

การรักษาโรคหลอดเลือดสมอง ชนิดขาดเลือดเฉียบพลัน ด้วยยา rtPA

นพ.พิพัฒน์ พัฒนพิพิธไพศาล

อนุสาขาวิชาประสาทวิทยา สาขาวิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

WHAT ยาละลายลิ่มเลือด

WHY เหตุผลและหลักการให้ยาละลายลิ่มเลือด

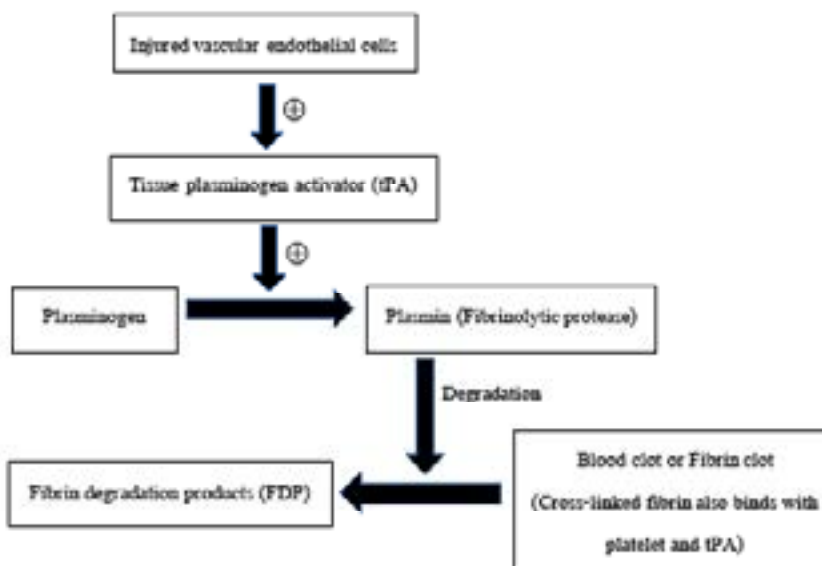
HOW วิธีการให้ยาละลายลิ่มเลือด

(cross-linked fibrin) ซึ่งเกล็ดเลือดจะมาเกาะติดได้ง่าย ทำให้กระบวนการสร้างลิ่มเลือดเกิดได้เร็วขึ้น และจับกันแน่นเป็นก้อนแข็ง¹ ดังนั้น fibrin จึงเป็นเป้าหมายที่สำคัญในการรักษาลิ่มเลือดที่เกิดขึ้น

1. WHAT: ยาละลายลิ่มเลือด

ลิ่มเลือด (thrombus) เกิดขึ้นเมื่อมีการอุดตันของหลอดเลือดสมอง มีส่วนประกอบดังนี้คือ 1) fibrin 2) เกล็ดเลือด 3) เม็ดเลือดแดง 4) เม็ดเลือดขาว และ 5) neutrophil extracellular traps (NETs) โดยแต่ละส่วนประกอบจะมีปริมาณแตกต่างกันไปตามสาเหตุและตำแหน่งของลิ่มเลือด อย่างไรก็ตามส่วนประกอบที่ส่งผลอย่างมากต่อลิ่มเลือด คือ fibrin ซึ่งจะผ่านการพอลิเมอร์ไรส์ (polymerize) สานกันเป็นร่างแหไฟบริน

ทิวชิว พลาสมีโนเจน แอคติเวเตอร์ (tissue plasminogen activator) เรียกย่อๆ ว่า ทีพีเอ (tPA) หรือ PLAT คือโปรตีนที่หลั่งมาจากเยื่อบุผิวของหลอดเลือดที่ได้รับความเสียหาย ทำหน้าที่ยับยั้งการก่อตัวของลิ่มเลือด โดยมีกลไกดังนี้คือ tPA จะไปเกาะบริเวณร่างแหไฟบริน แล้วกระตุ้นให้พลาสมีโนเจน (plasminogen) เปลี่ยนเป็น พลาสมีน (plasmin) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่สามารถย่อยสลาย fibrin ได้ ทำให้เกิดการสลายลิ่มเลือดตามมา² (ดังรูปที่ 1)

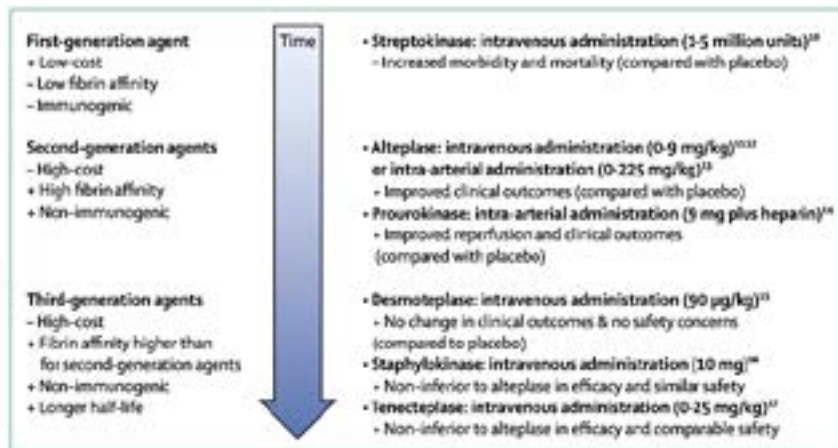


รูปที่ 1 กลไกการสลายลิ่มเลือด

นักวิทยาศาสตร์ได้พัฒนาสังเคราะห์ tissue plasminogen activator (tPA) ขึ้นมา เพื่อใช้เป็นยาละลายลิ่มเลือด เรียกสารสังเคราะห์นี้ว่า recombinant tissue plasminogen activator หรือที่รู้จักอย่างแพร่หลายว่า rtPA หรือยาละลายลิ่มเลือด ยาละลายลิ่มเลือดได้รับการพัฒนามาทั้งหมด 3 เจนเนอเรชัน (generation) โดยแต่ละเจนเนอเรชันมีความแตกต่างกันในด้านต่างๆ

คือ ความจำเพาะต่อ fibrin การกระตุ้นภูมิคุ้มกัน ระยะเวลาในการออกฤทธิ์ และราคา (ดังรูปที่ 2)³

- เจนเนอเรชันที่ 1 : Streptokinase
- เจนเนอเรชันที่ 2 : Alteplase and Prourokinase
- เจนเนอเรชันที่ 3 : Desmoteplase, Staphylokinase และ Tenecteplase



รูปที่ 2 การพัฒนาและความแตกต่างของยาละลายลิ่มเลือดทั้ง 3 เจนเนอเรชัน (นำมาจาก Thrombolysis for acute ischemic stroke: current status and future perspectives)³

ปัจจุบันยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำที่สามารถให้ได้ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดระยะเฉียบพลัน มี 2 ชนิด ได้แก่ Alteplase และ Tenecteplase ในบทนี้ขอกล่าวเฉพาะยา Alteplase

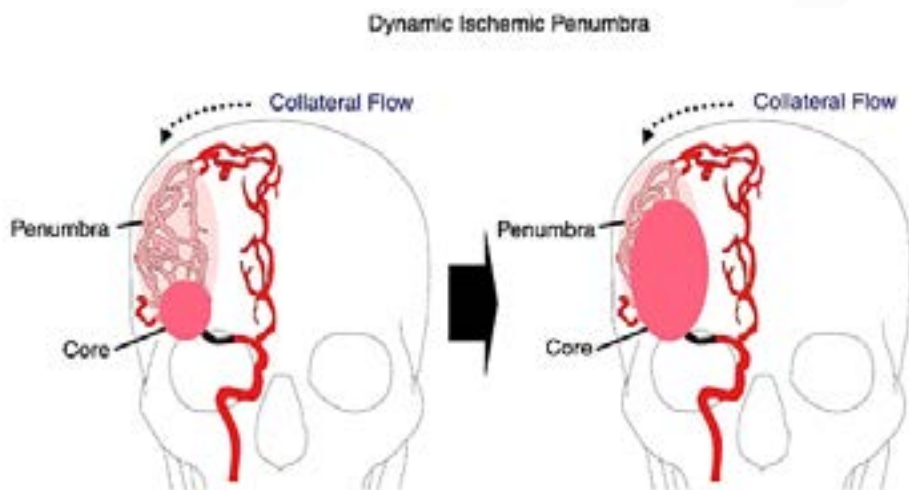
เปลี่ยนแปลงเสียหาย อย่างถาวรบริเวณนี้จะสามารถขยายขนาดใหญ่ขึ้นได้เมื่อเวลาผ่านไป หากไม่ได้รับการรักษา

2. WHY: เหตุผลและหลักการให้ยาละลายลิ่มเลือด
เหตุผล: Penumbra

2. เนื้อสมองบริเวณโดยรอบของบริเวณศูนย์กลางของการขาดเลือด เรียกว่า ischemic penumbra โดยเนื้อสมองบริเวณนี้เมื่อมีการขาดเลือดจะทำให้ผู้ป่วยมีอาการทางระบบประสาท อย่างไรก็ตาม บริเวณนี้ยังคงได้รับเลือดจากหลอดเลือดข้างเคียงที่ส่งมาเลี้ยง (collateral circulation) ซึ่งไม่เพียงพอต่อการทำงานในระยะยาว จึงทำให้อยู่ในสถานะขาดเลือดแต่ยังไม่มีการตายของเซลล์ โดยบริเวณนี้สามารถกลายเป็น ischemic core ได้หากเวลาผ่านไปและไม่ได้รับการรักษาอย่างทันที่⁴

เมื่อหลอดเลือดสมองอุดตัน จะทำให้เกิดการขาดเลือดของเนื้อสมอง ซึ่งแบ่งเป็น 2 บริเวณ ได้แก่

1. เนื้อสมองบริเวณศูนย์กลางของการขาดเลือด เรียกว่า ischemic core เป็นบริเวณใกล้จุดอุดตันของหลอดเลือด เนื้อสมองบริเวณนี้จะเกิดการขาดเลือดมากที่สุด มีการตายของเซลล์แล้ว จึงเป็นการ



รูปที่ 3 การขาดเลือดของเนื้อสมอง (นำมาจากหนังสือ Acute Ischemic Stroke, Section The Clinical Ischemic Penumbra)⁵

หากมีการรักษาการอุดตันของหลอดเลือดสมองอย่างทันท่วงที เนื้อสมองบริเวณ ischemic penumbra ก็จะสามารถฟื้นกลับมาได้ปกติ ตามด้วยอาการทางระบบประสาทที่ดีขึ้นของผู้ป่วย ส่วนบริเวณ ischemic core เนื่องจากตัวมีการตายของเซลล์แล้ว จะไม่สามารถช่วยให้เนื้อสมองบริเวณนี้ฟื้นกลับมาได้เหมือนเดิมได้

ในทางตรงข้าม หากการอุดตันของหลอดเลือดสมองไม่ได้รับการรักษาอย่างทันท่วงที เมื่อเวลาผ่านไปเนื้อสมองบริเวณ ischemic penumbra จะเริ่มมีการตายของเซลล์และเกิดการเปลี่ยนแปลงอย่างถาวรกลายเป็น ischemic core ในที่สุด ดังนั้นการรักษาในช่วงเวลานี้ จะไม่สามารถช่วยให้เนื้อสมองบริเวณนี้ฟื้นกลับมาได้

ตารางที่ 1 เพอร์เซ็นต์ และ Odds ratio ของผลการรักษาที่ดี (mRS 0-1) ในเวลา 90 วันหลังจากหลอดเลือดสมองขาดเลือด แบ่งตามช่วงเวลาที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือด

เวลาที่ได้รับการรักษา	ได้รับ Alteplase	ไม่ได้รับ Alteplase	Odds ratio (95 %CI)
≤ 3 hr ชั่วโมง	32.9 %	23.1 %	1.75 (1.35-2.27)
3-4.5 ชั่วโมง	35.3 %	30.1 %	1.26 (1.05-1.51)
> 4.5 ชั่วโมง	32.6 %	30.6 %	1.15 (0.95-1.40)

(นำมาจาก Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomized trials)⁷

จากตารางที่ 1 เมื่อเปรียบเทียบผู้ป่วยที่ไม่ได้รับ

และอาจก่อให้เกิดเลือดออกในสมองจากการรักษาและเป็นอันตรายต่อผู้ป่วยได้^{4,6}

ดังนั้นหลักการรักษาผู้ป่วยหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดระยะเฉียบพลัน จึงเป็นการรักษาบริเวณ ischemic penumbra ให้ได้มากที่สุด ซึ่งทำได้โดยการรักษาที่รวดเร็วและเหมาะสม

เหตุผล: ประสิทธิภาพ rtPA

“เวลา” เป็นปัจจัยสำคัญในการกำหนดประสิทธิภาพของการรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดระยะเฉียบพลันด้วยยาละลายลิ่มเลือด ดังตารางที่ 1

ยาละลายลิ่มเลือดกับผู้ป่วยที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดพบว่าโอกาสที่ผู้ป่วยหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดระยะเฉียบพลันมีผลการรักษาที่ดี (mRS 0-1) ในเวลา 90 วันหลังจากมีอาการ มีความแตกต่างกันตามช่วงเวลา คือ 1.75 เท่า 1.26 เท่า และ 1.15 เท่า ที่เวลา ≤ 3 ชม., 3-4.5 ชม. และ > 4.5 ชม. ตามลำดับ⁷

หลักการ: TIME IS BRAIN

จากข้อมูลข้างต้นเกี่ยวกับ ischemic penumbra และประสิทธิภาพการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดที่ขึ้นกับเวลาเป็นปัจจัยสำคัญ จึงเกิดหลักการรักษาที่เรียกว่า “Time is brain” ซึ่งเป็นแก่นสำคัญในการรักษาโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดระยะเฉียบพลัน

เหตุผล: Unknown onset

การให้ยาละลายลิ่มเลือดภายในเวลา 4.5 ชั่วโมงหลังจากมีอาการ สามารถให้ยาในผู้ป่วยที่ทราบเวลาเริ่มมีอาการ (known onset) ภายใน 4.5 ชั่วโมง และในผู้ป่วยที่ไม่ทราบเวลาเริ่มมีอาการ (unknown onset) แต่มีบุคคลพบว่าอาการปกติ (last seen normal) ภายใน 4.5 ชั่วโมง

ในอดีต แพทย์จะไม่สามารถให้ยาละลายลิ่มเลือดได้อย่างปลอดภัยแก่ผู้ป่วยที่ไม่ทราบเวลาเริ่มมีอาการ (unknown onset) และไม่มีบุคคลพบว่าปกติ (last seen normal) ภายใน 4.5 ชั่วโมง ซึ่งผู้ป่วยประเภทนี้มักจะเริ่มมีอาการหลังการตื่นนอน และปริมาณของผู้ป่วยประเภทนี้มีจำนวนมากถึง 20-25%⁸ ของผู้ป่วยหลอดเลือดสมอง ปัจจุบันจึงมีการใช้ภาพทางรังสีวิทยาช่วยในการพิจารณาให้ยาละลายลิ่มเลือด

เหตุผล: DWI/FLAIR mismatch

ภาพทางรังสีวิทยาที่ใช้ในการเลือกให้ยาละลายลิ่มเลือดในผู้ป่วยที่ไม่ทราบเวลาเริ่มมีอาการ (unknown onset) มี 2 แบบ ดังนี้

1) MRI: DWI/FLAIR mismatch

การตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (magnetic resonance imaging, MRI) เพื่อเปรียบเทียบความแตกต่างของ diffusion-weighted image (DWI) กับ fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) นั่นคือ หากพบรอยโรคในภาพ DWI แต่ไม่พบรอยโรคในภาพ FLAIR ถือว่าเป็นการไม่ตรงกันของสองภาพเรียกว่า DWI-FLAIR mismatch แสดงว่ารอยโรคนี้อาจเกิดขึ้นภายใน 4.5 ชั่วโมงหลังเริ่มมีอาการ^{9,10}

2) CT or MRI: core/perfusion mismatch

การใช้ computed tomography (CT) perfusion หรือ perfusion-diffusion MRI ในการประเมินขนาดของ ischemic penumbra ที่ยังสามารถช่วยให้กลับคืนมาได้ว่ามีขนาดใหญ่เพียงพอในการรักษาหรือไม่ เปรียบเทียบกับเนื้อสมองที่ตายแล้ว เพื่อช่วยในการตัดสินใจก่อนการรักษา โดยพิจารณาจากตัวเลขปริมาณพื้นที่จากการคำนวณโดยซอฟต์แวร์ประมวลผลอัตโนมัติ (automated processing software)¹¹

เนื่องด้วย CT perfusion หรือ perfusion-diffusion MRI ที่มี automated processing software ในการประมวลผลค่าพื้นที่ ยังมีข้อจำกัดในการเข้าถึง บทนี้จึงกล่าวถึง MRI: DWI-FLAIR mismatch เป็นหลัก ผลการรักษาโดยใช้ MRI: DWI-FLAIR mismatch มีผลการรักษาที่ดี (ดังตารางที่ 2) และถูกบรรจุอยู่ในแนวทางเวชปฏิบัติที่ยอมรับกันทั่วโลก^{12,13}

ตารางที่ 2 เปอร์เซ็นต์ และ Odds ratio ของผลการรักษาที่ดี (mRS 0-1) ในเวลา 90 วันหลังเกิดอาการหลอดเลือดสมองขาดเลือด โดยผู้ป่วยได้ทำ MRI และพบว่ามี DWI-FLAIR mismatch

MRI: DWI-FLAIR mismatch	ได้รับ Alteplase	ไม่ได้รับ Alteplase	Odds ratio (95% CI)
ผลการรักษาที่ดี 90 วัน	53.3 %	41.8 %	1.61 (1.09-2.36)

(นำมาจาก MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset)¹⁰

หลักการ: TISSUE CLOCK

จากข้อมูลข้างต้นเกี่ยวกับปริมาณผู้ป่วยที่ไม่ทราบเวลาเริ่มมีอาการ และการใช้ภาพทางรังสีวิทยาช่วยในการเลือกผู้ป่วยในการรักษา จึงเกิดหลักการรักษาที่เรียกว่า “Tissue clock” ที่ใช้ภาพทางรังสีวิทยาช่วยเพิ่มการเข้าถึงของการให้ยาละลายลิ่มเลือดแก่ผู้ป่วย

3. HOW: วิธีทำให้ยาละลายลิ่มเลือด

Acute ischemic stroke management

การให้ยาละลายลิ่มเลือด เป็นส่วนสำคัญของการรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดระยะเฉียบพลัน สามารถแบ่งการดูแลรักษาได้เป็น 4 ขั้นตอน ดังนี้

ขั้นตอนที่ 1 การดูแลผู้ป่วยก่อนถึงโรงพยาบาล (prehospital stroke management and systems of care)

ขั้นตอนที่ 2 การประเมินเบื้องต้นเมื่อถึงโรงพยาบาล (emergency evaluation and treatment)

ขั้นตอนที่ 3 การรักษาโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดระยะเฉียบพลัน (general supportive care and emergency treatment)

ขั้นตอนที่ 4 การดูแลผู้ป่วยหลังเข้าอนโรพยาบาล (in-hospital management of acute ischemic stroke) ซึ่งแบ่งเป็นขั้นตอนย่อยๆ คือ

- การดูแลผู้ป่วยทั่วไป (general supportive care)
- การรักษาภาวะแทรกซ้อน (treatment of acute complications)
- การเริ่มป้องกันการเป็นซ้ำ (institution of secondary stroke prevention)¹²

สำหรับขั้นตอนที่ 3 การรักษาโรคหลอดเลือด

สมองชนิดขาดเลือดระยะเฉียบพลัน เป็นการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือด ซึ่งมี “เวลา” เป็นปัจจัยสำคัญ ดังนั้นจึงต้องผ่านขั้นตอนที่ 1 การดูแลผู้ป่วยก่อนถึงโรงพยาบาล (ขั้นตอนนี้มีอธิบายในบทอื่น จึงไม่กล่าวถึงในบทนี้) และขั้นตอนที่ 2 การประเมินเบื้องต้นเมื่อถึงโรงพยาบาล และเพื่อให้ผู้ป่วยสามารถเข้าถึงการรักษาที่เหมาะสมได้อย่างมีประสิทธิภาพและรวดเร็ว จึงมีการพัฒนาระบบที่เรียกว่า “ระบบทางด่วนโรคหลอดเลือดสมอง (Stroke Fast Track)”

ขั้นตอนที่ 2 การประเมินเบื้องต้นเมื่อถึงโรงพยาบาล (Emergency evaluation and treatment)

2.1 การคัดกรองผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง

เมื่อผู้ป่วยมาที่ห้องฉุกเฉิน พยาบาลคัดกรอง (triage nurse) จะซักถามอาการ และหากสงสัยว่าเป็นโรคหลอดเลือดสมอง จะแจ้งทีมการรักษาทันทีว่ามีผู้ป่วยเข้าสู่ทางด่วนโรคหลอดเลือดสมอง (stroke fast track) หากผู้ป่วยมาโรงพยาบาลด้วยรถส่งตัว อาจข้ามขั้นตอนนี้ได้ เนื่องจากมีบุคลากรทางการแพทย์คัดกรองอาการ และแจ้งทีมการรักษาเรียบร้อยแล้ว

2.2 การประเมินอาการผู้ป่วย

การประเมินอาการผู้ป่วย ทำได้โดยการซักประวัติและตรวจร่างกาย ซึ่งมีจุดประสงค์สำคัญ ดังนี้

1) แยกผู้ป่วยที่ไม่ใช่โรคหลอดเลือดสมองออกจากทางด่วนโรคหลอดเลือดสมอง

หลังการคัดกรอง ต้องมีการประเมินซ้ำ เพื่อให้ไม่ทำให้ผู้ป่วยที่ไม่ใช่โรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือด ต้องได้รับยาละลายลิ่มเลือดโดยไม่จำเป็น

2) สอบถามเวลาที่เริ่มมีอาการ จากหลักการ “Time is brain” และ “Tissue clock” จึงแนะนำให้แบ่งการสอบถามเพื่อให้ทราบ 2 กรณีที่สำคัญ ดังนี้

I. ทราบเวลาเริ่มมีอาการชัดเจน (known onset)

II. ไม่ทราบเวลาเริ่มมีอาการ (unknown onset) และสอบถามเวลาล่าสุดที่พบว่าปกติ (last seen normal) และเวลาที่พบว่าผิดปกติครั้งแรก (first seen abnormal) หากไม่ส่งตรวจรังสีเพิ่มเติม เวลาล่าสุดที่พบว่าปกติ (last seen normal) นับเป็นเวลาเริ่มมีอาการในการพิจารณาให้การรักษา

3) ประเมินความรุนแรงของอาการ แนะนำให้ทำการประเมินทั้ง 2 รูปแบบ ดังนี้

I. ประเมินโดยใช้ค่าคะแนน National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS)

II. ประเมินว่าทุพพลภาพหรือไม่ (disabling) มีความสำคัญในผู้ป่วยที่ประเมิน NIHSS ได้ค่าคะแนนที่ต่ำ

การประเมินเพื่อให้ผู้ป่วยสามารถเข้าถึงการรักษาให้ได้เร็วที่สุด ทำได้โดยในระหว่างที่แพทย์ทำการประเมินอาการผู้ป่วยโดยการซักประวัติและตรวจร่างกายตามข้อ 1) - ข้อ 3) ทีมการรักษาจะทำการประเมินผู้ป่วยไปพร้อมๆ กัน ดังนี้

- I. ส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐานที่จำเป็น
 - ระดับน้ำตาลในเลือด (blood glucose)
 - ความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด (complete blood count)
 - การแข็งตัวของเลือด (coagulation test; prothrombin time (PT), partial prothrombin time (PTT), international normalized ratio (INR)
 - การทำงานของไต (blood urea nitrogen (BUN), creatinine (Cr))

II. เปิดหลอดเลือดเพื่อให้สารน้ำ

III. ตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ

2.3 การส่งตรวจภาพทางรังสีวิทยา

การส่งตรวจภาพทางรังสีวิทยาขึ้นกับบริบทของโรงพยาบาลว่ามีบทบาทในการรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองในระดับใด แม้ไม่สามารถส่งตรวจภาพทางรังสีวิทยาได้ ก็มีบทบาทสำคัญในการคัดกรองและประเมินดังที่กล่าวข้างต้น การส่งตรวจภาพทางรังสีวิทยาในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง สามารถแบ่งได้เป็น 3 ประเภท ดังนี้

2.3.1 การตรวจเนื้อสมอง (parenchyma):

non-contrast-enhanced CT brain และ MRI brain

2.3.2 การตรวจหลอดเลือดสมองและบริเวณคอ (pipe): CT angiography (CTA) และ MR angiography (MRA)

2.3.3 การตรวจภาวะเลือดเลี้ยงเนื้อสมอง (parenchyma): CT perfusion (CTP) และ MR perfusion

ผู้ป่วยแต่ละรายไม่มีความจำเป็นต้องตรวจทุกประเภท แต่ผู้ป่วยทุกรายต้องได้รับการตรวจเนื้อสมอง เนื่องจากผู้ป่วยที่มีอาการของโรคหลอดเลือดสมอง สามารถเป็นโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดหรือโรคหลอดเลือดสมองแตกจากโรคหลอดเลือดสมองก็ได้ สิ่งที่แตกต่างกันคือ การส่งตรวจทางรังสีวิทยา โดยตรวจดูเนื้อสมอง เนื่องด้วยบริบทโรงพยาบาลส่วนใหญ่จะทำการตรวจเนื้อสมองของผู้ป่วยแรกรับเข้าโรงพยาบาลด้วยการทำเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองโดยไม่ฉีดสารทึบรังสี (non-contrast-enhanced CT brain) จึงจะกล่าวเป็นหลักในบทนี้

ดังนั้นจากการประเมินอาการผู้ป่วยและการส่งตรวจภาพทางรังสีวิทยา จึงสามารถวินิจฉัยได้ว่าโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดระยะเฉียบพลันหรือไม่แล้วพิจารณาการให้ยาละลายลิ่มเลือดแก่ผู้ป่วย แต่ผู้ป่วยบางรายมีความจำเป็นต้องทำการตรวจภาพทางรังสีวิทยาเพิ่มเติม จึงจะสามารถให้ยาละลายลิ่มเลือดได้ เช่น การส่งตรวจ MRI brain เพื่อดู DWI-FLAIR mismatch

ขั้นตอนที่ 3 การรักษาโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดระยะเฉียบพลัน (General supportive care and emergency treatment)

การรักษาโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดระยะเฉียบพลัน มุ่งเน้นการสลายลิ่มเลือดที่อุดตัน (reperfusion therapy) เพื่อให้เลือดสามารถกลับไปเลี้ยงสมองบริเวณที่ขาดเลือดได้เร็วที่สุด ซึ่งสามารถทำได้โดยการให้ยาละลายลิ่มเลือด (rtPA) และ/หรือการสอดใส่สายสวนเพื่อสลายลิ่มเลือดที่อุดตัน (mechanical thrombectomy) สำหรับข้อบ่งชี้ ข้อแนะนำ ข้อควรระวังและข้อห้ามในการให้ยาละลายลิ่มเลือด มีดังนี้

3.1 ข้อบ่งชี้ (Indications) ในการให้ยาละลายลิ่มเลือด

1. เวลาเริ่มมีอาการ
 - a. ทราบเวลาเริ่มมีอาการชัดเจน (known onset)
 - 0 - 4.5 ชั่วโมง
 - 4.5 - 9 ชั่วโมง และมีการใช้ CT หรือ MRI ใน

การพิจารณา core/perfusion mismatch

- a. ไม่ทราบเวลาเริ่มมีอาการ (unknown onset/ wake-up stroke) โดยพิจารณา
 - MRI พิจารณา DWI-FLAIR mismatch หรือ
 - CT หรือ MRI พิจารณา core/perfusion

mismatch

2. ผล CT brain ปกติ หรือพบลักษณะการเปลี่ยนแปลงของเนื้อสมองขาดเลือดในระยะแรก (early ischemic change) ไม่เป็นบริเวณกว้าง

3. อายุมากกว่า 18 ปี^{12,13}

3.2 ข้อห้าม (Contraindications) และข้อควรระวัง ในการให้ยาละลายลิ่มเลือด

ผู้เขียนแบ่งการประเมินอาการของผู้ป่วย ข้อแนะนำ ข้อควรระวังและข้อห้ามในการให้ยาละลายลิ่มเลือด เพื่อให้สะดวกต่อการดำเนินการ ดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 การประเมินอาการ ข้อแนะนำ ข้อควรระวังและข้อห้ามในการให้ยาละลายลิ่มเลือด ในการรักษาโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดระยะเฉียบพลัน^{12,13}

การประเมิน	ข้อแนะนำ	ข้อควรระวัง	ข้อห้าม
อาการ			
อาการทางระบบประสาทน้อย (NIHSS < 5) แต่มีทุพพลภาพ (minor disabling stroke)	P		
อาการทางระบบประสาทน้อย (NIHSS < 5) และไม่มีทุพพลภาพ (minor non-disabling stroke)			<input type="checkbox"/>
อาการทางระบบประสาทรุนแรง (NIHSS > 25) (severe stroke)	P		
โรคทางระบบประสาท			
ประวัติโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือด ภายใน 3 เดือน*			<input type="checkbox"/>
ประวัติเลือดออกในสมองมาก่อน (intracranial hemorrhage)*			<input type="checkbox"/>
โรคหลอดเลือดสมองโป่งพองที่ยังไม่แตก (unruptured cerebral aneurysm)		<input type="checkbox"/>	
โรคฉีกขาดของผนังหลอดเลือดแดงที่คอ (cervical artery dissection)		<input type="checkbox"/>	
โรคฉีกขาดของผนังหลอดเลือดสมอง (intracranial artery dissection)			<input type="checkbox"/>
โรคเนื้องอกสมองภายในเนื้อสมอง (intra-axial intracranial neoplasm)			<input type="checkbox"/>
โรคเนื้องอกสมองภายนอกเนื้อสมอง (extra-axial intracranial neoplasm)		<input type="checkbox"/>	
โรคหัวใจและหลอดเลือด			
โรคติดเชื้อเยื่อหุ้มหัวใจ (infective endocarditis)			<input type="checkbox"/>
โรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด ภายใน 3 เดือน		<input type="checkbox"/>	
โรคหลอดเลือดแดงใหญ่ฉีกขาด (aortic arch dissection)			<input type="checkbox"/>
โรคมะเร็ง			
โรคมะเร็ง โดยอายุคาดเฉลี่ย (life expectancy) > 6 เดือน		<input type="checkbox"/>	
โรคมะเร็งทางเดินอาหาร (gastrointestinal malignancy)			<input type="checkbox"/>
ประวัติเลือดออกผิดปกติ และอุบัติเหตุ			
ประวัติเลือดออกทางเดินอาหารภายใน 3 สัปดาห์			<input type="checkbox"/>
ประวัติเลือดออกทางเดินปัสสาวะ (genitourinary) และทางเดินอาหาร (เกิน 3 สัปดาห์)		<input type="checkbox"/>	
ประวัติบาดเจ็บที่ศีรษะรุนแรงภายใน 3 เดือน			<input type="checkbox"/>
ประวัติอุบัติเหตุรุนแรง (นอกเหนือศีรษะ) ภายใน 2 สัปดาห์		<input type="checkbox"/>	
ประวัติผ่าตัดและหัตถการ			
ประวัติผ่าตัดเนื้อสมอง (intracerebral) หรือเนื้อไขสันหลัง (intraspinal) ภายใน 3 เดือน			<input type="checkbox"/>
ประวัติผ่าตัดใหญ่ ภายใน 2 สัปดาห์		<input type="checkbox"/>	
ประวัติหัตถการหลอดเลือดแดงที่ไม่สามารถกดหยุดได้ (arterial puncture at noncompressible site) ภายใน 1 สัปดาห์			<input type="checkbox"/>
ประวัติหัตถการเจาะน้ำไขสันหลัง (lumbar dural puncture) ภายใน 1 สัปดาห์		<input type="checkbox"/>	

การประเมิน	ข้อเสนอแนะ	ข้อควรระวัง	ข้อห้าม
ยาที่รับประทาน			
ยาด้านเกล็ดเลือด (antiplatelet) ทั้งทาน 1 ชนิดและทาน 2 ชนิดร่วมกัน	P		
ยาด้านการแข็งตัวของเลือด: Warfarin โดยมีค่า INR \leq 1.7 หรือ PT < 15 วินาที		<input type="checkbox"/>	
ยาด้านการแข็งตัวของเลือด: Warfarin โดยมีค่า INR > 1.7 หรือ PT \geq 15 วินาที			<input type="checkbox"/>
ยาด้านการแข็งตัวของเลือด: NOAC โดยรับประทานเกิน 48 ชั่วโมง และการทำงานของไตปกติ		<input type="checkbox"/>	
ยาด้านการแข็งตัวของเลือด: Dabigatran โดยรับประทานภายใน 48 ชั่วโมง และสามารถให้ Idarucizumab		<input type="checkbox"/>	
ยาด้านการแข็งตัวของเลือด: NOAC โดยรับประทานภายใน 48 ชั่วโมง และไม่สามารถตรวจค่าแข็งตัวจำเพาะ เช่น Anti-Xa activity หรือ thrombin time			<input type="checkbox"/>
ยาด้านการแข็งตัวของเลือด: LMWH โดยได้รับภายใน 24 ชั่วโมง			<input type="checkbox"/>
ระดับน้ำตาลและความดันโลหิต			
ระดับน้ำตาลในเลือด > 50 mg/dL	P		
ระดับน้ำตาลในเลือด < 50 mg/dL**			<input type="checkbox"/>
ความดันโลหิตช่วงก่อนให้ยาละลายลิ่มเลือด SBP < 185 mmHg และ DBP < 110 mmHg	P		
ความดันโลหิตช่วงก่อนให้ยาละลายลิ่มเลือด SBP > 185 mmHg และ DBP > 110 mmHg			<input type="checkbox"/>
เอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง (Non-contrast-enhanced CT brain)			
ปกติหรือพบลักษณะการเปลี่ยนแปลงของเนื้อสมองขาดเลือดในระยะแรก (early ischemic change) ไม่เป็นบริเวณกว้าง	P		
พบลักษณะการขาดเลือดของเนื้อสมองเป็นบริเวณกว้าง เช่น > 1/3 ของเนื้อสมองที่เลี้ยงด้วย middle cerebral artery			<input type="checkbox"/>
พบเลือดออกในสมอง (intracranial hemorrhage)			<input type="checkbox"/>
ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ			
ปริมาณเกล็ดเลือด (platelets) < 100,000/mm ³			<input type="checkbox"/>
ค่าการแข็งตัวของเลือด INR > 1.7, aPTT > 40 วินาที หรือ PT > 15 วินาที			<input type="checkbox"/>
หากผู้ป่วยไม่มีประวัติความผิดปกติของเกล็ดเลือดหรือการแข็งตัวของเลือด สามารถเริ่มให้ยาละลายลิ่มเลือด ระหว่างรอผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ	P		
อื่น ๆ			
การตั้งครรภ์		<input type="checkbox"/>	
มีอาการชักตั้งแต่เริ่มมีอาการ		<input type="checkbox"/>	
Tenecteplase 0.25 mg/kg ในผู้ป่วยทราบเวลาเริ่มมีอาการชัดเจน < 4.5 ชั่วโมง	P		

หมายเหตุ : P หมายถึง ให้ยาละลายลิ่มเลือดได้

หมายถึง รมัตรีวังการให้ยาละลายลิ่มเลือด โดยพิจารณาตามการประเมิน ความเสี่ยงและประโยชน์ที่จะได้รับจากยา

หมายถึง ห้ามให้ยาละลายลิ่มเลือด

3.3 การติดตามประเมินหลังการให้ยาละลายลิ่มเลือด

- ความดันโลหิตควรอยู่ในระดับ < 180/105 mmHg ใน 24 ชั่วโมงแรกหลังการให้ยาละลายลิ่มเลือด

- ประเมินสัญญาณชีพ (vital signs)

อาการทางระบบประสาทและ NIHSS score เป็นระยะๆ ดังนี้

- 2 ชั่วโมงแรก ทุกๆ 15 นาที

- 6 ชั่วโมงต่อมา ทุกๆ 30 นาที

- 16 ชั่วโมงต่อมา ทุกๆ 60 นาที

- ทำเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง (CT brain) 24

ชั่วโมงหลังการให้ยาละลายลิ่มเลือด^{12,14}

เอกสารอ้างอิง

1. Alkarithi G, Duval C, Shi Y, Macrae FL, Ariens RAS. Thrombus structural composition in cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2021;41:2370-83.
2. Campbell BCV, De Silva DA, Macleod MR, Coutts SB, Schwamm LH, Davis SM, et al. Ischaemic stroke. *Nat Rev Dis Primer* 2019;5:70.
3. Tsvigoulis G, Katsanos AH, Sandset EC, Turc G, Nguyen TN, Bivard A, et al. Thrombolysis for acute ischaemic stroke: current status and future perspectives. *Lancet Neurol* 2023;22:418-29.
4. J Astrup, B K Siesjö, L Symon, Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic penumbra. *Stroke* 1981;12:723-5.
5. Hakimelahi R, González RG. The Clinical Ischemic Penumbra. In: González RG, Hirsch JA, Lev MH, Schaefer PW, Schwamm LH, editors. *Acute ischemic stroke* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2011 [cited 2023 Jun 30]. p. 197-209. Available from: https://link.springer.com/10.1007/978-3-642-12751-9_9
6. Baron J. The core/penumbra model: implications for acute stroke treatment and patient selection in 2021. *Eur J Neurol* 2021;28:2794-803.
7. Emberson J, Lees KR, Lyden P, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *The Lancet* 2014;384:1929-35.
8. Rimmele DL, Thomalla G. Wake-Up stroke: Clinical characteristics, imaging findings, and treatment option an update. *Front Neurol* [Internet]. 2014 Mar 26 [cited 2023 Jun 4];5. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fneur.2014.00035/abstract>
9. Thomalla G, Cheng B, Ebinger M, Hao Q, Tournias T, Wu O, et al. DWI-FLAIR mismatch for the identification of patients with acute ischaemic stroke within 4-5 h of symptom onset (PRE-FLAIR): a multicentre observational study. *Lancet Neurol* 2011;10:978-86.
10. Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, Andersen G, Berthezene Y, Cheng B, et al. MRI-Guided thrombolysis for stroke with unknown time of onset. *N Engl J Med* 2018;379:611-22.
11. Ma H, Campbell BCV, Parsons MW, Churilov L, Levi CR, Hsu C, et al. Thrombolysis guided by perfusion imaging up to 9 hours after onset of stroke. *N Engl J Med* 2019;380:1795-803.
12. 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* [Internet]. 2019 Dec [cited 2023 Jun 4];50(12). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STRI.0000000000000211>

13. Berge E, Whiteley W, Audebert H, De Marchis G, Fonseca AC, Padiglioni C, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J* 2021;6:I-LXII.
14. Yaghi S, Willey JZ, Cucchiara B, Goldstein JN, Gonzales NR, Khatri P, et al. Treatment and outcome of hemorrhagic transformation after intravenous Alteplase in acute ischemic stroke: A scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* [Internet]. 2017 Dec [cited 2023 Jul 2];48(12). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STR.0000000000000152>