีคำตอบ

การรักษาสวนหลอดเลือด mechanical thrombectomy (MT) เป็นการรักษามาตรฐานในผู้ป่วยที่มีหลอดเลือดสมองใหญ่อุดตัน (LVO) อนึ่ง การให้ยาละลายลิ่มเลือด (Alteplase (tPA)) ในช่วง 4.5 ชั่วโมงแรก ยังเป็นมาตรฐานในการรักษาในช่วง 4.5 ชั่วโมงแรก ซึ่งผลของ tPA ทำให้สามารถเปิดหลอดเลือด และสลายลิ่มเลือดที่ไปอุดหลอดเลือดส่วนปลาย แต่การให้ tPA มีข้อจำกัดในการเปิดหลอดเลือดขนาดใหญ่ และมีโอกาสที่จะเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการมีเลือดออก การศึกษานี้จึงเปรียบเทียบการสวนหลอดเลือด (MT) อย่างเดียว เทียบกับการให้ยาละลายลิ่มเลือดก่อนตามด้วยการสวนหลอดเลือด (combined tPA + MT)

ประชากรศึกษา (Patient) ผู้ป่วย 656 รายที่เข้าเกณฑ์ อายุ 18 ปี ขึ้นไป วินิจฉัย acute ischemic stroke โดยมี NIHSS >= 2 ภายใน 4.5 hr ที่มี ICA. MCA M1, M2 occlusion จากการทำ CTA โดยที่ ASPECTS score สูง มีเกณฑ์การคัดออก ได้แก่ มีภาวะทุพพลภาพเดิมอยู่ก่อนแล้ว (MRS > 2) หรือมีข้อห้ามของการให้ tPA ทำการศึกษาช่วง 2/2018-7/2019 ใน 41 โรงพยาบาลศูนย์ประเทศจีนที่มีประสบการณ์การทำ MT อย่างน้อย 30 เคสต่อปี โดยการสุ่มแบ่งกลุ่มให้คละกันพอดี (1:1)

ตัวแปรที่ทำการศึกษา (Intervention) ทำ ให้การรักษาโดย MT (alone) 327 ราย มี Door to groin puncture เฉลี่ย 84 นาที ใช้ stent retrievers เป็นหลัก (95%) แต่อาจมี aspiration ตาม หรือ IA thrombolytic เพิ่มในบางราย

ตัวแปรเปรียบเทียบ (Comparator) ให้การรักษาโดย tPA 329 ราย แล้วตามด้วยการทำ MT ซึ่งเป็นการรักษามาตรฐานในปัจจุบัน โดยมี Door to tPA เฉลี่ย 59 นาที และ Door to groin puncture 85.5 นาที

ผลการศึกษา (Outcome) ผลลัพธ์หลัก (primary outcome) วิเคราะห์ตาม per protocol ซึ่งมี loss follow up กลุ่มละ 1 คน วัดประเมิน mRS (modified Rankin Scale) โดย adjust ร่วมกับ age, baseline NIHSS, mRS ก่อนเกิด stroke, cerebral collateral blood flow และ time from stroke onset to randomization ได้ค่า adjusted odds ratio 1.07 (95%), 0.81–1.43 P=0.02 ผลคือ MT (alone) non inferiority และ ผลลัพธ์รอง (secondary outcome) แบ่งออกเป็น 3 ประเด็น ได้แก่

- clinical outcome เปรียบเทียบ median mRS ที่ 90 วัน NIHSS ที่ 24 ชั่วโมง และวันที่ 5–7 และ Barthel Index ที่ระดับ 95–100 คะแนน โดยทั้งหมดนี้ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

- imaging outcome เปรียบเทียบความสำเร็จของการเปิดหลอดเลือดก่อนการทำ MT พบว่ากลุ่มที่ไม่ได้ให้ tPA ด้อยกว่า (MT alone 8(2.4%) เทียบกับ tPA+MT 23(7%) OR 0.33(014–0.74)) แต่การเปิดหลอดเลือดสำเร็จ (eTICI 2b,2c,3) อัตราการเปิดหลอดเลือดสำเร็จที่ 24 และ 72 ชั่วโมง ปริมาตรของเนื้อสมองขาดเลือดไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

- safety outcome เปรียบเทียบ mortality ที่ 90 วัน asym/symptomatic ICH serious adverse events และ procedural complications ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

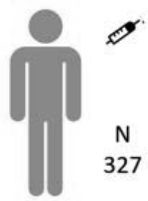
อภิปรายผลการศึกษา (discussion)

การศึกษาเป็น prospective, randomized, open-label trial with blinded ทำโดย multi-center จากการออกแบบการศึกษาเหมาะสมที่จะนำมาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของการรักษา โดยเป็นการเปรียบเทียบแบบ non-inferiority แต่การศึกษานี้กำหนด non-inferiority margin ค่อนข้างกว้าง ซึ่งสำหรับภาวะ emergency condition ควรมี margin อีกประเด็นหนึ่งคือ การที่ผู้ป่วยได้ tPA และต่อด้วยการทำ MT เลยโดย tPA ยังไม่หมดถึง 86.5% ปัญหาตรงนี้อาจจะบดบังประสิทธิภาพของ tPA

ผลการศึกษา primary outcome วัด mRS ที่ 90 วัน ผลเทียบ MT กับ tPA + MT (adjusted OR 1.07 95%CI 0.81–1.4 P=0.04 for non-inferiority) ประเมินโดยการตรวจและสัมภาษณ์ทางโทรศัพท์แล้วเอาข้อมูลที่ได้จากแบบประเมินมาตรวจสอบโดยผู้ทำการศึกษา mRS ที่ได้จะมา adjust กับ factor อื่นๆดังที่กล่าวไปแล้ว ใช้การ shift analysis ระหว่าง mRS ไม่ได้วัดจาก favorable/functional independence (mRS 0–2) โดยร้อยละของประชากรถ้าวัดจาก mRS 0–2 กลุ่มที่ทำ MT (alone) จะอยู่ที่ 36.5% กลุ่ม tPA + MT จะอยู่ที่ 36.8% แต่ถ้าเทียบกับการศึกษาอื่นๆ เช่น control arm ของ EXTEND-IA TNK (tPA + MT) ได้ mRS 0–2 อยู่ที่ 50% และกลุ่มที่ได้ tenecteplase อยู่ที่ 64% ส่วน secondary outcome successful ของ reperfusion กลุ่มให้ยา tPA ดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อัตราสำเร็จของการเปิดหลอดเลือดหลังทำ intervention ที่ 24 และ 72 ชั่วโมง น้อยกว่าแต่ยังไม่ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

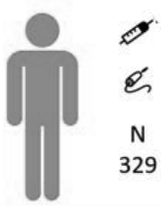
การนำมาประยุกต์ใช้ (Application) แม้ว่าการสวนหลอดเลือด (MT) เป็นการรักษามาตรฐานในผู้ป่วยที่มีหลอดเลือดสมองใหญ่อุดตัน (LVO) และถ้าสามารถทำพร้อมกับการให้ยาละลายลิ่มเลือด tPA น่าจะเป็นผลดี แต่ในทางปฏิบัตินั้นด้วยสถานพยาบาลที่ยังไม่สามารถทำ MT ได้ ยังต้องมีการส่งต่อ การรอตรวจทางรังสีวินิจฉัย การให้ tPA ก่อนทำ MT น่าจะมีประโยชน์มากกว่าในกรณีที่ยังไม่สามารถทำ MT ได้เลยในทันที

Direct MT NEJM 2020 **Chinese** **Non-inf trial** **Multi-center/prospective**	**P – ischemic stroke in 4.5 hr** (18+,NIHSS>=2,ICA/MCA M1-2) **I – MT** (stent retrievers) **C – tPA + MT** (standard dose rtpa based on guideline AHA/ASA 2015 **O – mRS 90d adjOR 1.07 (0.81-1.4) non-inferiority**



N
327

	MT	rtPA+MT
Age	69 (61-76)	69 (61-76)
NIHSS	17 (12-21)	17 (14-22)
ICA	112/320	114/326
M1,M2	161,42	178,33



N
329

outcome	MT VS rtpa+MT	result
Median mRS 90d	1.07 (0.81-1.40)	Non-inferiority
mRS 0 to 2	0.97 (0.68-1.37)	Non-significant
Recanalization at 24-72 hr	0.71 (0.42-1.20)	Lower percentage

Conclusion - within 20% of confidence, Chinese patients with LVO in 4.5 hrs, MT alone was noninferior to rtPA+MT regard to functional outcome

ข่าวประชาสัมพันธ์สมาคมโรคหลอดเลือดสมองไทย

นพ.เจษฎา อุดมมงคล
นายกสมาคมโรคหลอดเลือดสมองไทย

1. แสดงความยินดีแก่ประสาทแพทย์ทั้ง 3 ท่าน ที่ผ่านการสอบอนุสาขาประสาทวิทยาโรคหลอดเลือดสมองและการตรวจหลอดเลือดสมองด้วยคลื่นความถี่สูง และอันเนื่องมาจากสถานการณ์แพร่ระบาดของไวรัส COVID 19 ทำให้รูปแบบการสอบจึงได้ปรับเปลี่ยนไป



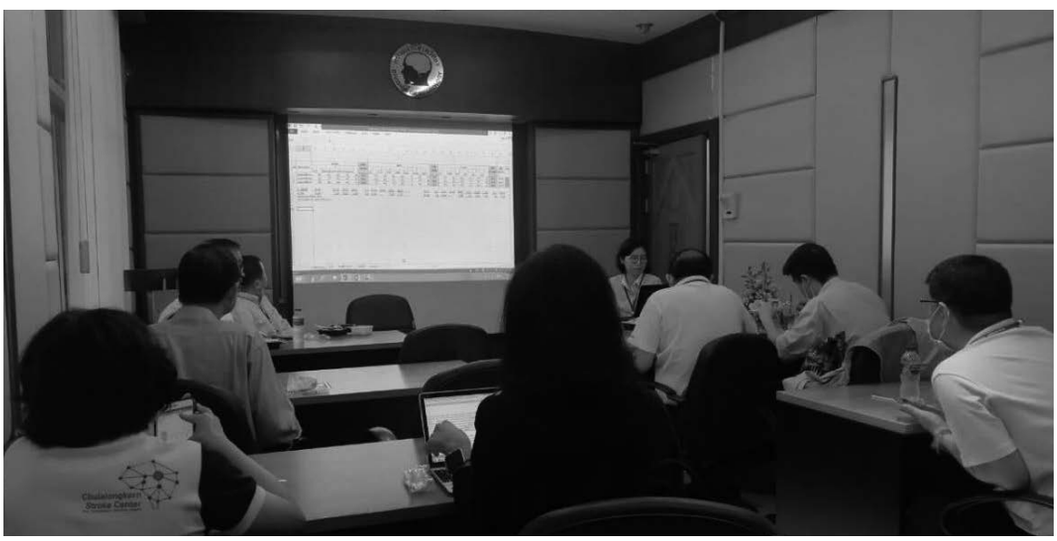
การสอบข้อเขียน



สอบ objective structured clinical examination (OSCE)



การสอบถามตอบแบบปากเปล่า



รวบรวมคะแนนและประเมินผลการสอบ



ประกาศผลสอบและปัจฉิมนิเทศ

2. งานสัมมนาวิชาการย่อย Vascular Neurology – Interhospital Conference ดังกำหนดการต่อไปนี้ รายละเอียดเพิ่มเติมสามารถติดต่อได้ที่เลขาของสมาคม

วันพฤหัสบดี 13.00–15.00 น.	**Case conference**	**อาจารย์ประสานงาน**
20 ส.ค.63	**รพ.พระมงกุฎ** ร่วมกับ รพ.รามา จัดที่ รพ.พระมงกุฎเกล้า	อ.เจษฎา อุดมมงคล
12 พ.ย. 63	**รพ.จุฬา** ร่วมกับ รพ.ธรรมศาสตร์ จัดที่ รพ.จุฬา	อ.อรอุมา ชุติเนตร
18 ก.พ.64	**รพ. ศิริราช** จัดที่ รพ. ศิริราช	อ.ยงชัย นิละนนท์
20 พ.ค.64	**สถาบันประสาท** ร่วมกับรพ.พญาไท 1	อ.สุชาติ หาญไชยพิบูลย์กุล

3. งานประชุมวิชาการประจำปีของสมาคม Thai Stroke Society Annual Meeting การประชุมประจำปีสมาคมโรคหลอดเลือดสมองไทย ระหว่างวันที่ 19 – 22 มกราคม 2564 ณ ห้องประชุมใหญ่ ชั้น 10 รพ.พระมงกุฎเกล้า โดยวันอังคารที่ 19 จัดเป็นงาน Neurosonology Workshop และ วันพุธที่ 20 ถึงวันศุกร์ที่ 22 มกราคม 2564 เป็นงานประชุมวิชาการ ผู้ที่ลงทะเบียนงานประชุมเป็นการลงทะเบียนเข้าร่วมประชุมร่วมงานได้ทั้ง 4 วันเต็ม สมาคมได้กำหนดค่าลงทะเบียนไว้ดังนี้ (กำหนดวันลงทะเบียนประชุมล่วงหน้าภายใน 10 ธ.ค.2563 หลังจากกำหนดนี้เพิ่มค่าใช้จ่าย 500 บาท) แพทย์ที่ไม่ได้สมัครเป็นสมาชิกฯ 6,000 บาท สมาชิกสามัญและวิสามัญ 5,000 บาท บุคลากรทางการแพทย์และนักศึกษาแพทย์ 3,000 บาท

4. สมาคมได้รับความไว้วางใจและสนับสนุนจาก American Society of Neuroimaging เพื่อจัดเป็นศูนย์สอบ Neurosonology Examination ซึ่งปีนี้จะจัดสอบแบบออนไลน์ และมีค่าลงทะเบียนรวมค่า proctor fee รวม 375 $US ส่วนรายละเอียดจะแจ้งให้ทราบในโอกาสต่อไป

5. สมาคมขอยกเลิกการจัดงาน World Stroke Day ในปี 2563 ไปก่อนเมื่อสถานการณ์ของการแพร่ระบาดของ ไวรัสดีขึ้น จะพิจารณาจัดงานอีกครั้งหนึ่ง

คำแนะนำสำหรับผู้นิพนธ์

วารสารสมาคมโรคหลอดเลือดสมองไทยเป็นวารสารวิชาการสาขาวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี มีวัตถุประสงค์เพื่อนำเสนอ ตีพิมพ์ เผยแพร่ผลงานวิจัย และผลงานทางวิชาการทางด้านโรคหลอดเลือดสมอง ครอบคลุมวิทยาศาสตร์พื้นฐาน ระบาดวิทยา การป้องกัน การรักษา จากสาขาวิชาต่าง ๆ อาทิเช่น ประสาทวิทยา ประสาทศัลยศาสตร์ รังสีวินิจฉัยระบบประสาท รังสีร่วมรักษาระบบประสาท เวชศาสตร์ฟื้นฟู เป็นต้น ทั้งนี้ผลงานที่ได้รับการเผยแพร่ต้องไม่เคยตีพิมพ์มาก่อน

ประเภทบทความ

1. บทความวิจัยประเภทนิพนธ์ต้นฉบับ (original article)* เป็นบทความรายงานข้อมูลจากการศึกษา หรือวิจัยประเภทต่าง ๆ อาทิเช่น randomized trials, intervention studies, cohort studies, case-control studies, observational studies, diagnostic/prognostic studies เป็นต้น
2. บทความปริทัศน์ (review article)* เป็นบทความซึ่งถูกคัดเลือกว่าเป็นหัวข้อที่มีความสำคัญหรือน่าสนใจ นำมาถูกทบทวนและเรียบเรียงจากหนังสือ การศึกษา งานวิจัย ตลอดจนผลงานตีพิมพ์ประเภทต่าง ๆ
3. รายงานผู้ป่วย (case report)* เป็นบทความเสนอรายงานตัวอย่างผู้ป่วยกรณีศึกษาที่มีโรคที่พบได้น้อยหรือเกิดขึ้นใหม่ซึ่งมีความน่าสนใจ
4. บทความรับเชิญ (invited commentary) เป็นบทความโดยผู้เชี่ยวชาญหรือมีประสบการณ์ด้านโรคหลอดเลือดสมอง ซึ่งได้ถูกเชิญโดยกองบรรณาธิการเพื่ออภิปราย แสดงข้อคิดเห็นทางวิชาการ
5. แนวทางเวชปฏิบัติ (clinical practice guideline) เป็นแนวทางในการวินิจฉัย การดูแลรักษาโรค ซึ่งจัดทำโดยองค์กรวิชาชีพที่เกี่ยวข้องหรือกลุ่มแพทย์ผู้เชี่ยวชาญในโรคนั้น เพื่อให้เกิดการปฏิบัติที่มีมาตรฐาน ทั้งนี้อาจมีการปรับปรุงจากแนวทางเวชปฏิบัติเดิมเป็นระยะเพื่อให้มีความทันสมัยและมีประสิทธิภาพ เหมาะสมกับบริบทของประเทศ
6. แถลงการณ์ (scientific statement) เป็นถ้อยแถลงเชิงวิชาการจากนักวิชาการหรือสมาคมวิชาชีพ
7. บทความอื่น ๆ เช่น ประชาสัมพันธ์, ข่าวสารด้านโรคหลอดเลือดสมอง, กิจกรรมของสมาคมโรคหลอดเลือดสมองไทยหรือสมาชิก, ตารางการประชุมวิชาการ เป็นต้น

*บทความวิจัยประเภทนิพนธ์ต้นฉบับ (original article) บทความปริทัศน์ (review article) และรายงานผู้ป่วย (case report) ต้องผ่านการประเมินโดยวิธีการ double-blinded จากผู้ทรงคุณวุฒิอย่างน้อย 2 ท่านต่อบทความ (peer review)

คณะกองบรรณาธิการขอสงวนสิทธิ์ในการพิจารณารับตีพิมพ์บทความในวารสารสมาคมโรคหลอดเลือดสมองไทย ในกรณีได้รับการตอบรับตีพิมพ์ ผู้นิพนธ์หลักจะได้รับวารสารจำนวน 3 ฉบับ โดยจะจัดส่งให้ผู้นิพนธ์หลักตามที่อยู่ที่ระบุไว้ นอกจากนี้บทความทั้งหมดจะได้รับการเผยแพร่ทางเว็บไซต์ของสมาคมโรคหลอดเลือดสมองไทย (https://thaistrokesociety.org) และเว็บไซต์ของ ThaiJO (https://tci-thaijo.org/ หรือ https://www.tci-thaijo.org/index.php/jtss/index)

ข้อพิจารณาด้านลิขสิทธิ์ (copyright notice)

ข้อความภายในบทความที่ตีพิมพ์ในวารสารสมาคมโรคหลอดเลือดสมองไทย ตลอดจนความรับผิดชอบด้านเนื้อหาและการตรวจร่างบทความเป็นของผู้นิพนธ์ ไม่เกี่ยวข้องกับกองบรรณาธิการแต่อย่างใด การนำเนื้อหา ข้อความหรือข้อคิดเห็นของบทความไปเผยแพร่ ต้องได้รับอนุญาตจากกองบรรณาธิการอย่างเป็นลายลักษณ์อักษร ผลงานที่ได้รับการตีพิมพ์ในวารสารเล่มนี้ถือเป็นลิขสิทธิ์ของวารสาร

การเตรียมต้นฉบับ

การเตรียมบทความทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษใช้โปรแกรม Microsoft Word ตัวอักษร Browallia New ขนาด 16 ผู้นิพนธ์ต้องจัดเตรียมบทความต้นฉบับ (manuscript) ตามข้อกำหนดของบทความแต่ละประเภท ดังรายละเอียดข้างล่างนี้

ประเภทบทความ	ข้อกำหนด	รายละเอียด
บทความวิจัย (original article)	จดหมายปะหน้า (cover letter)	ประกอบด้วย ประเภทบทความ ชื่อและสังกัด ที่ติดต่อ เบอร์โทรศัพท์ และ Email address ของผู้นิพนธ์หลัก (corresponding author) ระบุว่าได้ผ่านคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยของหน่วยงานและผลงานที่ต้องการเผยแพร่ไม่เคยตีพิมพ์ที่ใดมาก่อน
	หน้าแรก (title page) ภาษาอังกฤษและภาษาไทย	ประกอบด้วย ชื่อบทความ ชื่อและสังกัดผู้นิพนธ์ทุกคน ระบุผู้นิพนธ์หลัก พร้อมที่ติดต่อ เบอร์โทรศัพท์และ Email address
	บทคัดย่อ (abstract) ภาษาไทยและภาษาอังกฤษ	เป็นข้อความสรุปเนื้อหาบทความวิจัย จำนวนไม่เกิน 250 คำ ประกอบด้วย วัตถุประสงค์การวิจัย (objective) วิธีวิจัย ผลการวิจัยและบทสรุป
	คำสำคัญ (keywords) ภาษาไทยและภาษาอังกฤษ	จำนวน 3-5 คำ
	บทนำ (introduction) วิธีวิจัย (methods) ผลการวิจัย (results) อภิปราย (discussion) บทสรุป (conclusion)	
	องค์ความรู้ใหม่	เป็นบทสรุปของบทความที่แสดงถึงองค์ความรู้ใหม่จากบทความ
	เอกสารอ้างอิง (references)	รูปแบบแวนคูเวอร์ (Vancouver style) โปรดดูคำอธิบาย “เอกสารอ้างอิง” ด้านล่าง
	ตาราง แผนภูมิหรือภาพประกอบ	แยกออกจากเนื้อหาบทความ โปรดดูคำอธิบาย “ตารางแผนภูมิหรือภาพประกอบ” ด้านล่าง

ประเภทบทความ	ข้อกำหนด	รายละเอียด
บทความวิชาการ (review article)	จดหมายปะหน้า (cover letter)	ประกอบด้วย ประเภทบทความ ชื่อและสังกัด ที่ติดต่อ เบอร์โทรศัพท์และ Email address ของผู้นิพนธ์หลัก (corresponding author) ระบุว่าผลงานที่ต้องการเผยแพร่ไม่เคยตีพิมพ์ที่ใดมาก่อน
	หน้าแรก (title page) ภาษาอังกฤษและภาษาไทย	ประกอบด้วย ชื่อบทความ ชื่อและสังกัดผู้นิพนธ์ทุกคน ระบุผู้นิพนธ์หลัก พร้อมที่ติดต่อ เบอร์โทรศัพท์และ Email address
	บทคัดย่อ (abstract) ภาษาไทยและภาษาอังกฤษ	เป็นข้อความสรุปเนื้อหาบทความวิชาการ จำนวนไม่เกิน 200 คำ ประกอบด้วย บทนำ เนื้อหาและบทสรุป
	คำสำคัญ (keywords) ภาษาไทยและภาษาอังกฤษ	จำนวน 3-5 คำ
	เนื้อหา บทสรุป (conclusion)	
	องค์ความรู้ใหม่	เป็นบทสรุปของบทความที่แสดงถึงองค์ความรู้ใหม่จากบทความ
	เอกสารอ้างอิง (reference)	รูปแบบแวนคูเวอร์ (Vancouver style) โปรดดูคำอธิบาย “เอกสารอ้างอิง” ด้านล่าง
	ตาราง แผนภูมิหรือภาพประกอบ	แยกออกจากเนื้อหาบทความ โปรดดูคำอธิบาย “ตารางแผนภูมิหรือภาพประกอบ” ด้านล่าง
รายงานผู้ป่วย (case report)	จดหมายปะหน้า (cover letter)	ประกอบด้วย ประเภทบทความ ชื่อและสังกัด ที่ติดต่อ เบอร์โทรศัพท์และ E-mail address ของผู้นิพนธ์หลัก (corresponding author) ระบุว่าผลงานที่ต้องการเผยแพร่ไม่เคยตีพิมพ์ที่ใดมาก่อน
	หน้าแรก (title page) ภาษาอังกฤษและภาษาไทย	ประกอบด้วย ชื่อบทความ ชื่อและสังกัดผู้นิพนธ์ทุกคน ระบุผู้นิพนธ์หลัก พร้อมที่ติดต่อ เบอร์โทรศัพท์และ Email address
	บทคัดย่อ (abstract) ภาษาไทยและภาษาอังกฤษ	เป็นข้อความสรุปเนื้อหารายงานผู้ป่วย จำนวนไม่เกิน 200 คำประกอบด้วย บทนำ เนื้อหาและบทสรุป
	คำสำคัญ (keywords) ภาษาไทยและภาษาอังกฤษ	จำนวน 3-5 คำ
	เนื้อหา อภิปราย (discussion) บทสรุป (conclusion)	
	องค์ความรู้ใหม่	เป็นบทสรุปของบทความที่แสดงถึงองค์ความรู้ใหม่จากบทความ
	เอกสารอ้างอิง (reference)	รูปแบบแวนคูเวอร์ (Vancouver style) โปรดดูคำอธิบาย “เอกสารอ้างอิง” ด้านล่าง
	ตาราง แผนภูมิหรือภาพประกอบ	แยกออกจากเนื้อหาบทความ โปรดดูคำอธิบาย “ตารางแผนภูมิหรือภาพประกอบ” ด้านล่าง

ผู้นิพนธ์สามารถส่งบทความเพื่อรับการพิจารณาตีพิมพ์ (online submission) ในวารสารสมาคมโรคหลอดเลือดสมองไทยผ่านทาง website ThaiJO (https://www.tci-thaijo.org/index.php/jtss/index) หรือหากมีข้อสงสัย กรุณาติดต่อบรรณาธิการวารสารได้ที่ Email: thaistroke@gmail.com

เอกสารอ้างอิง เขียนเอกสารอ้างอิงในรูปแบบแวนคูเวอร์ (Vancouver Style) อาทิเช่น

- การอ้างอิงบทความจากวารสาร

  รูปแบบ: ชื่อผู้แต่ง (Author). ชื่อบทความ (Title of the article). ชื่อวารสาร (Title of the Journal). ปีพิมพ์(Year);เล่มที่ของวารสาร(Volume):หน้าแรก-หน้าสุดท้าย(Page).

  ตัวอย่าง :

  Dharmasaroja PA, Muengtaweepongsa S, Kommarkg U. Implementation of Telemedicine and Stroke Network in thrombolytic administration: comparison between walk-in and referred patients. Neurocritical care. 2010;13(1):62-6.

- การอ้างอิงบทหนึ่งของหนังสือที่มีผู้เขียนเฉพาะบทและมีบรรณาธิการของหนังสือ (Chapter in a book)

  รูปแบบ: ชื่อผู้เขียน(Author).ชื่อบท(Title of a chapter).ใน/In:ชื่อบรรณาธิการ,บรรณาธิการ/editor(s). ชื่อหนังสือ(Title of the book).ครั้งที่พิมพ์(Edition).เมืองที่พิมพ์(Place of publication):สำนักพิมพ์(Publisher);ปีพิมพ์(Year).หน้า/p.หน้าแรก-หน้าสุดท้าย.

  ตัวอย่าง :

  Dharmasaroja PA. Telemedicine and stroke network. In: Dharmasaroja PA, editor. Ischemic Stroke. Bangkok: Jarunsanitwongkanpim; 2012. p. 259-278.

- บทความวารสารบนอินเทอร์เน็ต (Journal article on the Internet)

  รูปแบบ: ชื่อผู้แต่ง (Author). ชื่อบทความ (Title of the article). ชื่อวารสาร (Title of the Journal) [ประเภทของสื่อ]. ปีพิมพ์[เข้าถึงเมื่อ/citedปีเดือนวันที่];ปีที่:[หน้า/about screen]. เข้าถึงได้จาก/Available from: http://.....

  ตัวอย่าง :

  Dharmasaroja PA, Ratanakorn D, Nidhinandana S, Charernboon T. Comparison of Computerized and Standard Cognitive Test in Thai Memory Clinic. Journal of neurosciences in rural practice [Internet]. 2018 [cited 2018 Dec 12];9(1):140-2. Available from: http://europepmc.org/articles/PMC5812140;jsessionid=A32C7A09DC3E91E92474AE8

  กรณีผู้แต่งเกิน 6 คน ให้ใส่ชื่อผู้แต่ง 6 คนแรก คั่นด้วยเครื่องหมายจุลภาค (comma- ,) และตามด้วย et al.

  ท่านสามารถศึกษาเพิ่มเติมจากได้ที่

  - https://guides.lib.monash.edu/ld.php?content_id=14570618
  - https://www.imperial.ac.uk/media/imperial-college/administration-and-support-services/library/public/vancouver.pdf
  - http://library.md.chula.ac.th/guide/vancouver2011.pdf

ตาราง แผนภูมิหรือภาพประกอบ แยกออกจากเนื้อหาบทความ ควรมีขนาด เนื้อหาเหมาะสม มีความสมบูรณ์ในตัวเอง เข้าใจง่ายและไม่ซับซ้อน