

Absolute and Relative Contraindications to IV rt-PA for Acute Ischemic Stroke

ที่มา : Fugate JE, Rabinstein AA. Absolute and Relative Contraindications to IV rt-PA for Acute Ischemic Stroke. The Neurohospitalist 2015; 5: 110-21.

เรียบเรียงโดย นว.ณัฐกานต์ บุรณะกุล แพทย์ประจำบ้านประสาทวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

วิจารณ์โดย รศ.นว.สมศักดิ์ เทียมเก่า สาขาประสาทวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ กลุ่มวิจัยโรคหลอดเลือดสมอง ภาควิชาอายุรศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

ที่มา

แต่เดิมข้อห้ามใช้ IV rt-PA นั้น ส่วนใหญ่ มีที่มาจาก exclusion criteria ของงานวิจัยหลัก เกี่ยวกับการใช้ IV rt-PA ในผู้ป่วยสมองขาดเลือดเฉียบพลัน (National Institute of Neurological Disorders and Stroke Trial : NINDS Trial) ซึ่งถือเป็นมาตรฐานโดยสากลตลอดมา

ถึงกระนั้นในช่วง 20 ปีที่ผ่านมา มีหลักฐานเพิ่มเติมจากงานวิจัยแบบ observational studies ขนาดใหญ่ หลายงานวิจัยที่ไม่เพียงยืนยันถึงความปลอดภัยและประสิทธิภาพของ IV-rt PA แต่ยังพิสูจน์ว่า exclusion criteria บางข้ออาจไม่มีความจำเป็นในเวชปฏิบัติทั่วไป และพบว่าการผ่อนปรนบางข้อลงอาจสามารถเพิ่มโอกาสได้รับ rt-PA ได้มากขึ้นถึงร้อยละ 20

งานวิจัยนี้มีจุดประสงค์ที่จะทบทวนข้อห้ามและภาวะที่ไม่ควรใช้ IV rt-PA แต่ละข้อ ว่าในปัจจุบันมีหลักฐานสนับสนุนเพียงใด

Absolute contraindications (ข้อห้ามใช้)

1. Acute intracranial hemorrhage (ICH) ภาวะเลือดออกในสมองเฉียบพลันทุกชนิด AHA guideline จัดเป็น “ข้อห้ามใช้” เอกสารกำกับยาบ่งชี้เป็น “ข้อห้ามใช้”

2. History of ICH (ประวัติเคยมีเลือดออกในสมอง) AHA guideline จัดเป็น “ข้อห้ามใช้” เอกสารกำกับยาบ่งชี้เป็น “ข้อห้ามใช้”

หลักฐานที่เกี่ยวข้อง

Meretoja A, Putaala J, Tatlisumak T, et al. Off-label thrombolysis is not associated with poor outcome in patients with stroke. *Stroke*. 2010;4:1450-8.

ทบทวนข้อมูลผู้ป่วย 499 คน ที่ได้รับ IV rt-PA พบผู้ป่วยที่มีประวัติ ICH 3 คนไม่พบว่ามีรายงานการเกิด symptomatic ICH (sICH) และ 2 ใน 3 มีผลการศึกษาเชิงบวกที่ 3 เดือน

Kvistad CE, Logallo N, Thomassen L, et al. Safety of off-label stroke treatment with tissue plasminogen activator. *Acta NeurolScand*. 2013;128:48-53.

ทบทวนข้อมูลผู้ป่วย 135 คน ที่ได้รับ IV rt-PA พบผู้ป่วยที่มีประวัติ ICH 3 คน มี 1 คน เกิดsICH

เชื่อว่าความเสี่ยงในการให้ IV rt-PA ในผู้ป่วยที่มีประวัติ ICH อาจมีความแตกต่างกันมาก ขึ้นอยู่กับหลายปัจจัย เช่น ระยะเวลาตั้งแต่ที่เกิด ICH สาเหตุและการรักษา การผ่าตัด ตลอดจนสถานะของสมองหลังการเกิด ICH ซึ่งอาจใช้ IV rt-PA ได้ในบางสถานการณ์ที่ต้องอาศัยการพิจารณาความเสี่ยงเป็นราย ๆ ไป

ในกรณี Micro bleed จากภาพ MRI ในปัจจุบัน ด้วยเทคโนโลยีที่ก้าวหน้าขึ้น เราสามารถตรวจพบเลือดออกขนาดเล็ก ๆ ในสมองที่ไม่แสดงอาการทางคลินิก (micro bleed) ซึ่งในปัจจุบันไม่เป็นข้อห้ามใช้ของ IV rt-PA

Kato H, Izumiyama M, Izumiyama K, Takahashi A, Itoyama Y. Silent cerebral microbleeds on T2*-weighted MRI: correlation with stroke subtype, stroke recurrence, and leukoaraiosis. *Stroke* 2002;33:1536-40

ศึกษาในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองสมองตีบที่ไม่ได้ IV rt-PA พบว่า อัตราการพบ micro bleed สัมพันธ์กับการเกิด ICH

Fiehler J, Albers GW, Boulanger JM, et al. Bleeding risk analysis in stroke imaging before thrombolysis (BRASIL): pooled analysis of T2*-weighted magnetic resonance imaging data from 570 patients. *Stroke* 2007;38 :2738-44.

ทบทวนภาพ MRI ของผู้ป่วยที่ได้รับ IV rt-PA 570 คน พบ micro bleed จาก T2W MRI 242 คน โดยหลังจากใช้ IV rt-PA พบว่า ในกลุ่มที่มี micro bleed เกิด sICH ร้อยละ 5.8 ในกลุ่มที่ไม่มี micro bleed เกิด sICH ร้อยละ 2.7 โดยไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ข้อแนะนำ History of ICH : พิจารณาความเสี่ยงเป็นราย ๆ และ micro bleed : ไม่ควรเป็นข้อห้ามใช้

3. Severs uncontrolled hypertension (ความดันโลหิตสูงวิกฤติ)

หมายถึง ความดันโลหิตที่สูงเกิด 185/110 mmHg, AHA guideline จัดเป็น "ข้อห้ามใช้" เอกสารกำกับยาบางชิ้นเป็น "ข้อห้ามใช้" มีที่มาจาก exclusion criteria ของ NINDS Trial

หลักฐานที่เกี่ยวข้อง

Ahmed N, Wahlgren N, Brainin M, et al. Relationship of blood pressure, antihypertensive therapy, and outcome in ischemic stroke treated with intravenous thrombolysis: retrospective analysis from Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-International Stroke Thrombolysis Register (SITS-ISTR). *Stroke* 2009;40:2442-9.

Demchuk AM, Tanne D, Hill MD, et al. Predictors of good outcome after intravenous tPA for acute ischemic stroke. *Neurology* 2001;57:474-80.

Larrue V, von Kummer RR, Muller A, Bluhmki E. Risk factors for severe hemorrhagic transformation in ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a secondary analysis of the European-Australasian Acute Stroke Study (ECASS II). *Stroke*. 2001;32:438-41.

โรคความดันโลหิตสูง สัมพันธ์กับผลการรักษาเชิงลบและภาวะ ICH ความดันซิสโตลิกที่สูงกว่าหลังให้ IV rt-PA สัมพันธ์กับผลการรักษาเชิงลบและเพิ่มความเสี่ยงของการเกิด ICH

Brott T, Lu M, Kothari R, et al. Hypertension and its treatment in the NINDS rt-PA Stroke Trial. *Stroke* 1998;29:1504-9.

การลดความดันโลหิตก่อนการให้ IV rt-PA ไม่มีผลต่อผลการรักษา และผู้ป่วยที่จำเป็นต้องได้รับ

ยาลดความดันโลหิตหลังจากได้รับการสุ่ม ดูจะมีผลการรักษาเชิงลบมากกว่ากลุ่มที่ไม่จำเป็นต้องได้รับการลดความดันโลหิต

Albers GW, Bates VE, Clark WM, Bell R, Verro P, Hamilton SA. Intravenous tissue-type plasminogen activator for treatment of acute stroke: the Standard Treatment with Alteplase to Reverse Stroke (STARS) study. *JAMA*. 2000;283(9):1145-1150.

Tsivgoulis G, Saqqur M, Sharma VK, Lao AY, Hill MD, Alexandrov AV. Association of pretreatment blood pressure with tissue plasminogen activator-induced arterial recanalization in acute ischemic stroke. *Stroke* 2007;38:961-6.

Tanne D, Kasner SE, Demchuk AM, et al. Markers of increased risk of intracerebral hemorrhage after intravenous recombinant tissue plasminogen activator therapy for acute ischemic stroke in clinical practice: the Multicenter rt-PA Stroke Survey. *Circulation* 2002;105:1679-85.

ระดับความดันโลหิตพื้นฐานของผู้ป่วย ไม่ได้สัมพันธ์กับอัตราการเกิด ICH และผลการรักษา ความดันซิสโตลิกที่สูงกว่า จะยังทำให้อัตราการเปิดหลอดเลือดสำเร็จลดลงแต่ไม่ส่งผลถึงผลการรักษาโดยรวม

Katzan IL, Furlan AJ, Lloyd LE, et al. Use of tissue-type plasminogen activator for

acute ischemic stroke: the Cleveland area experience. JAMA. 2000;283:1151-8.

อัตราการเกิด sICH ไม่แตกต่างกันในผู้ป่วยที่ความดันโลหิตสูงเกินข้อจำกัด และในกลุ่มที่ไม่เกิน

ข้อแนะนำ BP ที่ > 185/110 mmHg ไม่ควรเป็นเหตุผลที่ผู้ป่วยไม่ได้รับ IV rt-PA และเราสามารถใช้อาลด BP ของผู้ป่วยลงมาในเกณฑ์ได้อย่างปลอดภัย

4. Serious head trauma or stroke in previous 3 months การบาดเจ็บที่ศีรษะอย่างรุนแรง หรือเคยเกิดโรคหลอดเลือดสมองภายใน 3 เดือน AHA guideline จัดเป็น“ข้อห้ามใช้” เอกสารกำกับยาบ่งชี้เป็น“ข้อห้ามใช้”

4.1 Serious head trauma in previous 3 months

ภาวะสมองขาดเลือดตามหลังอุบัติเหตุที่ศีรษะ พบได้ประมาณร้อยละ 2-13 การพิจารณาการรักษาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ต้องคำนึงถึงภาวะต่าง ๆ เช่น ผู้ป่วยอุบัติเหตุรุนแรง มักมี coagulopathy ร่วมด้วย กระดูกที่หัก สมองซ้ำ กะโหลกแตก เส้นประสาทบาดเจ็บ เลือดออกในสมอง เหล่านี้ล้วนเพิ่มความเสี่ยงที่จะเกิด sICH

หลักฐานที่เกี่ยวข้อง

Lopez-Yunez AM, Bruno A, Williams LS, Yilmaz E, Zurru C, Biller J. Protocol violations in community-based rTPA stroke treatment are associated with symptomatic intracerebral hemorrhage. Stroke 2001;32:12-6.

รายงานมีผู้ป่วย 1 คน ได้รับ IV rt-PA หลังจากมีการบาดเจ็บรุนแรงที่ศีรษะ 3 ราย แล้วเกิด sICH ที่รุนแรงถึงชีวิต

Guillan M, Alonso-Canovas A, Garcia-Caldentey J, et al. Off-label intravenous thrombolysis in acute stroke. Eur J Neurol 2012;19:390-4.

จากการทบทวนพบผู้ป่วยจำนวนหนึ่งในงานวิจัยที่ได้รับ IV rt-PA โดยมีประวัติบาดเจ็บที่ศีรษะภายใน 3 เดือน แต่ไม่มีรายงานผลในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว

ข้อแนะนำ เนื่องจากหลักฐานที่จำกัดมาก แต่มีอันตรายถึงชีวิต คิดว่ามีเหตุผลที่จะคงสถานะ “ข้อห้ามใช้”

4.2 Stroke in previous 3 months

เนื่องจาก NINDS Trial ได้กั้นผู้ป่วยเหล่านี้ออกจากงานวิจัย เพราะเชื่อว่าอาจมีความเสี่ยงสูงในการเกิด ICH เป็นที่มาของข้อห้าม

หลักฐานที่เกี่ยวข้อง

Topakian R, Gruber F, Fellner FA, Haring HP, Aichner FT. Thrombolysis beyond the guidelines: two treatments in one subject within 90 hours based on a modified magnetic resonance imaging brain clock concept. Stroke 2005;36:e162-e4.

รายงานผู้ป่วย 1 รายที่ได้รับ respected dose IV rt-PA โดย dose ที่สองลดลงเหลือ 50 mg 90 ชั่วโมงหลัง dose แรก และมีผลการรักษาเชิงบวก

ข้อเสนอแนะ แม้ว่าหลักฐานงานวิจัยมีจำกัดมากในประเด็นนี้ แต่อิงจากเภสัชวิทยาของ IV rt-PA ซึ่งมีครึ่งชีวิตเพียง 5 นาที อาจกระทำได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในรายที่บริเวณสมองขาดเลือด เดิมเล็กๆ

5. เกร็ดเลือดต่ำ และการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ

5.1 เกร็ดเลือดต่ำ แม้ว่าในทางปฏิบัติ จะไม่ต้องรอผลนับเกร็ดเลือด หากผู้ป่วยไม่มีโรค หรือภาวะเสี่ยงต่อเกร็ดเลือดก็ก็ตาม แต่ตาม AHA guideline และเอกสารกำกับยายังคงระบุเป็น “ข้อห้ามใช้” ในผู้ป่วยเกร็ดเลือด <100,000/ml

หลักฐานที่เกี่ยวข้อง

Meretoja A, Putaala J, Tatlisumak T, et al. Off-label thrombolysis is not associated with poor outcome in patients with stroke. Stroke 2010;41:1450-8.

Kvistad CE, Logallo N, Thomassen L, et al. Safety of off-label stroke treatment with tissue plasminogen activator. Acta Neurol Scand 2013;128:48-53.

Brunner F, Tomandl B, Schroter A, et al. Hemorrhagic complications after systemic thrombolysis in acute stroke patients with abnormal baseline coagulation. Eur J Neurol 2011;18:1407-11.

Frank B, Grotta JC, Alexandrov AV, et al. Thrombolysis in stroke despite contraindications or warnings? Stroke 2013;44:727-33.

พบผู้ป่วยได้รับ IV rt-PA ที่มีเกร็ดเลือด <100,000/mm³ จำนวน 20 คน ในจำนวนนี้พบ sICH 1 คน

ข้อเสนอแนะ ไม่สามารถสรุปได้เนื่องจากหลักฐานน้อยมาก

5.2 การแข็งตัวของเลือดผิดปกติ

5.2.1 aPTT Prolonged AHA guideline ไม่ระบุ

หลักฐานที่เกี่ยวข้อง

Meretoja A, Putaala J, Tatlisumak T, et al. Off-label thrombolysis is not associated with poor outcome in patients with stroke. Stroke. 2010;41:1450-8.

Albers GW, Bates VE, Clark WM, Bell R, Verro P, Hamilton SA. Intravenous tissue- type plasminogen activator for treatment of acute stroke: the Standard Treatment with Alteplase to Reverse Stroke (STARS) study. JAMA 2000;283:1145-50.

Lopez-Yunez AM, Bruno A, Williams LS, Yilmaz E, Zurru C, Biller J. Protocol violations in community-based rTPA stroke treatment are associated with symptomatic intracerebral hemorrhage. Stroke 2001;32:12-6.

Brunner F, Tomandl B, Schroter A, et al. Hemorrhagic complications after systemic thrombolysis in acute stroke patients with abnormal baseline coagulation.

Eur J Neurol 2011;18:1407-11.

Frank B, Grotta JC, Alexandrov AV, et al. Thrombolysis in stroke despite contraindications or warnings? Stroke 2013;44:727-33.

จากการทบทวนข้อมูลพบผู้ป่วย prolonged of PTT ที่ได้รับ IV rt-PA 162 คน พบ 6 คนเกิด sICH (ร้อยละ 3.7) การให้ IV rt-PA ในผู้ป่วย prolonged of PTT กลับดูจะส่งผลต่อการรักษาเชิงบวกมากกว่า OR 1.57 95% CI 1.02-2.41

5.2.2 INR (PT) Prolonged จาก European License ถือเป็นข้อห้ามใช้ "AHA guideline : ผู้ป่วยที่ใช้ warfarin ที่ INR > 1.7, PT > 15 เป็นข้อห้ามใช้ IV rt-PA, (INR 1.7 สามารถใช้ได้ภายใน 3 hr. เท่านั้น)

หลักฐานที่เกี่ยวข้อง

Frank B, Grotta JC, Alexandrov AV, et al. Thrombolysis in stroke despite contraindications or warnings? Stroke 2013;44:727-33.

พบผู้ป่วย 14 คน ที่ทาน warfarin มี INR > 1.7 ได้รับ IV rt-PA มีผลการรักษาเชิงบวก แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ พบผู้ป่วย 138 คน ที่ INR > 1.7 ที่ไม่ได้ใช้ warfarin จากผู้ป่วยที่ได้รับ IV rt-PA 2,755 คน พบผลการรักษาเชิงบวกในกลุ่ม INR > 1.7 แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (OR 1.21, 95% CI 0.82-1.78)

Meretoja A, Putaala J, Tatlisumak T, et al. Off-label thrombolysis is not associated

with poor outcome in patients with stroke. Stroke 2010;41:1450-8.

Matute MC, Masjuan J, Egado JA, et al. Safety and outcomes following thrombolytic treatment in stroke patients who had received prior treatment with anticoagulants. Cerebrovasc Dis. 2012; 33: 231-9.

Kim YD, Lee JH, Jung YH, et al. Safety and outcome after thrombolytic treatment in ischemic stroke patients with high risk cardioembolic sources and prior subtherapeutic warfarin use. J Neurol Sci 2010;298:101-5.

Seet RC, Zhang Y, Moore SA, Wijidicks EF, Rabinstein AA. Subtherapeutic international normalized ratio in warfarin-treated patients increases the risk for symptomatic intracerebral hemorrhage after intravenous thrombolysis. Stroke 2011;42:2333-5.

Ibrahim MM, Sebastian J, Hussain M, et al. Does current oral antiplatelet agent or subtherapeutic anticoagulation use have an effect on tissue-plasminogen-activator-mediated recanalization rate in patients with acute ischemic stroke? Cerebrovasc Dis 2010;30:508-13.

Prabhakaran S, Rivolta J, Vieira JR, et al. Symptomatic intracerebral hemorrhage among eligible warfarin-treated patients receiving intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *Arch Neurol* 2010;67:559-63.

Ruecker M, Matosevic B, Willeit P, et al. Subtherapeutic warfarin in therapy entails an increased bleeding risk after stroke thrombolysis. *Neurology* 2012;79:31-8.

Vergouwen MD, Casaubon LK, Swartz RH, et al. Subtherapeutic warfarin is not associated with increased hemorrhage rates in ischemic strokes treated with tissue plasminogen activator. *Stroke*. 2011;42:1041-5.

จากการเก็บข้อมูล พบอัตราการเกิด sICH ร้อยละ 0-36 ในผู้ป่วยที่ทาน warfarin ที่ INR ไม่ได้ระดับแล้วได้รับ IV rt-PA

Ruecker M, Matosevic B, Willeit P, et al. Subtherapeutic warfarin therapy entails an increased bleeding risk after stroke thrombolysis. *Neurology* 2012;79:31-8.

Miedema I, Luijckx GJ, De Keyser J, Koch M, Uyttenboogaart M. Thrombolytic therapy for ischaemic stroke in patients using warfarin: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:537-40.

ผู้ป่วย 284 คน พบอัตราการเกิด sICH สูงขึ้นในผู้ป่วยที่ทาน warfarin OR 2.6,95% CI 1.1-5.9 / adjusted OR 4.1,95% CI 1-16.1)

Mazyra M, Egido JA, Ford GA, et al. Predicting the risk of symptomatic intracerebral hemorrhage in ischemic stroke treated with intravenous alteplase: safe Implementation of Treatments in Stroke (SITS) symptomatic intracerebral hemorrhage risk score. *Stroke* 2012;43:1524-31.

Xian Y, Liang L, Smith EE, et al. Risks of intracranial hemorrhage among patients with acute ischemic stroke receiving warfarin and treated with intravenous tissue plasminogen activator. *JAMA* 2012;307:2600-8.

พบว่าแม้ในกลุ่มผู้ป่วยที่ทาน warfarin จะมีอัตราการเกิด sICH สูงกว่า แต่เมื่อเข้ามาคำนวณทางสถิติ โดยตัดปัจจัยกวน คือ ความรุนแรงของโรคอายุโรคร่วม พบว่าการใช้ warfarin โดย INR < 1.7 ไม่สัมพันธ์กับการเกิด sICH

ข้อแนะนำ การทาน warfarin โดย INR < 1.7 ไม่น่าจะเป็นข้อห้ามในการใช้ IV rt-PA

6. Low Molecular weight heparin

การใช้ LMWH ขนาดรักษา (therapeutic dose LMWH) เป็นข้อห้ามในการใช้ IV rt-PA (ไม่ระบุที่มา)

หลักฐานที่เกี่ยวข้อง

Matute MC, Masjuan J, Egido JA, et al. Safety and outcomes following thrombolytic treatment in stroke patients who had received prior treatment with anticoagulants. *Cerebrovasc Dis* 2012;33:231-9.

พบผู้ป่วยได้ IV rt-PA ที่มีประวัติได้รับ LMWH 21 คน (18 คนได้ภายใน 24 hr) 5 คนได้ therapeutic dose พบ ICH 8 คน ผลเชิงบวก 7 คน เสียชีวิต 6 คน เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ได้ LMWH แล้ว ผู้ที่ได้รับจะมีอัตรา ICH สูงกว่า OR 8.4, 95% CI 2.2-32.2 และอัตราการตายสูงกว่า OR 5.3, 95% CI 1.8-15.5

ข้อแนะนำ การได้ LMWH ภายใน 24 hr ควรถือเป็นข้อห้ามใช้ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง therapeutic dose

7. Direct thrombin inhibitor

ยา Dabigatran และ Argatroban ออกฤทธิ์ยับยั้ง thrombin โดยตรงยับยั้งการเปลี่ยน fibrinogen ไปเป็น fibrin ใช้ได้โดยไม่จำเป็นต้องติดตามระดับการแข็งตัวของเลือด มีอันตรกิริยากับยาอื่นๆ น้อยแต่ราคาแพง เวลาออกฤทธิ์จะพบ TT ยาว

หลักฐานที่เกี่ยวข้อง

Matute MC, Guillan M, Garcia-Caldentey J, et al. Thrombolysis treatment for acute ischaemic stroke in a patient on treatment with dabigatran. *Thromb Haemost* 2011;106:178-9.

De Smedt A, De Raedt S, Nieboer K, De Keyser J, Brouns R. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator in a stroke patient treated with dabigatran. *Cerebrovasc Dis* 2010;30:533-4.

Lee VH, Connors JJ, Prabhakaran S. Intravenous thrombolysis in a stroke patient taking dabigatran. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2012;21:916. e911-e2.

Marrone LC, Marrone AC. Thrombolysis in an ischemic stroke patient on dabigatran anticoagulation: a case report. *Cerebrovasc Dis* 2012;34:246-7.

Sangha N, El Khoury R, Misra V, Lopez G. Acute ischemic stroke treated with intravenous tissue plasminogen activator in a patient taking dabigatran with radiographic evidence of recanalization. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2012;21:917e915-8.

รายงานผู้ป่วยเกิด ICH ถึงชีวิตเมื่อได้รับ IV rt-PA ร่วมกับ direct thrombin inhibitor 1 คน (ข้อมูลเป็น reported case เท่านั้น)

Blommel ML, Blommel AL. Dabigatran etexilate: a novel oral direct thrombin inhibitor. *Am J Health Syst Pharm* 2011;68:1506-19.

ผู้ป่วย 65 คน ได้รับ Argatroban ร่วมกับ IV rt-PA เกิด sICH 3 คน (ร้อยละ 4.6)

ข้อแนะนำ สรุปไม่ได้เนื่องจากข้อมูลจำกัด แต่จากข้อมูลทางเภสัชวิทยาในกรณีผู้ป่วยใช้ direct thrombin inhibitor ที่ TT, GPTT, PT ปกติ อาจพิจารณาใช้ IV rt-PA ได้ แต่ต้องรอหลักฐานสนับสนุนต่อไป

8. Factor Xa inhibitor

ยา Apixaban และ Rivaroxaban ออกฤทธิ์ ยับยั้ง Factor Xa ซึ่งได้รับการศึกษาวิจัยว่าสามารถนำมาใช้แทน warfarin ในการป้องกัน stroke ในผู้ป่วย non-valvular AF โดยมี risk bleeding ต่ำกว่า พบว่าในผู้ที่ทาน Factor Xa inhibitor อาจพบค่า PT, aPTT ยาวขึ้นเล็กน้อย (ไม่ได้สัมพันธ์กับการออกฤทธิ์ของยา)

หลักฐานที่เกี่ยวข้อง ไม่พบ

ข้อแนะนำ ยังไม่ควรใช้ IV rt-PA ในผู้ป่วยกลุ่มนี้โดยทั่วไป ยกเว้นจะใช้ในงานวิจัยเท่านั้น

9. Severe hypo & hyperglycemia

AHA guideline ระบุว่าระดับน้ำตาลในเลือด < 50, >400 mg/dl เป็นข้อห้ามใช้ IV rt-PA เอกสารกำกับยา ระบุว่าควรระมัดระวังการวินิจฉัย stroke ในผู้ป่วยที่มีระดับน้ำตาลในเลือด <50, >400 mg/dl ในเวชปฏิบัติ ภาวะ hypoglycemia สามารถมาด้วยอาการเลียนแบบ stroke ได้ เช่นความพิการชั่วคราวเฉพาะที่ ระดับการรู้สติ เปลี่ยนแปลง ชัก เหนื่อออกผิดปกติ ซึ่งสามารถวินิจฉัยแยกโรค โดยประเมินการตอบสนองต่อการให้น้ำตาล เช่นเดียวกับภาวะ hyperglycemia ที่อาจมาด้วยอาการเลียนแบบ stroke ได้เช่นกัน แต่พบน้อยมากจุดประสงค์ของข้อห้ามแต่เดิม

ก็เพื่อคัดกรองภาวะที่ไม่ใช่ stroke จริงออกจากการศึกษา

หลักฐานที่เกี่ยวข้อง

Ribo M, Molina CA, Delgado P, et al. Hyperglycemia during ischemia rapidly accelerates brain damage in stroke patients treated with tPA. J Cerebral BloodFlow Metab 2007;1616-22.

Bruno A, Levine SR, Frankel MR, et al. Admission glucose level and clinical outcomes in the NINDS rt-PA Stroke Trial. Neurology 2002;59:669-74.

Demchuk AM, Morgenstern LB, Krieger DW, et al. Serum glucose level and diabetes predict tissue plasminogen activator-related intracerebral hemorrhage in acute ischemic stroke. Stroke 1999;30:34-9.

Saur D, Kucinski T, Grzyska U, et al. Sensitivity and inter-rater agreement of CT and diffusion-weighted MR imaging in hyperacute stroke. AJNR Am J Neuroradiol 2003;24:878-85.

พบว่า hypo และ hyperglycemia ทำให้อาการสมองขาดเลือดแย่ลง และ hyperglycemia สัมพันธ์กับอัตราการเปิดหลอดเลือดสำเร็จน้อยลง และเพิ่มความเสี่ยงของ ICH

Frank B, Grotta JC, Alexandrov AV, et al. Thrombolysis in stroke despite contraindications or warnings? Stroke. 2013;44:727-33.

พบผู้ป่วยน้ำตาล <50 ได้รับ IV rt-PA 5 คน ผู้ป่วยน้ำตาล >400 ได้รับ IV rt-PA 6 คน ทั้งหมดไม่พบการเกิด sICH

ข้อแนะนำ ไม่มีเหตุผลเพียงพอที่ภาวะน้ำตาลในเลือดสูงและต่ำ เป็นข้อห้ามใช้ IV rt-PA โดยสามารถพิจารณาใช้ได้กับผู้ป่วยน้ำตาลในเลือดสูงที่สงสัย และในผู้ป่วยน้ำตาลในเลือดต่ำที่ไม่ตอบสนองทันทีต่อการให้น้ำตาลเข้าหลอดเลือด (IV Dextrose)

10. Early radiographic ischemic changes แบ่งเป็น 2 ลักษณะ โดย

10.1 Sign of early ischemia คือ loss of distinction of basal ganglion, sulcal effacement, focal swelling, mass effect และ less of gray-white definition แสดงถึงภาวะขาดเลือดของเนื้อสมอง แต่ยังไม่มีการเสียสภาพถาวรของเซลล์สมองบริเวณนั้น

10.2 Sign of infarction คือ frank hypodensity lesion จาก CT-Scan แสดงถึงการขาดเลือดรุนแรงจนเซลล์สมองบริเวณนั้นเสื่อมสภาพถาวร

AHA guideline แนะนำให้ใช้ IV rt-PA กรณีพบ sign of ischemia แต่ไม่ได้กล่าวถึง sign of infarction

หลักฐานที่เกี่ยวข้อง

Wardlaw JM, Murray V, Berge E, Del Zoppo GJ. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. Cochrane Database Syst Rev. 2009;7:CD000213.

ขนาดของ hypodensity lesion สัมพันธ์กับผลสำเร็จของ IV rt-PA และผู้ป่วยที่พบ hypodensity lesion < 1/3 ของ MCA territory มีผลการรักษาเชิงบวก OR 3.43, 95% CI 1.61 - 7.33 เมื่อเทียบกับกลุ่ม > 1/3 MCA territory มีผลการรักษาเชิงบวก OR 0.41 95% CI 0.06-2.70 แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ และพบว่าความเสี่ยงของการเกิด sICH ในกลุ่ม > 1/3 MCA territory มีมากกว่า

ข้อแนะนำ

การให้ IV rt-PA ในผู้ป่วยที่พบ hypodensity lesion ทั้งที่ <1/3 MCA territory และ > 1/3 MCA territory ต่างมีผลเชิงบวกแต่ในกลุ่มหลังมีความเสี่ยงในการเกิด sICH สูงกว่า

Relative contraindications (ภาวะที่ “ไม่ควรใช้”)

1. **Advanced Age AHA guideline** ไม่ได้ระบุไว้ เอกสารกำกับยาแจ้งเตือนว่ามีความเสี่ยงสูงขึ้นในผู้ป่วยที่อายุ > 75 ปี

หลักฐานที่เกี่ยวข้อง

Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. N Engl J Med. 2008;359:1317-29.

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;333:1581-7.

NINDS trial ไม่ได้ตัดผู้ป่วยอายุมากออกจากการศึกษา (mean age=69 ปี) แต่พบผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 80 ปี เพียงร้อยละ 0.5 ของผู้ป่วยทั้งหมด

Kammersgaard LP, Jorgensen HS, Reith J, Nakayama H, Pedersen PM, Olsen TS. Short- and long-term prognosis for very old stroke patients. The Copenhagen Stroke Study. *Age Ageing* 2004;33:149-54.

Sandercock P, Wardlaw JM, Lindley RI, et al. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial. *Lancet* 2012;379:2352-63

พบว่าอายุที่เพิ่มขึ้น เพิ่มอัตราการรักษาเชิงลบ และอัตราการตายในผู้ป่วยที่ได้รับ IV rt-PA โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ในผู้ป่วยที่อายุ >85 ปี อัตราการตายเพิ่มเป็น 2 เท่า เมื่อเทียบกับกลุ่ม <85 ปี

Mishra NK, Ahmed N, Andersen G, et al. Thrombolysis in very elderly people: controlled comparison of SITS International Stroke Thrombolysis Registry and Virtual International Stroke Trials Archive. *BMJ* 2010;341:c6046.

ทำการทดลองในผู้ป่วย 1617 คนที่อายุ >80 ปี สุ่มให้ได้ยา IV rt- PA เทียบกับยาหลอก ภายใน

6 hr. หลัง เกิด stroke โดยเปรียบเทียบการมีชีวิตที่ 6 เดือน ผลไม่พบความแตกต่างที่มีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 37 ใน rt-PA และ ร้อยละ 35 ในกลุ่มยาหลอก P = 0.181)

Systematic review จากการทดลองใช้ IV rt-PA ทั้งหมด 12 trial ผู้ป่วยรวม 7012 คน แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วย ที่อายุ >80 ก็ยังได้ประโยชน์จาก IV rt-PA

Berrouschot J, Rother J, Glahn J, Kucinski T, Fiehler J, Thomalla G. Outcome and severe hemorrhagic complications of intravenous thrombolysis with tissue plasminogen activator in very old (> or =80 years) stroke patients. *Stroke* 2005;36:2421-5.

ได้วิเคราะห์ข้อมูลของผู้ป่วย > 80 ปี ที่ได้รับ IV rt-PA จาก SITS registry เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมจาก VISTA Registry พบ MRS ในกลุ่มที่ได้รับ IV rt-PA ดีกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับ ทั้งในอายุ <80 และ >80 ปี

Engelter ST, Reichhart M, Sekoranja L, et al. Thrombolysis in stroke patients aged 80 years and older: Swiss survey of IV thrombolysis. *Neurology* 2005;65:1795-8.

Costello CA, Campbell BC, Perez de la Ossa N, et al. Age over 80 years is not associated with increased hemorrhagic transformation after stroke thrombolysis. *J Clin Neurosci* 2012;19:360-3.

Sylaja PN, Cote R, Buchan AM, Hill MD. Thrombolysis inpatients older than 80 years with acute ischaemic stroke: Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006;77:826-9.

Ringleb PA, Schwark C, Kohrmann M, et al. Thrombolytic therapy for acute ischaemic stroke in octogenarians: selection by magnetic resonance imaging improves safety but does not improve outcome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007;78:690-3.

Mouradian MS, Senthilselvan A, Jickling G, et al. Intravenous rt-PA for acute stroke: comparing its effectiveness in younger and older patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005;76:1234-7.

พบว่าผู้ป่วยที่มีอายุ 80-90 ปี มีอัตราการตายสูงกว่า และผลการรักษาเชิงลบมากกว่าในผู้ป่วยที่อายุ <80 ปี แต่อัตราการเกิด sICH ไม่ต่างกัน พบว่าผลการรักษาที่แย่มากในผู้สูงอายุอาจมีผลกระทบจากโรคร่วม เช่น CHF, IHD, HT ซึ่งพบมากกว่าในกลุ่มที่อายุน้อย

ข้อแนะนำ อายุ > 80 ปี ไม่ควรเป็นข้อห้ามในการใช้ IV rt-PA เพราะได้ประโยชน์จริง แม้จะมีผลการรักษาต่ำกว่า และมีความเสี่ยงสูงกว่าในกลุ่มอายุ <80 ปี ก็ตาม

2. Mild or improving stroke symptoms AHA guideline สามารถให้ IV rt-PA ได้ (class II b level C) เอกสารกำกับยาไม่แนะนำให้ใช้ใน minor stroke NIHSS < 4

จากการทบทวนวรรณกรรมส่วนใหญ่จะถือว่า minor stroke คือ stroke ที่มี NIHSS < 4 อย่างไรก็ตาม score ที่น้อย บางครั้งเป็นการพิจารณาที่อาจกระทบกับคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยมากก็ได้ เช่น อ่อนแรงแขนขามากจนประกอบอาชีพไม่ได้ เดินเซจนเดินเองไม่ได้ พูดไม่ได้ สูญเสียการมองเห็น ตลอดจนอาจเป็นอาการนำของภาวะหลอดเลือดขนาดใหญ่เริ่มตีบแคบก็ได้

หลักฐานที่เกี่ยวข้อง

Rajajee V, Kidwell C, Starkman S, et al. Early MRI and outcomes of untreated patients with mild or improving ischemic stroke. Neurology 2006;67:980-4.

Nedeltchev K, Schwegler B, Haefeli T, et al. Outcome of stroke with mild or rapidly improving symptoms. Stroke 2007;38:2531-5.

Kim JT, Park MS, Chang J, Lee JS, Choi KH, Cho KH. Proximal arterial occlusion in acute ischemic stroke with low NIHSS scores should not be considered as mild stroke. PLoS One 2013;8(8):e70996.

ร้อยละ 25 - 35 ของผู้ป่วย minor stroke หรือผู้ป่วย stroke ที่มีอาการดีขึ้นอย่างรวดเร็ว ที่ได้รับ IV rt-PA อาจเพิ่มอัตราการพิการมากขึ้นใน

3 เดือน

Kohrmann M, Nowe T, Huttner HB, et al. Safety and outcome after thrombolysis in stroke patients with mild symptoms. Cerebrovasc Dis 2009;27:160-6.

Generalized efficacy of t-PA for acute stroke. Subgroup analysis of the NINDS t-PA Stroke Trial. Stroke 1997;28:2119-25.

พบผลการรักษาเชิงบวก และปลอดภัยในการใช้ IV rt-PA ในผู้ป่วย NIHSS <4 PRISMS trial (Multicenter Prospective RCT) ทำการทดลองให้ IV rt-PA ในผู้ป่วย NIHSS < 5 ภายใน 3 hr. ว่าจะมีผลการรักษาอย่างไร (รอผล)

ข้อแนะนำ ควรพิจารณาการใช้ IV rt-PA เป็นรายๆ ไปโดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่แม้ NIHSS จะต่ำ แต่ความพิการนั้นกระทบต่อคุณภาพชีวิตชัดเจนควรได้รับโอกาสในการรักษาสำหรับในผู้ป่วยที่อาการดีขึ้นอย่างรวดเร็วนั้นอาจไม่จำเป็นต้องใช้ IV rt-PA แต่แนะนำให้ทำ vascular study เพื่อคัดกรองภาวะตีบแคบของหลอดเลือดสมองขนาดใหญ่

3. Severs stroke and coma

3.1 Severe stroke คำจำกัดความ

ของ severe stroke มีความแตกต่างกันตามการศึกษาล้วนๆ ใหญ่อยู่ในช่วง NIHSS > 20 - > 25 มักมีสาเหตุจากสมองขาดเลือดบริเวณกว้าง ส่งผลให้มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิด ICH ทำให้มีการแจ้งเป็นข้อควรระวังไว้ในเอกสารกำกับยา ถึงกรณีนั้น

ในปัจจุบันมีหลักฐานค่อนข้างชัดเจนว่าแม้ในผู้ป่วย severe stroke ก็ได้ประโยชน์จากการให้ IV rt-PA เช่นกัน

หลักฐานที่เกี่ยวข้อง

Sylaja PN, Dong W, Grotta JC, et al. Safety outcomes of Alteplase among acute ischemic stroke patients with special characteristics. Neurocrit Care 2007;6:181-5.

การวิเคราะห์ผลของ NINDS trial พบการใช้ IV rt-PA ใน NIHSS > 20 มีผลการรักษาเชิงบวก

Mishra NK, Ahmed N, Andersen G, et al. Thrombolysis in very elderly people: controlled comparison of SITS International Stroke Thrombolysis Registry and Virtual International Stroke Trials Archive. BMJ. 2010;341:c6046.

การวิเคราะห์กลุ่มย่อย จาก IST-3 พบว่าผู้ป่วยที่มี NIHSS > 25 ยังได้ประโยชน์จาก IV rt-PA แม้แต่ภายใน 6 ชั่วโมงหลังเกิดอาการ

Frank B, Grotta JC, Alexandrov AV, et al. Thrombolysis in stroke despite contraindications or warnings? Stroke 2013;44:727-33.

การวิเคราะห์ข้อมูลผู้ป่วย 9613 คน จาก VISTA ที่มี NIHSS > 22 ที่ได้ IV rt-PA มีผลการรักษาเชิงบวก

Schonewille WJ, Wijman CA, Michel P, et al. Treatment and outcomes of acute

basilar artery occlusion in the Basilar Artery International Cooperation Study (BASICS): a prospective registry study. *Lancet Neurol* 2009;8:724-30.

พบว่าแม้ว่าจะจะเป็นความจริงที่ severe stroke จะมีความเสี่ยงที่จะเกิด sICH สูง แต่หลักฐานการศึกษาเท่าที่มีไม่ทั้งหมดที่ยืนยันว่า อัตรา sICH สูงจริงในกลุ่มดังกล่าว

3.2 Coma จาก NINDS trial ได้กั นผู้ป่วย coma ออกจากการทดลองโดยมุ่งคัดกรอง ภาวะที่ไม่ใช่ stroke จริงออกจากงานวิจัย

หลักฐานที่เกี่ยวข้อง

Shinton RA, Gill JS, Melnick SC, Gupta AK, Beevers DG. The frequency, characteristics and prognosis of epileptic seizures at the onset of stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51:273-6.

แม้ coma จะเป็นอาการนำที่พบได้น้อยมากในผู้ป่วยหลอดเลือดสมองตีบ แต่ก็ยังเกิดขึ้นได้ โดยเฉพาะมีการอุดตันของหลอดเลือดแดง Basilar ซึ่ง IV rt-PA มีประโยชน์ในภาวะนี้

AHA guideline ในกลุ่มที่อาการเกิดภายใน 3 hr. IV rt-PA ไม่เป็นทั้งข้อห้ามและภาวะไม่ควรใช้ แต่ให้ระมัดระวังใน NIHSS > 25 ที่อาการเกิด > 3 hr. (เพราะผู้ป่วยเหล่านี้ถูกกันออก จาก ECASS-3 2009)

ข้อแนะนำ Severe stroke และ coma ไม่ควรเป็นข้อห้ามและภาวะไม่ควรใช้ IV rt-PA อย่างน้อยก็ภายใน 3 hr. หลังเกิดอาการ ส่วนใน

ช่วงที่เกิน 3 hr. ไปนั้น ยังไม่มีข้อมูลยืนยัน

4. Recent major surgery AHA

guideline จัดเป็นภาวะ“ไม่ควรใช้” เอกสารกำกับยาระบุเป็นข้อ “ควรระวัง” สิ่งสำคัญในการพิจารณาข้อนี้คือ คำจำกัดความของ “recent” และ “major” ซึ่งแตกต่างกันไปตามการศึกษาแต่ละชิ้น โดย NINDS ได้กั นผู้ป่วยที่ได้รับ major surgery < 14 วันออก ECASS ได้กั นผู้ป่วยที่ได้รับ major surgery < 3 เดือนออก ความกังวลในข้อนี้เกิดจากความเสี่ยงในการจะเกิดเลือดออกที่แผลผ่าตัดจนควบคุมไม่ได้ หลังให้ IV rt-PA

หลักฐานที่เกี่ยวข้อง

Meretoja A, Putaala J, Tatlisumak T, et al. Off-label thrombolysis is not associated with poor outcome in patients with stroke. *Stroke* 2010;41:1450-8.

พบการให้ IV rt-PA ในผู้ป่วย 8 คน ที่มีประวัติได้รับการผ่าตัดภายใน 3 เดือน พบ sICH 1/8 พบผลการรักษาเชิงลบ 3/8

Guillan M, Alonso-Canovas A, Garcia-Caldentey J, et al. Off-label intravenous thrombolysis in acute stroke. *Eur J Neurol* 2012;19:390-4.

จากผู้ป่วย 1104 คนที่ได้รับ IV rt-PA พบ 13 คน ที่มีประวัติได้รับการผ่าตัด หรืออุบัติเหตุภายใน 3 เดือน พบผู้ป่วยเกิดภาวะเลือดออก 2 คน (1 คนผ่าตัดใส่ pace, 1 คน ผ่าตัดบริเวณ ทวารหนัก) ซึ่งได้รับการรักษาโดยให้เลือด และไม่ถือเป็น major bleeding

ข้อแนะนำ เนื่องจากหลักฐานในประเด็นนี้ น้อยมาก ควรพิจารณาผู้ป่วยเป็นราย ๆ ไป ในแง่ความเสี่ยงที่จะเลือดออก ระยะเวลาหลังผ่าตัด อวัยวะที่ผ่าตัดตลอดจนความเป็นไปได้ในการรักษาหากเกิดปัญหาหลังให้ IV rt-PA หากมีความเสี่ยงสูงมาก แต่บ่งเฝ้าระวัง stroke ในหลอดเลือดขนาดใหญ่ที่อาจมีอัตราความพิการและอัตราเสียชีวิตสูง endovascular therapy อาจเป็นทางเลือกที่ปลอดภัยกว่า

5. Arterial puncture of non-compressible vessel AHA guideline จัดเป็นภาวะ “ไม่ควรใช้” เอกสารกำกับยาระบุเป็น “ข้อควรระวัง” (ภายใน 7 วัน ก่อนเกิด stroke) สภาวะนี้มักจะพบในผู้ป่วยหนัก ที่จำเป็นต้องได้รับหัตถการที่กระทำเกี่ยวกับหลอดเลือดใหญ่ เช่น ใส่สายสวนหลอดเลือด การใส่เครื่องกระตุ้น/กระตุกหัวใจผ่านสายสวน เปลี่ยนลิ้นหัวใจผ่านสายสวน

หลักฐานที่เกี่ยวข้อง ไม่พบรายงานการศึกษา

ข้อแนะนำ แม้ในปัจจุบันจะยังไม่มียาข้อมูลใด ๆ มาสนับสนุนหรือคัดค้าน แต่เนื่องจากในผู้ป่วยวิกฤติ มักจะมีภาวะการแข็งตัวของเลือดที่ผิดปกติ ตลอดจนมีโรคร่วมมากอยู่แล้ว ดังนั้นหากมีการเปิดหลอดเลือดในจุดที่อาจควบคุมได้ยากกรณีเกิดเลือดออก ภายใน 7 วัน น่าจะเป็นข้อห้ามที่มีเหตุผลสำหรับ IV rt-PA

6. Recent GI & GU bleeding ภายใน 21 วัน ก่อนเกิดโรคหลอดเลือดสมองตีบ AHA guideline จัดเป็นภาวะ “ไม่ควรใช้” เอกสารกำกับ

ยาระบุว่า active internal bleed เป็น “ข้อห้ามใช้” recent GI or GU bleed เป็น “ข้อควรระวัง”

หลักฐานที่เกี่ยวข้อง

Meretoja A, Putaala J, Tatlisumak T, et al. Off-label thrombolysis is not associated with poor outcome in patients with stroke. Stroke 2010;41:1450-8.

พบผู้ป่วยเพียง 1 คนที่มีภาวะ hematuria แล้วได้ IV rt-PA ไม่พบว่าเกิด sICH และมี MRS = 1 ที่ 90 วัน

ข้อแนะนำ แม้แทบจะไม่มีหลักฐานสนับสนุนหรือคัดค้านในประเด็นนี้ แต่ระยะเวลา 21 วันนั้น อาจไม่จำเป็นในผู้ป่วยบางราย ควรพิจารณาผู้ป่วยเป็นราย ๆ ไป ในกรณีผู้ป่วยมีอาการ severe stroke ร่วมกับภาวะ GI & GU bleeding ที่ยังไม่มั่นใจว่าหายสนิท Intra-arterial therapy น่าจะเป็นทางเลือกที่ปลอดภัยกว่า และไม่ควรใช้ IV rt-PA ในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว

7. Seizure at onset มีอาการชักขณะเกิดอาการโรคหลอดเลือดสมอง AHA guideline จัดเป็นภาวะ “ไม่ควรใช้” ด้วยเหตุผลที่จะคัดกรองภาวะอ่อนแรงหลังชัก (Todd's paralysis) อันเป็นผลมาจากชักไม่ใช่ stroke จริง ๆ ในการศึกษาต่าง ๆ จึงตัดผู้ป่วยที่มีอาการชักและอ่อนแรงเหล่านี้ ออก

หลักฐานที่เกี่ยวข้อง

Winkler DT, Fluri F, Fuhr P, et al. Thrombolysis in stroke mimics: frequency, clinical characteristics, and outcome.

Stroke 2009;40:1522-5.

อาการชักพบได้น้อยมากในภาวะ stroke

Chernyshev OY, Martin-Schild S, Albright KC, et al. Safety of tPA in stroke mimics and neuroimaging-negative cerebral ischemia. Neurology 2010;74:1340-5.

Zinkstok SM, Engelter ST, Gensicke H, et al. Safety of thrombolysis in stroke mimics: results from a multicenter cohort study. Stroke 2013;44:1080-4.

ความเสี่ยงในการเกิด sICH เมื่อให้ IV rt-PA ในผู้ป่วยที่ไม่ใช่ stroke ต่ำมาก

Tsvigoulis G, Alexandrov AV, Chang J, et al. Safety and outcomes of intravenous thrombolysis in stroke mimics: a 6-year, single-care center study and a pooled analysis of reported series. Stroke 2011;42:1771-4.

Forster A, Griebel M, Wolf ME, Szabo K, Hennerici MG, Kern R. How to identify stroke mimics in patients eligible for intravenous thrombolysis? J Neurol 2012;259:1347-53.

Selim M, Kumar S, Fink J, Schlaug G, Caplan LR, Linfante I. Seizure at stroke onset: should it be an absolute contraindication to thrombolysis? Cerebrovasc Dis 2002;14:54-7.

Giraldo EA, Khalid A, Zand R. Safety of Intravenous Thrombolysis within 4.5 h of symptom onset in patients with negative post-treatment stroke imaging for cerebral infarction. Neurocrit Care 2011;15:76-9.

De Los Rios F, Kleindorfer DO, Guzik A, et al. Intravenous Fibrinolysis eligibility: a survey of stroke clinicians' practice patterns and review of the literature. J Stroke Cerebrovasc Dis 2014;23:2130-8.

จากจำนวนผู้ป่วย 300 คน ที่มีอาการชักร่วมหลังได้ IV rt-PA พบ sICH 2 คน และ 1 ในนั้นมีประวัติเคยผ่าตัดนำเนื้องอกในสมองออก

ข้อแนะนำ จากการสำรวจร้อยละ 91 ของประสาทแพทย์ลงความเป็นว่าสามารถให้ IV rt-PA ในผู้ป่วย stroke ที่มีอาการชักได้

8. Recent MI in 3 months (มีประวัติกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด ภายใน 3 เดือนก่อนเกิด stroke) AHA guideline จัดเป็นภาวะ "ไม่ควรใช้" European guideline ไม่เป็นข้อห้ามใช้

เหตุผลที่พิจารณา

1) เป็นไปได้ที่จะเกิด myocardium wall ruptured จากภาวะเลือดออกในกล้ามเนื้อหัวใจที่เคยเกิด MI

2) ภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบตามหลัง MI เพิ่มความเสี่ยงที่จะมีเลือดออกใต้เยื่อหุ้มหัวใจ

3) กรณีมีก้อนเลือดคั่งใน ventricle และแตกตัวเป็นลิ่มเลือดเล็กๆ หลังได้ VI rt-PA และหลุดไปอุดตันหลอดเลือดต่างๆ

หลักฐานที่เกี่ยวข้อง

Dhand A, Nakagawa K, Nagpal S, et al. Cardiac rupture after intravenous t-PA administration in acute ischemic stroke. Neurocrit Care 2010;13:261-2 Wall ruptured จะเกิดตามหลังการตายของกล้ามเนื้อหัวใจครบทุกชั้นเท่านั้น โดยมักจะเกิดภายใน 2-5 วัน หลัง MI เมื่อผู้ป่วยได้รับ IV thrombolysis สำหรับรักษา MI พบว่าการเกิด wall ruptured ในกลุ่มที่ได้ thrombolysis ร้อยละ 1-8 การเกิด wall ruptured ในกลุ่มที่ไม่ได้ thrombolysis ร้อยละ 1-5

Kasner SE, Villar-Cordova CE, Tong D, Grotta JC. Hemopericardium and cardiac tamponade after thrombolysis for acute ischemic stroke. Neurology 1998;50:1857-9.

ได้รายงานการเกิด wall ruptured และ hemopericardium ในผู้ป่วยหญิงสูงอายุ 5 ราย หลังได้รับ IV rt-PA เพิ่มรักษา stroke 1/5 ได้รับการวินิจฉัย STEMI 1/5 ได้รับการผ่าตัด CABG 16 วันก่อนเกิด stroke 1/5 มาด้วยอาการหอบเหนื่อย โดย EKG ไม่เปลี่ยนแปลง 4/5 คนเสียชีวิต พบว่าภาวะความดันโลหิตตกทันทีทันใด ภายใน 30 นาที - 2 ชั่วโมงหลังให้ยา เป็นสัญญาณสำคัญของการเกิด cardiac wall ruptured

Dhand A, Nakagawa K, Nagpal S, et al. Cardiac rupture after intravenous t-PA administration in acute ischemic stroke.

Neurocrit Care 2010;13:261-2.

หลังการเกิด MI กระบวนการซ่อมแซมกล้ามเนื้อหัวใจ (fibrosis & scarring) จะแล้วเสร็จใน 6-7 สัปดาห์

ข้อเสนอแนะ ไม่ควรใช้ IV rt-PA ภายใน 7 สัปดาห์ หลังเกิด MI โดยควรพิจารณาชนิดของ MI ที่เกิดขึ้นว่ามีความเสี่ยงที่จะเกิดผลแทรกซ้อนสูงมากเพียงใด เมื่อเทียบกับความพิการที่อาจเกิดขึ้นจาก stroke ในขณะนั้น

9. CNS structural lesion AHA guideline เนื้องอกในสมองและหลอดเลือดโป่งพอง เป็น “ข้อห้าม” เอกสารกำกับยาเนื้องอกในสมองและหลอดเลือดโป่งพองเป็น “ข้อห้าม” เช่นกัน

หลักฐานที่เกี่ยวข้อง

Guillan M, Alonso-Canovas A, Garcia-Caldentey J, et al. Off-label intravenous thrombolysis in acute stroke. Eur J Neurol 2012;19:390-4.

Neil W, Ovbiagele B. Intravenous thrombolysis in ischemic stroke patients with intracranial neoplasms: two cases and a literature review. Case Rep Med 2011;2011:503758.

Etgen T, Steinich I, Gsottschneider L. Thrombolysis for ischemic stroke in patients with brain tumors. J Stroke Cerebrovasc Dis 2014;23:361-6.

Grimm SA, DeAngelis LM. Intratumoral hemorrhage after thrombolysis in a patient with glioblastoma multiforme. *Neurology* 2007;69:936.

รายงานการให้ IV rt-PA ในผู้ป่วยที่มีเนื้องอกหรือหลอดเลือดโป่งพองรวม 10 คน ส่วนใหญ่ประสบความสำเร็จมี 2 รายเท่านั้นที่เกิด ICH

Rubinshtein R, Jaffe R, Flugelman MY, Karkabi B, Lewis BS. Thrombolysis in patients with a brain tumour. *Heart* 2004;90:1476.

Han S, Chaya C, Hoo GW. Thrombolytic therapy for massive pulmonary embolism in a patient with a known intracranial tumor. *J Intensive Care Med* 2006;21:240-5.

Mittal MK, Seet RC, Zhang Y, Brown RD Jr, Rabinstein AA. Safety of intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke patients with saccular intracranial aneurysms. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013;22:639-43.

รายงานผู้ป่วยนวนหนึ่งที่มีเนื้องอกในสมองซึ่งได้รับ IV rt-PA เพื่อรักษา STEMI และ pulmonary embolism ร่วมกับ anti-coagulant ไม่พบว่าเกิด ICH

Sheth KN, Shah N, Morovati T, Hermann LD, Cronin CA. Intravenous rt-PA is not associated with increased risk of hemorrhage in patients with intracranial aneurysms. *Neurocrit Care* 2012;17:199-203.

Kim JT, Park MS, Yoon W, Cho KH. Detection and significance of incidental unruptured cerebral aneurysms in patients undergoing intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke. *J Neuroimaging* 2012;22:197-200.

Alshekhlee A, Li CC, Chuang SY, et al. Does dementia increase risk of thrombolysis? A case-control study. *Neurology* 2011;76:1575-80.

Balami JS, Hadley G, Sutherland BA, Karbalai H, Buchan AM. The exact science of stroke thrombolysis and the quiet art of patient selection. *Brain* 2013;136 (pt12):3528-53.

รายงานการให้ IV rt-PA ในเคสที่มี aneurysm ที่ยังไม่แตกรวม 48 คนพบว่าอัตราการเกิด sICH ไม่ได้แตกต่างกันมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยในกลุ่มที่มี aneurysm ร้อยละ 0-13 และในกลุ่มที่ไม่มีร้อยละ 1-10

ข้อแนะนำ neoplasm น่าจะสามารถให้ IV rt-PA ได้โดยปลอดภัย ส่วน unruptured aneurysm น่าจะสามารถให้ IV rt-PA ได้โดยปลอดภัย

ข้อควรระวังในประเด็นนี้ข้อมูลมีเพียงรายงานผู้ป่วยเท่านั้น อาจมี selection bias ได้สูงและยังไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับ aneurysm ขนาดใหญ่

10. Dementia (สมองเสื่อม)

ภาวะสมองเสื่อมไม่จัดอยู่ในข้อห้าม หรือข้อไม่ควรใช้ใน guideline ใด ๆ เป็นเพียงคำถาม

ในเวชปฏิบัติทั่วไปเท่านั้นว่า การให้ IV rt-PA ใน dementia นั้นปลอดภัยและมีประสิทธิภาพเพียงใด

หลักฐานที่เกี่ยวข้อง

Edwards NJ, Kamel H, Josephson SA. The safety of intravenous thrombolysis for ischemic stroke in patients with pre-existing cerebral aneurysms: a case series and review of the literature. Stroke 2012;43:412-6.

Saposnik G, Cote R, Rochon PA, et al. Care and outcomes inpatients with ischemic stroke with and without preexisting dementia. Neurology 2011;77:1664-73.

พบว่าภาวะ advanced dementia ที่เป็นอยู่เดิมมักส่งผลให้การพิจารณาให้ IV rt-PA น้อยลง เพราะความกังวลในเรื่องความเสี่ยงของ ICH ที่เกิดขึ้น โดยอาจไม่ได้ทำให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยดีขึ้น

Busl KM, Nogueira RG, Yoo AJ, Hirsch JA, Schwamm LH, Rost NS. Prestroke dementia is associated with poor outcomes after reperfusion therapy among elderly stroke patients. J Stroke Cerebrovasc Dis 2013;22:718-24.

Saposnik G, Kapral MK, Cote R, et al. Is pre-existing dementia an independent predictor of outcome after stroke? A propensity score-matched analysis. J Neurol 2012;259:2366-75.

Dementia สัมพันธ์กับผลการรักษาเชิงลบ หลังจาก stroke และไม่เพิ่มความเสี่ยงในการเสียชีวิต ภายใน 1 ปี

Edwards NJ, Kamel H, Josephson SA. The safety of intravenous thrombolysis for ischemic stroke in patients with pre-existing cerebral aneurysms: a case series and review of the literature. Stroke 2012;43:412-6.

Dementia ไม่เพิ่มความเสี่ยงของ ICH **ข้อแนะนำ** ให้ IV rt-PA ได้โดยปลอดภัย แต่ผลการรักษาและประโยชน์ที่ได้ในบางรายอาจไม่ได้เพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยขึ้น ควรพิจารณาเปรียบเทียบประโยชน์กับความเสี่ยงเป็นรายๆ ไป

วิจารณ์

เกณฑ์การคัดออกผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่ไม่สามารถให้ยา IV rt-PA หรือข้อควรระวัง ไม่ควรให้ยานั้นมีที่ไปที่ไปเพียง 2 ประเด็นหลัก คือ ความเสี่ยงของการเกิดภาวะแทรกซ้อนเลือดออกในสมองหรือที่อวัยวะอื่นๆ ที่มีแผลหรือมีโอกาสเลือดออกได้สูง กับความคุ้มค่าหรือประโยชน์จะคุ้มกับความเสี่ยงที่เกิดเลือดออกหรือไม่ ดังนั้นในทางปฏิบัติจริงแล้ว เราก็พิจารณา 2 ประเด็นนี้เป็นหลัก การพิจารณาที่จะให้ยา IV rt-PA หรือไม่นั้น นอกจากเกณฑ์การคัดออกที่กล่าวมาทั้งหมดข้างต้นนั้น การพิจารณาเป็นเฉพาะรายกรณีก็สมควรทำอย่างยิ่ง บางครั้งผู้ป่วยแต่ละรายก็มีรายละเอียดซึ่งแตกต่างกันไปจากเกณฑ์

การพิจารณาข้างต้นทั้งหมด หรือมีเกณฑ์การคัดออกจริง แต่ผู้ป่วยหรือญาติได้ตัดสินใจว่าจะเลือกการให้ยา IV rt-PA ก็ต้องพิจารณาเป็นรายๆ ไป ผมขอยกตัวอย่าง เช่น

1. ผู้ป่วยสูงอายุ 80 ปี มาใส่สายสวนหัวใจเพื่อใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจ ระหว่างที่กำลังใส่สายสวนหัวใจอยู่นั้นก็เกิด acute ischemic stroke เป็น left middle cerebral infarction ผู้ป่วยมีค่า NIHSS 30 ซึ่งจริงแล้วไม่ควรให้ยา IV rt-PA เพราะมีข้อห้ามหลายข้อ แต่ทางลูกชายของผู้ป่วยยืนยันว่าต้องการให้ยา เพราะไม่ต้องการเห็นแม่ตนเอง เป็น major disability ซึ่งทำให้คุณภาพชีวิตไม่ดี ขอลี้ภัยในการให้ยา IV rt-PA ถึงแม้จะทราบว่ามีโอกาสเกิดเลือดออกสูง แต่ก็ยังพอมีความหวังว่าอาจหายได้ จึงตัดสินใจให้ยา IV rt-PA และรายนี้ก็หายดี

2. ผู้ป่วยอายุ 75 ปีมาผ่าตัดตาเพื่อรักษาภาวะ vitreous hemorrhage หลังผ่าตัดได้ 3 วันป่วยเกิดภาวะ acute ischemic stroke กรณีแบบนี้ก็มีโอกาสการเกิดเลือดออกได้สูง เพราะเพิ่งเป็นภาวะหลังผ่าตัดตา ผมได้ปรึกษาทางจักษุแพทย์ซึ่งมั่นใจว่าผลดีมาก ไม่น่าจะมีเลือดออกก็ได้แจ้งให้ผู้ป่วยและญาติทราบ ซึ่งก็ยอมรับความเสี่ยง จึงได้ให้ยา IV rt-PA ซึ่งผลการรักษาก็หายได้ ไม่มีภาวะเลือดออก

3. ผู้ป่วย 65 ปีมาผ่าตัด above knee amputation หลังผ่าตัด 2 วันมีภาวะ acute ischemic stroke เกิดขึ้น ซึ่งก็น่าจะมีข้อห้ามในการให้ยา IV rt-PA เพราะเป็นภาวะหลังผ่าตัด แต่

ทางแพทย์ผู้ทำการผ่าตัดบอกว่าแผลดี และถ้ามีภาวะเลือดออก ก็ยินดีจะไปผ่าตัดแก้ไข เพื่อห้ามเลือดให้ได้ ในรายนี้ก็ให้ยา IV rt-PA ก็ไม่มีเลือดออก และหายดี

จากตัวอย่างข้างต้น ผมเพียงยกตัวอย่างให้เห็นว่าการรักษาผู้ป่วยนั้นเราต้องมีความรู้ที่ดีว่าในแต่ละกรณีนั้นมีแนวทางการปฏิบัติที่มีผู้แนะนำไว้อย่างไร เพราะอะไรจึงแนะนำแบบนี้ ในการรักษาผู้ป่วยแต่ละรายนั้น เราก็ต้องนำความรู้ที่มีอยู่นั้นมาพิจารณาเป็นกรณีไป ว่าผลดีกับผลเสียอะไรจะมีมากกว่ากัน และทีมแพทย์ผู้เชี่ยวชาญที่เกี่ยวข้องกับการรักษานั้นมีความเห็นอย่างไร ถ้าเราพิจารณาและพูดคุยกันแล้วว่า ข้อดีมีมากกว่าข้อเสียรวมทั้งผู้ป่วยและญาติก็เห็นพ้องกันว่ามีความคุ้มค่า การรักษาก็ควรให้ยา IV rt-PA

ในทางตรงกันข้าม ถึงแม้ผู้ป่วยจะไม่มีข้อห้ามใดๆ เลย แต่ถ้าทางญาติและผู้ป่วยไม่เห็นด้วยกับเรา ก็ไม่ควรให้การรักษาด้วยยา IV rt-PA เพราะความคุ้มค่า ความเสี่ยงในเฉพาะกรณีนั้น ต้องขึ้นกับผู้ป่วยแต่ละราย ไม่ใช่กฎเกณฑ์ที่ตายตัวว่า ส่วนใหญ่ได้ประโยชน์ และผู้ป่วยรายนั้นจะได้ประโยชน์ด้วย

ผมหวังว่าการเรียบเรียงบทความนี้น่าจะก่อให้เกิดประโยชน์ต่อผู้อ่านอย่างมาก