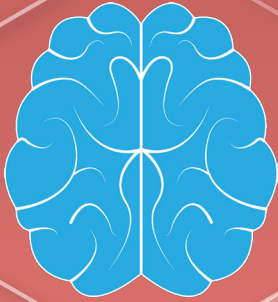




สำนักพิมพ์มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์



โรคหลอดเลือดสมอง และประสาทวิทยาวิกฤติ

Cerebrovascular and Critical Care Neurology

สมบัติ มุ่งทวิพงษา

โรคหลอดเลือดสมองและประสาทวิทยาวิกฤติ
Cerebrovascular and Critical Care Neurology

โครงการหนังสือวิชาการที่น่าพิมพ์ได้รับทุนสนับสนุนจากมหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์
ให้จัดพิมพ์และจำหน่ายในราคาขอมเยา



ถ่ายเอกสารแทนการใช้หนังสือ
คือการทำลายภูมิปัญญาสร้างสรรค์

โรคหลอดเลือดสมองและประสาทวิทยาวิกฤติ
Cerebrovascular and Critical Care Neurology

สมบัติ มุ่งทวีพงษา
รองศาสตราจารย์
ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

สำนักพิมพ์มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

2563

สมบัติ มุ่งทวีพงษา.

โรคหลอดเลือดสมองและประสาทวิทยาวิกฤติ = *Cerebrovascular and critical care neurology*.

1. หลอดเลือดสมองตีดปกติ. 2. หลอดเลือดสมองตีดปกติ--การรักษา.

WL355

ISBN 978-616-314-601-4

ISBN (E-BOOK) 978-616-314-602-1

ลิขสิทธิ์ของรองศาสตราจารย์นายแพทย์สมบัติ มุ่งทวีพงษา

สงวนลิขสิทธิ์

ฉบับพิมพ์ครั้งที่ 1 เดือนมิถุนายน 2563

จำนวน 100 เล่ม

ฉบับอิเล็กทรอนิกส์ (e-book) เดือนมิถุนายน 2563

จัดพิมพ์และจัดจำหน่ายโดยสำนักพิมพ์มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

ท่าพระจันทร์: อาคารธรรมศาสตร์ 60 ปี ชั้น U1 มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

ถนนพระจันทร์ กรุงเทพฯ 10200 โทร. 0-2223-9232

ศูนย์รังสิต: อาคารโดมบริหาร ชั้น 3 ห้อง 317 มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

ตำบลคลองหนึ่ง อำเภอคลองหลวง จังหวัดปทุมธานี 12121

โทร. 0-2564-2859-60 โทรสาร 0-2564-2860

<http://www.thammasatpress.tu.ac.th>, e-mail: unipress@tu.ac.th

พิมพ์ที่โรงพิมพ์มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

ราคาเล่มละ **240.- บาท**

สารบัญ

คำนิยาม	(12)
คำนำ	(13)

ส่วนที่ 1 โรคหลอดเลือดสมอง Part 1 Cerebrovascular Disease

บทที่ 1 โรคหลอดเลือดสมองอุดตัน (Ischemic stroke)	3
1. บทนำ	3
2. คำจำกัดความ (Definition)	3
3. ระบาดวิทยา (Epidemiology)	4
4. พยาธิสรีรวิทยา (Pathophysiology)	4
5. กลุ่มอาการสมองขาดเลือด (Stroke syndrome)	5
5.1 กลุ่มอาการ Internal Carotid Artery (ICA)	5
5.2 กลุ่มอาการ Middle Cerebral Artery (MCA)	10
5.3 กลุ่มอาการ Anterior Cerebral Artery (ACA)	12
5.4 กลุ่มอาการ Anterior Choroidal Artery (AChA)	12
5.5 กลุ่มอาการ Posterior Inferior Cerebellar Artery (PICA)	15
5.6 กลุ่มอาการ Anterior Inferior Cerebellar Artery (AICA)	16
5.7 กลุ่มอาการ Superior Cerebellar Artery (SCA)	18
5.8 กลุ่มอาการที่เกิดจากการอุดตันหรือตีบแคบของหลอดเลือดเบซิลาร์	20
5.9 กลุ่มอาการ Posterior Cerebral Artery (PCA)	21
5.10 กลุ่มอาการเตือนการขาดเลือดของแคปซูล และกลุ่มอาการเตือนการขาดเลือดของพอนส์	23
5.11 กลุ่มอาการลากูนนาร์ (lacunar syndrome)	24
6. การแยกประเภทของโรคหลอดเลือดสมองอุดตันตามกลไกการเกิดโรค ตามเกณฑ์ของ TOAST	25
7. การป้องกันก่อนเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน	26
7.1 ปัจจัยเสี่ยงที่ไม่สามารถเปลี่ยนแปลงแก้ไขได้	26

7.2	ปัจจัยเสี่ยงที่สามารถเปลี่ยนแปลงแก้ไขได้	27
7.3	ปัจจัยเสี่ยงที่น่าจะเกี่ยวข้องกับโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน	33
8	การดูแลรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน ระยะเฉียบพลัน	35
8.1	การเปิดหลอดเลือดในระยะเฉียบพลัน	35
8.1.1	การให้ยาละลายก้อนเลือดทางหลอดเลือดดำ	35
8.1.2	การรักษาด้วยการใส่สายสวนลากก้อนเลือดจากหลอดเลือดแดง	45
8.2	การรับผู้ป่วยไว้ดูแลในหอผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง	46
8.3	การให้ยาแอสไพริน (Aspirin) ภายใน 48 ชั่วโมงหลังเริ่มมีอาการ	47
8.4	ประสาทวิทยาวิกฤติของภาวะสมองขาดเลือดเฉียบพลัน	47
8.4.1	ภาวะสมองบวมหลังการขาดเลือด	47
8.4.2	การรักษาภาวะสมองบวมที่ไม่ใช่การผ่าตัด	48
8.4.3	การผ่าตัดเปิดกะโหลกศีรษะในผู้ป่วยที่มีสมองขาดเลือดขนาดใหญ่ จากหลอดเลือด middle cerebral ถูกอุดตัน	48
8.4.4	การผ่าตัดในผู้ป่วยที่มีสมองส่วน cerebellum ขาดเลือด	49
8.4.5	ภาวะเลือดออกแปรรูป (hemorrhagic transformation)	49
9.	การป้องกันกากรกลับเป็นซ้ำของโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน	51
9.1	การรักษาปัจจัยเสี่ยงของโรคหลอดเลือดสมอง	51
9.1.1	ความดันโลหิตสูง	51
9.1.2	เบาหวาน	52
9.1.3	ไขมันในเลือดสูง	52
9.1.4	สูบบุหรี่	52
9.1.5	ดื่มสุรา	53
9.1.6	โรคอ้วนและไม่ออกกำลังกาย	53
9.1.7	หลอดเลือดแดงแคโรติดที่คอข้างเดียวกับสมองขาดเลือดตีบแคบ	53
9.1.8	หัวใจห้องบนเต้นระริก	53
9.1.9	รูรั่วระหว่างผนังหัวใจห้องบน	53
9.2	การให้ยาต้านเกล็ดเลือด	55
9.3	การให้ยาด้านการแข็งตัวของเลือด	57
10.	การฟื้นฟูสภาพผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน (Stroke rehabilitation)	59
11.	บทสรุป	61

บทที่ 2 ภาวะเลือดออกในสมอง (Intracerebral hemorrhage)	80
1. บทนำ	80
2. ระบาดวิทยา	80
3. สาเหตุ	81
4. พยาธิสรีรวิทยา	81
5. อาการและอาการแสดง	82
6. การวินิจฉัย	82
7. การรักษา	85
7.1 การรักษาในช่วงฉุกเฉิน	85
7.2 การรักษาด้วยการผ่าตัดเอาก้อนเลือดออก	85
7.3 การควบคุมความดันโลหิต	86
7.4 การให้ยากระตุ้นการแข็งตัวของเลือด	87
7.5 การรักษาด้วยยาอื่นๆ	87
7.6 การควบคุมความดันในกะโหลกศีรษะ	88
8. การพยากรณ์โรค	88
9. บทสรุป	91
บทที่ 3 ภาวะเลือดออกในชั้นใต้เยื่อหุ้มสมอง (Subarachnoid hemorrhage)	98
1. บทนำ	98
2. ระบาดวิทยา	98
3. พยาธิสรีรวิทยา	99
4. อาการและอาการแสดง	100
5. การวินิจฉัยโรค	101
6. การรักษา	104
6.1 การประเมินเบื้องต้นและการเตรียมผู้ป่วยก่อนผ่าตัด	104
6.2 การดูแลรักษาทางยาเพื่อป้องกันภาวะเลือดออกซ้ำ	105
6.3 การดูแลภาวะหลอดเลือดสมองหดตัว และภาวะสมองขาดเลือดภายหลัง	106
6.4 การดูแลรักษาภาวะน้ำในโพรงน้ำเลี้ยงสมองคั่งที่เกี่ยวข้องกับภาวะ aSAH	109
6.5 การดูแลภาวะชักที่เกี่ยวข้องกับภาวะเลือดออกใต้ชั้นเยื่อหุ้มสมองชั้นกลาง (SAH)	110
6.6 การดูแลรักษาภาวะโซเดียมต่ำในเลือด และภาวะขาดสารน้ำ	111
7. บทสรุป	111

ส่วนที่ 2 ประสาทวิทยาวิกฤติ Part 2 Critical Care Neurology

บทที่ 4 การให้การรักษากภาวะความดันในโพรงกะโหลกศีรษะสูง (Management of intracranial pressure)	125
1. บทนำ	125
2. ข้อบ่งชี้การเฝ้าสังเกตความดันในกะโหลกศีรษะ	126
ประเภทของอุปกรณ์เฝ้าสังเกตความดันในกะโหลกศีรษะ	127
3. การประเมินความดันในกะโหลกศีรษะด้วยวิธีที่ไม่ต้องใส่อุปกรณ์เข้าไป ในกะโหลกศีรษะ	127
4. เป้าหมายของการให้การรักษากภาวะความดันในกะโหลกศีรษะสูง	128
5. วิธีการให้การรักษากภาวะความดันในกะโหลกศีรษะสูง	129
5.1 การดูแลรักษาโดยทั่วไปทางอายุรกรรม	129
5.1.1 การดูแลเรื่องการหายใจ	129
5.1.2 การดูแลความดันโลหิต	130
5.1.3 การดูแลอาการชัก	130
5.1.4 การวางตำแหน่งของศีรษะ	130
5.1.5 Fluid management	130
5.1.6 การลดการกระตุ้นผู้ป่วย	131
5.1.7 การควบคุมอาการชัก	131
5.2 การให้การรักษาเพื่อลดความดันในกะโหลกศีรษะ	131
5.2.1 การผ่าตัดเอารอยโรคที่เป็นก้อนออก	131
5.2.2 การระบายน้ำเลี้ยงสมอง	131
5.2.3 การให้ระบายลมหายใจเกิน	132
5.2.4 การให้ยาขับปัสสาวะ	132
5.2.5 การให้น้ำเกลือเข้มข้น	132
5.2.6 บาร์บิจูเรตส์และโปรโปโฟล	133
5.2.7 การรักษาด้วยการลดอุณหภูมิ	133
5.2.8 การผ่าตัดเปิดกะโหลกศีรษะ	134
6. บทสรุป	134

บทที่ 5 การรักษาด้วยการควบคุมอุณหภูมิในผู้ป่วยที่มีภาวะวิกฤติทางสมอง (Targeted temperature management in critical care neurology)	142
1. บทนำ	142
2. หลักการรักษาด้วย TTM	143
3. วิธีการรักษาด้วย TTM	144
3.1 Invasive endovascular methods	144
3.2 Non-invasive surface methods	145
3.3 The novel cooling method	146
4. อาการสั้นและผลตอบสนองทางสรีรวิทยาโดยทั่วไป	146
5. การประยุกต์การรักษาด้วยการควบคุมอุณหภูมิในทางคลินิก	148
5.1 การรักษาด้วย TTM ในผู้ป่วยหลังภาวะหัวใจหยุดเต้น	148
5.1.1 พยาธิสรีรวิทยาของภาวะขาดออกซิเจน/กลไกตามลำดับขั้น ของการขาดเลือด	148
5.1.2 กลไกการออกฤทธิ์ของ TTM ในการรักษาภาวะ hypoxic-ischemic encephalopathy	150
5.1.3 ข้อมูลทางคลินิกของการรักษาด้วย TTM ใน PCAS	150
5.2 TTM ในโรคสมองขาดเลือด	154
5.3 TTM ใน traumatic brain injury (TBI)	155
5.3.1 พยาธิสรีรวิทยาของ traumatic brain injury (TBI)	155
5.3.2 พยาธิสรีรวิทยาของความดันในกะโหลกศีรษะ	156
5.3.3 กลไกการออกฤทธิ์ของ TTM ต่อ TBI	157
5.3.4 การประยุกต์ TTM ในผู้ป่วย traumatic brain injury	157
5.3.4.1 TTM ในสัตว์ทดลองกลุ่ม TBI	157
5.3.4.2 การศึกษาวิจัยทางคลินิกของ TTM ในผู้ป่วยกลุ่ม TBI	158
5.4 การควบคุมไข้ในผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะวิกฤติทางระบบประสาทด้วยเครื่อง TTM	160
5.5 การใช้ TTM ในกรณีอื่นๆ	160
6. บทสรุป	161

บทที่ 6 ภาวะสมองตาย (Brain death)	177
1. ประวัติและความเป็นมา	177
2. การตรวจร่างกาย	177
3. การตรวจทางวิทยาศาสตร์เพื่อยืนยันภาวะสมองตาย	179
4. ภาวะที่ให้ลักษณะทางคลินิกคล้ายคลึงภาวะสมองตาย	181
5. เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะสมองตายในประเทศไทย	181
6. บทสรุป	182
บทที่ 7 การพยากรณ์โรคในผู้ป่วยหลังภาวะหัวใจหยุดเต้น (Prognostication in post cardiac arrest patients)	185
1. บทนำ	185
2. การตรวจร่างกายทางระบบประสาท (Neurological examination)	185
3. การตรวจทางประสาทสรีรวิทยา (Neurophysiologic studies)	186
4. การตรวจทางรังสีวิทยาระบบประสาท (Neuroimaging studies)	189
5. การตรวจทางชีวเคมี (Biochemical markers)	192
6. บทสรุป	193
บทที่ 8 การดูแลผู้ป่วยหมดสติ (Approach to patients with coma)	199
1. บทนำ	199
2. สาเหตุของภาวะไม่รู้สีกตัว (Coma)	199
3. แนวทางการดูแลผู้ป่วยที่ไม่รู้สีกตัว	203
การประเมินเบื้องต้น	203
4. จุดที่สำคัญในการตรวจผู้ป่วยที่ไม่รู้สีกตัว	204
4.1 การซักประวัติ	204
4.2 การตรวจร่างกายทั่วไป	204
4.3 การตรวจร่างกายทางระบบประสาท	205
4.3.1 The Glasgow coma scale (GCS)	206
4.3.2 การตอบสนองของรูม่านตา	207
4.3.3 การเคลื่อนไหวของลูกตา	207
4.3.4 ปฏิกริยาระหว่างลูกตาและศีรษะ หรือปฏิกริยาลูกตาดักตา	207
4.3.5 ปฏิกริยาระหว่างหูชั้นในและลูกตา	208

4.3.6	ปฏิกิริยาของกระจกตา	208
4.3.7	ระบบกล้ามเนื้อและการเคลื่อนไหว	208
4.3.8	ระบบการหายใจ	209
5.	การวินิจฉัย	209
6.	การรักษา	210
6.1	การรักษาด้านระบบการหายใจ	210
6.2	การรักษาด้านระบบการไหลเวียนโลหิต	211
6.3	สารอาหารและน้ำ	211
6.4	การรักษาด้านระบบทางเดินอาหาร	211
6.5	การรักษาด้านระบบทางเดินปัสสาวะและอวัยวะเพศ	211
6.6	การรักษาสูxonามัยและผิวหนัง	211
7.	บทสรุป	212
ดัชนี		217

คำนิยม

ศาสตร์ทางการแพทย์นับเป็นความรู้ที่ไม่มีสิ้นสุด การเรียนรู้จากองค์ความรู้ที่สืบทอดกันมา ร่วมกับการพัฒนาองค์ความรู้ใหม่ๆ จากการศึกษาวิจัยจะทำให้มีความก้าวหน้าด้านนี้อย่างกว้างขวาง การเขียนตำราทางการแพทย์ออกมาสักเรื่องหนึ่งไม่ใช่เรื่องง่ายๆ โดยเฉพาะตำราดี ๆ ซึ่งต้องอาศัยแรงกายแรงใจ ในการศึกษาค้นคว้ารวบรวมข้อมูลต่างๆ ที่เกี่ยวข้องรอบด้านมาประมวลผลเป็นเนื้อหาที่สามารถถ่ายทอดให้กับผู้อื่นได้ศึกษาต่อจนเข้าใจและนำไปใช้ได้ต่อไป ตำราเรื่อง *โรคหลอดเลือดสมองและประสาทวิทยาวิกฤติ* โดยรองศาสตราจารย์ นายแพทย์สมบัติ มุ่งทวีพงษา นับเป็นตัวอย่างหนึ่งของการสืบสานต่อยอดศาสตร์ทางการแพทย์ได้เป็นอย่างดี โดยผู้นิพนธ์ได้รวบรวมเรียบเรียงเนื้อหาเกี่ยวกับโรคหลอดเลือดสมองและภาวะวิกฤติทางระบบประสาทไว้อย่างครบถ้วนสมบูรณ์และเป็นระบบ สามารถอ่านเข้าใจได้เป็นอย่างดี อีกทั้งข้อมูลก็ครบถ้วนทั้งจากการศึกษาในอดีตที่ผ่านมา ร่วมกับผลวิจัยที่ทันสมัยและจากประสบการณ์ในการทำงานของผู้นิพนธ์เอง ทำให้ตำราเล่มนี้มีคุณค่าเป็นอย่างยิ่ง โดยเฉพาะเนื้อหาในตำราเกี่ยวข้องกับโรคที่ร้ายแรงและพบบ่อยในประเทศไทย การนำความรู้จากตำราเล่มนี้ไปใช้อย่างกว้างขวางย่อมนำมาสู่ประโยชน์ต่อผู้ป่วยในที่สุด ซึ่งนับว่าเป็นไปตามเจตนารมณ์พื้นฐานของศาสตร์ทางการแพทย์ที่พยายามพัฒนาก้าวหน้าไป เพื่อให้การดูแลผู้ป่วยเป็นไปอย่างมีประสิทธิภาพยิ่งขึ้น

สุดท้ายนี้ต้องขอแสดงความขอบคุณกับผู้นิพนธ์ รองศาสตราจารย์ นายแพทย์สมบัติ มุ่งทวีพงษา ที่ทุ่มเทเสียสละในการรวบรวมเรียบเรียงตำราที่มีความสมบูรณ์ ทันสมัย เล่มนี้ขึ้นมา และก็หวังให้ตำราเล่มนี้ได้เป็นสื่อกลางในการถ่ายทอดองค์ความรู้ที่จะก่อประโยชน์ให้แก่ผู้ป่วยของเราในที่สุด

รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ดิลก กิโยทัย

คณบดีคณะแพทยศาสตร์

มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

คำนำ

โรคหลอดเลือดสมอง และภาวะวิกฤติทางระบบประสาท เป็นภาวะที่มีความสำคัญทางคลินิก เป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิต หรือทุพพลภาพ จำเป็นที่แพทย์ พยาบาล และบุคลากรทางการแพทย์ ผู้ให้การดูแลรักษาผู้ป่วยที่ป่วยด้วยโรคหลอดเลือดสมอง หรือมีภาวะวิกฤติทางระบบประสาทต้องมีความรู้และความเข้าใจเกี่ยวกับประสาทวิทยาวิกฤติ เพื่อลดอัตราการเสียชีวิต ทุพพลภาพจากภาวะดังกล่าว อย่างไรก็ตามตำราทางด้านโรคหลอดเลือดสมอง และประสาทวิทยาวิกฤติที่เป็นภาษาไทยยังขาดแคลน ทำให้ไม่มีแหล่งความรู้สำหรับ แพทย์ พยาบาล และบุคลากรทางการแพทย์ ในการใช้เป็นหลักฐานอ้างอิงการรักษา

เนื้อหาในตำราครอบคลุมความรู้ทั้งทางด้าน วิทยาศาสตร์พื้นฐาน สรีรวิทยา พยาธิวิทยา และประสาทวิทยาคลินิกของโรคหลอดเลือดสมอง และประสาทวิทยาวิกฤติ ข้อมูลที่ใช้เขียนตำราได้มาจากการค้นคว้าในฐานข้อมูลทางการแพทย์ที่น่าเชื่อถือ มีมาตรฐาน และส่วนหนึ่งจากประสบการณ์ในการดูแลรักษาผู้ป่วย การสอน การวิจัย และการเขียนบทความหรือตำราของผู้แต่งเอง โดยจะเน้นให้สามารถนำไปใช้ปฏิบัติได้จริงในการให้การดูแลรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง และประสาทวิทยาวิกฤติ

ตำรา*โรคหลอดเลือดสมองและประสาทวิทยาวิกฤติ*น่าจะเป็นแหล่งความรู้ที่สำคัญให้แก่แพทย์ พยาบาล และบุคลากรทางการแพทย์ ใช้ค้นคว้า ศึกษา และเป็นแนวทางในการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง หรือมีภาวะวิกฤติทางระบบประสาท อย่างถูกต้อง และเหมาะสมต่อไป

อนึ่ง ผู้แต่งขอขอบคุณคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ ที่มอบทุนสนับสนุนการจัดทำผลงานทางวิชาการ ประจำปี พ.ศ. 2561 ไว้ ณ ที่นี้

รองศาสตราจารย์ นายแพทย์สมบัติ มุ่งทวีพงษา

คณะแพทยศาสตร์

มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์



ส่วนที่ I โรคหลอดเลือดสมอง
Part I Cerebrovascular Disease

โรคหลอดเลือดสมองอุดตัน (Ischemic Stroke)

1. บทนำ

โรคหลอดเลือดสมอง (Stroke) หรือที่ชาวไทยเรียกกันติดปากว่า “อัมพฤกษ์อัมพาต” เป็นโรคที่เป็นปัญหาสำคัญของการสาธารณสุขไทย⁽¹⁾ และของการสาธารณสุขทั่วโลก^(2, 3) อัมพฤกษ์อัมพาตเป็นลักษณะสำคัญทางคลินิกของโรคหลอดเลือดสมอง ด้วยการมีแขนขาอ่อนแรงครึ่งซีก แต่ผู้ป่วยที่มีอาการอ่อนแรงครึ่งซีกบางรายอาจไม่ได้มีสาเหตุมาจากโรคหลอดเลือดสมอง แต่อาจจะมาจากสาเหตุอื่นๆ ในสมองหรือไขสันหลังได้เช่นกัน ได้แก่ การได้รับบาดเจ็บในสมอง (Traumatic brain injury) โรคการอักเสบของเนื้อสมองชนิดมัลติเปิลสเคลโรซิส (Multiple sclerosis) และโรคเนื้องอกสมอง (Brain tumor) เป็นต้น

2. คำจำกัดความ (Definition)

โรคหลอดเลือดสมอง (Stroke) คือ โรคความผิดปกติของสมองที่จะทำให้เกิดอาการแสดงขึ้นอย่างทันทีทันใด โดยมีสาเหตุมาจากหลอดเลือดที่มาเลี้ยงสมองในบริเวณนั้น แบ่งออกเป็นสองกลุ่มใหญ่ๆ ตามพยาธิกำเนิด คือ ภาวะสมองขาดเลือดเนื่องจากมีหลอดเลือดสมองอุดตัน (Ischemic stroke) และหลอดเลือดสมองแตก (Hemorrhagic stroke) โดยในกลุ่มหลอดเลือดสมองแตกยังแบ่งเป็นสองสาเหตุคือ ภาวะเลือดออกในเนื้อสมอง (Intracerebral hemorrhage, ICH) และภาวะเลือดออกนอกเนื้อสมอง ประกอบด้วยภาวะเลือดออกใต้ชั้นเยื่อหุ้มสมองชั้นอาร์แรคนอย (Subarachnoid hemorrhage, SAH) ภาวะเลือดออกใต้ชั้นเยื่อหุ้มสมองชั้นดูรา (Subdural hemorrhage, SDH) และภาวะเลือดออกเหนือชั้นเยื่อหุ้มสมองชั้นดูรา (Epidural hemorrhage, EDH)⁽⁴⁾ ในทวีปยุโรปและสหรัฐอเมริกา สัดส่วนความชุกของกรณีหลอดเลือดสมองอุดตันอยู่ที่ประมาณร้อยละ 85 ของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองทั้งหมด ส่วนร้อยละ 15 ที่เหลือเป็นกรณีหลอดเลือดสมองแตก⁽⁵⁾ ในประเทศไทย ยังไม่มีรายงานตัวเลขที่แน่นอนของสัดส่วนความชุกดังกล่าว แต่คาดว่าสัดส่วนไม่น่าแตกต่างจากทั่วโลก⁽⁶⁾

3. ระบาดวิทยา (Epidemiology)

ร้อยละ 2.9 ของชาวอเมริกันที่อายุมากกว่า 20 ปีป่วยด้วยโรคหลอดเลือดสมอง ในปี ค.ศ. 2006 ซึ่งเทียบเท่ากับ 6,400,000 รายทั่วประเทศ โดยในแต่ละปีในสหรัฐอเมริกา มีผู้ป่วยด้วยโรคหลอดเลือดสมองประมาณเกือบ 8,000,000 ราย⁽⁷⁾ ในประเทศไทยการรวบรวมข้อมูลทางระบาดวิทยายังมีข้อจำกัดค่อนข้างมาก ทำให้ข้อมูลที่ได้มีความน่าเชื่อถือน้อยกว่าข้อมูลที่มาจากรัฐอเมริกาหรือจากทวีปยุโรป ได้มีการประมาณการในปี พ.ศ. 2542 ว่าชาวไทยมีผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่ 690 รายต่อ 100,000 ประชากร⁽⁸⁾ จากการศึกษา Thai Epidemiologic Stroke (TES) ในระหว่างปี พ.ศ. 2547 ถึงปี พ.ศ. 2549 พบว่า ความชุกของโรคหลอดเลือดสมองอยู่ที่ร้อยละ 1.88 หรือ 1,880 รายต่อ 100,000 ในประชากรอายุ 45 ถึง 80 ปี⁽⁹⁾ ใกล้เคียงกับความชุกของโรคหลอดเลือดสมองในจังหวัดปทุมธานี ที่สำรวจในปี พ.ศ. 2553 ซึ่งอยู่ที่ร้อยละหนึ่งในประชากรอายุมากกว่า 30 ปี⁽¹⁰⁾ อัตราการเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดสมองโดยรวมในสหรัฐอเมริกาอยู่ที่ 43.6 รายต่อ 100,000 ประชากร ในปี ค.ศ. 2006 เป็นสาเหตุการเสียชีวิตมากที่สุดในอันดับสาม⁽⁷⁾ ส่วนในประเทศไทย ได้มีการสำรวจโดยใช้วิธีการสอบสวนสาเหตุการตายด้วยการสัมภาษณ์ (Verbal autopsy) ในปี พ.ศ. 2548 พบว่าโรคหลอดเลือดสมองเป็นสาเหตุการเสียชีวิตมากที่สุดในอันดับหนึ่ง⁽¹¹⁾ นอกจากนี้โรคหลอดเลือดสมองยังเป็นสาเหตุสำคัญของภาวะทุพพลภาพในระยะยาวจากการสำรวจในสหรัฐอเมริกาพบว่า มากกว่าครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่มีอายุมากกว่า 65 ปี ยังมีภาวะทุพพลภาพหลงเหลือ หลังจากรักษาไปแล้ว 6 เดือน⁽¹²⁾

4. พยาธิสรีรวิทยา (Pathophysiology)

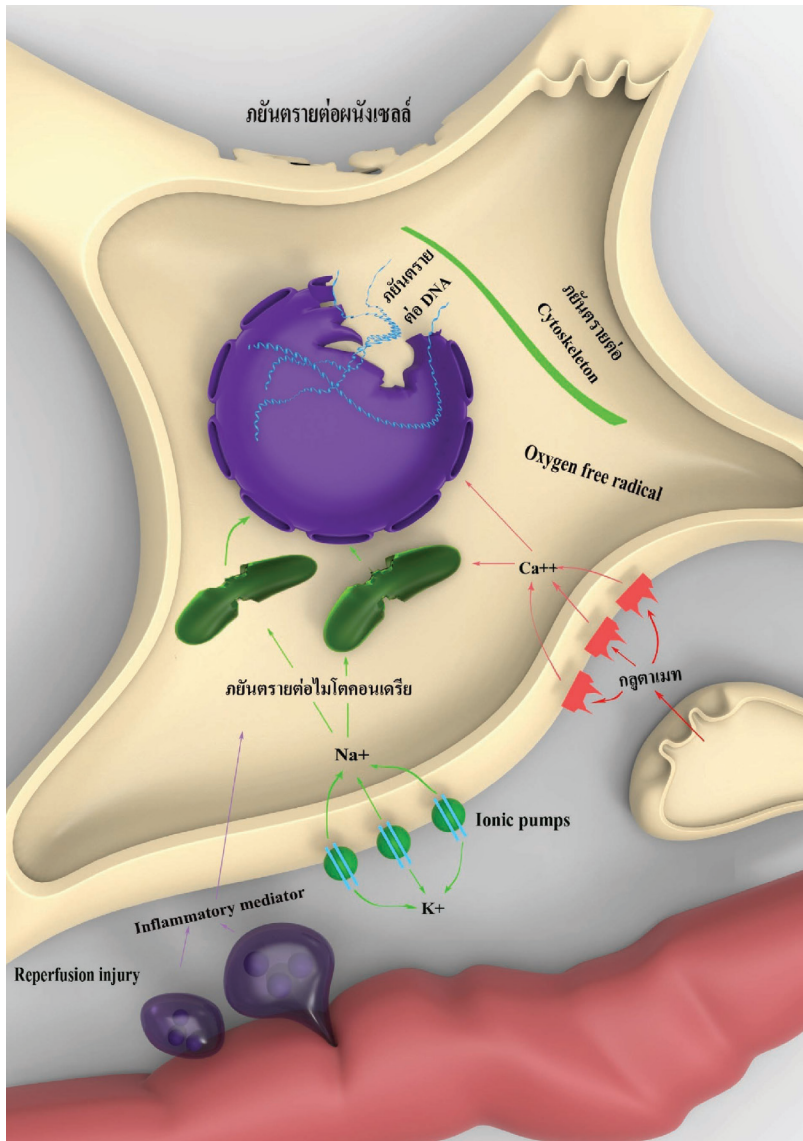
สมองเป็นอวัยวะที่ต้องการเลือดไปเลี้ยงมากที่สุดในร่างกายเมื่อเปรียบเทียบกับอวัยวะอื่น ถึงแม้จะมีน้ำหนักเพียงร้อยละ 2 ของมวลรวมแต่ต้องการถึงร้อยละ 15 ถึงร้อยละ 20 ของปริมาณเลือดที่ออกจากหัวใจ เพื่อส่งออกซิเจนและกลูโคสให้ใช้ในกระบวนการเมตาบอลิซึมต่างๆ เมื่อใดก็ตามที่เกิดการอุดตันของหลอดเลือด การไหลเวียนเลือดจะไม่หยุดไปทั้งหมดอย่างสิ้นเชิงเนื่องจากมักจะมีการไหลเวียนเลือดจากข้างเคียงมาช่วยหล่อเลี้ยงไว้ได้บ้าง อย่างไรก็ตามถึงแม้จะมีการไหลเวียนเลือดอยู่บ้าง แต่ก็ไม่พอเพียงที่จะทำให้เซลล์สมองทำงานได้⁽¹³⁾ เมื่อเวลาผ่านไปการไหลเวียนเลือดก็จะลดลงเรื่อยๆ และเมื่อการไหลเวียนเลือดลดลงจนการกำซาบของเลือดน้อยกว่า 18 มิลลิลิตรต่อ 100 มิลลิกรัมของเนื้อสมองต่อนาที เซลล์สมองในบริเวณดังกล่าวจะเกิดภาวะสูญเสียที่ไม่สามารถกลับคืนมาเป็นปกติได้อีกต่อไป⁽¹⁴⁾ กระบวนการในระดับเซลล์ของสมองขาดเลือดเราเรียกว่า ischemic cascade เริ่มจากเซลล์สร้างพลังงานได้ลดลง ตามด้วยการกระตุ้นตัวรับกลูตาเมต (overstimulation of neuronal glutamate receptors) หรือ excitotoxicity เกิดการสะสมของประจุ

โซเดียม ประจุคลอไรด์ และประจุแคลเซียมภายในเซลล์ เกิดภัยอันตรายต่อไมโทคอนเดรีย (mitochondrial injury) และท้ายที่สุดคือเซลล์ตายถาวรและไม่สามารถกู้กลับคืนได้ (apoptosis)⁽¹⁵⁾ ดังแสดงในรูปที่ 1.1 ภายในไม่กี่นาทีหลังจากที่เซลล์ประสาทขาดออกซิเจนและกลูโคส, electrophysiologic function ของ neuron และ glial ก็หยุดทำงาน และภายในเวลาไม่กี่ชั่วโมงก็จะเกิดการบวมของเซลล์เหล่านี้ การเกิดเส้นเลือดสมองอุดตันก่อให้เกิดภัยอันตรายในระดับต่างๆ ต่อเนื้อสมองที่อยู่ในแนว territory ของเส้นเลือดนั้นๆ ความรุนแรงของภัยอันตรายดังกล่าวขึ้นกับระดับของการกำซาบของเลือดที่ยังเหลืออยู่ หรือการไหลเวียนที่มาจากหลอดเลือดข้างเคียง ส่วนของสมองที่ขาดเลือดอย่างสมบูรณ์เรียกว่า “core” เป็นส่วนที่จะมีการสูญเสียการทำงานของเซลล์อย่างสมบูรณ์ไม่สามารถกู้กลับคืนได้และน่าจะเกิดภาวะ cell death ภายในเวลาไม่กี่นาที ส่วนของสมองที่เลือดไปเลี้ยงลดลง แต่ยังไม่รุนแรงถึงขนาดที่ทำให้เซลล์สมองตายไป แต่ก็ทำให้เซลล์สมองส่วนนี้ไม่สามารถทำงานได้ เซลล์อาจมีชีวิตรอดอยู่ได้หลายชั่วโมงหลังจากเริ่มมีการกำซาบของเลือดลดลง เรียกส่วนของเนื้อสมองส่วนนี้ว่า “penumbra” ซึ่งมักจะอยู่รอบๆ core ดังแสดงในรูปที่ 1.2 เซลล์ในส่วนนี้อาจจะกลับคืนมาเป็นปกติถ้าได้รับการรักษาที่ถูกต้อง ปริมาณของเนื้อสมองที่สูญเสียไปจากการขาดเลือดไปเลี้ยงก็จะมีขนาดลดลงถ้าสามารถปกป้อง penumbra ได้ และจะส่งผลให้มีผลลัพธ์ทางคลินิกดีขึ้น การรักษาโรคหลอดเลือดสมองอุดตันในปัจจุบันจึงมุ่งเน้นที่การกู้กลับคืน (salvaging) เซลล์ในส่วน penumbra ให้กลับคืนมาเป็นปกติให้มากที่สุดเท่าที่จะทำได้^(16, 17)

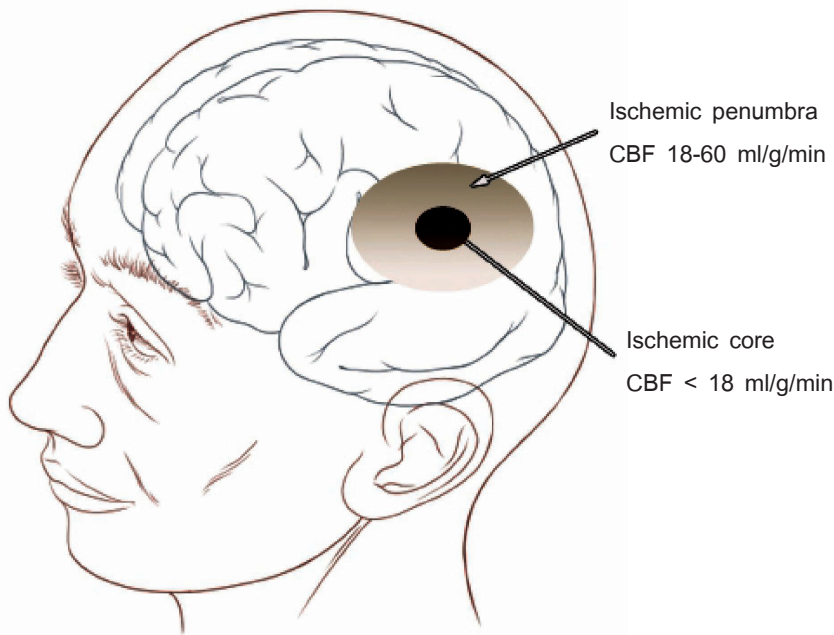
5. กลุ่มอาการสมองขาดเลือด (Stroke syndrome)

5.1 กลุ่มอาการ Internal Carotid Artery (ICA)

ลิ่มเลือดขนาดเล็กที่เรียกว่า microembolic platelet aggregates ที่หลุดออกจาก atherothrombotic plaques ของหลอดเลือดแดงใหญ่ internal carotid หรือหลอดเลือดแดงใหญ่อื่นๆ เช่น aorta หรือ common carotid เข้าไปใน internal carotid ทำให้เกิดอาการแสดงของสมองขาดเลือด ตามแนวหลอดเลือดที่เป็นสาขาของ internal carotid โดยสาขาแรกของหลอดเลือด internal carotid คือ หลอดเลือด ophthalmic artery และมีหลอดเลือด anterior choroidal artery เป็นสาขาเล็กๆ แยกออกจากหลอดเลือด internal carotid ก่อนที่จะเข้าไปเชื่อมกับ วงแหวนวิลลิส (circle of Willis) ดังแสดงในรูปที่ 1.3 และแตกสาขาออกเป็น middle cerebral artery และ anterior cerebral artery ดังแสดงในรูปที่ 1.4 นอกจากนี้ ในบางกรณีหลอดเลือด internal carotid ยังไปเลี้ยงหลอดเลือด posterior cerebral artery แทนหลอดเลือดเบซิลาร์ ผ่านทาง posterior communicating artery ที่ขยายขนาดขึ้นมาจากขนาดใหญ่กว่าช่วง P1 ของ posterior cerebral artery ดังนั้นเมื่อลิ่มเลือดเข้าไปอุดตันหลอดเลือด ophthalmic artery ก็จะทำให้เกิดอาการมอง

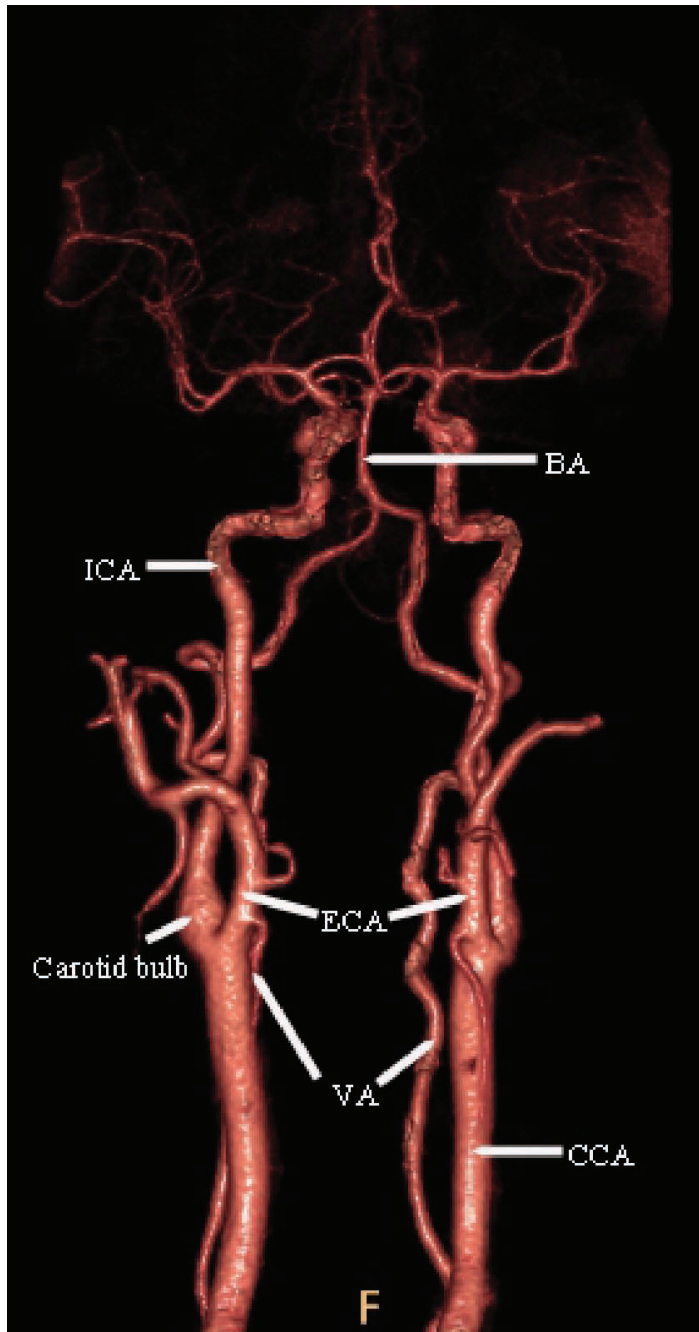


รูปที่ 1.1 กลไกตามลำดับขั้นของการขาดเลือด (ischemic cascade) ที่เกิดขึ้นในเซลล์สมองหลังจากเกิดภาวะสมองขาดเลือดเฉียบพลัน (acute cerebral ischemia), การขาดเลือดไปเลี้ยงทำให้ ionic pumps ทำงานผิดปกติ, เกิดภัยอันตรายต่อไมโทคอนเดรีย (mitochondrial injury) ตามด้วยเม็ดเลือดขาวได้รับการกระตุ้น (activation of leukocytes) และการหลั่งของสารนำสื่อการอักเสบ (inflammatory mediators) ต่างๆ ทำให้เกิดการสร้าง oxygen free radicals และการหลั่งของสาร excitotoxins เพิ่มระดับของประจุไฮเดียม ประจุคลอไรด์ และประจุแคลเซียม (intracellular sodium, chloride and calcium ions) ซึ่งจะไปกระตุ้นเอนไซม์ phospholipases และ proteases ทำให้เกิดสร้าง prostaglandins และ leukotrienes, DNA และ cytoskeleton เกิดการสูญเสียและท้ายที่สุดเกิดการสูญเสียของเยื่อหุ้มเซลล์ (ดัดแปลงจาก Brott, T. *N Engl J Med*, 2000;343(10): p.710-22.)⁽¹⁵⁾ นำกลับมาใช้ใหม่⁽¹⁸⁾

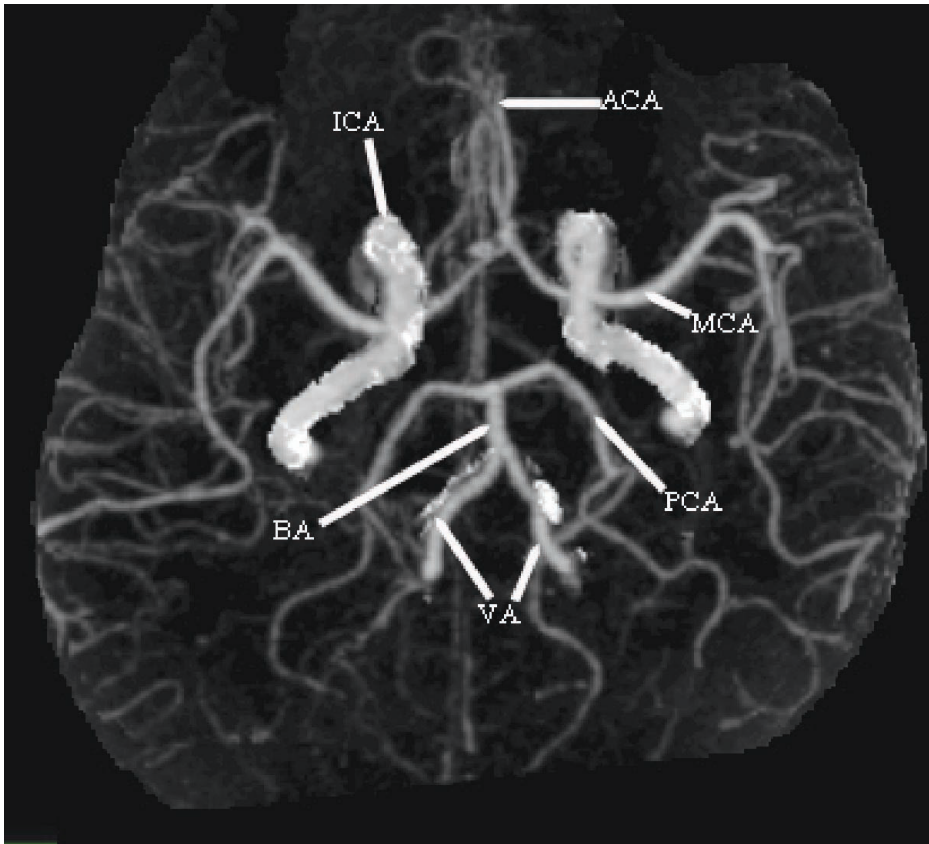


รูปที่ 1.2 Ischemic penumbra และ Ischemic core (A picture was derived from https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/c/c4/Human_head_and_brain_diagram.svg/435px-Human_head_and_brain_diagram.svg.png)

ไม่เห็น ซึ่งอาจจะเป็นแบบชั่วคราว (amourosis fugax) หรือทำให้จุดตื้นจนเกิดพยาธิสภาพการขาดเลือดที่พบใน central retinal artery occlusion, เมื่อลิ่มเลือดเข้าไปอุดตันหลอดเลือดส่วนปลายขนาดเล็กที่เป็นสาขาของ middle cerebral artery ก็จะทำให้เกิดอาการตามตำแหน่งที่เลี้ยงโดยหลอดเลือดส่วนปลายนั้นๆ เช่น อาการอ่อนแรงแขนด้านตรงข้าม หรือการพูดผิดปกติแบบ aphasia เป็นต้น⁽¹⁹⁾ และกรณีหลอดเลือด internal carotid เป็นหลอดเลือดหลักหล่อเลี้ยงหลอดเลือด posterior cerebral artery ลิ่มเลือดจาก internal carotid ทำให้เกิดอาการแสดงสมองขาดเลือดตามกลุ่มอาการ posterior cerebral artery ได้เช่นเดียวกัน⁽²⁰⁾ ในกรณีหลอดเลือด internal carotid อุดกั้นทันทีและหลอดเลือดข้างเคียงมาเลี้ยงเนื้อสมองไม่เพียงพอ ทำให้เกิดภาวะ hypoperfusion ของเนื้อสมองบริเวณชายขอบพื้นที่รับผิดชอบระหว่างหลอดเลือด middle cerebral และหลอดเลือด anterior cerebral นำไปสู่อาการอ่อนแรงของโคนแขน เหมือนถูกถังครอบตัวไว้ จึงเรียกกลุ่มอาการนี้ว่า man-in-the-barrel⁽²¹⁾



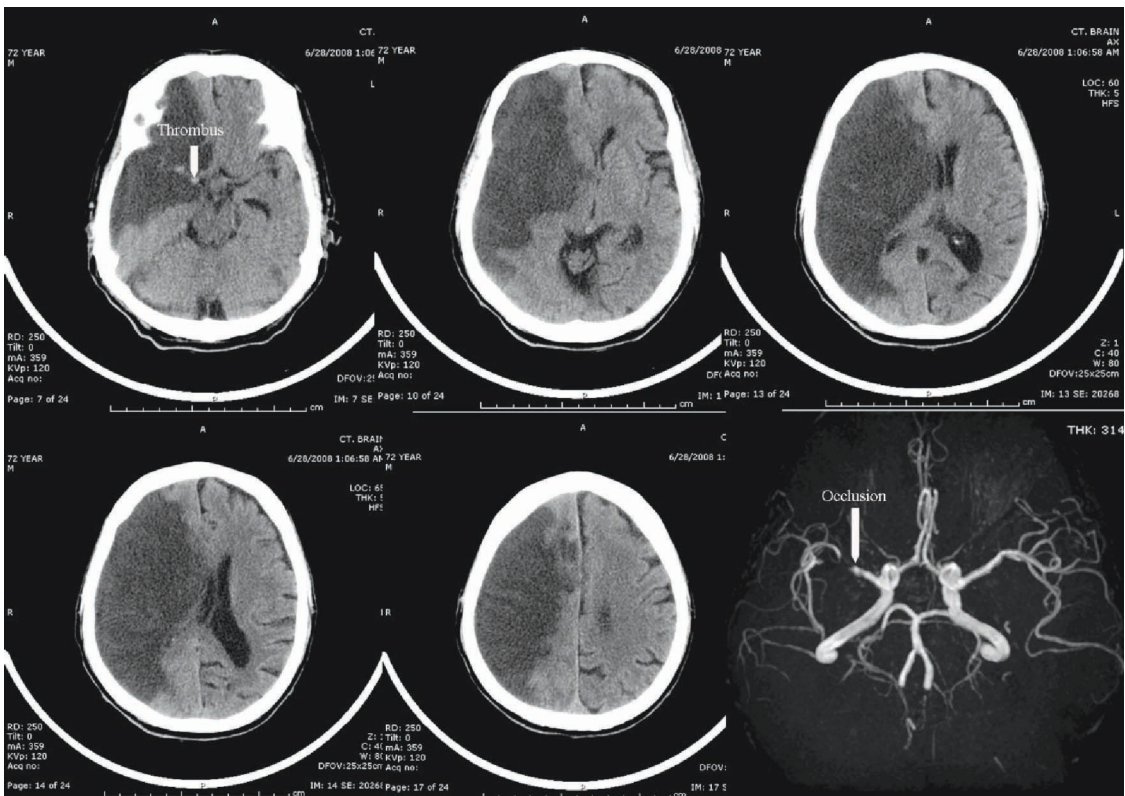
รูปที่ 1.3 ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สามมิติของหลอดเลือดแดงที่คอ (CCA = Common Carotid Artery, ICA = Internal Carotid Artery, ECA = External Carotid Artery, VA = Vertebral Artery, BA = Basilar Artery)



รูปที่ 1.4 ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ของหลอดเลือดแดงสมอง (ICA = Internal Carotid Artery, MCA = Middle Cerebral Artery, ACA = Anterior Cerebral Artery, PCA = Posterior Cerebral Artery, BA = Basilar Artery, VA = Vertebral Artery)

5.2 กลุ่มอาการ Middle Cerebral Artery (MCA)

เป็นกลุ่มอาการที่พบบ่อยที่สุด, หลอดเลือด internal carotid สดท้ายแล้วแตกแขนงออกเป็นหลอดเลือดหลักสองเส้น คือ หลอดเลือด middle cerebral และหลอดเลือด anterior cerebral โดยหลอดเลือด middle cerebral มีขนาดใหญ่กว่าหลอดเลือด anterior cerebral, หลอดเลือด middle cerebral ให้แขนงไปเลี้ยงส่วนลึกของเนื้อสมองประกอบด้วย lenticular nucleus, ขาหลังของ internal capsule และ corona radiata ส่วนแขนงด้านนอกของหลอดเลือด middle cerebral ไปเลี้ยงบางส่วนของสมองกลีบ frontal, parietal และ temporal เมื่อมีการอุดตันของหลอดเลือด middle cerebral ตั้งแต่โคนของหลอดเลือด หรือช่วง M1 (ดังแสดงในรูปที่ 1.5) จะทำให้เกิดการอ่อนแรงและสูญเสียการรับรู้ความรู้สึกของร่างกายซีกตรงข้าม โดยส่วนของหน้ากับแขนจะแสดงอาการ



รูปที่ 1.5 ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์แสดงสมองใหญ่ซีกขวาขาดเลือด จากหลอดเลือด middle cerebral (M1) ด้านขวา อุดตัน โดยก้อนเลือด (thrombus) ที่อุดตันหลอดเลือดสามารถเห็นได้ในภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (ซ้ายบน, ลูกศร) ส่วนหลอดเลือด middle cerebral ที่อุดตันแสดงในภาพคลื่นแม่เหล็กหลอดเลือดสมอง (ขวาล่าง, ลูกศร)

รุนแรงกว่าหา ถ้าสมองซีกที่ขาดเลือดเป็นสมองซีกเด่น (dominant hemisphere) ผู้ป่วยก็จะมีปัญหาการใช้ภาษา (aphasia) ซึ่งบางครั้งจะรุนแรงจนถึงระดับสูญเสียความสามารถในการสื่อสารทุกด้าน (global aphasia) แต่ถ้าสมองซีกที่ขาดเลือดเป็นสมองซีกด้อย (nondominant hemisphere) ผู้ป่วยจะสูญเสียการรับรู้ของร่างกายซีกตรงข้าม (neglect or inattention), ผู้ป่วยจะมีการสูญเสียลานสายตา ด้านตรงข้าม (homonymous hemianopia) การกลอกตาไปด้านตรงข้ามกับสมองซีกที่ขาดเลือด ผิดปกติทำให้ลูกตาเอียงไปด้านที่มีสมองขาดเลือด (gaze deviation) อีกทั้งผู้ป่วยอาจมีการสูญเสียการทำงานระดับสูงของสมองอื่นๆ ทำให้เกิด apraxia, เกิดความผิดปกติของ visuospatial หรือ astereognosia เป็นต้น⁽¹⁹⁾

หลอดเลือด middle cerebral จากช่วง M1 แตกแขนงออกเป็นแขนง superior และ inferior ซึ่งเรียกว่าช่วง M2 การอุดตันของแขนง superior ทำให้เกิดการขาดเลือดของสมองกลีบ frontal โดยไม่กระทบต่อ subcortical white matter และกลีบ frontal ส่วน medial (รูปที่ 1.6) ทำให้เกิดอาการอ่อนแรงของแขนและใบหน้าโดยไม่กระทบต่อขา ซีกตรงข้ามกับซีกสมองที่ขาดเลือด และสูญเสีย two-point discrimination ในบริเวณเดียวกับที่เกิดอาการอ่อนแรงโดยไม่มีการสูญเสียระบบ sensory อื่นๆ การขาดเลือดของ frontal eye field ทำให้บังคับตาลอกไปด้านตรงข้ามกับซีกสมองที่ขาดเลือดไม่ได้ ทำให้ลูกตาทั้งคู่และศีรษะเอียงไปด้านที่มีสมองขาดเลือด (gaze deviation) ถ้าพยาธิสภาพเกิดที่สมองด้านเด่น ทำให้การใช้ภาษาผิดปกติแบบโบรคา (Broca aphasia) และเกิดกลุ่มอาการ apraxia ถ้าพยาธิสภาพเกิดที่สมองด้านรอง ทำให้เกิดความรู้สึกละเอียดละเลยซีกตรงข้ามกับซีกสมอง (hemineglect) เกิดกลุ่มอาการผิดปกติของ visuospatial และสูญเสียอารมณ์ในการสื่อสาร หรือขาดฉันทลักษณ์ในการใช้ภาษา (loss of prosody)⁽²²⁾



รูปที่ 1.6 การอุดตันของแขนง superior ทำให้เกิดการขาดเลือดของสมองกลีบ frontal โดยไม่กระทบต่อ subcortical white matter และกลีบ frontal ส่วน medial

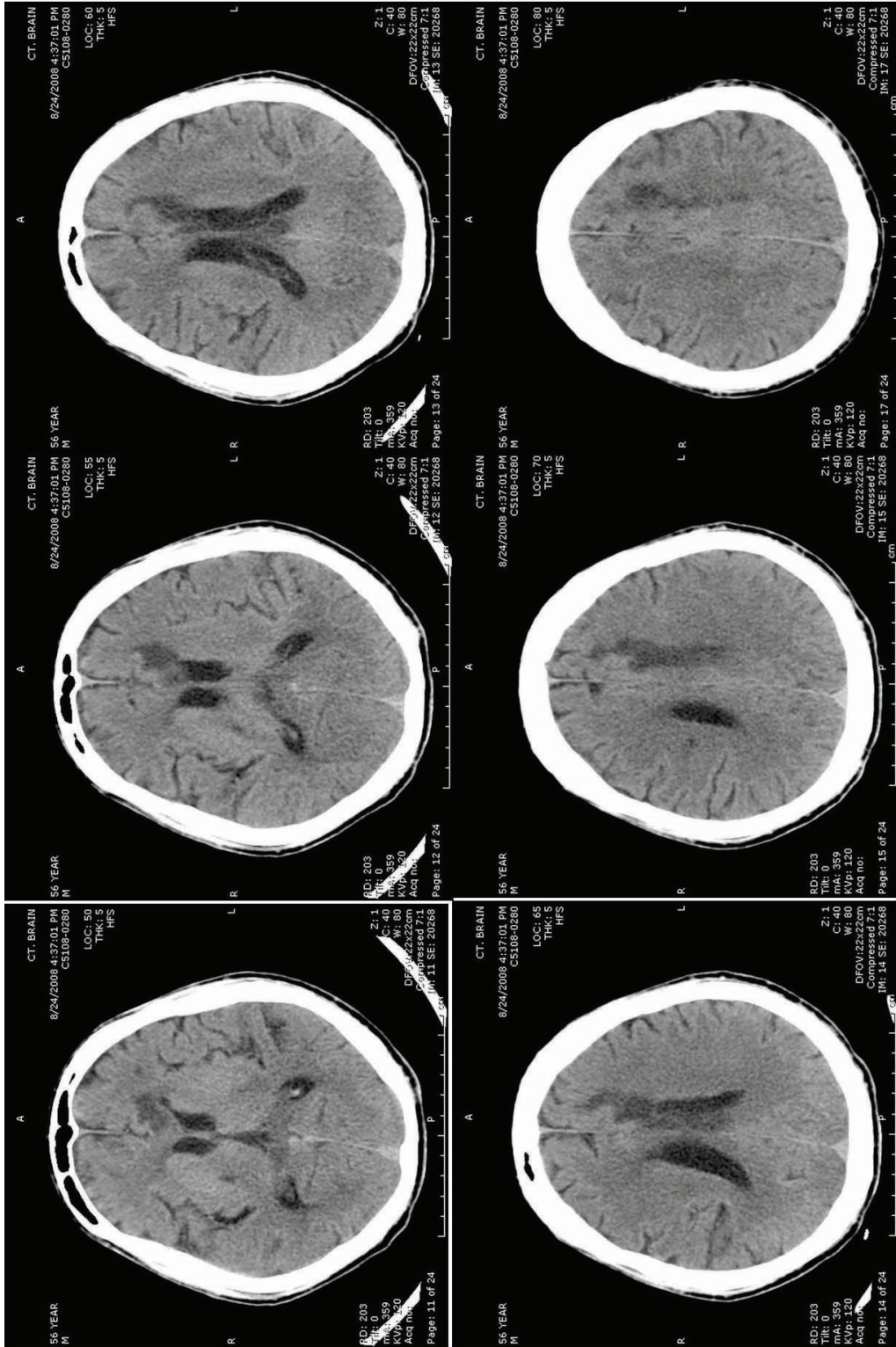
การอุดตันของแขนง inferior ทำให้เกิดการขาดเลือดของสมองกลีบ parietal, temporal และ occipital มีพยาธิสภาพที่ optic radiation นำไปสู่การสูญเสียลานสายตาบางส่วนในซีกตรงข้ามกับซีกสมอง โดยไม่กระทบต่อการรับความรู้สึก และไม่มีอาการอ่อนแรง ถ้าพยาธิสภาพเกิดที่สมองด้านเด่น ทำให้การใช้ภาษาผิดปกติแบบเวอร์นิเก (Wernicke aphasia) ถ้าพยาธิสภาพเกิดที่สมองด้านรอง ทำให้เกิดความรู้สึกละเลยซีกตรงข้ามกับซีกสมอง (hemineglect) และขาดความเข้าใจในฉันทลักษณ์ของภาษา (sensory aprosodia)⁽²²⁾

5.3 กลุ่มอาการ Anterior Cerebral Artery (ACA)

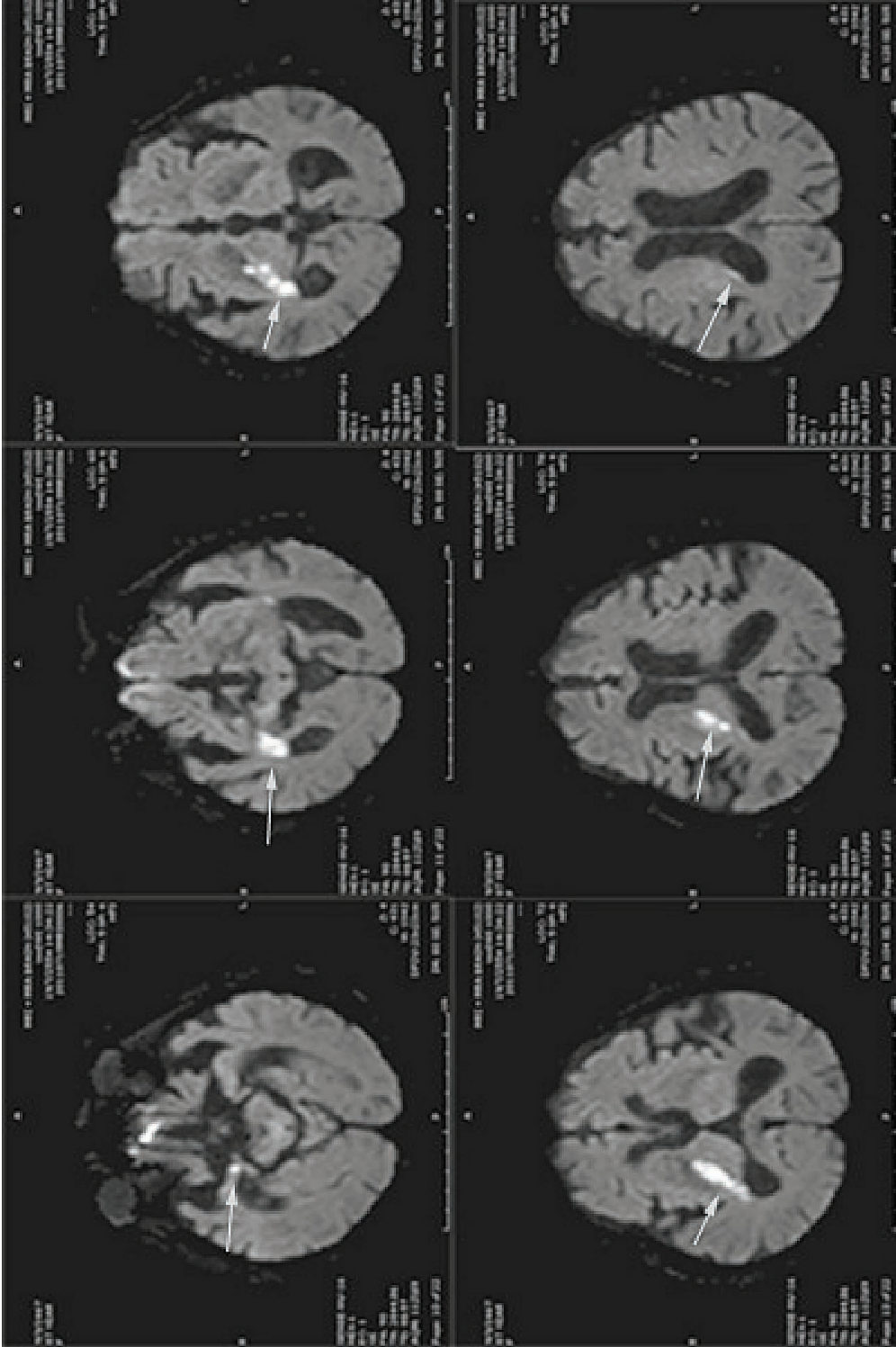
หลอดเลือด anterior cerebral เลี้ยงบางส่วนของสมองกลีบ frontal ด้านใน, ส่วนหัวของ caudate nucleus, และขาหน้าของ internal capsule การอุดตันของหลอดเลือด anterior cerebral พบได้ไม่บ่อยนัก จะทำให้ผู้ป่วยมีอาการอ่อนแรงของขาซีกตรงข้าม โดยไม่มีการอ่อนแรงของหน้าหรือแขน บางครั้งจะมีการสูญเสียความรู้สึกของขาซีกตรงข้ามร่วมด้วย ถ้าสมองซีกที่ขาดเลือดจากการอุดตันของหลอดเลือด anterior cerebral เป็นสมองซีกเด่น (dominant hemisphere) อาจมีอาการสูญเสียการสื่อสารแบบ transcortical motor aphasia ผู้ป่วยอาจมีพฤติกรรมเปลี่ยนแปลง พูดน้อย ไม่สนใจสิ่งรอบข้าง (abulia, akinetic mutism) ภาพรังสีคอมพิวเตอร์สมองของผู้ป่วยสมองขาดเลือดจากการอุดตันของหลอดเลือด anterior cerebral แสดงในรูปที่ 1.7

5.4 กลุ่มอาการ Anterior Choroidal Artery (AChA)

เป็นกลุ่มอาการที่พบไม่บ่อย หลอดเลือด anterior choroidal แตกแขนงออกจากหลอดเลือด internal carotid ช่วงระหว่างหลอดเลือด posterior communicating และหลอดเลือด middle cerebral⁽²³⁾ เมื่อเกิดการอุดตันของหลอดเลือด anterior choroidal จะทำให้เกิดการขาดเลือดของสมองส่วน medial temporal, lateral geniculate body, ขาหลังของ internal capsule, pallidum ส่วน medial, optical tract และ paraventricular white matter ส่วนหลัง⁽²⁴⁾ ดังแสดงในรูปที่ 1.8 ผู้ป่วยจะมีอาการแขนขาซีกตรงข้ามอ่อนแรงซึ่งเป็นอาการที่พบบ่อยที่สุด^(24, 25) ผู้ป่วยจะมีการสูญเสียลานสายตาตรงข้ามกับรอยโรค โดยเฉพาะอย่างยิ่งรอยโรคที่ lateral geniculate body จะทำให้เกิดการสูญเสียลานสายตา hemianopia แบบ meridian sparing⁽²⁶⁾ นอกจากนี้ผู้ป่วยมักจะมีความผิดปกติของการรับความรู้สึกของซีกตรงข้าม (hemianaesthesia)^(24, 25)



รูปที่ 1.7 ภาพรังสีคอมพิวเตอร์สมองของผู้ป่วยสมองขาดเลือดจากการอุดตันของหลอดเลือดแดง anterior cerebral



รูปที่ 1.8 Diffuse weighted imaging แสดงตำแหน่ง infarction (DWI restriction, ลูกศร) จากหลอดเลือดแดง anterior choroidal อุดกั้น

5.5 กลุ่มอาการ Posterior Inferior Cerebellar Artery (PICA)

เป็นกลุ่มอาการที่พบบ่อยที่สุดในกลุ่มอาการของสมองน้อยขาดเลือด (cerebellar infarction) หลอดเลือด Posterior Inferior Cerebellar Artery (PICA) แตกแขนงมาจากหลอดเลือด Vertebral ก่อนเข้าไปเลี้ยงสมองน้อย (cerebellum) แยกเป็น 2 แขนงคือ แขนงด้านใน (medial branch) และแขนงด้านนอก (lateral branch) อาการที่พบในกรณีที่มีการอุดตันเฉพาะแขนงด้านใน คือ เวียนศีรษะ (vertigo) อาการแสดงของ vestibular และความผิดปกติในการทรงตัวของลำตัว (truncal ataxia หรือ axial lateropulsion) ส่วนอาการที่พบในกรณีที่มีการอุดตันเฉพาะแขนงด้านนอกจะมีอาการเวียนศีรษะเช่นกัน แต่จะพบความผิดปกติของการใช้ระยะทางกระยะ (dysmetria) หรือ ความผิดปกติในการทรงตัวของข้อมือ (limb ataxia) บ่อยกว่าความผิดปกติในการทรงตัวของลำตัว (truncal ataxia)^(27, 28) นอกจากนี้แขนงด้านในของหลอดเลือด PICA ยังให้แขนงย่อยไปเลี้ยงด้านนอกของก้านสมองส่วน medulla ด้วย ดังนั้นประมาณร้อยละ 30 ของผู้ป่วยกลุ่มอาการ PICA จะมีอาการแสดงของกลุ่มอาการวอลเลนเบิร์ก (Wallenberg syndrome) ร่วมด้วย^(27, 29) การเกิดกลุ่มอาการ PICA ทั้งสองซีกของสมองน้อยอาจพบในรายที่แขนงด้านในของหลอดเลือด PICA ไม่ได้มาจากหลอดเลือด PICA ด้านเดียวกัน แต่มาจากด้านตรงข้าม ทำให้เมื่อมีการอุดตันหลอดเลือด PICA เส้นหลัก จึงมีการขาดเลือดของสมองน้อยอีกซีกหนึ่งได้ แต่พบได้ไม่บ่อยนัก^(27, 30) ผู้ป่วยบางรายอาจมีความผิดปกติทางด้านพุทธิปัญญา (cognitive impairment) และความผิดปกติทางด้านอารมณ์ (affective deficits) เนื่องจากการสูญเสียหน้าที่ของสมองน้อยกลับด้านหลัง (posterior cerebellar function)^(27, 31) cerebellar infarct ในบริเวณที่เลี้ยงด้วยหลอดเลือด PICA แสดงในรูปที่ 1.9

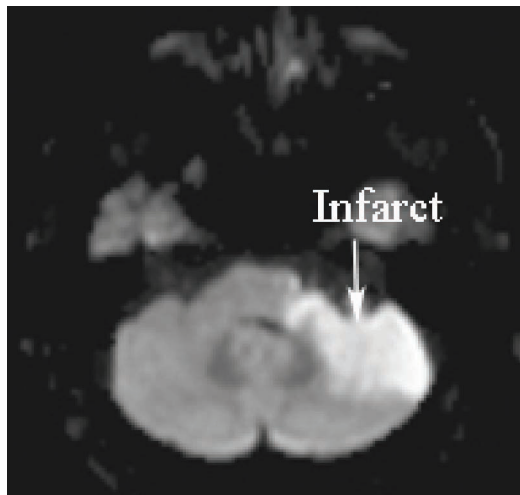


รูปที่ 1.9 right cerebellar infarct ในบริเวณที่เลี้ยงด้วยหลอดเลือด PICA

5.6 กลุ่มอาการ Anterior Inferior Cerebellar Artery (AICA)

กลุ่มอาการนี้พบบ่อย มีรายงานว่าพบเพียงร้อยละ 0.6 ของผู้ป่วยที่เป็นโรคหลอดเลือดสมองอุดตันครั้งแรก^(27, 32) หลอดเลือด Anterior Inferior Cerebellar Artery (AICA) แตกแขนงออกมาจากช่วงต้นของหลอดเลือดเบซิลาร์ (basilar artery) ไปเลี้ยงพื้นที่เล็กๆ บริเวณด้านหน้าและด้านในของสมองน้อย (anterior and medial cerebellum) middle cerebellar peduncle และ flocculus นอกจากนี้ยังแตกแขนงที่ช่วงต้นไปเลี้ยงนิวเคลียสของเส้นประสาทสมองที่ 5, 7 และ 8 (nuclei of cranial nerves V, VII, and VIII) รากประสาทของเส้นประสาทสมองที่ 6 และ 8 (roots of cranial nerves VI and VIII) และ spinothalamic tract ในกรณีที่หลอดเลือด PICA มีขนาดเล็ก หลอดเลือด AICA ในซีกเดียวกันจะมีขนาดใหญ่ขึ้น และรับหน้าที่ไปเลี้ยงบริเวณด้านหน้าและด้านล่างของสมองน้อย (antero-inferior cerebellum) แทนหลอดเลือด PICA ลักษณะทาง

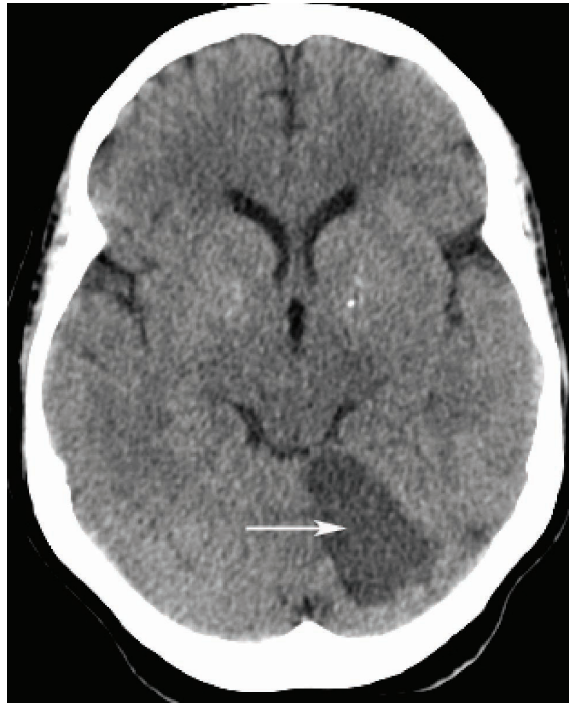
คลินิกที่เป็นต้นแบบ (classic) และพบบ่อยที่สุดของกลุ่มอาการ AICA ประกอบด้วย กลุ่มอาการแรกจะอยู่ซีกเดียวกับที่มีหลอดเลือด AICA อุดตัน (ipsilateral syndrome) ได้แก่ ใบหน้าอ่อนแรง (facial palsy) สูญเสียการได้ยิน (hearing loss) เสียงในหู (tinnitus) สูญเสียการรับความรู้สึกของใบหน้าในบริเวณรับผิชอบของเส้นประสาทสมองเส้นที่ 5 (trigeminal sensory loss) กลุ่มอาการฮอร์เนอร์ (Horner syndrome) และความผิดปกติของการใช้ร่างกายครึ่งซีก (limb dysmetria) ส่วนกลุ่มอาการหลังเป็นการสูญเสียการรับความรู้สึกและอุณหภูมิของร่างกายและลำตัวซีกตรงข้ามกับที่มีหลอดเลือด AICA อุดตัน (contralateral pain, and temperature sensory loss in limbs and trunk)⁽²⁷⁾ ร้อยละ 30 ของผู้ป่วยที่มาด้วยกลุ่มอาการ AICA จะมีความผิดปกติทางการได้ยินแบบชั่วคราว (transient hearing loss) นำมาก่อน โดยอาจจะมีการเสียงในหู (tinnitus) ร่วมด้วย⁽³³⁾ ภาพคลื่นแม่เหล็ก Diffusion Weighted Imaging (DWI) แสดงตำแหน่งสมองขาดเลือดจากหลอดเลือด AICA อุดตัน แสดงในรูปที่ 1.10



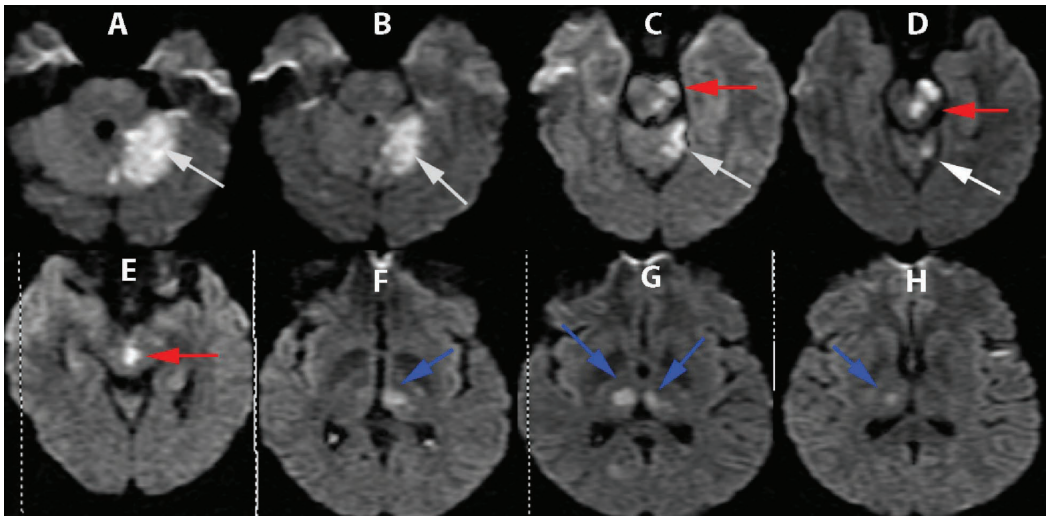
รูปที่ 1.10 ภาพคลื่นแม่เหล็ก Diffusion Weighted Imaging (DWI) แสดงตำแหน่งสมองขาดเลือดจากหลอดเลือด Anterior Inferior Cerebellar (AICA) ด้านซ้าย อุดตัน (ลูกศร)

5.7 กลุ่มอาการ Superior Cerebellar Artery (SCA)

หลอดเลือด Superior Cerebellar Artery (SCA) แตกแขนงออกจากช่วงปลายของหลอดเลือดเบซิลาร์ (basilar artery) ก่อนที่จะแยกเป็น Posterior Cerebral Arteries (PCA) เพียงเล็กน้อย มีสองแขนงย่อยคือ แขนงย่อยด้านใน (medial branch) และแขนงย่อยด้านนอก (lateral branch) แขนงย่อยด้านในจะเลี้ยงสมองน้อยด้านใน (medial cerebellum) รวมถึงเวอร์มิส (vermis) และยังให้แขนงสั้นๆ ไปเลี้ยงส่วนด้านหลังของพอนส์ (laterotegmental portion of the rostral pons) ซึ่งประกอบด้วย ซีรีเบลลาร์พีดีนเคิลซาปน (superior cerebellar peduncle) ทางเดินประสาทรับรู้ความรู้สึกไปโนธาลามิก (spinothalamic tract) เลมนิสคัสด้านข้าง (lateral lemniscus) ทางเดินประสาทควบคุมการเคลื่อนไหวคอร์ติโคเทกเมนทัล (corticotegmental tract) ทางเดินประสาทอัตโนมัติซิมพาเทติก (descending sympathetic tract) และรากประสาทของเส้นประสาทสมองเส้นที่ 4 ด้านตรงข้าม (the root of the contralateral fourth cranial nerve)⁽²⁷⁾ ส่วนแขนงด้านนอกของหลอดเลือด SCA จะเลี้ยงสมองน้อยด้านหน้าและด้านข้าง (lateral and anterior aspects of the anterior cerebellum) ทำให้พบอาการความผิดปกติของการใช้ร่างกายระยะ (limb dysmetria) ในการอุดกั้นเฉพาะแขนงด้านนอกของหลอดเลือด SCA แต่จะพบความผิดปกติในการทรงตัวของลำตัว (truncal ataxia) ในการอุดกั้นเฉพาะแขนงด้านในของหลอดเลือด SCA ตำแหน่งสมองขาดเลือดจากหลอดเลือด SCA อุดตันแสดงในรูปแบบที่ 1.11^(27, 34) ต้นกำเนิดของหลอดเลือดอยู่บริเวณสามแยกของปลายยอดหลอดเลือดเบซิลาร์ (basilar artery) ที่แยกออกเป็น posterior cerebral arteries (PCA) ซึ่งมักจะเกิดการอุดตันของก้อนเลือดที่มาจากด้านล่าง ทำให้มักพบกลุ่มอาการ SCA ร่วมกับกลุ่มอาการขาดเลือดของมิดเบรน (midbrain) ไดเอนเซปฟาโลน (diencephalon) ทาลามัส (thalamus) และสมองกลีบออกซิพิตอล (occipital lobe) ซึ่งเป็นกลุ่มอาการที่เกิดจากการอุดกั้นของส่วนยอดตรงบริเวณสามแยกของหลอดเลือดเบซิลาร์ (tip of basilar artery occlusion) ดังแสดงในรูปแบบที่ 1.12⁽³⁵⁾



รูปที่ 1.11 ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์แสดงตำแหน่งของสมองขาดเลือดจากหลอดเลือด SCA อุดตัน (ลูกศร)



รูปที่ 1.12 แสดงตำแหน่งสมองขาดเลือดใน tip of basilar occlusion ประกอบด้วย SCA infarct ในภาพ A, B, C และ D (ลูกศรขาว), midbrain infarct ในภาพ C, D และ E (ลูกศรแดง) และ thalamic infarct ในภาพ F, G และ H (ลูกศรน้ำเงิน)

5.8 กลุ่มอาการที่เกิดจากการอุดตันหรือตีบแคบของหลอดเลือดเบซิลาร์ (Basilar artery thrombosis or occlusion)

หลอดเลือดเบซิลาร์เกิดจากการมาบรรจบกันของหลอดเลือดเวอร์ทีบรอล (vertebral artery) ที่บริเวณรอยต่อระหว่างพอนส์และเมดัลลา (pontomedullary junction) วางตัวอยู่ด้านหน้าของพอนส์ ไปสิ้นสุดด้วยการแตกแขนงออกเป็น posterior cerebral artery สองเส้นที่บริเวณ Midbrain ถือเป็นหลอดเลือดที่สำคัญที่สุดของระบบการไหลเวียนเลือดของสมองส่วนด้านหลัง (posterior circulation) ให้แขนงมากมายไปหล่อเลี้ยงส่วนต่างๆ ของก้านสมอง และ cerebellum⁽³⁶⁾

ผู้ป่วยในกลุ่มอาการนี้มากกว่าร้อยละ 50 มีอาการสมองขาดเลือดชั่วคราว (Transient Ischemic Attack, TIA) นำมาก่อน^(36, 37) อาการที่พบได้แก่

1. อาการอ่อนแรง ผู้ป่วยอาจมาด้วยอาการอ่อนแรงครึ่งซีก (hemiparesis) หรืออ่อนแรงทั้งสองซีก (quadriparesis) พบได้ตั้งแต่ร้อยละ 40 ถึงร้อยละ 67

2. อาการพูดลำบาก พบได้ตั้งแต่ร้อยละ 30 ถึงร้อยละ 63

3. อาการเวียนศีรษะ อาจมีอาการคลื่นไส้อาเจียนร่วมด้วย พบได้ตั้งแต่ร้อยละ 54 ถึงร้อยละ 73 ถึงแม้จะพบได้น้อย แต่ผู้ป่วยที่มีการอุดตันของหลอดเลือด basilar อาจมาพบแพทย์ด้วยอาการเวียนศีรษะอย่างเดียวในช่วงต้นได้ การตรวจร่างกายอย่างละเอียดและติดตามผู้ป่วยใกล้ชิดจะทำให้วินิจฉัยโรคได้ดียิ่งขึ้น

4. อาการปวดศีรษะ พบได้ตั้งแต่ร้อยละ 40 ถึงร้อยละ 42

5. การมองเห็นผิดปกติ พบได้ตั้งแต่ร้อยละ 21 ถึงร้อยละ 33

6. การรู้สึกลดลง พบได้ตั้งแต่ร้อยละ 17 ถึงร้อยละ 33

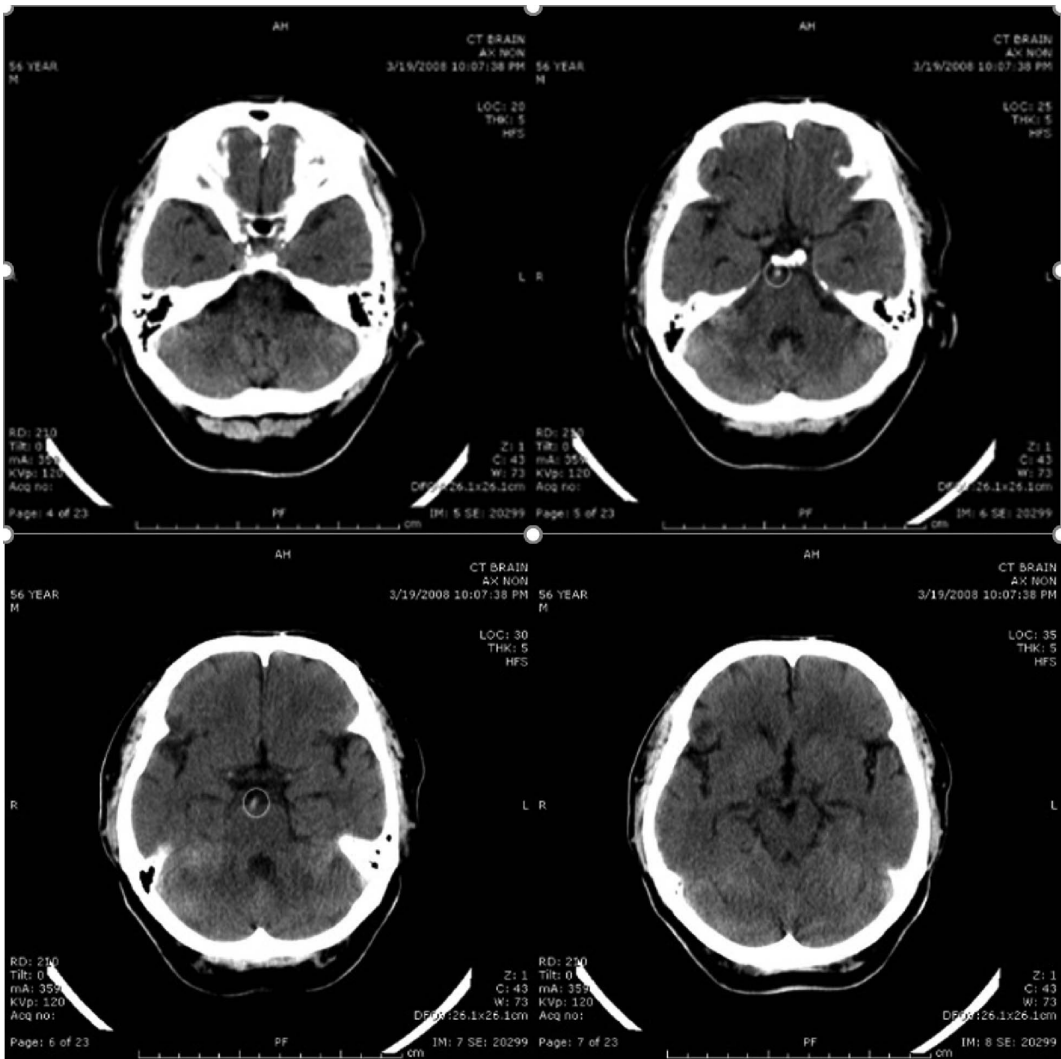
โดยอาการอาจจะแสดงออกได้ใน 3 ลักษณะ คือ

1. อาการมาแบบทันทีทันใดด้วยการอ่อนแรงขั้นรุนแรงร่วมกับอาการแสดงของประสาทใบหน้า (bulbar involvement) และหมดสติ

2. อาการตั้งข้างต้นเริ่มทีละน้อยจากหนึ่งหรือสองอาการ แล้วค่อยๆ มากขึ้นจนมีอาการหลายอย่าง และอาจหมดสติในที่สุด

3. อาการเป็นแบบภาวะสมองขาดเลือดชั่วคราว (TIA) หลายๆ ครั้ง แต่ละครั้งอาจห่างกันได้นานหลายวัน หรือบางครั้งเป็นสัปดาห์ อาการดังกล่าวมักที่ขึ้นจนในที่สุดมีอาการอย่างถาวร

เนื่องจากอาการเริ่มต้นของผู้ป่วยสมองขาดเลือดจากการอุดตันของหลอดเลือด basilar มีความหลากหลาย ทำให้วินิจฉัยได้ยาก ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองยังไม่แสดงลักษณะการขาดเลือด แต่อาจพบลักษณะบางอย่าง เช่น ก้อนเลือดอุดตันในหลอดเลือด basilar จนเห็นเข้มขึ้น (dense basilar sign) ดังแสดงในภาพที่ 1.13 เป็นต้น ใช้ประกอบกับลักษณะทางคลินิกช่วยการวินิจฉัยได้

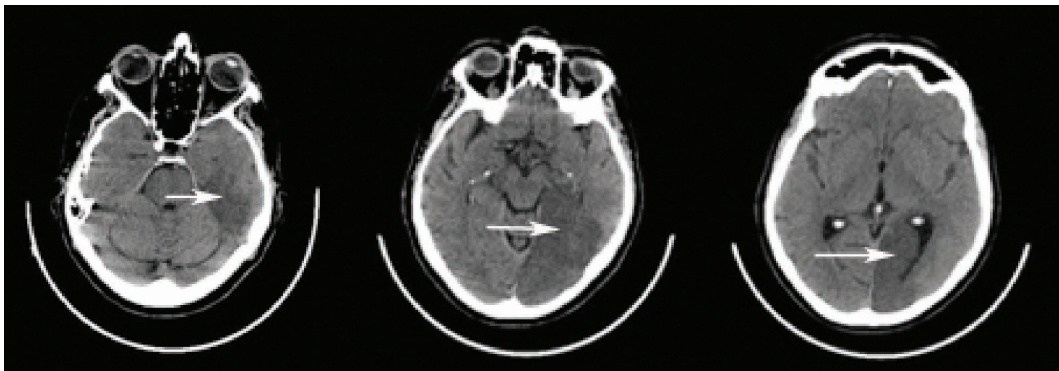


รูปที่ 1.13 ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองไม่ฉีดสี (noncontrast CT) แสดง dense basilar sign (ในวงกลม)

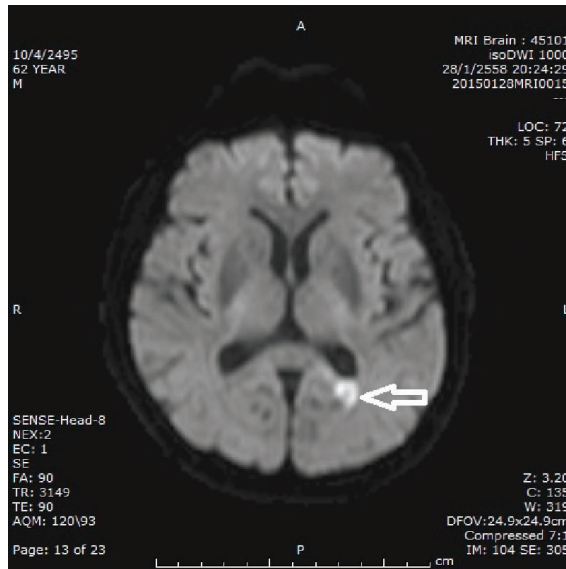
5.9 กลุ่มอาการ Posterior Cerebral Artery (PCA)

โดยทั่วไปหลอดเลือด posterior cerebral กำเนิดและรับเลือดมาจากหลอดเลือด basilar ในบางกรณีหลอดเลือด posterior cerebral อาจรับเลือดมาจากหลอดเลือด internal carotid ผ่านทางหลอดเลือด posterior communicating ที่ตำแหน่งโคนของหลอดเลือด posterior cerebral มีแขนงเล็กๆ ไปเลี้ยง midbrain บริเวณ cerebral peduncle และ tectum เมื่อมีการอุดตัน ณ โคนหลอดเลือด posterior cerebral จะทำให้เกิดการขาดเลือดบริเวณ cerebral peduncle ส่งผลให้ร่างกายซีกตรงข้ามอ่อนแรงในระดับความรุนแรงที่ใกล้เคียงกันทั้งที่ หน้า, แขน และขา⁽³⁸⁾ นอกจากนี้

หลอดเลือด posterior cerebral ยังส่งแขนงไปเลี้ยง thalamus อาการที่พบบ่อยในผู้ป่วยที่มีการขาดเลือดของ thalamus จากการอุดตันของหลอดเลือด posterior cerebral คือ การสูญเสียการรับความรู้สึกของซีกตรงข้าม บางรายอาจมีอาการปวดร่างกายซีกตรงข้าม และอาจจะมีอาการอื่นๆ เช่น พฤติกรรมเปลี่ยนแปลง การรับรู้ลดลง หรือมีการเคลื่อนไหวผิดปกติของแขนขาซีกตรงข้ามได้⁽³⁹⁾ ส่วนปลายของหลอดเลือด posterior cerebral ไปเลี้ยงบางส่วนของสมองกลีบ temporal และสมองกลีบ occipital เมื่อสมองกลีบ temporal ขาดเลือดจะทำให้เกิดการสูญเสียลานสายตาซีกตรงข้ามด้านบน (homonymous upper quadrantanopia) หรือเกิดการสูญเสียลานสายตาซีกตรงข้ามทั้งซีก (homonymous hemianopia) เมื่อมีสมองกลีบ occipital ขาดเลือด⁽¹⁹⁾ ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์แสดงตำแหน่งของสมองขาดเลือดจากหลอดเลือด PCA อุดกั้น แสดงในรูปที่ 1.14 ผู้ป่วยที่มีสมองขาดเลือดเฉพาะบริเวณ splenium ของสมองด้านหลัง (แสดงในรูปที่ 1.15) ซึ่งเกิดจากการอุดตันแขนงย่อยของหลอดเลือด PCA จะมีลักษณะทางคลินิกจำเพาะคือ อ่านไม่ได้แต่เขียนได้ (alexia without agraphia)



รูปที่ 1.14 ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์แสดงตำแหน่งของสมองขาดเลือดจากหลอดเลือด PCA ด้านซ้ายอุดตัน (ลูกศร)

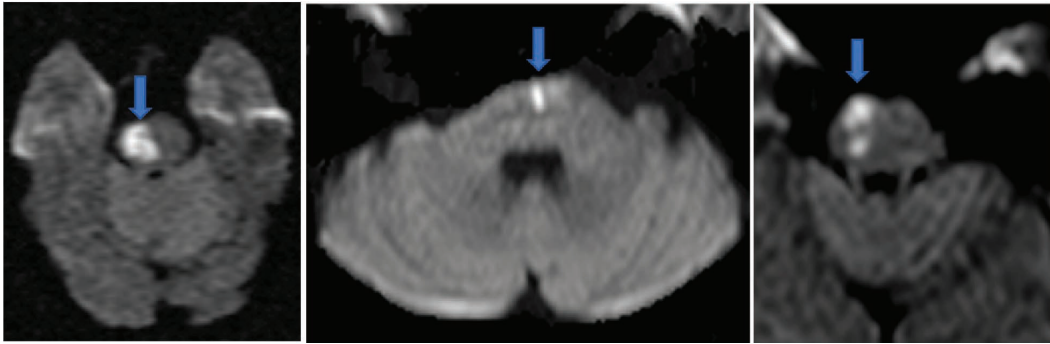


รูปที่ 1.15 ภาพ MRI brain แสดงตำแหน่งสมองขาดเลือดบริเวณ splenium ด้านซ้าย (ลูกศร)

5.10 กลุ่มอาการเตือนการขาดเลือดของแคปซูล (capsular warning syndrome)

และกลุ่มอาการเตือนการขาดเลือดของพอนส์ (pontine warning syndrome)

ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองอุดตันที่มีอาการอ่อนแรงครึ่งซีกเป็นๆ หายๆ (motor fluctuation) ได้รับการรายงานไว้ครั้งแรกในชื่อของกลุ่มอาการเตือนการขาดเลือดของแคปซูล (capsular warning syndrome) โดยจะพบร่องรอยสมองขาดเลือดบริเวณ internal capsule ถึงร้อยละ 40 ในการติดตามด้วยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองของผู้ป่วยที่มีอาการดังกล่าว⁽⁴⁰⁾ แต่มีผู้ป่วยบางส่วนที่ไม่สามารถพบความผิดปกติในเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง ต่อมาเมื่อมีการใช้ภาพแม่เหล็กไฟฟ้าสมองในการวินิจฉัยโรคหลอดเลือดสมองมากขึ้นจึงพบว่าผู้ป่วยที่มีอาการดังกล่าวและไม่พบความผิดปกติในเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง พบมีร่องรอยสมองขาดเลือดบริเวณพอนส์⁽⁴¹⁾ จึงตั้งชื่อ ว่ากลุ่มอาการเตือนการขาดเลือดของพอนส์ (pontine warning syndrome) โดยลักษณะทางคลินิกไม่สามารถแยกทั้งสองตำแหน่งนี้ออกจากกันได้⁽⁴²⁾ เป็นที่น่าสังเกตว่าผู้ป่วยที่เป็นกลุ่มอาการเตือนการขาดเลือดของพอนส์ จะพบเฉพาะการขาดเลือดที่กระจายมาถึงบริเวณฐานของพอนส์เท่านั้น⁽⁴²⁻⁴⁴⁾ ดังแสดงในรูปที่ 1.16 ซึ่งเป็นลักษณะที่พบในกลไกเฉพาะที่เรียกว่า basilar branch disease ซึ่งเกิดจากการหนาตัวขึ้นของผนังหลอดเลือด basilar^(43, 44) ซึ่งเป็นหลอดเลือดขนาดใหญ่ ต่างจาก กลไก lipohyalinosis ที่เกิดกับหลอดเลือดขนาดเล็กซึ่งจะทำให้เกิดร่องรอยการขาดเลือดขนาดเล็ก ลึกลงไปในเนื้อพอนส์คล้ายเป็นเกาะอยู่กลางพอนส์ (Island lesion)⁽⁴⁵⁾ ทำให้สันนิษฐานได้ว่าผู้ป่วยที่มีกลุ่มอาการเตือนการขาดเลือดของแคปซูล (capsular warning syndrome) น่าจะมีการหนาตัว



รูปที่ 1.16 DWI sequences จาก MRI ของผู้ป่วยที่มาด้วย pontine warning syndrome แสดง pontine infarct (ลูกศร)

ของหลอดเลือด middle cerebral artery ที่บริเวณทางออกของแขนงที่ไปเลี้ยง internal capsule เช่นเดียวกับที่พบในกลุ่มอาการเตือนการขาดเลือดของพอนส์ (pontine warning syndrome) และอาการอ่อนแรงครึ่งซีกเป็นๆหายๆส่วนหนึ่งน่าจะมาจากภาวะแรงดันเลือดในระดับเนื้อเยื่อลดลง เนื่องจากผู้ป่วยบางรายมีอาการเฉพาะเวลาลุกนั่ง แต่อาการจะหายไปเวลาลงนอน⁽⁴²⁾

5.11 กลุ่มอาการลาคูนาร์ (lacunar syndrome)

ประกอบด้วยกลุ่มอาการสำคัญ 5 กลุ่ม⁽⁴⁶⁾ คือ

1. กลุ่มอาการอ่อนแรงครึ่งซีกล้วน (pure motor syndrome)
2. กลุ่มอาการชาครึ่งซีกล้วน (pure sensory syndrome)
3. กลุ่มอาการเดินเซและอ่อนแรงครึ่งซีกเล็กน้อย (ataxic hemiparesis syndrome)
4. กลุ่มอาการพูดลำบากและใช้งานมือไม่สะดวก (dysarthria clumsy-hand syndrome)
5. กลุ่มอาการอ่อนแรงและชาครึ่งซีก (sensorimotor syndrome) ซึ่งไม่ได้กล่าวไว้ในการศึกษาเริ่มแรก แต่มีรายงานในเวลาต่อมา

ชื่อลาคูน (lacune) มีรากศัพท์มาจากภาษาฝรั่งเศสแปลว่าช่องว่าง⁽⁴⁷⁾ ซึ่งหมายถึงลักษณะทางพยาธิวิทยาสำคัญที่พบในกลุ่มอาการนี้ ที่เกิดจากความผิดปกติเฉพาะที่เรียกว่า lipohyalinosis ของหลอดเลือดขนาดเล็กที่แตกแขนงตั้งฉากกับหลอดเลือดขนาดใหญ่ (penetrating small artery) ไปเลี้ยงเนื้อสมองที่อยู่ลึกเข้าไป ทำให้เกิดสมองขาดเลือดขนาดเล็กเห็นเป็นช่องว่างในเนื้อสมอง จึงใช้ชื่อเรียกว่า กลุ่มอาการลาคูนาร์ (Lacunar syndrome)⁽⁴⁸⁾

ภาวะความดันโลหิตสูงเป็นความเสี่ยงที่พบบ่อยที่สุดในผู้ป่วยกลุ่มอาการลาคูนาร์ โดยพบว่ามากกว่าร้อยละ 90 ของผู้ป่วยที่มาด้วยกลุ่มอาการลาคูนาร์มีภาวะความดันโลหิตสูงมาก่อน

6. การแยกประเภทของโรคหลอดเลือดสมองอุดตันตามกลไก การเกิดโรคตามเกณฑ์ของ TOAST (TOAST classification)

TOAST ย่อมาจาก Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment ซึ่งเป็นการศึกษาการใช้ยาละลายลิ่มเลือดในการรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน โดยการศึกษาที่มีการแยกประเภทของโรคหลอดเลือดสมองอุดตันตามกลไกการเกิดโรค เป็น 5 ประเภทได้แก่

1. Large vessel mechanism คือ กลไกการเกิดสมองขาดเลือดที่มีสาเหตุมาจากหลอดเลือดสมองขนาดใหญ่ระดับ artery มีภาวะตีบหรืออุดตัน
2. Cardioembolic mechanism คือ กลไกการเกิดสมองขาดเลือดที่มีสาเหตุมาจากก้อนเลือดจากหัวใจหลุดขึ้นไปทำให้เกิดการอุดตันของหลอดเลือดสมอง
3. Small vessel mechanism คือ กลไกการเกิดสมองขาดเลือดที่มีสาเหตุมาจากพยาธิสภาพในหลอดเลือดสมองขนาดเล็กระดับ arteriole
4. Other mechanisms คือ กลไกการเกิดสมองขาดเลือดอื่นๆ ที่เหลือนอกเหนือจากสามกลไกหลักข้างต้น เช่น การฉีกขาดของผนังหลอดเลือด (dissection) หรือการอักเสบของหลอดเลือด (vasculitis) เป็นต้น
5. Cryptogenic/Undetermined mechanism คือ ไม่สามารถระบุกลไกการเกิดสมองขาดเลือดที่ชัดเจนได้ โดยอาจไม่พบสาเหตุที่แน่ชัดหรือมีสาเหตุที่เป็นไปได้มากกว่าหนึ่งกลไก

ข้อจำกัดสำคัญของการแยกกลไกการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันแบบ TOAST คือ ผู้ป่วยส่วนใหญ่ประมาณร้อยละ 30 ถึงร้อยละ 50 จะถูกจัดอยู่ใน Cryptogenic/Undetermined mechanism ทำให้เสียโอกาสในการรักษาที่จำเพาะในบางกรณี⁽⁴⁹⁾ จึงมีการเสนอระบบใหม่ขึ้นได้แก่ ระบบ Causative Classification System (CCS) และระบบ Atherosclerosis – Small vessel disease – Cardiac source – Other (ASCO) เป็นต้น เพื่อลดข้อจำกัดของระบบ TOAST แต่ก็พบกับอุปสรรคต่างๆ ทำให้ไม่ได้รับความนิยม ระบบ TOAST ยังคงเป็นระบบที่ถูกนำมาใช้ในการแยกกลไกการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันทั้งในงานวิจัยและเวชปฏิบัติ⁽⁵⁰⁾ และเพื่อลดการเสียโอกาสในการรักษาที่จำเพาะ จึงได้มีการแยกกลุ่มจำเพาะที่เรียกว่า Embolic Stroke with Undetermined Source (ESUS) ออกจากกลุ่ม Cryptogenic เพื่อศึกษาวิจัยให้การรักษาที่จำเพาะบางอย่าง อาทิเช่น ยาในกลุ่ม Non-vitamin K oral anticoagulant (NOAC) เป็นต้น⁽⁵¹⁾

7. การป้องกันก่อนเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน (Primary prevention of ischemic stroke)

หลักการคือการควบคุมปัจจัยเสี่ยงต่างๆเพื่อลดอัตราการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันจากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าปัจจัยเสี่ยงหลายอย่างที่ส่งผลเพิ่มการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันเพื่อให้ง่ายต่อการนำไปปฏิบัติ จึงได้มีการแบ่งประเภทของปัจจัยเสี่ยงต่างๆ เหล่านี้ออกเป็น 3 ประเภท⁽⁵²⁾ คือ

7.1 ปัจจัยเสี่ยงที่ไม่สามารถเปลี่ยนแปลงแก้ไขได้ (Nonmodifiable risk factors) ได้แก่

1. อายุมาก โดยความเสี่ยงของโรคหลอดเลือดสมองเพิ่มขึ้นสองเท่าในทุก 10 ปีของอายุที่เพิ่มขึ้น ในประชากรที่อายุมากกว่า 55 ปีในสหรัฐอเมริกา⁽²⁰⁾ สำหรับในประเทศไทย จากการศึกษา Thai Epidemiologic Stroke (TES) พบว่าความชุกของโรคหลอดเลือดสมองเพิ่มขึ้นตามอายุเช่นเดียวกัน⁽⁸⁾

2. เพศชายจะเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมองมากกว่าเพศหญิง ในสหรัฐอเมริกา ความชุกของโรคหลอดเลือดสมองในเพศชายอยู่ที่ร้อยละ 2.9 ขณะที่ในเพศหญิงอยู่ที่ร้อยละ 2.3⁽²¹⁾ สำหรับในประเทศไทย จากการศึกษา Thai Epidemiologic Stroke (TES) พบว่าเพศชายมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมองมากกว่าเพศหญิงประมาณสองเท่า⁽⁸⁾

3. ผู้ที่มีประวัติครอบครัวเป็นโรคหลอดเลือดสมองจะมีความเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดสมองเพิ่มขึ้นประมาณร้อยละ 30 หรือ 1.3 เท่า⁽²²⁾ ลักษณะทางพันธุกรรมบางชนิด เช่น Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL) เกิดจากความผิดปกติของยีน Notch3 มีลักษณะทางคลินิกที่สำคัญคือ สมองขาดเลือดแบบ subcortical stroke, สมองเสื่อม (dementia) และปวดศีรษะแบบไมเกรน, Fabry disease เป็นความผิดปกติทางพันธุกรรมที่ทำให้เกิดการขาดเอนไซม์ lysosomal α -galactosidase ทำให้เกิดการสะสมของ globotriaosylceramide และ glycosphingolipids ซึ่งส่งผลต่อการอุดตันของหลอดเลือดสมอง และหลอดเลือดตามอวัยวะต่างๆ ในร่างกาย เป็นต้น⁽²³⁾

4. การมีน้ำหนักตัวแรกคลอดต่ำ มีการศึกษาในสหราชอาณาจักรที่แสดงให้เห็นว่าผู้ที่มีน้ำหนักตัวแรกคลอดต่ำกว่า 2,500 กรัม จะมีความเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดสมองมากกว่าผู้ที่มีน้ำหนักตัวแรกคลอดสูงกว่า 4,000 กรัมถึงสองเท่า แต่ยังไม่สามารถหาเหตุผลทางวิทยาศาสตร์มาอธิบายเหตุผลของความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นนี้⁽²⁴⁾

5. บางเชื้อชาติเช่นชนผิวดำจะเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมองมากกว่าชนผิวขาว เป็นต้น^(10, 25, 26)

7.2 ปัจจัยเสี่ยงที่สามารถเปลี่ยนแปลงแก้ไขได้ และมีหลักฐานชัดเจนว่าเมื่อควบคุมปัจจัยเสี่ยงเหล่านี้ได้อัตราการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดกั้นลดลง (well-documented and modifiable risk factors) ได้แก่

1. ความดันโลหิตสูง: เป็นความเสี่ยงที่สำคัญที่สุดของทั้งหลอดเลือดสมองอุดกั้น และภาวะเลือดออกในสมอง ความดันโลหิตสูงเพิ่มความเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดสมองอย่างชัดเจน ความเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดสมองเพิ่มขึ้นตามอัตราการเพิ่มขึ้นของความดันโลหิตที่สูงเกินระดับปกติ⁽⁵³⁾ ความชุกของความดันโลหิตสูงในประเทศไทยอยู่ที่ประมาณร้อยละ 22 โดยความชุกของโรคความดันโลหิตสูงสัมพันธ์โดยตรงกับอายุที่เพิ่มขึ้น และความชุกของความดันโลหิตสูงในชุมชนเขตเมืองจะสูงกว่าความชุกในชนบท⁽⁵⁴⁾ มีการศึกษาที่ยืนยันชัดเจนว่าความเสี่ยงของโรคหลอดเลือดสมองลดลงอย่างต่อเนื่อง และแปรผันโดยตรงกับระดับความดันโลหิตที่ลดลง การรักษาความดันโลหิตสูงจึงเป็นสิ่งที่มีความสำคัญอย่างมากในการลดอุบัติการณ์ของโรคหลอดเลือดสมอง⁽⁵⁵⁾

2. เบาหวาน: ถือเป็นอีกหนึ่งความเสี่ยงอิสระต่อโรคหลอดเลือดสมองที่มีหลักฐานหนักแน่น โดยเบาหวานเพิ่มความเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดสมองตั้งแต่ 1.6 ถึง 6 เท่า^(56, 57) โดยความเสี่ยงนี้มีที่มาจากทั้งการที่เบาหวานเป็นตัวการของโรคหลอดเลือดโดยตรง และการที่เบาหวานทำให้เกิดความดันโลหิตสูงและไขมันในเลือดสูงซึ่งเป็นความเสี่ยงของโรคหลอดเลือดด้วยเช่นเดียวกัน มีหลักฐานที่แสดงให้เห็นว่าการรักษาเบาหวานประเภทที่สองอย่างเข้มข้นควบคุมความเสี่ยงโรคหลอดเลือดด้วยการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมและยาหลายชนิดร่วมกันประกอบด้วย ยาลดไขมันกลุ่ม statin ยาลดความดันโลหิตกลุ่ม Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor (ACEI) หรือ Angiotensin Receptor Blocker (ARB) และยาด้านเกล็ดเลือดในบางกรณี สามารถลดความเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดสมองลงได้⁽⁵⁸⁾ มีหลักฐานทางคลินิกที่ยืนยันว่าการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดอย่างเข้มข้นจะช่วยลดภาวะแทรกซ้อนจากเบาหวานที่อยู่ในกลุ่ม microangiopathy ได้แก่ retinopathy, nephropathy และ neuropathy ได้อย่างชัดเจน แต่ยังไม่ชัดเจนว่าการควบคุมระดับน้ำตาลอย่างเข้มข้นจะช่วยลดภาวะแทรกซ้อนจากเบาหวานในกลุ่ม macroangiopathy โดยเฉพาะอย่างยิ่งโรคหลอดเลือดสมองได้⁽⁵⁹⁾ นอกจากนี้ความเข้มข้นในการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดเพื่อลดระดับ glycohemoglobin ให้อยู่ในระดับต่ำกว่าร้อยละ 6.0 ยังไม่แนะนำให้ทำ เนื่องจากอาจเป็นอันตรายต่อผู้ป่วย⁽⁶⁰⁾ การควบคุมความดันโลหิตเป็นหัวใจสำคัญของการป้องกันโรคหลอดเลือดสมองในผู้ป่วยเบาหวาน โดยควรลดระดับของความดันโลหิตของผู้ป่วยเบาหวานให้ต่ำกว่า 130/80 มิลลิเมตรปรอท โดยกลุ่มยาลดความดันโลหิตที่แนะนำให้ใช้เป็นกลุ่มแรก คือ ACEI หรือ ARB⁽⁵³⁾ ไขมันในเลือดสูงเป็นอีกหนึ่งปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับโรคหลอดเลือดสมองที่พบบ่อยในผู้ป่วยเบาหวาน การรักษาไขมันในเลือดสูงในผู้ป่วยเบาหวานด้วยยาลดไขมันกลุ่ม statin สามารถลดอุบัติการณ์ของโรคหลอดเลือดสมองในผู้ป่วยเบาหวานได้^(61, 62)

3. ไชมันในเลือดสูง: ความสัมพันธ์ระหว่างความเสี่ยงของโรคหลอดเลือดสมองกับระดับคอเลสเตอรอลในเลือดไม่เด่นชัดเหมือนที่พบในโรคหลอดเลือดหัวใจอุดตัน โดยทุกการศึกษาให้ผลตรงกันว่าระดับคอเลสเตอรอลในเลือดที่สูงขึ้นสัมพันธ์โดยตรงกับอุบัติการณ์ของโรคหลอดเลือดหัวใจที่สูงขึ้น^(7, 63) แต่สำหรับในโรคหลอดเลือดสมองยังมีความขัดแย้งกันในแต่ละการศึกษา ถึงแม้จะไม่เด่นชัดเท่าที่พบในโรคหลอดเลือดหัวใจ บางการศึกษาให้ผลทำนองเดียวกับที่พบในโรคหลอดเลือดหัวใจ กล่าวคือ ระดับคอเลสเตอรอลในเลือดที่สูงขึ้นสัมพันธ์กับอุบัติการณ์ของโรคหลอดเลือดสมองที่สูงขึ้น^(63, 64) บางการศึกษาไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างระดับคอเลสเตอรอลในเลือดกับโรคหลอดเลือดสมอง^(65, 66) อย่างไรก็ตามทุกการศึกษาให้ผลตรงกันว่าระดับคอเลสเตอรอลในเลือดที่สูงขึ้นสัมพันธ์โดยตรงกับอุบัติการณ์ของการหนาตัวและตีบตันของหลอดเลือดแดง internal carotid⁽⁶⁷⁾ ส่วนการป้องกันโรคหลอดเลือดสมองในผู้ป่วยไชมันในเลือดสูง มีข้อมูลการศึกษาที่เด่นชัดของการให้ยาลดไชมันในกลุ่ม statin ว่าสามารถลดอุบัติการณ์ของโรคหลอดเลือดสมองได้⁽⁶⁸⁾ แต่ยาลดไชมันกลุ่มอื่น เช่น fibric acid หรือ niacin ยังไม่มีข้อมูลทางคลินิกว่าลดอุบัติการณ์ของโรคหลอดเลือดสมอง⁽⁵⁵⁾ โดยเกณฑ์ในการรักษานิยามอ้างอิงจากคำแนะนำของ American College of Cardiology/American Heart Association 2018⁽⁶⁹⁾ และ National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III ประเทศสหรัฐอเมริกา⁽⁷⁰⁾ ดังแสดงในตารางที่ 1.1

4. สูบบุหรี่: ความเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดสมองอุดตันเพิ่มขึ้นสองเท่าในกลุ่มประชากรที่สูบบุหรี่⁽⁷¹⁾ นอกจากนี้การสูบบุหรี่ที่วิความรุนแรงของอัตราเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดสมอง เมื่อพบร่วมกับปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ เช่น ในผู้หญิงที่สูบบุหรี่และใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดอัตราเสี่ยงของโรคหลอดเลือดสมองจะสูงถึง 7.2 เท่า⁽⁷²⁾ เป็นต้น

5. หัวใจห้องบนเต้นระริก (Atrial Fibrillation, AF): ทั้งหัวใจห้องบนเต้นระริกที่มีลิ้นหัวใจผิดปกติ (Valvular Atrial Fibrillation) และหัวใจห้องบนเต้นระริกที่ไม่มีลิ้นหัวใจผิดปกติ (Nonvalvular Atrial Fibrillation) เป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของโรคหลอดเลือดสมอง Nonvalvular AF เป็นภาวะที่พบบ่อยในผู้สูงอายุและมีข้อมูลทางคลินิกที่แน่นอนเกี่ยวกับความเสี่ยงของโรคหลอดเลือดสมอง^(73, 74) มีปัจจัยเสี่ยงหลายประการที่เพิ่มอัตราเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดสมองในผู้ป่วย Nonvalvular AF⁽⁷⁴⁾ การจัดลำดับชั้นของอัตราเสี่ยง (risk stratification) จึงมีความสำคัญอย่างมากทางคลินิก ระบบที่นิยมใช้ช่วยให้การจัดลำดับชั้นของอัตราเสี่ยงง่ายต่อการปฏิบัติคือ CHADS₂ score⁽⁷⁵⁾ ดังรายละเอียดในตารางที่ 1.2 ล่าสุดได้มีการปรับปรุงแก้ไขค่าความเสี่ยงของบางปัจจัยและเพิ่มเติมปัจจัยอีกหลายประการเพื่อเพิ่มความแม่นยำจนกลายเป็น CHA₂DS₂VASc score^(76, 77) ดังรายละเอียดในตารางที่ 1.3 ผู้ป่วย nonvalvular AF ที่มี CHADS₂ หรือ CHA₂DS₂VASc score มากกว่า 1 ควรได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือด (anticoagulation) โดยเฉพาะอย่างยิ่ง Warfarin (INR 2-3) เพื่อลดอัตราเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมองลง^(55, 75-78)

ตารางที่ 1.1 ภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ: คำแนะนำแนวทางการจัดการ⁽⁷⁰⁾

ปัจจัย	เป้าหมาย	คำแนะนำ
low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) ไม่มีหรือมี 1 ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ*	มี LDL-C น้อยกว่า 160 มก./ดล.	การกินอาหาร การควบคุมน้ำหนัก และการออกกำลังกาย การรักษาด้วยยายังคงมีความจำเป็นถ้า LDL-C มีค่า ≥ 190 มก./ดล. จะเลือกใช้การรักษาด้วยยาเมื่อ LDL-C มีค่าระหว่าง 160–189 มก./ดล.
มีมากกว่า 2 ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ และมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจเรื้อรังภายใน 10 ปี น้อยกว่าร้อยละ 20	มี LDL-C น้อยกว่า 130 มก./ดล.	การกินอาหาร ควบคุมน้ำหนัก และออกกำลังกาย การรักษาด้วยยายังคงมีความจำเป็นถ้า LDL-C มีค่า ≥ 160 มก./ดล.
มีมากกว่า 2 ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจและมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจภายใน 10 ปี ระหว่างร้อยละ 10 ถึง ร้อยละ 20	มี LDL-C น้อยกว่า 130 มก./ดล. หรือมี LDL-C น้อยกว่า 100 มก./ดล.	การกินอาหาร การควบคุมน้ำหนัก และการออกกำลังกาย แนะนำให้รักษาด้วยยาถ้า LDL-C ยังคงมีค่า ≥ 130 มก./ดล. (เลือกที่ ≥ 100 มก./ดล.)
เป็นโรคหลอดเลือดหัวใจ หรือมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ (มีความเสี่ยงมากกว่า ร้อยละ 20)	มี LDL-C < 100 มก./ดล. หรือมี LDL-C < 70 มก./ดล.	การกินอาหาร การควบคุมน้ำหนัก และการออกกำลังกาย แนะนำให้รักษาด้วยยาถ้า LDL-C ยังคงมีค่า ≥ 130 มก./ดล. เลือกใช้การรักษาด้วยยาเมื่อ มีค่า LDL-C 70–129 มก./ดล.
ไม่มี high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) และมี triglyceride มากกว่า 200 มก./ดล.	เป้าหมายคือมี LDL-C 30 มก./ดล. ซึ่งมากกว่าเป้าหมายของ LDL-C	เช่นเดียวกับกับระดับ LDL-C โดยมีเป้าหมายมากกว่า 30 มก./ดล.
มีค่า HDL-C ต่ำ	ไม่มีเป้าหมายที่แน่ชัด	การควบคุมน้ำหนัก และการออกกำลังกาย จะพิจารณา niacin (nicotinic acid) หรือ fibrate ในบุคคลที่มีปัจจัยเสี่ยงสูงร่วมกับมีค่า HDL-C < 40 มก./ดล.

ตารางที่ 1.1 ภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ: คำแนะนำแนวทางการจัดการ⁽⁷⁰⁾ (ต่อ)

ปัจจัย	เป้าหมาย	คำแนะนำ
lipoprotein a (Lp(a))	ไม่มีเป้าหมายที่แน่ชัด	การรักษาผู้ที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดแข็งตัวร่วมกับมี Lp(a) สูง พิจารณาให้ niacin (immediate- หรือ extended-release formulation) ได้ถึง 2,000 มก./วัน สำหรับการลดระดับ Lp(a) ให้เหมาะสม ควรใช้วิธีควบคู่กันระหว่างการควบคุมระดับน้ำตาลและการควบคุมระดับ LDL

* การคัดกรองภาวะไขมันในเลือดผิดปกติด้วย fasting lipoprotein profile (cholesterol, triglyceride, HDL-C และ LDL-C) ควรจะทำทุกๆ 5 ปีในผู้ใหญ่ อาจจะบ่อยกว่านั้นถ้าพบว่าปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจมากกว่าหรือเท่ากับ 2 ปัจจัยเสี่ยง (ปัจจัยเสี่ยงนั้นคือ การสูบบุหรี่ ความดันโลหิตสูง มี HDL-C < 40 มก./ดล., พบโรคหลอดเลือดหัวใจอุดตันในเครือญาติสายตรง (First-degree relative) ที่มีอายุน้อยกว่า 55 ปีในเพศชาย หรืออายุน้อยกว่า 65 ในเพศหญิง, หรืออายุมากกว่า 45 ปีสำหรับผู้ชาย หรืออายุมากกว่า 65 ปีสำหรับผู้หญิง) หรือมีระดับ LDL-C อยู่ในระดับสูง

การคัดกรองสำหรับ Lp(a) ไม่มีคำแนะนำสำหรับการป้องกันปฐมภูมิ เว้นแต่ (1) ไม่สามารถอธิบายการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจระยะต้นที่เกิดขึ้นในญาติที่ใกล้ชิด หรือ (2) มี Lp(a) สูงซึ่งรู้ว่าพบในญาติที่ใกล้ชิด

† ความเสี่ยงของโรคหลอดเลือดหัวใจที่เทียบเท่า นั้นรวมถึงโรคเบาหวาน หรือรูปแบบอื่นๆ ของโรคหลอดเลือดแข็งตัว (โรคหลอดเลือดแดงส่วนปลาย, หลอดเลือดแดงใหญ่ในช่องท้องโป่งพอง หรือมีอาการโรคหลอดเลือดแคโรติด)

ตัดแปลงจาก คำแนะนำของ National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III ประเทศสหรัฐอเมริกา⁽⁷⁰⁾

ตารางที่ 1.2 CHADS₂ score⁽⁷⁵⁾

CHADS ₂ score	Patients (n = 1733)	Adjusted stroke rate %/year
0	120	1.9
1	463	2.8
2	523	4.0
3	337	5.9
4	220	8.5
5	65	12.5
6	5	18.2

CHADS₂: Congestive Heart Failure (within 100 days) = 1, Hypertension = 1, Age > 75 = 1, Diabetes mellitus = 1, Stroke = 2

ตารางที่ 1.3 CHA₂DS₂-VASc score^(76, 77)

CHA ₂ DS ₂ -VASc score	Patients (n = 7329)	Adjusted stroke rate (%/year)
0	1	0
1	422	1.3
2	1230	2.2
3	1730	3.2
4	1718	4.0
5	1159	6.7
6	679	9.8
7	294	9.6
8	82	6.7
9	14	15.2

CHA₂DS₂-VASc: Congestive heart failure or left ventricular rejection fraction < 40% = 1, Hypertension = 1, Age > 75 = 2, Diabetes mellitus = 1, Stroke = 2, Vascular disease = 1, Age 65-75 = 1, Female Sex category = 1

6. โรคหัวใจจำเพาะบางประเภท: นอกเหนือจาก Atrial Fibrillation ยังมีความผิดปกติของหัวใจอีกหลายประเภทที่ถือเป็นความเสี่ยงต่อการเกิด embolism เช่น เนื้องอกปฐมภูมิของหัวใจ (primary cardiac tumors), Vegetations, ลิ้นหัวใจเทียม (prosthetic cardiac valves), Dilated cardiomyopathy, โรคหลอดเลือดหัวใจ, โรคลิ้นหัวใจบางประเภท และ ลิ้นหัวใจอักเสบ เป็นต้น⁽⁵²⁾ แต่ก็มี ความผิดปกติของหัวใจบางประเภทที่ยังไม่ชัดเจนว่าเป็นความเสี่ยงต่อการเกิด embolism เช่น รูรั่วระหว่างผนังหัวใจห้องบน (Patent Foramen Ovale, PFO) อาจจะเป็นสาเหตุของโรคหลอดเลือดสมองในผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 55 ปี แต่อาจจะไม่ใช่สาเหตุของโรคหลอดเลือดสมองในผู้ป่วยอายุมากที่มีปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ ร่วมอยู่ด้วย⁽⁷⁹⁾

7. หลอดเลือดแดงใหญ่แคโรติดตีบแคบ (carotid artery stenosis): ความเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดสมองเพิ่มขึ้นสองเท่าในผู้ป่วย carotid artery stenosis⁽⁵⁵⁾ อย่างไรก็ตามการรักษาที่เหมาะสมที่สุดสำหรับผู้ป่วยหลอดเลือดแดงใหญ่แคโรติดตีบแคบที่ยังไม่มีอาการแสดงของสมองขาดเลือด (asymptomatic carotid stenosis) ยังไม่ได้ข้อสรุปที่ชัดเจน ถึงแม้จะมีการศึกษาแสดงให้เห็นถึงประโยชน์ของการผ่าตัด carotid endarterectomy ในผู้ป่วย asymptomatic carotid stenosis แต่ก็มีข้อจำกัดมาก เช่น การผ่าตัดต้องอยู่ภายใต้อัตราการเกิดผลแทรกซ้อนน้อยกว่าร้อยละ 3 ต่อปี ผู้ป่วยจึงจะได้ประโยชน์จากการผ่าตัด เป็นต้น^(80, 81) อีกทั้งยังมีข้อมูลที่แสดงให้เห็นว่าการให้การรักษาด้วยยาควบคุมปัจจัยเสี่ยงต่างๆ อย่างเข้มข้นสามารถทำให้อุบัติการณ์ของโรคหลอดเลือดสมองลดลงเหลือน้อยกว่าร้อยละ 1 ได้ จึงอาจจะได้ผลดีกว่าการทำผ่าตัด^(82, 83) เนื่องจากยังมีข้อขัดแย้งในการให้การรักษ การคัดกรอง asymptomatic carotid stenosis ในประชากรทั่วไปจึงยังไม่เป็นที่แนะนำ⁽⁸⁴⁾

8. โรคอ้วนโดยเฉพาะที่มีไขมันสะสมบริเวณลำตัว (obesity and body fat distribution): ผู้ที่มีค่าดัชนีมวลกายระหว่าง 25 ถึง 29.9 ถือว่ามีน้ำหนักตัวเกิน และถ้ามีดัชนีมวลกายมากกว่า 30 ถือว่าเป็นโรคอ้วน โดยความเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดสมองเพิ่มขึ้น 1.39 เท่าในทุกๆ 5 กิโลกรัมของน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้น ส่วนไขมันสะสมบริเวณลำตัวใช้เกณฑ์เส้นรอบเอว โดยเส้นรอบเอวเกิน 90 เซนติเมตรในผู้ชาย หรือเกิน 80 เซนติเมตรในผู้หญิง ถือว่ามีไขมันสะสมบริเวณลำตัว โดยค่าดัชนีมวลกายจะแปรผันโดยตรงกับเส้นรอบเอว การควบคุมน้ำหนักตัวและลดไขมันสะสมบริเวณลำตัวทำให้ความเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดสมองลดลงโดยตรง อีกทั้งยังทำให้การควบคุมความดันโลหิตมีประสิทธิภาพมากขึ้นส่งผลให้ความเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดสมองลดลงทางอ้อมอีกด้วย⁽⁸⁵⁾

9. การให้ฮอร์โมนทดแทนในภาวะหลังหมดประจำเดือน (postmenopausal hormone therapy): การศึกษาแบบสุ่มด้วยการให้ฮอร์โมนทดแทน เอสโตรเจนร่วมกับโปรเจสเตอโรน ในผู้หญิงอายุระหว่าง 55 ถึง 79 ปี พบว่าไม่ได้ประโยชน์ทางคลินิก อีกทั้งยังเพิ่มอุบัติการณ์ของโรคหลอดเลือดต่างๆ รวมทั้งโรคหลอดเลือดสมองอีกด้วย ที่พบความเสี่ยงเพิ่มขึ้นในกลุ่มที่ได้รับฮอร์โมน

ทดแทน 1.55 เท่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา⁽⁸⁶⁾ จึงไม่แนะนำให้ใช้ฮอริโมนทดแทนในภาวะหลังหมดประจำเดือน⁽⁸⁷⁾

10. การไม่ออกกำลังกาย (physical inactivity): กลุ่มประชากรที่ไม่ออกกำลังกายจะมีความเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดสมองสูงกว่ากลุ่มประชากรที่ออกกำลังกายเป็นประจำประมาณ 2.7 เท่า ทั้งในผู้หญิงและผู้ชาย^(55, 88, 89)

11. การรับประทานอาหารที่เสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดอุดตัน ได้แก่ อาหารที่มีเกลือโซเดียมสูงและโปแทสเซียมต่ำร่วมกับอาหารที่มีไขมันอิ่มตัวสูง นอกจากนี้ยังมีการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่าการเพิ่มสัดส่วนของผักและผลไม้ในอาหารช่วยลดความเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดสมอง^(90, 91)

12. โรคโลหิตจางซิกเคิลเซลล์ (sickle cell disease) ซึ่งพบในประชากรกลุ่มแอฟริกันอเมริกัน แต่ไม่พบในเอเชียรวมทั้งในประชากรไทย ส่วนโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย (Thalassemia) ที่พบบ่อยในประชากรไทย ไม่พบว่ามีความเสี่ยงโดยตรงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง

7.3 ปัจจัยเสี่ยงที่น่าจะเกี่ยวข้องกับโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน และเมื่อควบคุมปัจจัยเสี่ยงเหล่านี้แล้วมีแนวโน้มว่าอัตราการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันลดลง ได้แก่

1. กลุ่มอาการเมตาบอลิก (Metabolic syndrome): เกณฑ์การวินิจฉัยกลุ่มอาการเมตาบอลิกที่นิยมใช้มี 3 เกณฑ์หลัก คือ เกณฑ์ของ WHO⁽⁹²⁾, NCEP ATP III⁽⁷⁰⁾, และ IDF⁽⁹³⁾ โดยความแตกต่างของแต่ละเกณฑ์อยู่ที่ค่าของดัชนีมวลกาย (body mass index) และวงรอบเอว (waist circumference) ที่นำมาใช้เป็นเกณฑ์ตัดสินการวินิจฉัย โดยเกณฑ์ของ IDF เป็นเกณฑ์ที่มีการปรับปรุงให้ทันสมัยล่าสุด ทำให้เป็นที่นิยมใช้อ้างอิง ซึ่งเกณฑ์ของ IDF ใช้เกณฑ์การวินิจฉัยกลุ่มอาการเมตาบอลิกด้วยวงรอบเอวมากกว่า 90 เซนติเมตรในผู้ชาย และมากกว่า 80 เซนติเมตรในผู้หญิง โดยยังคงใช้เกณฑ์ค่าของดัชนีมวลกายมากกว่า 25 เหมือนเกณฑ์ของ NCEP ATP III มีการศึกษาเปรียบเทียบการใช้เกณฑ์การวินิจฉัยทั้งสามกับกลุ่มประชากรไทย พบว่าเกณฑ์ของ IDF น่าจะเหมาะสมที่สุด⁽⁹⁴⁾ และถึงแม้จะมีการปรับเปลี่ยนเกณฑ์ให้ทันสมัยมากขึ้นตาม NCEP ATP IV แต่หลักการก็ยังไม่เปลี่ยนไป กลุ่มอาการเมตาบอลิกเพิ่มอัตราเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดสมองแต่ประโยชน์ที่ชัดเจนทางคลินิกยังต้องการข้อมูลการศึกษาเพิ่มเติม^(95, 96) การปรับเปลี่ยนรูปแบบการใช้ชีวิต (therapeutic lifestyle change) ด้วยเพิ่มการออกกำลังกาย ควบคุมอาหารและปัจจัยเสี่ยงที่เกี่ยวข้องอื่นๆ เป็นการรักษาที่สำคัญที่สุดในกลุ่มอาการเมตาบอลิก^(55, 97)

2. ดื่มสุราจัด (Excessive alcohol consumption): การดื่มสุราระดับน้อยอาจจะช่วยลดอัตราเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดสมอง และการดื่มสุราจัดจะเพิ่มอัตราเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดสมอง⁽⁹⁸⁾ ถึงแม้จะไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบประโยชน์ทางคลินิกระหว่างผู้ที่ดื่มสุราระดับน้อยกับดื่มสุราจัด แนะนำให้จำกัดหรืองดการดื่มสุราในผู้ที่มีพฤติกรรมดื่มสุราจัด⁽⁵⁵⁾



3. การใช้ยาเสพติด (Drug abuse): มียาเสพติดหลายชนิดที่เพิ่มอัตราเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดสมอง โดยเฉพาะอย่างยิ่ง โคเคน แอมเฟตามีน และเฮโรอีน⁽⁹⁹⁾

4. การใช้ยาคุมกำเนิดแบบรับประทาน (Oral contraceptives): ความเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดสมองในผู้หญิงที่รับประทานยาคุมกำเนิดที่มีเอสโตรเจนเป็นส่วนประกอบยังอยู่ในเกณฑ์ต่ำ แต่ความเสี่ยงจะเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในผู้หญิงที่ใช้ยาคุมกำเนิดแบบรับประทานร่วมกับมีความเสี่ยงเพิ่มเติมอื่นๆ โดยเฉพาะอย่างยิ่งการสูบบุหรี่ และมีประวัติเคยเจ็บป่วยด้วยกลุ่มโรคหลอดเลือดอุดตันชนิดต่างๆ⁽¹⁰⁰⁾

5. ความผิดปกติของการหายใจขณะนอนหลับ (Sleep-disordered breathing): การหยุดหายใจขณะหลับเป็นความเสี่ยงโดยตรงต่อโรคหลอดเลือดสมอง อีกทั้งยังมีผลทำให้ความดันโลหิตสูงขึ้นซึ่งเป็นปัจจัยสำคัญเพิ่มอัตราเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดสมอง⁽¹⁰¹⁾ แต่ยังไม่มีการศึกษาถึงประโยชน์ทางคลินิกของการรักษาภาวะหยุดหายใจขณะหลับต่อโรคหลอดเลือดสมอง

6. ไมเกรน (Migraine): เฉพาะไมเกรนที่มีอาการร่วมออรั (Migraine with aura) ที่อาจเพิ่มอัตราเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดสมอง โดยเฉพาะในผู้หญิงอายุระหว่าง 45 ถึง 55 ปี⁽¹⁰²⁾ ผู้หญิงที่เป็นไมเกรนร่วมกับรับประทานยาคุมกำเนิดและสูบบุหรี่จะมีความเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดสมองมากขึ้นอย่างมากร่วมกัน^(103, 104) ในผู้ป่วยไมเกรนที่มีอาการร่วมออรัทางการมองเห็น (migraine with visual aura) ที่มีความถี่ของอาการปวดศีรษะสูงโดยเฉพาะอย่างยิ่งที่มากกว่า 12 ครั้งต่อปีจะมีความเสี่ยงสูงกว่าผู้ป่วยที่มีความถี่ในการปวดศีรษะต่ำ นอกจากนี้อาการแสดงของโรคหลอดเลือดสมองมักเกิดภายในระยะเวลา 1 ปีหลังเกิดอาการของไมเกรนที่มีอาการร่วมออรัทางการมองเห็น⁽¹⁰⁴⁾ แต่ก็ยังไม่มีการศึกษาที่บ่งชี้ว่า การป้องกันไมเกรนจะลดอัตราเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดสมอง

7. ภาวะโฮโมซิสตีอินในเลือดสูง (Hyperhomocysteinemia): มีการศึกษาที่แสดงให้เห็นถึงการเพิ่มความเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดสมองในผู้ป่วยภาวะโฮโมซิสตีอินในเลือดสูง แต่การรักษาภาวะโฮโมซิสตีอินในเลือดสูงด้วยยาวิตามินบีหลายชนิด กลับไม่สามารถแสดงให้เห็นถึงประโยชน์ทางคลินิกในการป้องกันโรคหลอดเลือดสมอง^(105, 106)

8. ภาวะไลโปโปรตีนชนิดเอสูง (Elevated lipoprotein(a), Lp(a)): มีลักษณะคล้าย Low Density Lipoprotein (LDL) โดยจะพบสะสมในผนังหลอดเลือดที่มี atherosclerosis อาจจะเป็นปัจจัยที่จะเพิ่มอัตราเสี่ยงต่อการเกิดหลอดเลือดอุดตัน⁽¹⁰⁷⁾ จากการศึกษาทางระบาดวิทยายังได้ผลที่สับสน มีบางการศึกษาพบว่า Lp(a) เพิ่มอัตราเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดสมอง^(108, 109) แต่บางการศึกษากลับพบว่า Lp(a) ไม่มีความสัมพันธ์กับโรคหลอดเลือดสมอง^(110, 111) ส่วนการลด Lp(a) ด้วย Niacin ยังไม่มีการศึกษาว่าได้ประโยชน์ทางคลินิก

9. ภาวะเลือดแข็งตัวง่ายผิดปกติ (Hypercoagulability): Venous thrombosis มีความสัมพันธ์โดยตรงกับภาวะเลือดแข็งตัวง่ายผิดปกติมากกว่าที่พบใน arterial thrombosis,

antiphospholipid antibodies (aPLs) ที่พบเป็น acquired เป็นความเสี่ยงต่อ arterial thrombosis ที่ชัดเจนที่สุดในภาวะเลือดแข็งตัวง่ายผิดปกติ⁽¹¹²⁾ การให้ยา aspirin ในผู้ป่วยที่พบ aPLs ยังไม่เป็นที่แนะนำ⁽⁵⁵⁾

10. การอักเสบและการติดเชื้อ: High Sensitivity C-Reactive Protein (hs-CRP) เพิ่มอัตราเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดสมอง การลดระดับ hs-CRP ลงด้วยยาลดไขมันกลุ่ม statin ช่วยลดอัตราเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดสมองลงได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁽⁶²⁾

8. การดูแลรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน ระยะเฉียบพลัน (Acute stroke management)

การรักษามาตรฐานสำหรับผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองระยะเฉียบพลันที่มีหลักฐานประโยชน์ทางคลินิก มีอยู่ 4 การรักษา⁽¹¹³⁾ คือ

8.1 การเปิดหลอดเลือดในระยะเวลาเฉียบพลัน ด้วยการให้ยาละลายก้อนเลือดทางหลอดเลือดดำ (Intravenous Thrombolytic Therapy) หรือการใส่สายสวนลากก้อนเลือดจากหลอดเลือดแดง (endovascular treatment)

8.2 การรับผู้ป่วยไว้ดูแลในหอผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง (Stroke unit)

8.3 การให้ยาแอสไพริน (Aspirin) ภายใน 48 ชั่วโมงหลังเริ่มมีอาการ

8.4 การผ่าตัดเปิดกะโหลกศีรษะในผู้ป่วยที่มีสมองขาดเลือดขนาดใหญ่จากหลอดเลือด middle cerebral ถูกอุดตัน

8.1 การเปิดหลอดเลือดในระยะเวลาเฉียบพลัน

8.1.1 การให้ยาละลายก้อนเลือดทางหลอดเลือดดำ (intravenous thrombolytic therapy)

ยาที่ให้ต้องเป็น recombinant tissue plasminogen activator (rtPA) เท่านั้น streptokinase ที่ใช้ในโรคหลอดเลือดหัวใจอุดตันไม่สามารถนำมาใช้แทน rtPA ได้ เนื่องจากมีการศึกษาการให้ Streptokinase ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองแล้วพบว่าไม่ได้ประโยชน์ทางคลินิก และทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนเลือดออกในสมองในอัตราที่สูงจนเป็นอันตรายในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง⁽¹¹⁴⁻¹¹⁶⁾ ขนาดยา rtPA ที่แนะนำในแนวทางการรักษามาตรฐานคือ 0.9 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัวผู้ป่วย 1 กิโลกรัม แต่ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 90 มิลลิกรัม^(117, 118) โดยถ้าให้ยาภายในระยะเวลา 3 ชั่วโมงหลังเริ่มมีอาการ ดังเกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยตามตารางที่ 1.4 ผู้ป่วยจะมีโอกาสดีขึ้นสูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา 1.7 เท่า (Odds Ratio = 1.7) แต่มีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนเลือดออกในสมองร้อยละ 6.4⁽¹¹⁹⁾

หรือ Number needed to treat = 8 และ Number needed to harm = 16^(120, 121) ถ้าให้ยา ระหว่าง 3 ถึง 4.5 ชั่วโมงหลังมีอาการ มีเกณฑ์ข้อห้ามเพิ่มเติมอีก 4 ประการ คือ ผู้ป่วยได้รับยา Warfarin, อายุมากกว่า 80 ปี, เป็นผู้ป่วยเบาหวานร่วมกับมีสมองขาดเลือดจากโรคหลอดเลือดสมองมาก่อน หรือมี NIHSS มากกว่า 25⁽¹²²⁾ ประโยชน์ทางคลินิกที่ได้จะน้อยกว่าประโยชน์ที่ได้เมื่อให้ยาภายใน 3 ชั่วโมง ที่ Number needed to treat = 16⁽¹²³⁾ เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วย ข้อห้าม และข้อควรระวังในการให้ยา rtPA ทางหลอดเลือดดำแสดงในตารางที่ 1.4 โดยข้อบ่งชี้เป็นคำแนะนำ ระดับสูงสุดมีหลักฐานทางคลินิกชัดเจนว่าได้ประโยชน์ ข้อห้ามคือคำแนะนำระดับสูงสุดมีหลักฐานทางคลินิกชัดเจนว่าเป็นโทษไม่ควรให้ยาอย่างยิ่ง ส่วนข้อควรระวังคือคำแนะนำระดับปานกลางมีหลักฐานทางคลินิกสนับสนุนพอสมควรสามารถพิจารณาให้ยาได้หรือไม่มีหลักฐานเพียงพอทั้งให้คุณหรือให้โทษ ควรตัดสินใจข้อควรระวังนี้เป็นรายๆ ไปตามเหตุผลหน้างาน⁽¹²⁴⁻¹²⁶⁾

ตารางที่ 1.4 ข้อบ่งชี้ ข้อห้าม และข้อควรระวัง ของการให้ยา rtPA⁽¹²⁴⁻¹²⁶⁾

<p>ข้อบ่งชี้ (Class I): ควรให้ยา</p> <ol style="list-style-type: none"> มีอาการภายใน 4.5 ชั่วโมง ในกรณีไม่ทราบเวลาที่เริ่มอาการอย่างชัดเจน หรือมีอาการหลังตื่นนอน ให้นับเวลาล่าสุดที่มีพยานยืนยันว่ายังเป็นปกติเป็นเวลาเริ่มมีอาการ อายุมากกว่า 18 ปี ผล CT brain ไม่พบว่ามีเลือดออกในเนื้อสมองหรือชั้นใต้เยื่อหุ้มสมอง ความดันโลหิตช่วงก่อนให้การรักษา (SBP<185 mmHg, DBP<110 mmHg) และความดันโลหิตระหว่างการรักษา (SBP<180 mmHg, DBP<105 mmHg) มีระดับน้ำตาลในเลือดมากกว่า 50 mg/dl
<p>ข้อห้าม (Class III or Harmful): ไม่ควรให้ยา</p> <ol style="list-style-type: none"> อาการของโรคหลอดเลือดสมองครั้งนี้ไม่รุนแรง (NIHSS 0-5) ไม่ส่งผลให้เกิดภาวะทุพพลภาพตามมา (nondisabling stroke) มีประวัติเลือดออกในเนื้อสมอง (intracerebral hemorrhage) มาก่อน มีประวัติเป็นภาวะสมองขาดเลือดจากโรคหลอดเลือดสมอง (ischemic stroke) ภายใน 3 เดือน มีประวัติบาดเจ็บที่ศีรษะรุนแรง (severe head injury) ภายใน 3 เดือน มีประวัติผ่าตัดเปิดกะโหลกศีรษะหรือกระดูกสันหลัง ภายใน 3 เดือน ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดโดยมีค่า prothrombin time มากกว่า 15 วินาที หรือมีค่า international normalized ratio (INR) มากกว่า 1.7 ได้รับยา heparin ภายใน 48 ชั่วโมง และมีค่า partial-thromboplastin time ผิดปกติ ได้รับยา low molecular weight heparin (LMWH) ภายใน 24 ชั่วโมง มีปริมาณเกล็ดเลือดน้อยกว่า 100,000/mm³

ตารางที่ 1.4 ข้อบ่งชี้ ข้อห้าม และข้อควรระวัง ของการให้ยา rtPA⁽¹²⁴⁻¹²⁶⁾ (ต่อ)

<p>10. ได้รับยากลุ่ม direct thrombin inhibitor-dabigatran หรือ direct factor Xa inhibitor-rivaroxaban, apixaban หรือ edoxaban ภายใน 48 ชั่วโมง (ในกรณีที่มีการทำงานของไตผิดปกติต้องรอนานกว่า 48 ชั่วโมง) ยกเว้นตรวจทางห้องปฏิบัติการยืนยันได้ว่าไม่มีฤทธิ์ยาหลงเหลือ</p> <p>11. มีเลือดออกในทางเดินอาหารหรือทางเดินปัสสาวะภายใน 21 วัน</p> <p>12. มีภาวะ aortic arch dissection</p> <p>13. สมองขาดเลือดที่เกี่ยวข้องกับลิ้นหัวใจติดเชื้อ (infective endocarditis)</p> <p>14. มีภาวะเนื้องอกในเนื้อสมอง (intra-axial neoplasm)</p>
<p>ข้อควรระวัง (Class II): ให้ยาได้แต่ต้องพิจารณาถึงประโยชน์และโทษเป็นราย ๆ ไป</p> <p>1. มีการชักตั้งแต่เริ่มมีอาการและอาการทางระบบประสาทนั้นเป็นผลที่ตามมาหลังอาการชัก แต่ถ้าพิสูจน์ทราบว่าการชักนั้นเกิดจากภาวะสมองขาดเลือด ก็พิจารณาให้ยาได้</p> <p>2. มีประวัติบาดเจ็บรุนแรงที่ไม่เกี่ยวข้องกับศีรษะ</p> <p>3. มีประวัติใหญ่ที่ไม่ใช่การผ่าตัดเปิดกะโหลกศีรษะหรือกระดูกสันหลัง</p> <p>4. กำลังมีประจำเดือนที่ไม่ใช่ประจำเดือนที่มากผิดปกติจากภาวะใดๆ</p> <p>5. กำลังตั้งครรภ์</p> <p>6. ผู้ป่วยที่มีความทุพพลภาพมากถึงปานกลาง (mRS > 2) ก่อนการเจ็บป่วยด้วยโรคหลอดเลือดสมองครั้งนี้</p> <p>7. มีภาวะหลอดเลือดสมองฉีกขาด ภายนอกกะโหลกศีรษะ (extra-cranial cervical dissection) แต่ยังไม่มียหลักฐานสนับสนุนในภาวะหลอดเลือดสมองฉีกขาด ภายในกะโหลกศีรษะ (intra-cranial arterial dissection)</p> <p>8. ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองโป่งพองที่ยังไม่เคยมีการแตก (unruptured intracranial aneurysm) ที่มีขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางน้อยกว่า 10 มิลลิเมตร, ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองผิดปกติ (intracranial vascular malformations) ที่ยังไม่เคยมีการแตก</p> <p>9. กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน (acute myocardial infarction)</p> <p>10. กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดภายใน 3 เดือนก่อน (recent myocardial infarction)</p> <p>11. โรคหัวใจอื่นๆ เช่น เยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ (pericarditis), มีก้อนเลือดในช่องหัวใจ (left atrial or ventricular thrombus), เนื้องอกในช่องหัวใจห้องบน (atrial myxoma) หรือ papillary fibroelastoma</p> <p>12. มะเร็งนอกสมองที่คาดว่าจะมีชีวิตรอดเกิน 6 เดือน</p> <p>13. มีประวัติการเจาะเยื่อหุ้มสมอง (dural puncture) เช่น การเจาะน้ำไขสันหลัง เป็นต้น ภายใน 7 วัน ส่วนกรณีที่มีประวัติการเจาะหลอดเลือดแดงในตำแหน่งที่ไม่สามารถกดได้ ยังไม่มีหลักฐานแสดงทั้งประโยชน์หรือโทษของการให้ยา</p> <p>14. ภาวะหลอดเลือดสมองอุดตันที่เกิดจากภาวะแทรกซ้อนหลังสวนหลอดเลือดแดง (cardiac or cerebral angiography)</p> <p>15. มีประวัติเลือดออกในลูกตา โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ภาวะแทรกซ้อนจอประสาทตาจากเบาหวาน (diabetic hemorrhagic retinopathy)</p>

ข้อควรระวังเพิ่มเติมกรณีให้ยาระหว่าง 3 ถึง 4.5 ชั่วโมง (Class II): ปรับเปลี่ยนจากเกณฑ์เดิมที่เคยเป็นข้อห้าม สามารถให้ยาได้แต่ประโยชน์และโทษต้องพิจารณาเป็นราย ๆ ไป

1. รับประทานยาละลายลิ่มเลือด warfarin ที่มี INR < 1.7
2. อายุมากกว่า 80 ปี
3. เป็นเบาหวานร่วมกับเคยมีโรคหลอดเลือดสมองอุดตันมาก่อน
4. NIHSS มากกว่า 25

เนื่องจากการให้ยาสลายก้อนเลือดทางหลอดเลือดดำนั้นจำเป็นต้องให้ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองอุดตันภายใน 4.5 ชั่วโมงหลังเกิดอาการ ดังนั้นจึงต้องมีการจัดการดูแลผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองอุดตันในระยะเฉียบพลัน หรือ ทางด่วนโรคหลอดเลือดสมอง (stroke fast track) ที่มีแนวทางปฏิบัติชัดเจนและรวดเร็ว เพื่อเพิ่มปริมาณผู้ป่วยให้เข้าถึงและได้รับการรักษาด้วยยาสลายก้อนเลือดทางหลอดเลือดดำได้ทันเวลา เพื่อให้การดำเนินงานของทางด่วนโรคหลอดเลือดสมอง เป็นไปอย่างมีประสิทธิภาพ จึงได้มีการแบ่งส่วนการปฏิบัติการทางด่วนโรคหลอดเลือดสมอง ตามลำดับการดำเนินงานเป็น 8 ส่วนย่อย คือ Detection, Dispatch, Delivery, Door, Data, Decision, Drug และ Disposition หรือที่มีชื่อย่อสั้นๆ ตามอักษรตัวแรกของแต่ละขั้นตอนว่า 8 Ds โดย Detection, Dispatch และ Delivery เป็นขั้นตอนที่เกิดก่อนผู้ป่วยมาถึงโรงพยาบาล ส่วน Delivery, Door, Data, Decision, Drug และ Disposition เป็นขั้นตอนที่เกิดหลังผู้ป่วยมาถึงโรงพยาบาลแล้ว⁽¹²⁷⁾

Detection หมายถึง การที่ประชาชนทั่วไปสามารถบอถึงอาการของโรคหลอดเลือดสมองได้อย่างรวดเร็วตั้งแต่เริ่มมีอาการ (early recognition) โดยต้องมีการให้ความรู้แก่ประชาชนเกี่ยวกับวิธีการสังเกตอาการที่ง่ายและมีประสิทธิภาพ วิธีการที่มีใช้ในปัจจุบันมีให้เลือกหลายระบบ แต่ระบบที่นิยมใช้มากที่สุดคือ Cincinnati pre-hospital stroke screening ซึ่งระบบนี้มีการศึกษาที่ยืนยันได้ว่า มีความเหมาะสมในการนำมาใช้ร่วมกับทางด่วนโรคหลอดเลือดสมอง และการให้ยาสลายก้อนเลือดทางหลอดเลือดดำ⁽¹²⁸⁾ อีกทั้งมีการศึกษาที่ยืนยันว่าสามารถสอนให้ประชาชนทั่วไปเข้าใจได้ง่าย^(129, 130) ศูนย์เชี่ยวชาญโรคหลอดเลือดสมอง โรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติ จึงได้ดัดแปลง Cincinnati pre-hospital stroke screening มาใช้ให้ความรู้แก่ประชาชน และบุคลากรทางการแพทย์ (รูปที่ 1.17) พบว่าสามารถนำมาใช้กับทางด่วนโรคหลอดเลือดสมองได้เป็นอย่างดี เป็นที่น่าเสียดายที่ในประเทศไทยยังไม่มี การให้ความรู้แก่ประชาชนเกี่ยวกับอาการเริ่มต้นของโรคหลอดเลือดสมอง ทำให้ผู้ป่วยส่วนใหญ่ถูกละเลยไม่ได้รับการรักษาอย่างทันท่วงที และเสียโอกาสในการเข้าถึงยาสลายก้อนเลือดทางหลอดเลือดดำ

อาการบ่งชี้โรคหลอดเลือดสมอง



ปากเบี้ยว, มุมปากด้านใดด้านหนึ่งตกลง หรือ ไม่ขยับ
สังเกตได้โดยให้ผู้ป่วยยิ้มหรือยิงฟัน



แขนข้างใดข้างหนึ่งอ่อนแรง ให้ผู้ป่วยยกแขนตั้งฉากกับ
ลำตัวนาน 10 วินาที แล้วพบว่าแขนด้านใดด้านหนึ่งตกลง



ผู้ป่วยพูดไม่ชัด, พูดไม่สะดวก, ใช้คำผิด คำพูดสับสน
หรือไม่สามารถพูดได้

หากมีอาการใดอาการหนึ่งข้างต้นอย่างทันทีทันใด โทร 1669

รูปที่ 1.17 Cincinnati pre-hospital stroke screening ที่ทางศูนย์เชี่ยวชาญโรคหลอดเลือดสมองโรงพยาบาล
ธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติ นำมาประยุกต์ใช้

Dispatch หมายถึง การไปรับผู้ป่วยออกจากจุดเกิดเหตุเพื่อนำส่งอย่างรวดเร็วและถูกต้องตามมาตรฐานสากลต้องมีระบบบริการจากภาครัฐรองรับการแจ้งอาการเบื้องต้นจากผู้ป่วยหรือญาติ และเมื่อได้รับแจ้งแล้วต้องมีบริการส่งรถฉุกเฉินไปรับผู้ป่วยออกจากจุดเกิดเหตุ ผู้ที่ไปรับต้องมีความรู้เกี่ยวกับโรค สามารถคัดกรองเบื้องต้นได้ว่าผู้ป่วยน่าจะเป็นโรคหลอดเลือดสมอง มีอุปกรณ์ที่จำเป็นต่อการช่วยชีวิตฉุกเฉิน ให้การดูแลเบื้องต้นบางอย่างได้ รู้จักวิธีการเฝ้าระวังเบื้องต้นกรณีผู้ป่วยมีอาการแย่ลงหรือมีภาวะฉุกเฉิน และอาจต้องให้การปฐมพยาบาลเบื้องต้นบางอย่าง ข้อห้ามบางประการระหว่างทางนำส่ง เช่น ไม่ควรให้ยาลดความดันโลหิต Nifedipine อมใต้ลิ้น ถ้าไม่มีข้อจำกัดใดๆ ควรรับนำผู้ป่วยขึ้นรถฉุกเฉินให้เร็วที่สุดเท่าที่จะทำได้ ซึ่งในประเทศไทยมีความพยายามใช้หมายเลข 1669 ในการรับแจ้งอาการเบื้องต้น และจัดหารถฉุกเฉินไปรับผู้ป่วย แต่ระบบนี้ก็ยังไม่ได้รับการพัฒนา จากประสบการณ์การให้ยาละลายก้อนเลือดทางหลอดเลือดดำของศูนย์เชี่ยวชาญ

โรคหลอดเลือดสมอง โรงพยาบาลธรรมศาสตร์ฯ พบว่าแทบไม่มีผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองระยะเฉียบพลันถูกนำส่งมายังห้องฉุกเฉินโดยผ่านทางระบบ 1669 เลย

Delivery หมายถึง การส่งผู้ป่วยไปยังสถานพยาบาลที่มีศักยภาพสามารถให้ยาละลายก้อนเลือดทางหลอดเลือดดำได้ โดยไม่ต้องแวะตามสถานพยาบาลที่ไม่มีศักยภาพ ซึ่งต้องมีการวางแผนสร้างสถานพยาบาลที่มีศักยภาพให้เพียงพอครอบคลุมพื้นที่ส่วนต่างๆ ของประเทศ โดยทั่วไปเวลาที่ใช้เดินทางจากจุดเกิดเหตุไปยังสถานพยาบาลนั้นๆ ไม่ควรใช้เวลาเกิน 1 ชั่วโมง ซึ่งในประเทศไทยสถานพยาบาลที่มีศักยภาพยังมีปริมาณจำกัด อีกทั้งยังไม่มีมีการวางแผนให้เกิดการกระจายตัวของบุคลากรที่มีศักยภาพ ทำให้ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองจำนวนมากขาดโอกาสในการรักษาด้วยการให้ยาละลายก้อนเลือดทางหลอดเลือดดำ ทางแก้ของปัญหานี้ทางหนึ่งก็คือการสร้างระบบสารสนเทศความเร็วสูง หรือ Telemedicine เพื่อผู้ป่วยที่อยู่ห่างไกลจากสถานพยาบาลศักยภาพสูงได้เข้าถึงการรักษาได้ทันเวลา ซึ่งมีการศึกษาเบื้องต้นในประเทศไทยโดยศูนย์เชี่ยวชาญโรคหลอดเลือดสมอง โรงพยาบาลธรรมศาสตร์ฯ ว่าแนวคิดนี้น่าจะใช้ได้ผล⁽¹³¹⁾

ในส่วนของ Door, Data, Decision, Drug จนถึง Disposition เป็นส่วนที่ดำเนินการในโรงพยาบาล โดยอาศัยการบริหารจัดการแบบ สหวิชาชีพ จำเป็นต้องมีการประสานและกำหนดหน้าที่ของผู้ปฏิบัติงานอย่างชัดเจน ได้แก่

พยาบาล Triage ที่ห้องฉุกเฉิน คัดกรองผู้ป่วยที่มีอาการตาม Cincinnati Pre-hospital Stroke Screening

พยาบาล Triage เริ่มระบบทางด่วนโรคหลอดเลือดสมอง เมื่ออาการเริ่มต้นของโรคหลอดเลือดสมองอยู่ภายใน 4.5 ชั่วโมง โดยรายงานแพทย์ประจำห้องฉุกเฉิน

แพทย์ประจำห้องฉุกเฉินรายงานแพทย์ประจำทีมโรคหลอดเลือดสมองที่รับผิดชอบ เนื้อหาของการรายงานต้องประกอบด้วย

1. รายงานสัญญาณชีพ โดยเฉพาะความดันโลหิต และอัตราการเต้นของหัวใจ
2. รายงานเวลาที่เริ่มเกิดอาการเป็นเวลาสากล เช่น 16:00 (ไม่ควรรายงาน 4 โมง) เป็นต้น
3. สิ่งที่ต้องแจ้งต่อการตัดสินใจให้การรักษาด้วย rtPA ได้แก่:
 - ประวัติอดีตและประวัติการผ่าตัด
 - ประวัติการแพ้ยา
 - ประวัติการใช้ยา และยาที่ใช้ประจำ (โดยเฉพาะ Warfarin ให้ถามเวลาล่าสุดที่ได้รับยาด้วย)
 - เจาะน้ำตาลปลายนิ้ว

4. ติดต่อผู้เกี่ยวข้องอื่นๆ ได้แก่:
 - รังสีแพทย์ และ/หรือ เจ้าหน้าที่ประจำห้องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ เพื่อเตรียมการสำหรับเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองโดยไม่ต้องฉีดสี (non-contrast CT) เป็นสำคัญ
 - เจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการเพื่อเตรียมการสำหรับการตรวจทางห้องปฏิบัติการ โดยเฉพาะ PT/INR เนื่องจากต้องใช้เวลาในการตรวจ
 - พยาบาลหอผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง เพื่อเตรียมการรับผู้ป่วย

พยาบาลห้องฉุกเฉิน

1. ทำคลื่นไฟฟ้าหัวใจ 12-lead และเตรียมอุปกรณ์ต่างๆ ที่จำเป็นสำหรับการเคลื่อนย้ายผู้ป่วยไปทำเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง ได้แก่ ออกซิเจน และ monitor คลื่นไฟฟ้าหัวใจ/ความดันโลหิต
2. บันทึกสัญญาณชีพทุก 15 นาที
3. เปิดหลอดเลือดดำเพื่อให้สารน้ำ 2 เส้นด้วยหลอดเลือดให้สารน้ำขนาด 18-21, โดยเลือกแฉงที่บริเวณท้องแขนเป็นอันดับแรก
4. ให้ออกซิเจน โดยปรับระดับตามความเหมาะสมจน Saturation มากกว่าร้อยละ 95
5. เตรียมการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการดังต่อไปนี้:
 - CBC, platelets
 - PT/PTT/INR
6. ติดตามผู้ป่วยไปห้องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (นำยา rtPA ไปที่ห้องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ด้วยในกรณีที่ต้องเริ่มยาที่ห้องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์)
7. เตรียมพร้อมที่จะเริ่มยาได้ทันทีเมื่อได้ผลเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง เช่น ประเมินน้ำหนักและคำนวณขนาดยาเตรียมไว้ล่วงหน้า
8. ห้ามใส่สายยางให้อาหาร หรือคาสายสวนปัสสาวะ จนกว่าจะมีคำสั่งจากแพทย์ประจำทีมโรคหลอดเลือดสมองที่รับผิดชอบ

Laboratory

1. เตรียมการเร่งด่วนสำหรับ emergency lab: CBC, platelets, PT/PTT/INR
2. รายงานผล lab อย่างทันทีทันใด โดยค่าใดที่ได้ผลก่อนให้รายงานก่อน ไม่ต้องรอให้ได้ผลจนครบทุกตัว

ICU

1. ต้องมั่นใจว่ามีเตียงพร้อมรับผู้ป่วยได้ทันที
2. เตรียม monitor ต่างๆ ให้พร้อม

แพทย์ประจำทีมโรคหลอดเลือดสมองที่รับผิดชอบ

1. ติดต่อกลับทันทีที่ได้รับการติดต่อจากห้องฉุกเฉิน
2. ตรวจวินิจฉัยโรคหรือภาวะที่เป็นข้อห้ามในการให้ยา rtPA ได้แก่ acute MI, aortic dissection, other co-morbid condition or non-stroke etiology (i.e., stroke mimic) and medical contraindications to rtPA ประเมิน severity of neurologic deficit และภาวะอื่นๆ ที่อาจจะเป็นข้อห้ามต่อการให้ IV rtPA

3. ประเมินค่า National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS), ยืนยันเวลาเริ่มเกิดอาการที่แน่นอน, ตรวจสอบข้อบ่งชี้ และข้อห้ามในการให้ยา rtPA อีกทั้งให้เหตุผลถ้ามีข้อห้ามในการให้ยา rtPA

4. ทบทวน non-contrast CT หรือ MR brain imaging (ในบางกรณี) ด้วยตนเอง หรือร่วมกับ radiologist ส่ง investigation อื่นในกรณีที่เป็นต่อการวินิจฉัยหรือการรักษา แต่ต้องไม่ทำให้เวลาของการเริ่มยา rtPA ต้องเลื่อนออกไป โดยทั่วไปใช้ non-contrast CT เป็นเกณฑ์ในการตัดสินใจให้การรักษาด้วย rtPA ทางหลอดเลือดดำ โดยต้องไม่พบภาวะเลือดออกในกะโหลกศีรษะ และไม่ควรมีร่องรอยของ hypodensity ที่เป็นความผิดปกติเกี่ยวกับสมองขาดเลือด ณ ปัจจุบันหรือถ้าพบก็ไม่ควรมากกว่าหนึ่งในสามของปริมาตรเนื้อสมองที่เลี้ยงด้วยหลอดเลือด middle cerebral ซึ่งอาจใช้ Alberta Stroke Programme Early CT Score (ASPECTS) มาช่วยด้วย โดย ASPECTS น้อยกว่า 7 คะแนนถือว่ามี hypodensity มากกว่าหนึ่งในสามของปริมาตรเนื้อสมองที่เลี้ยงด้วยหลอดเลือด middle cerebral⁽¹³²⁾

5. อภิปรายข้อดี/ข้อเสียของการให้ยา rtPA กับผู้ป่วย และ/หรือญาติ บอกทางเลือกอื่นในการรักษา ไม่จำเป็นต้องให้ผู้ป่วยหรือญาติลงชื่อในใบยินยอม เพราะจะทำให้การเริ่มยาต้องเลื่อนออกไป แต่ควรเขียนข้อความลงในเวชระเบียนว่าได้อธิบายข้อดี/ข้อเสียให้เข้าใจแล้ว และเป็นที่ยอมรับยกเว้นในกรณีที่คิดว่าอาจมีปัญหาเรื่องความไม่เข้าใจ ก็อาจให้ผู้ป่วยหรือญาติลงชื่อในใบยินยอมก่อนการให้ยา ตามความเหมาะสมในสถานการณ์

6. ข้อมูลที่ควรให้แก่ผู้ป่วยและญาติก่อนให้ rtPA

ผู้ป่วยมีหลอดเลือดในสมองอุดตัน เนื่องจากผู้ป่วยสามารถมาโรงพยาบาลได้อย่างรวดเร็วภายใน 4 ชั่วโมงครึ่งหลังจากเกิดอาการ จึงเป็นโอกาสอันดีที่ผู้ป่วยจะได้รับยาละลายก้อนเลือดที่อุดตันหลอดเลือดสมอง ซึ่งเป็นยาที่ได้รับการรับรองจากทั่วโลกว่ามีประสิทธิผลสูงสุดในปัจจุบัน

โดยผู้ป่วยมีโอกาสดีขึ้นหลังการให้ยาถึงร้อยละ 50 อย่างไรก็ตามโอกาสเสี่ยงของภาวะเลือดออกในสมองและทำให้อาการเลวลงเกิดได้ประมาณร้อยละ 6 ซึ่งอาจจะเป็นอันตรายถึงชีวิตได้ประมาณร้อยละ 3

สภาพความเป็นจริงที่เกิดขึ้นในประเทศไทย ประชาชนไม่มีความรู้เกี่ยวกับโรคหลอดเลือดสมอง ไม่ทราบอาการเบื้องต้นของโรค และไม่มีระบบรับส่งฉุกเฉิน ผู้ป่วยด้วยโรคหลอดเลือดสมองส่วนใหญ่มาถึงโรงพยาบาลเกิน 4.5 ชั่วโมงหลังเกิดอาการ บางรายที่มาทันเวลาก็เป็นเพราะอยู่ใกล้โรงพยาบาล หรือบังเอิญมีญาติที่สามารถนำส่งได้ทันที แต่ไม่ใช่เพราะมีความเข้าใจเกี่ยวกับโรค จึงแทบไม่พบขั้นตอน Detection, Dispatch และ Delivery ในทางปฏิบัติ ศูนย์เชี่ยวชาญโรคหลอดเลือดสมอง โรงพยาบาลธรรมศาสตร์ฯ จึงได้ริเริ่มเครือข่ายการส่งต่อผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองในระยะเฉียบพลันขึ้น ซึ่งมีแนวทางในการส่งต่อตามแผนภูมิที่แสดงไว้ในรูปที่ 1.18 และรายละเอียดข้อมูลที่สำคัญของผู้ป่วยก่อนส่งตัวมาที่โรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติดังตารางที่ 1.5 โดยระยะเวลาที่ใช้ในการเดินทางจากโรงพยาบาลในเครือข่ายฯ มาถึงโรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติจะไม่เกิน 45 นาที ทำให้ภายในระยะเวลา 14 เดือนหลังเริ่มโครงการ สามารถให้การรักษาด้วยการสลายก้อนเลือดทางหลอดเลือดดำได้กว่า 100 ราย โดยกว่าครึ่งของผู้ป่วยที่ได้รับยาเป็นผู้ป่วยที่ได้รับการส่งต่อมาจากโรงพยาบาลในเครือข่าย มีค่าเฉลี่ยเวลาที่ใช้จากเมื่อผู้ป่วยมาถึงโรงพยาบาลจนถึงเริ่มให้ยาสลายลิ่มเลือด (door to drug time) อยู่ที่ประมาณ 54 นาที ซึ่งเป็นเวลาที่สั้นที่สุดเท่าที่เคยมีรายงานในประเทศไทย มากกว่าร้อยละ 40 ของผู้ป่วยที่ได้รับยากลับไปเป็นปกติหรือใกล้เคียงปกติหลังให้ยา โดยมีผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกในสมองแทรกซ้อนหลังการได้รับยาที่น้อยมากเพียงร้อยละ 2 ของผู้ป่วยทั้งหมดที่ได้รับยา ซึ่งดีกว่ามาตรฐานสากลที่กำหนดไว้⁽¹³³⁾

ทางด่วนโรคหลอดเลือดสมองจึงเป็นสิ่งจำเป็นสำหรับสถานพยาบาลที่ดูแลผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง โดยเฉพาะในระยะเฉียบพลัน ถึงแม้ในอนาคตคงมีการรักษาโรคหลอดเลือดสมองเฉียบพลันนอกเหนือจากการให้ยาสลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ ด้วยความจำกัดของเวลาตามคำจำกัดความที่ว่า “Stroke: Time is Brain” ทางด่วนโรคหลอดเลือดสมองก็ยังคงมีความสำคัญเพื่อให้ผู้ป่วยได้เข้าถึงการรักษาในช่วงเริ่มต้น ซึ่งเปรียบเสมือนแกนหลักในการให้การรักษาโรคหลอดเลือดสมอง

แนวทางการดูแลผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองระยะเฉียบพลัน ก่อนส่งต่อมายังโรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติ

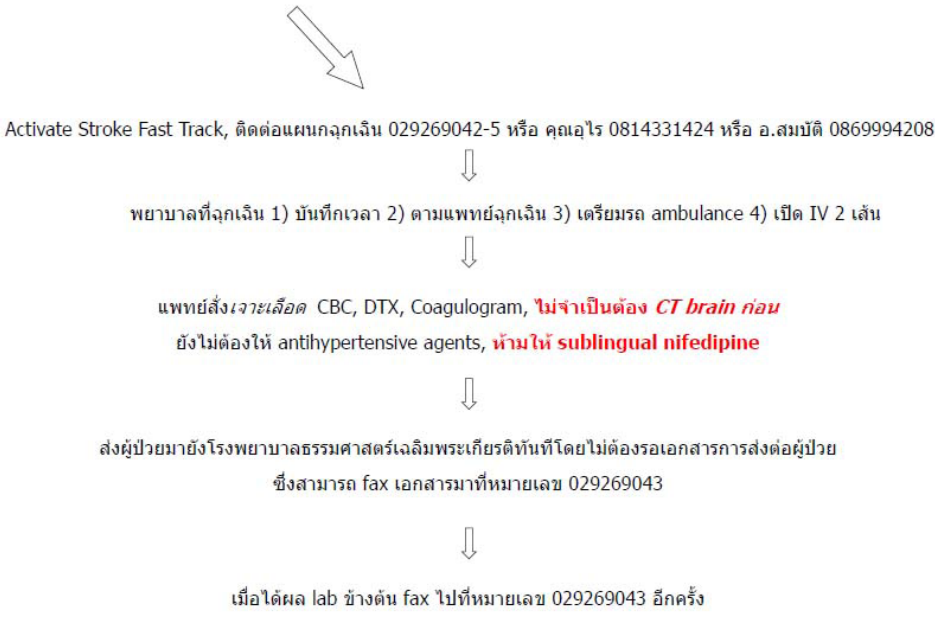
Cincinnati Stroke Screening

หรือ สงสัยโรคหลอดเลือดสมอง ภายใน 3 ชั่วโมง

อาการบ่งชี้โรคหลอดเลือดสมอง

-  ปกติแล้ว, บุคคลที่มีใบหน้าไม่สมมาตร หรือไม่ยิ้ม สามารถทำได้โดยให้ผู้มีอาการข้างต้น
-  โดยชี้ข้อมือซ้ายหรือขวา ให้ผู้รับการตรวจกับ ศีรษะจรด บริเวณ สันหลังบริเวณเส้นไหล่และเอว
-  ผู้วิกลจริต, พูดไม่ชัด, หักฉีก สัทพยางค์ หรือไม่สามารถพูดได้

ระยะเวลาใน 3 ชั่วโมงตั้งแต่โรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติ 029269042-5 มีผล



รูปที่ 1.18 แผนภูมิแสดงแนวทางการส่งต่อผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองเฉียบพลันในเครือข่ายการส่งต่อผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง ศูนย์เชี่ยวชาญโรคหลอดเลือดสมอง โรงพยาบาลธรรมศาสตร์ฯ

8.1.2 การรักษาด้วยการใส่สายสวนลากก้อนเลือดจากหลอดเลือดแดง (Endovascular treatment)

ก่อนปี ค.ศ. 2015 ผลลัพธ์ทางคลินิกจากงานวิจัยการรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองระยะเฉียบพลันด้วยการใส่สายสวนลากก้อนเลือดจากหลอดเลือดแดง ได้ผลไม่เป็นที่น่าพอใจ ทำให้การรักษาด้วย endovascular ไม่ได้ได้รับการยอมรับ จนกระทั่งหลังปี ค.ศ. 2015 การศึกษาขนาดใหญ่แสดงให้เห็นถึงประโยชน์ทางคลินิกของการใส่สายสวนลากก้อนเลือดจากหลอดเลือดแดงในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองระยะเฉียบพลัน เหตุผลที่ผลการศึกษาในช่วงต้นได้ผลลัพธ์ทางคลินิกที่ไม่น่าพอใจ คงเป็นผลมาจากอุปกรณ์ที่ใช้ลากก้อนเลือดที่ยังเป็นปัญหาเรื่องเทคนิคทำให้ความสำเร็จในการเปิดหลอดเลือดดำและผลแทรกซ้อนสูง อีกทั้งประสิทธิผลของแพทย์และทีมผู้รักษายังมีไม่มาก เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วย และระบบทางด่วนที่จะนำผู้ป่วยเข้าสู่กระบวนการรักษา ยังไม่ได้รับการพัฒนา ปัจจัยทั้งหลายประกอบกันทำให้ผลลัพธ์ของการรักษาไม่ดีเท่าที่ควร ส่วนการศึกษาในช่วงหลังหลายการศึกษาที่ได้ผลลัพธ์ที่ดีนั้น ถึงแม้จะมีความแตกต่างในรายละเอียดบ้าง แต่ก็แสดงให้เห็นถึงประโยชน์ทางคลินิกของการรักษาด้วย endovascular treatment อย่างชัดเจน โดยการศึกษาทั้งหมดจะให้การรักษาด้วย rtPA ทางหลอดเลือดดำก่อนถ้าไม่มีข้อห้าม การศึกษาที่สำคัญเหล่านี้ได้แก่

1. การศึกษา MR CLEAN ใช้การรักษาด้วย endovascular treatment ภายใน 6 ชั่วโมง หลังเกิดอาการ โดยใช้แค่ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง (non-contrast CT brain) และภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หลอดเลือดหรือภาพคลื่นแม่เหล็กหลอดเลือดพบหลอดเลือดในสมองส่วนด้านหน้า (anterior circulation) อุดกั้น เป็นเกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วย^(134, 135)
2. การศึกษา EXTEND-IA ใช้ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์การกำซาบสมอง (CT perfusion) แสดง penumbra หลงเหลือ เป็นเกณฑ์คัดเลือกผู้ป่วยเข้ารับการรักษา ในผู้ป่วยหลังได้รับ rtPA ทางหลอดเลือดดำตามมาตรฐาน โดยต้องเริ่มการรักษาด้วย endovascular treatment ก่อน 6 ชั่วโมง และเสร็จสิ้นการรักษาก่อน 8 ชั่วโมงหลังเกิดอาการ⁽¹³⁶⁾
3. การศึกษา SWIFT PRIME คล้ายกับการศึกษา EXTEND-IA ที่ใช้ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์การกำซาบสมอง (CT perfusion) คัดเฉพาะผู้ป่วยที่มี infarct core ขนาดเล็กถึงปานกลาง รักษาด้วย endovascular treatment ภายใน 6 ชั่วโมงหลังเกิดอาการ⁽¹³⁷⁾
4. การศึกษา ESCAPE ใช้ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หลอดเลือดสมองหลายระยะเวลา (multiphase CTA) คัดเลือกผู้ป่วยที่มีหลอดเลือดข้างเคียงมาช่วยเลี้ยงบริเวณที่มีการขาดเลือด (collateral circulation) และมี infarct core ขนาดเล็ก เข้ารับการรักษาด้วย endovascular treatment ก่อน 12 ชั่วโมงหลังเกิดอาการ ซึ่งผู้ป่วยส่วนใหญ่ในการศึกษานี้ได้รับ rtPA ทางหลอดเลือดดำก่อน ได้รับการรักษาด้วย endovascular treatment⁽¹³⁸⁾

5. การศึกษา REVASCAT ใช้การรักษาด้วย endovascular treatment ภายใน 8 ชั่วโมง หลังเกิดอาการ โดยใช้แค่ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง (non-contrast CT brain) ที่มี ASPECTS มากกว่า 7 คะแนน ภาพรังสีหลอดเลือดหรือภาพคลื่นแม่เหล็กหลอดเลือดพบหลอดเลือดในสมองส่วนด้านหน้า (anterior circulation) อุดกั้น⁽¹³⁹⁾

6. การศึกษา DAWN ใช้ Diffuse Weighted Imaging (DWI) จากการตรวจ MRI หรือ CT perfusion มาคำนวณปริมาตรของสมองขาดเลือด แล้วนำมาเทียบกับลักษณะทางคลินิก หากยังมีส่วนของสมองที่ยังอาจกู้คืนได้โดยดูจากลักษณะทางคลินิกมากกว่าปริมาตรของสมองขาดเลือด (ตามเกณฑ์ในรายละเอียดการศึกษา) ในผู้ป่วยที่ไม่ทราบเวลาการเกิดอาการแน่ชัดแต่มีหลักฐานว่ายังปกติครั้งสุดท้ายภายใน 6 ถึง 24 ชั่วโมง เข้ารับการรักษาด้วย endovascular treatment⁽¹⁴⁰⁾

7. การศึกษา DEFUSE 3 ใช้ MRI หรือ CT perfusion ตรวจหาสมองที่ยังอาจกู้คืน (ischemic penumbra) หากยังมีส่วนของสมองที่ยังอาจกู้คืนได้โดยดูจาก perfusion ผิดปกติมากกว่าปริมาตรของ ischemic core (ตามเกณฑ์ในรายละเอียดการศึกษา) ในผู้ป่วยที่ไม่ทราบเวลาการเกิดอาการแน่ชัดแต่มีหลักฐานว่ายังปกติครั้งสุดท้ายภายใน 6 ถึง 16 ชั่วโมง เข้ารับการรักษาด้วย endovascular treatment⁽¹⁴¹⁾

การศึกษาทั้งหมดข้างต้นเป็นการศึกษาที่แสดงให้เห็นถึงประโยชน์ของการรักษาด้วย endovascular treatment ด้วยผลลัพธ์ทางคลินิกที่น่าพอใจ endovascular treatment จึงได้รับการยอมรับให้เป็นการรักษามาตรฐานในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองอุดกั้นระยะเฉียบพลัน ทั้งนี้ผู้ป่วยที่จะได้ประโยชน์จากการรักษาต้องเป็นไปตามเกณฑ์คำแนะนำของแนวทางการรักษามาตรฐาน⁽¹²⁵⁾ ซึ่งรวบรวมและปรับปรุงมาจากการศึกษาที่สำคัญดังกล่าวข้างต้น ดังนั้นผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองอุดกั้นบางกลุ่มจะยังไม่มีข้อมูลสนับสนุนให้ใช้การรักษาด้วย endovascular treatment อาทิ กลุ่มผู้ป่วยหลอดเลือดในสมองส่วนด้านหลัง (posterior circulation) อุดกั้น เป็นต้น โดยมีระดับความหนักแน่นของคำแนะนำแตกต่างกันไปตามการศึกษาที่ใช้อ้างอิงเป็นสำคัญ

8.2 การรับผู้ป่วยไว้ดูแลในหอผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง (Stroke unit)

หัวใจสำคัญของการดูแลผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองระยะเฉียบพลันในหอผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองคือ การดูแลผู้ป่วยโดยทีมสหสาขาวิชาชีพ (multidisciplinary team) ประกอบด้วย แพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านโรคหลอดเลือดสมองเป็นหัวหน้าทีม พยาบาลโรคหลอดเลือดสมอง นักกายภาพบำบัด นักอาชีวบำบัด นักอรรถบำบัด โภชนากร นักสังคมสงเคราะห์ เป็นต้น⁽¹⁴²⁾ ความสำคัญของที่ตั้งและลักษณะทางกายภาพของหอผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองจะไม่มากเท่า

การดูแลโดยทีมสหสาขาวิชาชีพ ผลลัพธ์ทางคลินิกที่ได้จากการรักษาอาจจะมีผลแตกต่างกันตามบริบทของหอผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองแต่ละแห่ง Number needed to treat จึงอยู่ระหว่าง 20 ถึง 30⁽¹⁴³⁻¹⁴⁵⁾ และประโยชน์ที่ได้รับจากการรักษาอาจจะแตกต่างกันบ้างในบางกลุ่มย่อยของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง เช่น กลุ่มผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองระยะเฉียบพลันที่มีสาเหตุจากการอุดตันของหลอดเลือดใหญ่จะได้ประโยชน์จากการรักษาในหอผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองชัดเจนกว่ากลุ่มผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองประเภทลาคุนาร์⁽¹⁴⁶⁾ เป็นต้น ตามคำแนะนำของแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองระยะเฉียบพลัน ผู้ป่วยควรได้รับตัวเข้า Stroke unit (Disposition) ภายใน 3 ชั่วโมงหลังมาถึงโรงพยาบาล⁽¹⁴⁷⁾

8.3 การให้ยาแอสไพริน (aspirin) ภายใน 48 ชั่วโมงหลังเริ่มมีอาการ

มีการศึกษาแบบสุ่มทางคลินิกที่มีขนาดใหญ่ 2 การศึกษาที่แสดงให้เห็นถึงประโยชน์ทางคลินิกของการให้รับประทานยา aspirin ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน ภายใน 48 ชั่วโมงหลังเกิดอาการ^(148, 149) ถึงแม้ประโยชน์ที่ได้จะไม่สูงนัก โดย Number needed to treat อยู่ที่ประมาณ 80 เพื่อให้ได้ประโยชน์จากการรักษา^(113, 150) แต่เป็นการรักษาที่มีผลแทรกซ้อนต่ำมาก โดย Number needed to harm ของการเกิดภาวะเลือดออกในสมองที่มีนัยสำคัญทางคลินิกเท่ากับ 574⁽¹⁵⁰⁾ และผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองอุดตันเกือบทุกรายสามารถเข้าถึงได้ โดยผู้ป่วยที่มาด้วยลักษณะทางคลินิกเข้าได้กับโรคหลอดเลือดสมอง ถ้าได้รับการตรวจวินิจฉัยด้วยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองแล้วไม่พบภาวะเลือดออกในสมอง ควรได้รับยา aspirin ขนาด 160 ถึง 325 มิลลิกรัม ภายใน 48 ชั่วโมงทุกราย

8.4 ประสาทวิทยาวิกฤตของภาวะสมองขาดเลือดเฉียบพลัน (Critical care management of acute ischemic stroke)

8.4.1 ภาวะสมองบวมหลังการขาดเลือด (Ischemic brain edema)

การขาดเลือดของเนื้อสมองทำให้เกิดภัยอันตรายประเภท cytotoxic ซึ่งจะนำไปสู่ภาวะสมองบวม ส่วนใหญ่จะบวมสูงสุดที่ 3 ถึง 5 วันหลังเกิดพยาธิสภาพการขาดเลือด⁽¹⁵¹⁾ แต่ด้วยบางปัจจัย อาทิ ปริมาตรของสมองขาดเลือดขนาดใหญ่ ประกอบกับปรากฏการณ์การกำซาบกลับคืน (reperfusion) อาจเป็นตัวเร่งให้สมองบวมเริ่มปรากฏตั้งแต่ก่อน 24 ชั่วโมงแรกหลังเริ่มอาการ⁽¹⁵²⁾ ภาวะสมองบวมมักจะทำให้อาการทางคลินิกแย่ลง ความรุนแรงของผลกระทบทางคลินิกขึ้นกับหลายปัจจัย อาทิ ตำแหน่งของเนื้อสมองที่ขาดเลือด ผู้ป่วยที่เกิดการบวมของ cerebellum จะมีโอกาสเกิดผลกระทบร้ายแรงทางคลินิกมากกว่าผู้ป่วยที่เกิดการบวมของ hemisphere, ปริมาตรของเนื้อสมองขาดเลือด ถ้ามีขนาดใหญ่ก็จะมีโอกาสเกิดผลกระทบทางคลินิกมากกว่าที่มีขนาดเล็กกว่า,

ปริมาตรสำรองในกะโหลกศีรษะที่เหลือน้อย เช่น ภาวะสมองฝ่อ จะเหลือปริมาตรในการรองรับภาวะสมองบวมได้มากกว่า เป็นต้น^(151, 153)

8.4.2 การรักษาภาวะสมองบวมที่ไม่ใช่การผ่าตัด (Medical management of cerebral edema)

การดูแลรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะสมองบวมต้องเข้าใจพยาธิสรีระของความดันในโพรงกะโหลกศีรษะจึงจะทำให้สามารถหลีกเลี่ยงภาวะต่างๆที่จะมีผลเพิ่มความดันในโพรงกะโหลกศีรษะระหว่างการดูแลรักษาซึ่งจะเป็นผลเสียต่อผู้ป่วยได้ เช่น หลีกเลี่ยงการใช้สารน้ำที่มีสภาวะ hypo-osmolality หรือระวังไม่ให้น้ำมากเกินไปจนเกิดภาวะ hypo-osmolality ซึ่งอาจทำให้สมองบวมมากยิ่งขึ้น, หลีกเลี่ยงภาวะออกซิเจนต่ำ (hypoxemia) หรือคาร์บอนไดออกไซด์คั่ง (hypercarbia) เนื่องจากมีผลเพิ่มความดันในโพรงกะโหลกศีรษะ, ควบคุมภาวะไข้ เนื่องจากอุณหภูมิร่างกายสูงจะทำให้เพิ่มความดันในโพรงกะโหลกศีรษะ, หลีกเลี่ยงการใช้ยาลดความดันโลหิตที่เป็นยาขยายหลอดเลือด, ให้ผู้ป่วยนอนในตำแหน่งศีรษะสูงประมาณ 30 องศาจากระดับเตียง เป็นต้น⁽¹⁴⁷⁾ การดูแลรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะสมองบวมใช้หลักการเดียวกับการดูแลภาวะความดันในโพรงกะโหลกศีรษะสูง ดังรายละเอียดในบทการดูแลรักษาภาวะความดันในโพรงกะโหลกศีรษะสูง

8.4.3 การผ่าตัดเปิดกะโหลกศีรษะในผู้ป่วยที่มีสมองขาดเลือดขนาดใหญ่จากหลอดเลือด middle cerebral ภูมิภาค

ผู้ป่วยที่มีสมองขาดเลือดขนาดใหญ่จากหลอดเลือด middle cerebral ภูมิภาคก็มีโอกาสสูงที่จะเกิดภาวะแทรกซ้อนจากสมองบวมไปกดเบียดสมองข้างเคียง ใน 24 ถึง 72 ชั่วโมงหลังเกิดหลอดเลือดอุดตัน⁽¹⁵⁴⁾ การผ่าตัดเปิดกะโหลกศีรษะช่วยให้ความดันในกะโหลกศีรษะลดลง และอาจจะลดภาระหน้าที่ของภูมิภาคจากการกดเบียดของสมองจากการเกิดสมองบวมได้ จากการรวบรวมข้อมูลของการศึกษาแบบสุ่มทางคลินิก 3 การศึกษาที่ทำในทวีปยุโรป พบว่าการผ่าตัดเปิดกะโหลกศีรษะในผู้ป่วยที่มีสมองขาดเลือดขนาดใหญ่จากหลอดเลือด middle cerebral ภูมิภาคตั้งแต่เริ่มแรกก่อน 48 ชั่วโมงหลังเริ่มอาการ ได้ประโยชน์ทางคลินิก โดยกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดเสียชีวิตที่ 12 เดือน เพียงร้อยละ 22 ขณะที่กลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดเสียชีวิตถึงร้อยละ 71⁽¹⁵⁵⁾ Number needed to treat เพื่อลดอัตราการเสียชีวิตด้วยการรักษา อยู่ที่ประมาณ 4⁽¹¹³⁾ ส่วนผลทางคลินิกที่ได้รับและคุณภาพชีวิตในระยะยาวของผู้ป่วยที่รอดชีวิตจากการผ่าตัดยังไม่ได้ข้อสรุปชัดเจนว่าเป็นที่น่าพอใจหรือไม่ เนื่องจากผลการติดตามในระยะยาวพบว่าหนึ่งในสามของผู้ป่วยที่รอดชีวิตหลังการผ่าตัดจะยังคงมีภาวะทุพพลภาพสูงไม่สามารถกลับมาช่วยเหลือตัวเองได้⁽¹⁵⁶⁻¹⁶⁰⁾ ถึงแม้ว่าจะมีการศึกษาขนาดเล็กที่บ่งชี้ว่าการผ่าตัดเปิดกะโหลกศีรษะในผู้ป่วยที่มีสมองขาดเลือดขนาดใหญ่จากหลอดเลือด middle cerebral ภูมิภาคตั้งแต่เริ่มแรกก่อน 48 ชั่วโมงหลังเริ่มอาการ อาจจะได้ประโยชน์ในระยะยาวก็ตาม⁽¹⁶¹⁾

8.4.4 การผ่าตัดในผู้ป่วยที่มีสมองส่วน cerebellum ขาดเลือด

สมองส่วน cerebellum อยู่ในช่องโพรงกะโหลกศีรษะด้านหลัง (posterior fossa) ซึ่งมีปริมาตรจำกัดมาก อีกทั้งยังมีก้านสมองอยู่ด้านหน้า ผู้ป่วยที่มีสมองส่วน cerebellum ขาดเลือดเมื่อเกิดภาวะสมองบวมตามมาเกิดความดันใน posterior fossa สูงได้ง่าย และเสี่ยงต่อการกดเบียดก้านสมองที่อยู่ด้านหน้า ทำให้เสี่ยงต่อการเกิดภาวะหมดสติและเสียชีวิตสูง^(27, 29) การผ่าตัดเปิดกะโหลกศีรษะด้านหลัง (suboccipital craniectomy) ร่วมกับการตัดเนื้อสมองส่วน cerebellum ที่ตายจากการขาดเลือดแล้ว ออกบางส่วน จึงจะเพียงพอในการรักษา^(160, 162-164) ผลลัพธ์ทางคลินิกและคุณภาพชีวิตในระยะยาวของผู้ป่วยที่รอดชีวิตหลังการผ่าตัดเป็นที่น่าพอใจ^(160, 164, 165) ผู้ป่วยที่มีภาวะสมองคั่งน้ำ (obstructive hydrocephalus) ที่เกิดจากการกดเบียดของ cerebellum ไปที่โพรงน้ำเลี้ยงสมองช่องที่สี่ (fourth ventricle) อาจต้องได้รับการเจาะระบายน้ำเลี้ยงสมอง (ventriculostomy) ร่วมด้วย^(160, 165)

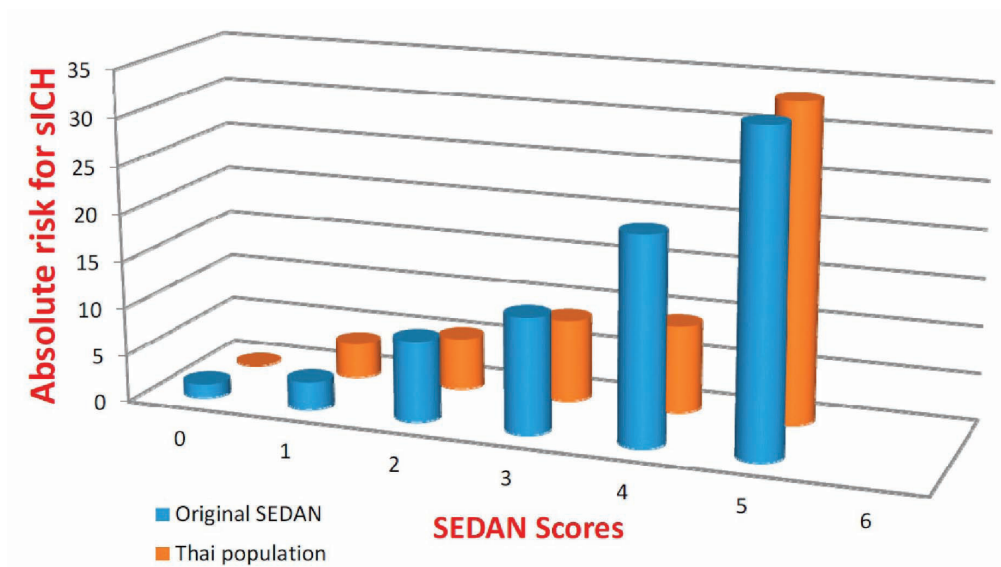
8.4.5 ภาวะเลือดออกแปรรูป (hemorrhagic transformation)

การเกิดจุดเลือดออกขนาดเล็กในเนื้อสมองขาดเลือดในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยการเปิดหลอดเลือด (recanalization therapy) ทั้งหลายเป็นภาวะที่พบบ่อยแต่ไม่ทำให้เกิดผลเสียใดๆ ในทางคลินิก⁽¹⁶⁶⁾ ภาวะเลือดออกแปรรูปขนาดใหญ่ที่ส่งผลเสียต่อผู้ป่วยทำให้อาการทางคลินิกแย่ลง เรียกว่า symptomatic hemorrhagic transformation พบบ่อยขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย recanalization therapy ทั้งหลาย ตั้งแต่ การให้ rtPA ทางหลอดเลือดดำ หรือการให้ยาละลายก้อนเลือดทางหลอดเลือดแดง จนถึงการลากก้อนเลือดทางหลอดเลือดแดง (endovascular treatment) โดยมีอัตราการเกิดแตกต่างกันไป โดยพบ symptomatic hemorrhagic transformation ประมาณร้อยละ 6 ในผู้ป่วยที่ได้รับ rtPA ทางหลอดเลือดดำ^(119, 167) ประมาณร้อยละ 10 ในผู้ป่วยที่ได้รับการให้ยาละลายก้อนเลือดทางหลอดเลือดแดง⁽¹⁶⁸⁾ ปัจจัยในการทำนายโอกาสเกิดภาวะเลือดออกแปรรูปในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย rtPA ทางหลอดเลือดดำ มีอยู่หลายปัจจัย อาทิ ความรุนแรงของโรคหลอดเลือดสมองโดยใช้ NIHSS ในการประเมิน ผู้ป่วยที่มี NIHSS สูงก่อนการให้ยา rtPA ก็จะมีโอกาสเกิดภาวะเลือดออกแปรรูปสูงกว่าผู้ป่วยที่มี NIHSS ต่ำ, การตรวจพบก้อนเลือดอุดตันในหลอดเลือด middle cerebral และตรวจพบลักษณะเริ่มต้นของการขาดเลือดในเนื้อสมอง ด้วยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองแบบไม่ฉีดสี (non-contrast CT) เป็นปัจจัยสัมพันธ์กับภาวะเลือดออกแปรรูป เป็นต้น⁽¹⁶⁹⁾ เนื่องจากมีหลากหลายปัจจัย อีกทั้งแต่ละปัจจัยมีน้ำหนักไม่เท่าเทียมกัน จึงมีการคิดวิธีใช้ปัจจัยต่างๆ มาคำนวณค่าความเสี่ยง ซึ่งมีอยู่หลายระบบด้วยกัน ที่สำคัญได้แก่ Hemorrhage after Thrombolysis (HAT) score ซึ่งใช้ปัจจัยแค่สามตัว ได้แก่ ระดับน้ำตาลในเลือด, NIHSS และตรวจพบลักษณะเริ่มต้นของการขาดเลือดในเนื้อสมอง ด้วยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองแบบไม่ฉีดสี (non-contrast CT)⁽¹⁷⁰⁾ Multicenter Stroke Survey (MSS) score ใช้อายุมากกว่า

60 ปี, NIHSS มากกว่า 10 คะแนน, ระดับน้ำตาลในเลือดมากกว่า 150 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร และ เกิดเลือดต่ำกว่า 150,000 ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร⁽¹⁷¹⁾, Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke (SITS)-Symptomatic Intracerebral Hemorrhage (SICH) risk score⁽¹⁷²⁾, blood sugar, early ischemic infarct signs, hyperdense cerebral artery sign, age, and the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) (SEDAN) score ดังแสดงในตารางที่ 1.5⁽¹⁷³⁾ และ glucose at presentation, race, age, sex, systolic blood pressure and severity of stroke (GRASPS) score⁽¹⁷⁴⁾ ที่นิยมใช้และมีการศึกษายืนยันความแม่นยำของการทำนายในประเทศไทย คือ SEDAN score ดังแสดงในรูปที่ 1.19⁽¹⁷⁵⁾ และยังพบว่า atrial fibrillation เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกแปรรูปหลังได้รับยา rtPA ทางหลอดเลือดดำเพิ่มเติมจาก SEDAN score ในประชากรไทย⁽¹⁷⁶⁾ เช่นเดียวกับกับการศึกษาก่อนหน้านี้ที่พบว่า atrial fibrillation เป็นอีกหนึ่งปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกแปรรูปหลังได้รับยา rtPA ทางหลอดเลือดดำ^(177, 178) อย่างไรก็ตามมีการศึกษาถึงปัจจัยเสี่ยงภาวะเลือดออกแปรรูปหลังได้รับยา rtPA ทางหลอดเลือดดำในกลุ่มประชากรทางภาคเหนือของประเทศไทยพบว่ามีปัจจัยทั้งที่เหมือนและแตกต่างจากการศึกษาก่อนหน้านี้^(179, 180) การประยุกต์ใช้ระบบการทำนายความเสี่ยงภาวะเลือดออกแปรรูปหลังได้รับยา rtPA ทางหลอดเลือดดำในเวชปฏิบัติ ต้องใช้ด้วยความระมัดระวัง ไม่ควรนำปัจจัยเสี่ยงดังกล่าวมาเป็นข้อห้ามในการรักษา

ตารางที่ 1.5 SEDAN score

ข้อมูลสำคัญที่ใช้ประกอบ	ลักษณะของข้อมูล	คะแนน
Sugar - ระดับน้ำตาลในเลือดเมื่อมาถึงก่อนให้การรักษาด้วย rtPA	≤ 144 มิลลิกรัม/เดซิลิตร	0
	145-261 มิลลิกรัม/เดซิลิตร	1
	> 261 มิลลิกรัม/เดซิลิตร	2
Early infarct - พบลักษณะสมองขาดเลือดใน CT brain	ไม่ใช่	0
	ใช่	1
Dense MCA - พบก้อนเลือดอุดตันหลอดเลือด middle cerebral ใน noncontrast CT	ไม่ใช่	0
	ใช่	1
Age - อายุ	≤ 75	0
	> 75	1
NIHSS	0 - 9	0
	≥ 10	1



รูปที่ 1.19 ร้อยละของอัตราเสี่ยงของการเกิด hemorrhagic transformation ตามระดับ SEDAN score เปรียบเทียบกับในประเทศไทย

9. การป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน (Secondary prevention of ischemic stroke)

ผู้ป่วยที่มีภาวะสมองขาดเลือดชั่วคราว (Transient Ischemic Attack) หรือ TIA มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน โดยผู้ป่วยที่มาด้วย TIA จะมีโอกาสกลายเป็นโรคหลอดเลือดสมองอุดตันสูงถึง ร้อยละ 17 ในระยะเวลา 90 วันหลังเกิด TIA ซึ่งความเสี่ยงสูงสุดจะอยู่ในช่วงสัปดาห์แรก^(181, 182) ความสำคัญของการรักษาเพื่อป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันในผู้ป่วย TIA จึงไม่ยิ่งหย่อนไปกว่าการรักษาเพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน^(183, 184)

9.1 การรักษาปัจจัยเสี่ยงของโรคหลอดเลือดสมอง

9.1.1 ความดันโลหิตสูง

จากการศึกษาแบบ Meta-analysis รวบรวมการศึกษาแบบสุ่มของการควบคุมความดันโลหิตด้วยยาลดความดันโลหิตชนิดต่างๆ ได้แก่ Thiazide ± Methyl dopa, Deserpidine + Methylclothiazide, Indapamide, Atenolol, Ramipril, Perindopril ± Indapamide พบว่าการควบคุมความดันโลหิตด้วยยาลดความดันโลหิตข้างต้นสามารถลดอัตราการกลับเป็นซ้ำของโรคหลอดเลือดสมองได้ร้อยละ 20 ถึง 30 หรือ Risk reduction 0.76⁽¹⁸⁵⁾ โดยระดับของความดันโลหิตที่ลดลงมี

ความสำคัญกว่าชนิดของยาลดความดันโลหิตที่ใช้รักษา^(186, 187) แนวทางการให้การรักษาเพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรคหลอดเลือดสมองทั้งจากทวีปยุโรปและสหรัฐอเมริกาแนะนำให้ควบคุมความดันโลหิตในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองไม่ให้สูงกว่า 140/90 มิลลิเมตรปรอท^(142, 188) โดยระยะเวลาที่เหมาะสมสำหรับการเริ่มให้ยาลดความดันโลหิตในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองออกันยังไม่มีข้อสรุปที่แน่ชัด ข้อมูลล่าสุดไม่สนับสนุนการให้ยาลดความดันโลหิตในระยะเฉียบพลันของโรคหลอดเลือดสมองออกัน⁽¹⁸⁹⁾ แนวทางการรักษามาตรฐานแนะนำให้เริ่มยาลดความดันโลหิตเมื่อลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองคงที่แล้ว และควรให้ยาด้วยความระมัดระวังมากขึ้นในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองบางกรณี เช่น ผู้ป่วยที่มีหลอดเลือดแดงใหญ่แคโรติดที่คอตีบแคบทั้งสองข้างเป็นต้น^(117, 142) อย่างไรก็ตาม มีรายงานว่าเมื่อสำรวจที่ 6 เดือนหลังเกิดโรคหลอดเลือดสมอง ร้อยละ 50 ของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองในประเทศไทยยังมีระดับความดันโลหิตสูงกว่าเป้าหมาย⁽¹⁹⁰⁾

9.1.2 เบาหวาน

การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้ glycohemoglobin อยู่ในระดับต่ำกว่าร้อยละ 7.0 ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่มีเบาหวานร่วมด้วย ยังเป็นที่แนะนำในแนวทางการรักษามาตรฐาน⁽¹⁸⁸⁾ ความดันโลหิตในผู้ป่วยกลุ่มนี้ควรควบคุมให้ต่ำกว่า 130/80 มิลลิเมตรปรอท ตามคำแนะนำจาก JNC 8⁽⁵³⁾ ส่วนการควบคุมระดับไขมันในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่มีเบาหวานร่วมด้วย แนะนำให้ยึดตามคำแนะนำของ NCEP ATP III ดังแสดงในตารางที่ 1.1⁽⁷⁰⁾

9.1.3 ไขมันในเลือดสูง

แนะนำให้ยาลดไขมันกลุ่ม Statin ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่มีระดับ low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) สูงกว่า 100 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร และควบคุมให้ LDL-C มีระดับต่ำกว่า 70 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่เกิดจากภาวะหลอดเลือดแดงแข็งตัว (atherosclerosis)⁽¹⁸⁸⁾ หรือมีหลักฐานว่ามีภาวะหลอดเลือดแดงแข็งตัวร่วมด้วย^(69, 70) จากการศึกษาที่มีชื่อว่า Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) พบว่า Statin สามารถลดการกลับเป็นซ้ำของโรคหลอดเลือดสมองใน 1 ปีได้ ที่ Number needed to treat เท่ากับ 258⁽¹⁹¹⁾ โดยเกณฑ์ในการป้องกันโรคหลอดเลือดสมองทุติยภูมิในผู้ป่วยไขมันในเลือดสูงนิยมอ้างอิงจากคำแนะนำของ American College of Cardiology/American Heart Association 2018⁽⁶⁹⁾

9.1.4 สูบบุหรี่

การหยุดสูบบุหรี่จะลดความเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดสมองได้ถึงร้อยละ 50 นอกจากนี้ การสูดดมควันบุหรี่จากผู้ใกล้ชิดเป็นประจำถึงแม้จะไม่ได้สูบบุหรี่ก็เพิ่มความเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดสมอง^(142, 188)

9.1.5 ต้มสุรา

ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่ดื่มสุราจัดควรเลิก หรือจำกัดปริมาณการดื่ม การดื่มสุราระดับเล็กน้อย (เทียบเท่ากับไวน์ 300 มิลลิลิตรในผู้ชาย หรือไวน์ 150 มิลลิลิตรในผู้หญิง) อาจไม่เป็นข้อห้าม และอาจเป็นผลดีต่อผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง แต่ไม่แนะนำให้เริ่มต้นการดื่มสุราในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่ไม่เคยมีประสบการณ์ดื่มสุรามาก่อน^(142, 188)

9.1.6 โรคอ้วนและไม่ออกกำลังกาย

ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองควรควบคุมดัชนีมวลกายให้น้อยกว่า 25⁽¹⁴²⁾ การออกกำลังกายเป็นประจำช่วยลดการกลับเป็นซ้ำของโรคหลอดเลือดสมองได้^(142, 188)

9.1.7 หลอดเลือดแดงแคโรติดที่คอข้างเดียวกับสมองขาดเลือดตีบแคบ (Symptomatic extracranial carotid disease)

ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่มีหลอดเลือดแดงแคโรติดที่คอข้างเดียวกับสมองขาดเลือดตีบแคบร้อยละ 70 ถึง 99 ควรได้รับการผ่าตัดเปิดหลอดเลือด (Carotid Endarterectomy, CEA) ถึงแม้ CEA จะยังคงประโยชน์ป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรคหลอดเลือดสมองถ้าทำภายในช่วง 6 เดือนแรกหลังสมองขาดเลือด แต่ผู้ป่วยจะได้ประโยชน์สูงสุดจาก CEA ถ้าทำผ่าตัดในช่วง 2 สัปดาห์แรกหลังเกิดสมองขาดเลือด ถ้าไม่มีข้อห้ามในการทำผ่าตัด

9.1.8 หัวใจห้องบนเต้นระริก (Atrial Fibrillation, AF)

แนะนำให้ยา Warfarin คงระดับ International Ratio (INR) ไว้ระหว่าง 2.0 ถึง 3.0 ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่มีสาเหตุมาจากหัวใจห้องบนเต้นระริกแบบไม่มีลิ้นหัวใจผิดปกติ (nonvalvular atrial fibrillation)^(76, 77)

9.1.9 รูรั่วระหว่างผนังหัวใจห้องบน (Patent Foramen Ovale, PFO)

ในกรณีผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 60 ปี และไม่มีสาเหตุอื่น (cryptogenic stroke) การปิด PFO ด้วยอุปกรณ์ผ่านสายสวน (percutaneous technique) สามารถลดอัตราการกลับเป็นซ้ำของโรคหลอดเลือดสมองได้⁽¹⁹²⁻¹⁹⁴⁾ การตรวจพบ air embolism ในหลอดเลือดสมองด้วยเครื่องตรวจคลื่นเสียงความถี่สูง Transcranial Doppler หลังจากฉีดฟองอากาศผสมสารน้ำ (agitated saline bubbles) เข้าไปในหลอดเลือดดำ สามารถช่วยวินิจฉัยการเกิดช่องต่อระหว่างหัวใจห้องขวากับห้องซ้าย (right to left shunt) ที่เกิดจาก PFO ได้⁽¹⁹⁵⁾ ลักษณะทางคลินิกบางอย่างสามารถใช้เป็นตัวบ่งชี้ถึงกลไกการเกิดหลอดเลือดสมองอุดตันที่เกิดจาก PFO ได้ ดังแสดงในตารางที่ 1.6 หรือใช้คะแนนคำนวณโอกาสที่จะเป็นกรณี paradoxical embolism ดังแสดงในตารางที่ 1.7⁽¹⁹⁶⁾

ตารางที่ 1.6 ลักษณะทางคลินิกที่บ่งชี้ถึงกลไกการเกิดหลอดเลือดสมองอุดตันที่เกิดจาก PFO⁽¹⁹⁶⁾

มีภาวะเนือยนิ่ง (sedentary) อันเป็นความเสี่ยงต่อการเกิดลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดดำที่ขาเป็นระยะเวลาหนึ่งก่อนเกิดหลอดเลือดสมองอุดตัน
มีการเบ่ง (Valsalva) ทันทีขณะเกิดหลอดเลือดสมองอุดตัน
ไม่พบปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ (โดยเฉพาะอย่างยิ่งความดันโลหิตสูง, โรคเบาหวาน หรือภาวะไขมันในเลือดสูง) ของโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน
ผนังหัวใจห้องบนโป่งพอง (atrial septal aneurysm)
รูรั่วระหว่างผนังหัวใจห้องบนมีขนาดใหญ่ (large PFO)
ลิ่มเลือดผ่านช่องรูรั่วระหว่างผนังหัวใจแม้ในขณะที่พัก (shunt at rest)
ภาวะเลือดแข็งตัวง่ายผิดปกติ (hypercoagulable state)
ตำแหน่งของสมองขาดเลือดบ่งชี้ภาวะ embolism (embolic stroke topographic)

ตารางที่ 1.7 คะแนนคำนวณโอกาสที่จะเป็นกรณี paradoxical embolism⁽¹⁹⁶⁾

ลักษณะทางคลินิก	คะแนน
ไม่มีประวัติโรคความดันโลหิตสูง	1
ไม่มีประวัติโรคเบาหวาน	1
ไม่มีประวัติโรคหลอดเลือดสมองอุดตันหรือสมองขาดเลือดชั่วคราว	1
ไม่สูบบุหรี่	1
ตำแหน่งสมองขาดเลือดบ่งชี้ embolism	1
อายุ	
18 - 29	5
30 - 39	4
40 - 49	3
50 - 59	2
60 - 69	1
≥ 70	0

คะแนนโอกาสเป็นกรณี paradoxical embolism สูงสุดคือ 10 แต้ม (ไม่มีปัจจัยเสี่ยง, ตำแหน่งสมองขาดเลือดบ่งชี้ embolism และอายุน้อยกว่า 30 ปี) คะแนนโอกาสเป็นกรณี paradoxical embolism ต่ำสุดคือ 0 แต้ม (มีทุกปัจจัยเสี่ยง, ตำแหน่งสมองขาดเลือดไม่บ่งชี้ embolism และอายุ 70 ปีขึ้นไป)

9.2 การให้ยาต้านเกล็ดเลือด (antiplatelet agents) เพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรคหลอดเลือดสมอง

9.2.1 Aspirin ขนาด 60 ถึง 325 มิลลิกรัม วันละครั้ง มีข้อมูลที่แนะนำในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรคหลอดเลือดสมอง โดยสามารถลดความเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดสมองโดยรวมได้ประมาณร้อยละ 15⁽¹⁹⁷⁾ เป็นยาต้านเกล็ดเลือดตัวแรกที่แนะนำให้ใช้สำหรับป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรคหลอดเลือดสมอง

9.2.2 Ticlopidine ออกฤทธิ์ต้านเกล็ดเลือดด้วยการยับยั้ง ADP receptor ที่ผนังเกล็ดเลือด Ticlopidine ขนาด 250 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง สามารถป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรคหลอดเลือดสมองได้มากกว่า Aspirin เล็กน้อย ประมาณร้อยละ 12 ในเวลา 3 ปี⁽¹⁹⁸⁾ ข้อด้อยของยาตัวนี้คืออาจเกิดการสร้างเม็ดเลือดขาว จึงจำเป็นต้องติดตามปริมาณของเม็ดเลือดขาวในเลือดทุก 2 สัปดาห์ในช่วง 6 สัปดาห์แรกของการให้ยา ทำให้ไม่สะดวก จึงไม่เป็นที่นิยมใช้

9.2.3 Clopidogrel เป็นยายับยั้ง ADP receptor เช่นเดียวกับ Ticlopidine, Clopidogrel ขนาด 75 มิลลิกรัม วันละครั้งสามารถป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรคหลอดเลือดสมอง การเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจอุดตัน และการเสียชีวิตจากกลุ่มโรคหลอดเลือดได้มากกว่า Aspirin เล็กน้อย ประมาณร้อยละ 9 ในเวลา 3 ปี⁽¹⁹⁹⁾ Clopidogrel ไม่เกิดการสร้างเม็ดเลือดขาว จึงไม่จำเป็นต้องติดตามปริมาณเม็ดเลือดขาวในเลือดระหว่างการให้ยา

9.2.4 Extended-release Dipyridamole plus Aspirin เป็นยาที่นำเอายาต้านเกล็ดเลือดสองตัวคือ Dipyridamole และ Aspirin มารวมอยู่ด้วยกัน ซึ่ง Dipyridamole ถ้าใช้เป็นยาเดี่ยวจะมีประสิทธิภาพไม่เพียงพอในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรคหลอดเลือดสมอง จึงนำมาปรับปรุงให้เป็นรูปแบบของ extended-release ทำให้เพิ่มประสิทธิภาพในการออกฤทธิ์ต้านเกล็ดเลือดของ Dipyridamole และนำ Aspirin เพิ่มเข้ามาเพื่อช่วยเพิ่มประสิทธิภาพอีกทางหนึ่ง Extended-release Dipyridamole 200 มิลลิกรัม ควบคู่กับ Aspirin 25 มิลลิกรัม ภายใต้ชื่อการค้า Aggrenox® วันละ 2 ครั้ง สามารถป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรคหลอดเลือดสมองได้มากกว่า Aspirin ร้อยละ 23⁽²⁰⁰⁾ และประสิทธิผลของการป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรคหลอดเลือดสมองเทียบเท่ากับ Clopidogrel⁽²⁰¹⁾ ผลข้างเคียงที่พบบ่อยของยานี้คือปวดศีรษะ ซึ่งพบได้ถึงร้อยละ 8 ของผู้ป่วยที่ได้รับยานี้⁽²⁰⁰⁾

9.2.5 Cilostazol ออกฤทธิ์ต้านเกล็ดเลือดด้วยการยับยั้ง phosphodiesterase type 3 (PDE3) Cilostazol 100 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง สามารถป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรคหลอดเลือดสมองได้เทียบเท่ากับ Aspirin โดยมีอัตราการเกิดเลือดออกในสมองน้อยกว่า⁽²⁰²⁾ จากการรวบรวมข้อมูลทั้งหมดของการใช้ Cilostazol ในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรคหลอดเลือดสมองพบว่า Cilostazol น่าจะมีประสิทธิผลมากกว่า Aspirin⁽²⁰³⁾ แต่องค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกา



ยังมีได้รับรองให้ใช้ Cilostazol ในการรักษาโรคหลอดเลือดสมอง เนื่องจากยังต้องรอการศึกษาที่ทำในประเทศสหรัฐอเมริกา⁽²⁰⁴⁾

9.2.6 Triflusal ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ cyclo-oxygenase เช่นเดียวกับกลไกการออกฤทธิ์ของ Aspirin แต่แตกต่างจาก Aspirin ตรงที่ Triflusal ไม่ยับยั้งการสังเคราะห์ prostacyclin จากการศึกษารูปแบบนำร่องของการใช้ Triflusal ป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรคหลอดเลือดสมองเทียบกับ Aspirin พบว่าประสิทธิผลในการป้องกันการอุดตันของหลอดเลือดของ Triflusal ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองหรือ TIA เทียบเท่ากับ Aspirin แต่เนื่องจากการศึกษาขนาดเล็กจึงยังไม่สามารถสรุปได้ว่า Triflusal จะมีประสิทธิผลทางคลินิกเพียงพอที่จะใช้เป็นยารักษาโรคหลอดเลือดสมอง⁽²⁰⁵⁾ และองค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกายังมีได้รับรองให้ใช้ Triflusal ในการรักษาโรคหลอดเลือดสมอง

การให้ยา Aspirin คู่กับ Clopidogrel ระยะยาว ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองยังไม่เป็นที่แนะนำ เนื่องจากการศึกษาที่ใช้ยาทั้งสองชนิดควบคู่กันในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง เมื่อติดตามไป 3.5 ปี พบว่าผลที่ได้ไม่แตกต่างจากการให้ Clopidogrel เป็นยาเดี่ยว และยังทำให้อัตราการเกิดเลือดออกในสมองสูงขึ้น⁽²⁰⁶⁾ แต่อาจมีที่ใช้ในช่วงต้นของโรคหลอดเลือดสมอง เช่น การให้ยา Aspirin คู่กับ Clopidogrel ในช่วง 7 วันแรกหลังเกิดสมองขาดเลือด หรือ TIA ในผู้ป่วยที่มีหลอดเลือดแดงแคโรติดที่คอตีบแคบ จะทำให้การเกิดลิ่มเลือดเล็กๆ จากหลอดเลือดแดงแคโรติดที่คอหลุดไปสู่หลอดเลือดปลายทางลดลง⁽²⁰⁷⁾ เป็นต้น แต่ยังไม่มีการศึกษาถึงผลลัพธ์ทางคลินิกของการรักษาด้วยวิธีนี้

มีการศึกษาที่ใช้ Aspirin คู่กับ Cilostazol ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่มีสาเหตุมาจากหลอดเลือดแดง middle cerebral ตีบแคบบริเวณโคนหลอดเลือด (M1) พบว่ากลุ่มที่ได้ Aspirin คู่กับ Cilostazol เป็นเวลา 6 เดือนมีการตีบแคบของหลอดเลือดแดง middle cerebral น้อยกว่า กลุ่มที่ได้รับ Aspirin เป็นยาเดี่ยว เมื่อติดตามประเมินการตีบแคบของหลอดเลือดแดง middle cerebral ด้วย Transcranial Doppler (TCD) หรือ Magnetic Resonance Angiography (MRA)⁽²⁰⁸⁾ อย่างไรก็ตามการศึกษาเบื้องต้นถึงผลลัพธ์ทางคลินิกของการให้ยา Aspirin คู่กับ Cilostazol ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองหรือ TIA ที่มีสาเหตุจากหลอดเลือดในสมองตีบแคบ (intracranial stenosis) กลับพบว่าได้ผลไม่แตกต่างจากการใช้ Aspirin เป็นยาเดี่ยว⁽²⁰⁹⁾

9.3 การให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด (anticoagulants) เพื่อการป้องกันปฐมภูมิและทุติยภูมิโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน

9.3.1 Warfarin

ในปี ค.ศ. 1939 จากการสืบค้นพบสาร Dicoumarol ที่ทำให้สัตว์เลี้ยงในมลรัฐ Wisconsin ในสหรัฐอเมริกา เสียชีวิตด้วยอาการตกเลือดผิดปกติ จึงตั้งชื่อสารนี้ใหม่ว่า “Warfarin” ตามอักษรต้นของ Wisconsin Alumni Research Foundation

Warfarin เป็น vitamin K antagonist, coagulation factor II, VII, IX และ X ถูกสร้างจากตับ ทั้งหมดจะอยู่ในสภาพ inactive จนกว่าตำแหน่ง 9 ถึง 13 ของ amino-terminal glutamate จะถูก carboxylated ซึ่งกระบวนการนี้ต้องอาศัย reduced vitamin K เป็นส่วนหนึ่งในการกระตุ้นเอนไซม์ที่ใช้เริ่มกระบวนการนี้ Warfarin จะไปยับยั้งการสร้าง reduced vitamin K ทำให้ coagulation factor ใน extrinsic pathway ที่เพิ่งสร้างมาจากตับ ที่กล่าวข้างต้น ยังคงสภาพ inactive ทั้งนี้ Warfarin จะไม่มีผลต่อ coagulation factor ที่ถูก carboxylated ไปแล้วฤทธิ์ anticoagulation ของ Warfarin จึงต้องรอเวลาให้ coagulation factor ที่ถูก carboxylated ไปแล้วและยังทำงานได้อยู่หมดอายุและถูกกำจัดไป⁽²¹⁰⁾ เป็นที่ยอมรับกันว่า Warfarin เป็นยาที่ได้ประสิทธิผลมากที่สุดในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรคหลอดเลือดสมองอุดตันที่มีสาเหตุมาจากหัวใจ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วย atrial fibrillation การใช้ Warfarin ในขนาดที่ทำให้ INR อยู่ระหว่าง 2.0 ถึง 3.0 เป็นช่วงที่เหมาะสมที่สุด, ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อโรคหลอดเลือดสมองอุดตันที่มีสาเหตุมาจากหัวใจอื่นๆ เช่น Atrial myxoma, Mitral valve stenosis หรือ Non-infective endocarditis ก็เป็นที่ยอมรับว่าควรให้ Warfarin ในขนาดที่ทำให้ INR อยู่ระหว่าง 2.0 ถึง 3.0, ผู้ป่วย prosthetic valve ต้องใช้ระดับ INR ที่สูงขึ้นเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการป้องกัน embolic events, Warfarin ไม่ควรให้ในผู้ป่วย infective endocarditis, ยังไม่สามารถพิสูจน์ได้ว่า anticoagulants ได้ประโยชน์สำหรับ secondary stroke prevention ในผู้ป่วย patent foramen ovale (PFO) with/without atrial septal aneurysm (ASA)

9.3.2 Dabigatran

Dabigatran เป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่ออกฤทธิ์ด้วยการยับยั้งทรอมบินโดยตรง (direct thrombin inhibitors) เป็นยาในกลุ่ม Non-vitamin K Antagonist (NOAC) ตัวแรกที่มีการศึกษาถึงประสิทธิผลของการป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดสมองในผู้ป่วยหัวใจห้องบนเต้นระริกแบบไม่มีลิ้นหัวใจผิดปกติ (nonvalvular atrial fibrillation) โดย Dabigatran 150 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ลดอัตราการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันได้ดีกว่า Warfarin โดยอัตราการเกิดเลือดออกในสมองใกล้เคียงกัน และพบว่า Dabigatran 110 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ลดอัตราการเกิดโรคหลอดเลือด

สมองอุดตันได้เท่ากับการให้ Warfarin แต่อัตราการเกิดเลือดออกในสมองต่ำกว่า⁽²¹¹⁾ นอกจากนี้ Dabigatran ยังเป็นยาในกลุ่ม NOAC ตัวแรกที่มียาต้านฤทธิ์ Idarucizumab ใช้บรรเทาภาวะเลือดออกที่เกิดจากยา Dabigatran⁽²¹²⁾

9.3.3 Rivaroxaban

เป็นยาในกลุ่ม NOAC ที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง Factor Xa ตัวแรกที่มีการศึกษาถึงประสิทธิผลของการป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดสมองในผู้ป่วยหัวใจห้องบนเต้นระริกแบบไม่มีลิ้นหัวใจผิดปกติ (Nonvalvular atrial fibrillation) โดย Rivaroxaban 20 มิลลิกรัม วันละครั้ง ลดอัตราการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันได้เทียบเท่ากับการให้ Warfarin โดยอัตราการเกิดเลือดออกในสมองก็ใกล้เคียงกัน⁽²¹³⁾

9.3.4 Apixaban

เป็นยาในกลุ่ม NOAC อีกตัวที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง Factor Xa การศึกษาถึงประสิทธิผลของการป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดสมองในผู้ป่วยหัวใจห้องบนเต้นระริกแบบไม่มีลิ้นหัวใจผิดปกติ (Nonvalvular atrial fibrillation) พบว่า Apixaban 5 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ลดอัตราการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันได้ดีกว่าการให้ Warfarin อีกทั้งอัตราการเกิดเลือดออกในสมองน้อยกว่า⁽²¹⁴⁾

9.3.5 Edoxaban

เป็นยาในกลุ่ม NOAC ตัวล่าสุดที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง Factor Xa การศึกษาถึงประสิทธิผลของการป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดสมองในผู้ป่วยหัวใจห้องบนเต้นระริกแบบไม่มีลิ้นหัวใจผิดปกติ (Nonvalvular atrial fibrillation) พบว่า ทั้ง Edoxaban 60 มิลลิกรัม และ 30 มิลลิกรัม วันละครั้ง ได้ผลลัพธ์ทางคลินิกในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรคหลอดเลือดสมองอุดตันไม่ด้อยกว่าการให้ Warfarin และมีผลแทรกซ้อนการเลือดออกทั้งในและนอกสมองน้อยกว่าการให้ Warfarin⁽²¹⁵⁾

การศึกษาถึงการใช้อย่างยาในกลุ่ม NOAC ในชีวิตจริง ทั้งในเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยเอเชียรวมทั้งในประเทศไทย⁽²¹⁶⁾ พบว่าได้ผลลัพธ์ที่ไม่แตกต่างจากการศึกษาหลัก⁽²¹⁷⁾ Guidelines หลักแนะนำให้ใช้ NOAC เป็นยาหลักในการป้องกันการเกิด embolism ในผู้ป่วย nonvalvular AF⁽²¹⁸⁻²²⁰⁾

10. การฟื้นฟูสภาพผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน (Stroke rehabilitation)

ภาวะทุพพลภาพเป็นภาวะที่พบบ่อยในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง เป็นผลให้โรคหลอดเลือดสมองเป็นสาเหตุที่สำคัญของภาวะทุพพลภาพในผู้ใหญ่^(12, 221) ร้อยละ 35 ของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่รอดชีวิต และมีอาการอ่อนแรงของขา ไม่สามารถกลับมาทำกิจวัตรประจำวันได้ และร้อยละ 25 ต้องการความช่วยเหลือเพื่อลุกเดิน⁽²²²⁾ ร้อยละ 65 ของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองไม่สามารถใช้มือข้างที่อ่อนแรงในการปฏิบัติกิจกรรมส่วนตัว ที่ 6 เดือนหลังเกิดสมองขาดเลือด⁽²²³⁾ การให้การรักษาเพื่อฟื้นฟูสภาพอย่างมีประสิทธิภาพตั้งแต่ช่วงต้นแก่ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่ยังหลงเหลือภาวะทุพพลภาพ จะช่วยส่งเสริมให้ผู้ป่วยมีพัฒนาการที่ดีขึ้น และบรรเทาผลกระทบทางด้านต่าง ๆ ของภาวะทุพพลภาพ ส่งผลถึงการลดความเสี่ยงทั้งทางด้านเศรษฐกิจและสังคม รวมทั้งสร้างความพึงพอใจต่อผู้ป่วย และผู้ดูแลผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง⁽²²⁴⁾

หลักการสำคัญของการฟื้นฟูสภาพผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองคือ การให้การดูแลด้านฟื้นฟูสภาพอย่างเป็นระบบโดยสหสาขาวิชาชีพ เริ่มให้การฟื้นฟูตั้งแต่ 48 ชั่วโมงหลังเกิดอาการของโรค ถ้าไม่มีข้อจำกัดทางคลินิก แผนการให้การฟื้นฟูสภาพทั้งในและนอกสถานพยาบาลยึดประโยชน์สูงสุดแก่ผู้ป่วยและผู้ดูแลเป็นสำคัญ⁽²²⁵⁾ รูปแบบการให้การฟื้นฟูมีความแตกต่างกันพอสมควรระหว่างประเทศพัฒนาแล้ว เช่น สหรัฐอเมริกา ประเทศส่วนใหญ่ในยุโรป และญี่ปุ่น จะมีระบบรองรับการฟื้นฟูที่ชัดเจน โดยเฉพาะสถานพยาบาลรองรับผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่ต้องการฟื้นฟูสภาพแบบผู้ป่วยใน (inpatient rehabilitation) ส่วนประเทศกำลังพัฒนา เช่น ประเทศไทย จะไม่มีระบบการจัดการเกี่ยวกับการฟื้นฟูสภาพสำหรับผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง ผู้ป่วยที่ต้องการรับการฟื้นฟูอย่างเข้มข้นก็ยังคงอยู่ในความดูแลของญาติโดยไม่มีสถานพยาบาลที่ชัดเจนที่มีหน้าที่รับผู้ป่วยไว้เป็นผู้ป่วยในเพื่อฟื้นฟูสภาพ⁽²²⁶⁾

แบบรูปการฟื้นตัวของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง (Recovery patterns)

ความเข้าใจถึงแบบรูปของการฟื้นตัวของภาวะทุพพลภาพจะทำให้การวางแผนเพื่อฟื้นฟูทำได้ถูกต้องแม่นยำมากขึ้น อีกทั้งยังทำให้การทำความเข้าใจกับผู้ป่วยและผู้ดูแลมีประสิทธิภาพมากขึ้น การศึกษาเกี่ยวกับการฟื้นฟูสภาพสามารถนำมาพยากรณ์แบบรูปการฟื้นตัวได้ แต่ต้องระมัดระวังในการนำข้อมูลเหล่านี้ไปใช้กับผู้ป่วยแต่ละราย เนื่องจากบริบทของการฟื้นฟูสภาพอาจมีความแตกต่างกัน⁽²²⁶⁾ ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่ไม่สามารถขยับแขนข้างที่อ่อนแรงจากสมองขาดเลือดก่อน 2 สัปดาห์หลังเริ่มมีอาการ มีโอกาสน้อยมากที่แขนข้างนั้นจะฟื้นตัวกลับมาเป็นปกติ และถ้าแขนข้างนั้นยังไม่สามารถขยับตามสั่งได้ก่อน 3 สัปดาห์ มีโอกาสน้อยมากที่แขนข้างนั้นจะฟื้นตัวกลับ

มาจนใช้งานได้⁽²²⁷⁾ ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่เริ่มต้นด้วยการมีขาอ่อนแรงจนเดินไม่ได้ และมีเพียง ร้อยละ 10 ที่สามารถกลับมาเดินได้โดยไม่ต้องมีการช่วยเหลือ⁽²²⁸⁾

การให้การฟื้นฟูสภาพในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองระยะเฉียบพลัน

ผู้ป่วยในระยะนี้จะมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดผลแทรกซ้อนต่างๆ การฟื้นฟูสภาพในช่วงนี้ จึงเน้นที่การป้องกันภาวะแทรกซ้อนโดยเฉพาะอย่างยิ่ง ปัญหาปอดอักเสบติดเชื้อจากการสำลัก (aspiration pneumonia) และปัญหาหลอดเลือดดำที่ขาอุดตัน (deep vein thrombosis) จากขาอ่อนแรง นำไปสู่การอุดตันของหลอดเลือดดำในปอด (pulmonary embolism) การป้องกันการสำลัก และการขยับเขยื้อนผู้ป่วย จึงเป็นหัวใจหลักของการฟื้นฟูสภาพในช่วงนี้

1. การป้องกันการสำลัก: อุบัติการณ์ของภาวะกลืนลำบาก (dysphagia) พบได้ตั้งแต่ ร้อยละ 40 ถึง 81 ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองระยะเฉียบพลัน^(229, 230) ภาวะกลืนลำบากนำไปสู่ การสำลักและปอดอักเสบซึ่งเป็นสาเหตุสำคัญของการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง การป้องกันการสำลักในผู้ป่วยที่มีภาวะกลืนลำบากจึงเป็นสิ่งสำคัญช่วยลดอัตราการเกิดปอดอักเสบ ทำให้ อัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองลดลง⁽²³¹⁾ การคัดกรองภาวะกลืนลำบากในผู้ป่วยโรค หลอดเลือดสมองเพื่อแยกผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการสำลักให้งดรับประทานอาหารทางปากเป็นสิ่ง จำเป็นในการดูแลผู้ป่วย แต่วิธีการในการคัดกรองยังมีความแตกต่างกันมาก วิธีการเบื้องต้นที่นิยม ใช้ คือ การคัดกรองการกลืนข้างเตียง (bedside swallowing test) ซึ่งวิธีการของการทำการคัดกรอง การกลืนข้างเตียงก็ยังมีหลากหลาย^(230, 232, 233) การคัดกรองการกลืนข้างเตียงเป็นวิธีการที่สะดวก แต่ก็มีข้อจำกัดเรื่องความแม่นยำ⁽²³²⁾ การทดสอบการกลืนที่มีความแม่นยำมากกว่าการคัดกรองการ กลืนข้างเตียงคือการใช้ videofluoroscopy หรือ fiberoptic endoscopic examination

2. การขยับเขยื้อนผู้ป่วยในระยะเฉียบพลัน (early mobilization): การขยับเขยื้อนผู้ป่วย ตั้งแต่ช่วงต้นในระยะเฉียบพลันของโรคหลอดเลือดสมองถือเป็นมาตรฐานสำคัญของการดูแลผู้ป่วย ในหอผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง การเคลื่อนย้ายผู้ป่วยออกจากเตียงเป็นประเด็นสำคัญที่ต้องเน้นย้ำ ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่ไม่สามารถเคลื่อนไหวออกจากเตียงได้เองควรต้องได้รับการเคลื่อนย้าย ออกจากเตียงอย่างช้าไม่เกินวันที่ 3 หลังเกิดอาการ⁽²³⁴⁾

การให้การฟื้นฟูสภาพในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองเมื่อพ้นระยะเฉียบพลัน

ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่ยังช่วยเหลือตัวเองไม่ได้ในประเทศพัฒนาแล้วที่มีสถาน พยาบาลฟื้นฟูสภาพแบบผู้ป่วยในจะได้รับการพิจารณาให้เข้ารับการรักษาในสถานพยาบาล ดังกล่าว⁽²²⁶⁾ ในประเทศไทย ผู้ป่วยทั้งหมดอยู่ในความดูแลของญาติ จึงมีความพยายามพัฒนา โปรแกรมการฟื้นฟูสภาพที่บ้าน (home rehabilitation program) เพื่อเปิดโอกาสให้ผู้ป่วยโรค หลอดเลือดสมองเข้าถึงบริการทางด้านฟื้นฟูสภาพมากขึ้น

ยาช่วยเสริมการฟื้นฟูสภาพในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง

มีการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่าสารนำประสาท (neurotransmitters) หลายชนิดที่มีผลต่อการฟื้นฟูสภาพของสมองที่เกิดการขาดเลือด แต่เนื่องจากไม่มีการศึกษาทางคลินิกแบบสุ่มในมนุษย์ ทำให้ไม่มียาที่จำเป็นต้องใช้ระหว่างให้การฟื้นฟูสภาพในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง⁽²²⁵⁾ ล่าสุดได้มีการศึกษาทางคลินิกแบบสุ่ม ใช้อาต่านซิมเซร่า Fluoxetine ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่มีอาการอ่อนแรงระดับปานกลางถึงรุนแรง พบว่า Fluoxetine 20 มิลลิกรัม วันละครั้ง ช่วยส่งเสริมให้การฟื้นฟูสภาพมีประสิทธิภาพดียิ่งขึ้น⁽²³⁵⁾

การใช้อุปกรณ์หุ่นยนต์ช่วยการฟื้นฟูสภาพในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง

ผู้ป่วยที่มีกล้ามเนื้อแขนอ่อนแรงจากโรคหลอดเลือดสมองนานกว่า 6 เดือน มีโอกาสต่ำที่แขนข้างนั้นจะฟื้นคืนจนสามารถใช้งานได้ การใช้อุปกรณ์หุ่นยนต์ช่วยการฟื้นฟูสภาพของแขนในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่มีอาการอ่อนแรงของแขนระดับปานกลางถึงรุนแรง ช่วยให้มีการฟื้นคืนของแขนมากขึ้นที่ 36 เดือนหลังให้การรักษา โดยไม่มีผลแทรกซ้อนใดๆ จากการใช้อุปกรณ์หุ่นยนต์⁽²³⁶⁾

II. บทสรุป

โรคหลอดเลือดสมองเป็นโรคที่พบบ่อย อัตราการเสียชีวิตและทุพพลภาพจากโรคหลอดเลือดสมองมีสูง ส่งผลกระทบต่อระบบการสาธารณสุข สังคม เศรษฐกิจ และชีวิตความเป็นอยู่ของประชาชนในชุมชน ความเข้าใจถึงลักษณะทางคลินิกของโรคหลอดเลือดสมองมีความสำคัญ ช่วยให้การวินิจฉัยโรคมีความแม่นยำมากขึ้น การดูแลผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองควรต้องดูแลแบบองค์รวม (holistic stroke approach) และครบถ้วนทุกด้านทั้ง การป้องกันก่อนเกิดโรคหลอดเลือดสมองออกัน (primary prevention of ischemic stroke) การดูแลรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองออกัน ระยะเฉียบพลัน (acute stroke management) การป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรคหลอดเลือดสมองออกัน (secondary prevention of ischemic stroke) และการฟื้นฟูสภาพผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองออกัน (stroke rehabilitation)

หมายเหตุ

บทนี้ปรับปรุงจาก Stroke Syndrome. พรพจน์ ประภาอนันต์ชัย และ สมบัติ มุ่งทวีพงษา. ใน Ambulatory Medicine. ณีฎฐินี จรัสเจริญวิทยา บรรณาธิการ 2556, พรพจน์ ประภาอนันต์ชัย และ สมบัติ มุ่งทวีพงษา. กลุ่มอาการโรคหลอดเลือดสมอง (Stroke syndrome). Thai Journal of Neurology. 2014;30(4):24-34. และการป้องกันปฐมภูมิและทุติยภูมิโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน. สมบัติ มุ่งทวีพงษา. ใน การป้องกันโรคทางอายุรศาสตร์. ณรงค์กร ช้ายโพธิ์กลาง บรรณาธิการ 2562.

เอกสารอ้างอิง

1. Pongvarin N. Burden of stroke in Thailand. *International Journal of Stroke* 2007;2:127-8
2. Batchelor T, Cudkowicz ME, eds. *Principles of Neuroepidemiology*. Boston: Butterworth-Heinemann; 2001.
3. Khor GL. Cardiovascular epidemiology in the Asia-Pacific region. *Asia Pac J Clin Nutr* 2001;10:76-80.
4. Nelson LM, Tanner CM, Eeden SKVD, McGuire V, eds. *Neuroepidemiology: From Principles to Practice*. New York, New York: Oxford University Press; 2004.
5. Albers GW, Amarenco P, Easton JD, Sacco RL, Teal P. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:483S-512S.
6. Muengtaweepongsa S, Seamhan B. Predicting mortality rate with ICH score in Thai intracerebral hemorrhage patients. *Neurology Asia* 2013;18:131-5.
7. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, et al. Heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*;121:e46-e215.
8. Stroke epidemiological data of nine Asian countries. Asian Acute Stroke Advisory Panel (AASAP). *J Med Assoc Thai* 2000;83:1-7.
9. Hanchaiphiboolkul S, Pongvarin N, Nidhinandana S, et al. Prevalence of stroke and stroke risk factors in Thailand: Thai Epidemiologic Stroke (TES) Study. *J Med Assoc Thai* 2011;94:427-36.
10. Palangrit S, Muengtaweepongsa S. Risk Factors of Stroke in Pathumthani Province, Thailand. *J Med Assoc Thai* 2015;98:649-55.
11. Polprasert W, Porapakkhom Y. การคาดประมาณสาเหตุการตายในประเทศไทย พ.ศ. 2548. *วารสารประชากร* 2010;1:15.
12. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Heart Disease and Stroke Statistics--2011 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2010:CIR.0b013e3182009701.
13. Miller LP, ed. *Stroke Therapy: Basic, Preclinical, and Clinical Directions*. New York, NY: John Wiley & Sons Ltd.; 1999.
14. Back T, Zhao W, Ginsberg MD. Three-dimensional image analysis of brain glucose metabolism-blood flow uncoupling and its electrophysiological correlates in the acute ischemic penumbra following middle cerebral artery occlusion. *J Cereb Blood Flow Metab* 1995;15:566-77.
15. Brott T, Bogousslavsky J. Treatment of acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2000;343:710-22.

16. Kaufmann AM, Firlik AD, Fukui MB, Wechsler LR, Jungries CA, Yonas H. Ischemic core and penumbra in human stroke. *Stroke* 1999;30:93-9.
17. Touzani O, Roussel S, MacKenzie ET. The ischaemic penumbra. *Curr Opin Neurol* 2001;14:83-8.
18. Konmun S, Sriratanaporn S, Kitti-udom S, Muengtaweepongsa S. Targeted Temperature Management in Critical care Neurology. *Journal of Thai Stroke Society* 2017;16:27-49.
19. Geyer J, Gomez C. *Stroke : a practical approach*: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams and Wilkins; 2009.
20. Yang JH, Choi HY, Nam HS, Kim SH, Han SW, Heo JH. Mechanism of infarction involving ipsilateral carotid and posterior cerebral artery territories. *Cerebrovasc Dis* 2007;24:445-51.
21. Sage JI, Van Uitert RL. Man-in-the-barrel syndrome. *Neurology* 1986;36:1102-.
22. Cifu DX. *Braddom's physical medicine and rehabilitation*: Elsevier Health Sciences; 2015.
23. Wiesmann M, Yousry I, Seelos KC, Yousry TA. Identification and anatomic description of the anterior choroidal artery by use of 3D-TOF source and 3D-CISS MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22:305-10.
24. Ois A, Cuadrado-Godia E, Solano A, Perich-Alsina X, Roquer J. Acute ischemic stroke in anterior choroidal artery territory. *Journal of the Neurological Sciences* 2009;281:80-4.
25. Palomeras E, Fossas P, Cano AT, Sanz P, Floriach M. Anterior choroidal artery infarction: a clinical, etiologic and prognostic study. *Acta Neurologica Scandinavica* 2008;118:42-7.
26. Helgason C, Caplan LR, Goodwin J, Hedges T, III. Anterior Choroidal Artery-Territory Infarction: Report of Cases and Review. *Arch Neurol* 1986;43:681-6.
27. Muengtaweepongsa S, Cruz-Flores S. Cerebellar infarction and cerebellar hemorrhage. In: Gilman S, ed. San Diego: MedLink Corporation; 2009.
28. Kumral E, Kisabay A, Atac C, Calli C, Yuntan N. Spectrum of the posterior inferior cerebellar artery territory infarcts. Clinical-diffusion-weighted imaging correlates. *Cerebrovasc Dis* 2005;20:370-80.
29. Kase CS, Norrving B, Levine SR, et al. Cerebellar infarction. Clinical and anatomic observations in 66 cases. *Stroke* 1993;24:76-83.
30. Kang DW, Lee SH, Bae HJ, Han MH, Yoon BW, Roh JK. Acute bilateral cerebellar infarcts in the territory of posterior inferior cerebellar artery. *Neurology* 2000;55:582-4.
31. Exner C, Weniger G, Irle E. Cerebellar lesions in the PICA but not SCA territory impair cognition. *Neurology* 2004;63:2132-5.
32. Kumral E, Kisabay A, Atac C. Lesion patterns and etiology of ischemia in the anterior inferior cerebellar artery territory involvement: a clinical-diffusion weighted-MRI study. *Eur J Neurol* 2006;13:395-401.

33. Lee H, Cho YW. Auditory disturbance as a prodrome of anterior inferior cerebellar artery infarction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:1644-8.
34. Amarenco P, Roullet E, Goujon C, Cheron F, Hauw JJ, Bousser MG. Infarction in the anterior rostral cerebellum (the territory of the lateral branch of the superior cerebellar artery). *Neurology* 1991;41:253-8.
35. Amarenco P. The spectrum of cerebellar infarctions. *Neurology* 1991;41:973-9.
36. Cruz-Flores S, Muengtaweepongsa S. Basilar Artery Thrombosis. *eMedicine, Medscape*; 2011.
37. Voetsch B, DeWitt LD, Pessin MS, Caplan LR. Basilar artery occlusive disease in the New England Medical Center Posterior Circulation Registry. *Arch Neurol* 2004;61:496-504.
38. Pendlebury ST, Rothwell PM. Chapter 6 Large-Vessel Atherosclerosis. In: Scott E. Kasner MD, Philip B. Gorelick MDMPHFAACP, eds. *Blue Books of Practical Neurology*: Butterworth-Heinemann; 2004:99-122.
39. Schmahmann JD. Vascular syndromes of the thalamus. *Stroke* 2003;34:2264-78.
40. Donnan GA, O'Malley HM, Quang L, Hurley S, Bladin PF. The capsular warning syndrome: pathogenesis and clinical features. *Neurology* 1993;43:957-62.
41. Farrar J, Donnan GA. Capsular warning syndrome preceding pontine infarction. *Stroke* 1993;24:762.
42. Muengtaweepongsa S, Singh N, Cruz-Flores S. Pontine warning syndrome: case series and review of literature. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2010;19:353-6.
43. Toyoda K, Saku Y, Ibayashi S, Sadoshima S, Ogasawara T, Fujishima M. Pontine infarction extending to the basal surface. *Stroke* 1994;25:2171-8.
44. Fisher CM, Caplan LR. Basilar artery branch occlusion: a cause of pontine infarction. *Neurology* 1971;21:900-5.
45. Caplan LR. Intracranial branch atheromatous disease: a neglected, understudied, and underused concept. *Neurology* 1989;39:1246-50.
46. Fisher C. Lacunar strokes and infarcts: a review. *Neurology* 1982;32:871-6.
47. Futrell N. Lacunar infarction: embolism is the key. *Stroke* 2004;35:1778-9.
48. Wardlaw JM. What causes lacunar stroke? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:617-9.
49. Adams HP, Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, 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;24:35-41.
50. Chen PH, Gao S, Wang YJ, Xu AD, Li YS, Wang D. Classifying Ischemic Stroke, from TOAST to CISS. *CNS Neurosci Ther* 2012;18:452-6.

51. Hart RG, Diener H-C, Coutts SB, et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *The Lancet Neurology* 2014;13:429-38.
52. Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, et al. Guidelines for the Primary Prevention of Stroke. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2010;STR.0b013e3181fcb238.
53. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014;311:507-20.
54. Aekplakorn W, Abbott-Klafter J, Khonputsa P, et al. Prevalence and management of prehypertension and hypertension by geographic regions of Thailand: the Third National Health Examination Survey, 2004. *J Hypertens* 2008;26:191-8.
55. Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, et al. Guidelines for the Primary Prevention of Stroke: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart. *Stroke* 2014;45:3754-832.
56. Kissela BM, Khoury J, Kleindorfer D, et al. Epidemiology of ischemic stroke in patients with diabetes: the greater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study. *Diabetes Care* 2005;28:355-9.
57. Boden-Albala B, Cammack S, Chong J, et al. Diabetes, fasting glucose levels, and risk of ischemic stroke and vascular events: findings from the Northern Manhattan Study (NOMAS). *Diabetes Care* 2008;31:1132-7.
58. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580-91.
59. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Circulation* 2009;119:351-7.
60. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
61. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
62. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195-207.
63. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55000 vascular deaths. *The Lancet* 2007;370:1829-39.

64. Iso H, Jacobs DR, Jr., Wentworth D, Neaton JD, Cohen JD. Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for the multiple risk factor intervention trial. *N Engl J Med* 1989;320:904-10.
65. Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13,000 strokes in 450,000 people in 45 prospective cohorts. Prospective studies collaboration. *Lancet* 1995;346:1647-53.
66. Bots ML, Elwood PC, Nikitin Y, et al. Total and HDL cholesterol and risk of stroke. EUROSTROKE: a collaborative study among research centres in Europe. *J Epidemiol Community Health* 2002;56 Suppl 1:i19-24.
67. Wilson PW, Hoeg JM, D'Agostino RB, et al. Cumulative effects of high cholesterol levels, high blood pressure, and cigarette smoking on carotid stenosis. *N Engl J Med* 1997;337:516-22.
68. Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet Neurol* 2009;8:453-63.
69. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2018.
70. Expert Panel on Detection Ea, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
71. Burns DM. Epidemiology of smoking-induced cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2003;46:11-29.
72. Ischaemic stroke and combined oral contraceptives: results of an international, multicentre, case-control study. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Lancet* 1996;348:498-505.
73. Kannel WB, Benjamin EJ. Status of the epidemiology of atrial fibrillation. *Med Clin North Am* 2008;92:17-40, ix.
74. Group SRiAFW. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology* 2007;69:546-54.
75. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boehler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001;285:2864-70.
76. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM. Refining Clinical Risk Stratification for Predicting Stroke and Thromboembolism in Atrial Fibrillation Using a Novel Risk Factor-Based Approach. *Chest* 2010;137:263-72.

77. Lip GY. Implications of the CHA(2)DS(2)-VASc and HAS-BLED Scores for thromboprophylaxis in atrial fibrillation. *Am J Med* 2011;124:111-4.
78. Albers GW, Amarenco P, Easton JD, Sacco RL, Teal P. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:630S-69S.
79. Messé SR, Silverman IE, Kizer JR, et al. Practice Parameter: Recurrent stroke with patent foramen ovale and atrial septal aneurysm. *Neurology* 2004;62:1042-50.
80. Halliday A, Mansfield A, Marro J, et al. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:1491-502.
81. Hobson RW, 2nd, Weiss DG, Fields WS, et al. Efficacy of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. The Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1993;328:221-7.
82. Marquardt L, Geraghty OC, Mehta Z, Rothwell PM. Low risk of ipsilateral stroke in patients with asymptomatic carotid stenosis on best medical treatment: a prospective, population-based study. *Stroke* 2010;41:e11-7.
83. Abbott AL. Medical (nonsurgical) intervention alone is now best for prevention of stroke associated with asymptomatic severe carotid stenosis: results of a systematic review and analysis. *Stroke* 2009;40:e573-83.
84. Screening for carotid artery stenosis: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2007;147:854-9.
85. Suk SH, Sacco RL, Boden-Albala B, et al. Abdominal obesity and risk of ischemic stroke: the Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke* 2003;34:1586-92.
86. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the women's health initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-33.
87. Hersh AL, Stefanick ML, Stafford RS. National use of postmenopausal hormone therapy: annual trends and response to recent evidence. *JAMA* 2004;291:47-53.
88. Evenson KR, Rosamond WD, Cai J, et al. Physical activity and ischemic stroke risk. The atherosclerosis risk in communities study. *Stroke* 1999;30:1333-9.
89. Sattelmair JR, Kurth T, Buring JE, Lee IM. Physical activity and risk of stroke in women. *Stroke* 2010;41:1243-50.
90. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1997;336:1117-24.

91. Appel LJ, Sacks FM, Carey VJ, et al. Effects of protein, monounsaturated fat, and carbohydrate intake on blood pressure and serum lipids: results of the OmniHeart randomized trial. *JAMA* 2005;294:2455-64.
92. Alberti KGMM, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO Consultation. *Diabetic Medicine* 1998;15:539-53.
93. Ford ES. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. *Diabetes Care* 2005;28:1769-78.
94. Limpawattana P, Sawanyawisuth K, Busaracome P, et al. The best criteria to diagnose metabolic syndrome in hypertensive Thai patients. *J Med Assoc Thai* 2008;91:485-90.
95. Boden-Albala B, Sacco RL, Lee HS, et al. Metabolic syndrome and ischemic stroke risk: Northern Manhattan Study. *Stroke* 2008;39:30-5.
96. Samson SL, Garber AJ. Metabolic Syndrome. *Endocrinology and Metabolism Clinics* 2014;43:1-23.
97. Sherling DH, Perumareddi P, Hennekens CH. Metabolic Syndrome. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2017;22:365-7.
98. Reynolds K, Lewis B, Nolen JD, Kinney GL, Sathya B, He J. Alcohol consumption and risk of stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2003;289:579-88.
99. Brust J. *Neurological aspects of substance abuse*: Elsevier; 2004.
100. Chan WS, Ray J, Wai EK, et al. Risk of stroke in women exposed to low-dose oral contraceptives: a critical evaluation of the evidence. *Arch Intern Med* 2004;164:741-7.
101. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med* 2005;353:2034-41.
102. Kurth T, Slomke MA, Kase CS, et al. Migraine, headache, and the risk of stroke in women: a prospective study. *Neurology* 2005;64:1020-6.
103. Etmnan M, Takkouche B, Isorna FC, Samii A. Risk of ischaemic stroke in people with migraine: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2005;330:63.
104. MacClellan LR, Giles W, Cole J, et al. Probable migraine with visual aura and risk of ischemic stroke: the stroke prevention in young women study. *Stroke* 2007;38:2438-45.
105. Mattle HP, Savitz SI. *Advances in emerging therapies 2010*. *Stroke* 2011;42:298-300.
106. B vitamins in patients with recent transient ischaemic attack or stroke in the VITamins TO Prevent Stroke (VITATOPS) trial: a randomised, double-blind, parallel, placebo-controlled trial. *The Lancet Neurology* 2010;9:855-65.
107. Aminoff MJ. *Neurology & general medicine*: Elsevier Health Scie; 2007.

108. Ariyo AA, Thach C, Tracy R. Lp(a) lipoprotein, vascular disease, and mortality in the elderly. *N Engl J Med* 2003;349:2108-15.
109. Ohira T, Schreiner PJ, Morrisett JD, Chambless LE, Rosamond WD, Folsom AR. Lipoprotein(a) and incident ischemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Stroke* 2006;37:1407-12.
110. Ridker PM, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of lipoprotein(a) and the risk of future stroke. *JAMA* 1995;273:1269-73.
111. Nagaraj SK, Pai P, Bhat G, Hemalatha A. Lipoprotein (a) and other Lipid Profile in Patients with Thrombotic Stroke: Is it a Reliable Marker? *J Lab Physicians* 2011;3:28-32.
112. Anticardiolipin antibodies are an independent risk factor for first ischemic stroke. The Antiphospholipid Antibodies in Stroke Study (APASS) Group. *Neurology* 1993;43:2069-73.
113. Dhamija R, Donnan G. Time is brain--acute stroke management. *Aust Fam Physician* 2007;36:892-5.
114. Donnan GA, Davis SM, Chambers BR, et al. Streptokinase for acute ischemic stroke with relationship to time of administration: Australian Streptokinase (ASK) Trial Study Group. *JAMA* 1996;276:961-6.
115. Randomised controlled trial of streptokinase, aspirin, and combination of both in treatment of acute ischaemic stroke. Multicentre Acute Stroke Trial--Italy (MAST-I) Group. *Lancet* 1995;346:1509-14.
116. Hommel M, Boissel JP, Cornu C, et al. Termination of trial of streptokinase in severe acute ischaemic stroke. *The Lancet* 1995;345:57-.
117. Adams HP, Jr., del Zoppo G, Alberts MJ, et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke* 2007;38:1655-711.
118. Del Zoppo GJ, Saver JL, Jauch EC, Adams HP, Jr. Expansion of the time window for treatment of acute ischemic stroke with intravenous tissue plasminogen activator: a science advisory from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2009;40:2945-8.
119. 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.

120. Fatovich DM. Tissue plasminogen activator (tPA) in acute ischaemic stroke: time for collegiate communication and consensus. *Med J Aust* 2005;182:44-5; author reply 5.
121. Saver JL. Thrombolytic therapy in stroke. In: Lutsep HL, ed.: *Medscape*; 2011.
122. 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.
123. Saver JL, Gornbein J, Grotta J, et al. Number needed to treat to benefit and to harm for intravenous tissue plasminogen activator therapy in the 3- to 4.5-hour window: joint outcome table analysis of the ECASS 3 trial. *Stroke* 2009;40:2433-7.
124. Demaerschalk BM, Kleindorfer DO, Adeoye OM, et al. Scientific rationale for the inclusion and exclusion criteria for intravenous alteplase in acute ischemic stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2016;47:581-641.
125. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. 2018 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2018;49:e46-e110.
126. Powers William J, Rabinstein Alejandro A, Ackerson T, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2019;50:e344-e418.
127. Kasner SE, Gorelick PB. *Prevention and treatment of ischemic stroke*. Philadelphia: Butterworth-Heinemann; 2004.
128. Kothari RU, Pancioli A, Liu T, Brott T, Broderick J. Cincinnati prehospital stroke scale: reproducibility and validity. *Ann Emerg Med* 1999;33:373-8.
129. Hurwitz AS, Brice JH, Overby BA, Evenson KR. Directed use of the Cincinnati prehospital stroke scale by laypersons. *Prehosp Emerg Care* 2005;9:292-6.
130. Liferidge AT, Brice JH, Overby BA, Evenson KR. Ability of laypersons to use the Cincinnati prehospital stroke scale. *Prehosp Emerg Care* 2004;8:384-7.
131. Muengtawepongsa S, Dharmasaroja P, Maungboon P, Wattanaruangkowit P. Feasibility and safety of remote radiology interpretation with telephone consultation for acute stroke in Thailand. *Neurol India* 2010;58:740-2.
132. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. *Alberta Stroke Programme Early CT Score*. *Lancet* 2000;355:1670-4.

133. Muengtaweepongsa S, Dharmasaroja P, Kummark U. Outcomes of intravenous thrombolytic therapy for acute ischemic stroke with an integrated acute stroke referral network: initial experience of a community-based hospital in a developing country. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2012;21:42-6.
134. Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *New England Journal of Medicine* 2015;372:11-20.
135. Fransen PSS, Beumer D, Berkhemer OA, et al. MR CLEAN, a multicenter randomized clinical trial of endovascular treatment for acute ischemic stroke in the Netherlands: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2014;15.
136. Campbell BCV, Mitchell PJ, Kleinig TJ, et al. Endovascular Therapy for Ischemic Stroke with Perfusion-Imaging Selection. *New England Journal of Medicine* 2015;372:1009-18.
137. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *New England Journal of Medicine* 2015;372:2285-95.
138. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *New England Journal of Medicine* 2015;372:1019-30.
139. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *New England Journal of Medicine* 2015;372:2296-306.
140. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, et al. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. *New England Journal of Medicine* 2018;378:11-21.
141. Albers GW, Marks MP, Kemp S, et al. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. *New England Journal of Medicine* 2018;378:708-18.
142. Committee ESOEE, Committee EW. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008;25:457-507.
143. Langhorne P, Dennis M. Stroke units: an evidence based approach. London: BMJ Books; 1998.
144. Cabral NL, Moro C, Silva GR, Scola RH, Werneck LC. Study comparing the stroke unit outcome and conventional ward treatment: a randomized study in Joinville, Brazil. *Arq Neuropsiquiatr* 2003;61:188-93.
145. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD000197.
146. Evans A, Harraf F, Donaldson N, Kalra L. Randomized controlled study of stroke unit care versus stroke team care in different stroke subtypes. *Stroke* 2002;33:449-55.
147. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013.

148. 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;349:1641-9.
149. Eckberg DL. Sympathovagal balance: a critical appraisal. *Circulation* 1997;96:3224-32.
150. Sandercock PA, Counsell C, Gubitz GJ, Tseng MC. Antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2008:CD000029.
151. Qureshi AI, Suarez JI, Yahia AM, et al. Timing of neurologic deterioration in massive middle cerebral artery infarction: a multicenter review. *Crit Care Med* 2003;31:272-7.
152. Berrouschot J, Barthel H, von Kummer R, Knapp WH, Hesse S, Schneider D. 99m technetium-ethyl-cysteinate-dimer single-photon emission CT can predict fatal ischemic brain edema. *Stroke* 1998;29:2556-62.
153. Ropper AH, Shafran B. Brain edema after stroke. Clinical syndrome and intracranial pressure. *Arch Neurol* 1984;41:26-9.
154. Frank JI. Large hemispheric infarction, deterioration, and intracranial pressure. *Neurology* 1995;45:1286-90.
155. Vahedi K, Hofmeijer J, Juettler E, et al. Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials. *The Lancet Neurology* 2007;6:215-22.
156. Neugebauer H, Heuschmann PU, Juttler E. DEcompressive Surgery for the Treatment of malignant INfarction of the middle cerebral artery - Registry (DESTINY-R): design and protocols. *BMC Neurol* 2012;12:115.
157. Sundseth J, Sundseth A, Thommessen B, et al. Long-term outcome and quality of life after craniectomy in speech-dominant swollen middle cerebral artery infarction. *Neurocritical Care* 2014;22:6-14.
158. van Middelaar T, Nederkoorn PJ, van der Worp HB, Stam J, Richard E. Quality of life after surgical decompression for space-occupying middle cerebral artery infarction: systematic review. *International Journal of Stroke* 2015;10:170-6.
159. van Middelaar T, Richard E, van der Worp HB, et al. Quality of life after surgical decompression for a space-occupying middle cerebral artery infarct: a cohort study. *BMC Neurology* 2015;15:1-5.
160. Wijdicks EFM, Sheth KN, Carter BS, et al. Recommendations for the Management of cerebral and cerebellar infarction with swelling: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014;45:1222-38.

161. Lu X, Huang B, Zheng J, et al. Decompressive craniectomy for the treatment of malignant infarction of the middle cerebral artery. *Scientific Reports* 2014;4:7070.
162. Chen HJ, Lee TC, Wei CP. Treatment of cerebellar infarction by decompressive suboccipital craniectomy. *Stroke* 1992;23:957-61.
163. Tulyapronchote R, Malkoff M, Selhorst J, Gomez C. Treatment of cerebellar infarction by decompression suboccipital craniectomy. *Stroke* 1993;24:478-.
164. Pfefferkorn T, Eppinger U, Linn J, et al. Long-term outcome after suboccipital decompressive craniectomy for malignant cerebellar infarction. *Stroke* 2009;40:3045-50.
165. Jüttler E, Schweickert S, Ringleb PA, Huttner HB, Köhrmann M, Aschoff A. Long-term outcome after surgical treatment for space-occupying cerebellar infarction: experience in 56 patients. *Stroke* 2009;40:3060-6.
166. Motto C, Ciccone A, Aritzu E, et al. Hemorrhage after an acute ischemic stroke. *Stroke* 1999;30:761-4.
167. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 2004;363:768-74.
168. Kase CS, Furlan AJ, Wechsler LR, et al. Cerebral hemorrhage after intra-arterial thrombolysis for ischemic stroke: the PROACT II trial. *Neurology* 2001;57:1603-10.
169. Molina CA, Alvarez-Sabín J, Montaner J, et al. Thrombolysis-related hemorrhagic infarction: a marker of early reperfusion, reduced infarct size, and improved outcome in patients with proximal middle cerebral artery occlusion. *Stroke* 2002;33:1551-6.
170. Lou M, Safdar A, Mehdiratta M, et al. The HAT Score: a simple grading scale for predicting hemorrhage after thrombolysis. *Neurology* 2008;71:1417-23.
171. Cucchiara B, Tanne D, Levine SR, Demchuk AM, Kasner S. A risk score to predict intracranial hemorrhage after recombinant tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2008;17:331-3.
172. Mazya 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.
173. Strbian D, Engelter S, Michel P, et al. Symptomatic intracranial hemorrhage after stroke thrombolysis: the SEDAN score. *Ann Neurol* 2012;71:634-41.
174. Menon BK, Saver JL, Prabhakaran S, et al. Risk score for intracranial hemorrhage in patients with acute ischemic stroke treated with intravenous tissue-type plasminogen activator. *Stroke* 2012;43:2293-9.

175. Muengtaweepongsa S, Prapa-Anantachai P, Dharmasaroja PA, Rukkul P, Yodvisitsak P. External validation of the SEDAN score: The real world practice of a single center. *Annals of Indian Academy of Neurology* 2015;18:181-6.
176. Muengtaweepongsa S, Prapa-Anantachai P, Dharmasaroja P. Not only the Sugar, Early infarct sign, hyperDense middle cerebral artery, Age, Neurologic deficit score but also atrial fibrillation is predictive for symptomatic intracranial hemorrhage after intravenous recombinant tissue plasminogen activator. *Journal of Neurosciences in Rural Practice* 2017;8:49-54.
177. Whiteley WN, Slot KB, Fernandes P, Sandercock P, Wardlaw J. Risk factors for intracranial hemorrhage in acute ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a systematic review and meta-analysis of 55 studies. *Stroke* 2012;43:2904-9.
178. Seet RS, Zhang Y, Wijdicks EF, Rabinstein AA. Relationship between chronic atrial fibrillation and worse outcomes in stroke patients after intravenous thrombolysis. *Archives of Neurology* 2011;68:1454-8.
179. Lokeskrawee T, Muengtaweepongsa S, Patumanond J, et al. Prognostic parameters for symptomatic intracranial hemorrhage after intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke in an Asian population. *Current Neurovascular Research* 2017;14:169-76.
180. Lokeskrawee T, Muengtaweepongsa S, Patumanond J, et al. Prediction of symptomatic intracranial hemorrhage after intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke: the symptomatic intracranial hemorrhage score. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2017;26:2622-9.
181. Johnston SC, Gress DR, Browner WS, Sidney S. Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA. *JAMA* 2000;284:2901-6.
182. Rothwell PM, Warlow CP. Timing of TIAs preceding stroke: time window for prevention is very short. *Neurology* 2005;64:817-20.
183. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke* 2011;42:227-76.
184. Easton JD, Saver JL, Albers GW, et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. *Stroke* 2009;40:2276-93.

185. Rashid P, Leonardi-Bee J, Bath P. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events. *Stroke* 2003;34:2741-8.
186. Turnbull F. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003;362:1527-35.
187. Czernichow S, Zanchetti A, Turnbull F, et al. The effects of blood pressure reduction and of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events according to baseline blood pressure: meta-analysis of randomized trials. *J Hypertens* 2011;29:4-16.
188. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011;42:227-76.
189. Sandset EC, Bath PM, Boysen G, et al. The angiotensin-receptor blocker candesartan for treatment of acute stroke (SCAST): a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Lancet* 2011;377:741-50.
190. Nidhinandana S, Ratanakorn D, Charnnarong N, Muengtawepongsa S, Towanabut S. Blood pressure control among stroke patients in Thailand--the i-STROKE study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014;23:476-83.
191. Amarenco P, Goldstein LB, Szarek M, et al. Effects of intense low-density lipoprotein cholesterol reduction in patients with stroke or transient ischemic attack: the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. *Stroke* 2007;38:3198-204.
192. Mas J-L, Derumeaux G, Guillon B, et al. Patent foramen ovale closure or anticoagulation vs. Antiplatelets after stroke. *New England Journal of Medicine* 2017;377:1011-21.
193. Saver JL, Carroll JD, Thaler DE, et al. Long-term outcomes of patent foramen ovale closure or medical therapy after Stroke. *New England Journal of Medicine* 2017;377:1022-32.
194. Søndergaard L, Kasner SE, Rhodes JF, et al. Patent foramen ovale closure or antiplatelet therapy for cryptogenic stroke. *New England Journal of Medicine* 2017;377:1033-42.
195. Muengtawepongsa S, Tantibundhit C. Microembolic signal detection by transcranial doppler: old method with a new indication. *World J Methodol* 2018;8:40-3.
196. Suradi HS, Hijazi ZM. Patent foramen ovale: stroke and device closure. *Cardiology clinics* 2016;34:231-40.
197. Johnson ES, Lanes SF, Wentworth CE, 3rd, Satterfield MH, Abebe BL, Dicker LW. A metaregression analysis of the dose-response effect of aspirin on stroke. *Arch Intern Med* 1999;159:1248-53.

198. Hass WK, Easton JD, Adams HP, Jr., et al. A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high-risk patients. Ticlopidine Aspirin Stroke Study Group. *N Engl J Med* 1989;321:501-7.
199. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996;348:1329-39.
200. 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;143:1-13.
201. Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, et al. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med* 2008;359:1238-51.
202. Shinohara Y, Katayama Y, Uchiyama S, et al. Cilostazol for prevention of secondary stroke (CSPS 2): an aspirin-controlled, double-blind, randomised non-inferiority trial. *The Lancet Neurology* 2010;9:959-68.
203. Kamal AK, Naqvi I, Husain MR, Khealani BA. Cilostazol versus aspirin for secondary prevention of vascular events after stroke of arterial origin. *Cochrane Database Syst Rev* 2011:Cd008076.
204. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014.
205. Culebras A, Rotta-Escalante R, Vila J, et al. Triflusal vs aspirin for prevention of cerebral infarction. *Neurology* 2004;62:1073-80.
206. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, 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;364:331-7.
207. Markus HS, Droste DW, Kaps 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;111:2233-40.
208. Kwon SU, Cho Y-J, Koo J-S, et al. Cilostazol prevents the progression of the symptomatic intracranial arterial stenosis. *Stroke* 2005;36:782-6.
209. Uchiyama S, Sakai N, Toi S, et al. Final results of Cilostazol-Aspirin Therapy Against Recurrent Stroke with Intracranial Artery Stenosis (CATHARSIS). *Cerebrovasc Dis Extra* 2015;5:1-13.

210. Ansell J, Hirsh J, Poller L, Bussey H, Jacobson A, Hylek E. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:204S-33S.
211. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
212. Pollack CV, Reilly PA, Eikelboom J, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *New England Journal of Medicine* 2015;373:511-20.
213. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine* 2011;365:883-91.
214. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al. Apixaban versus Warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine* 2011;365:981-92.
215. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus Warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine* 2013;369:2093-104.
216. Kim YH, Shim J, Tsai CT, et al. XANAP: A real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation in Asia. *J Arrhythm* 2018;34:418-27.
217. Briere JB, Bowrin K, Coleman C, et al. Real-world clinical evidence on rivaroxaban, dabigatran, and apixaban compared with vitamin K antagonists in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a systematic literature review. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2019;19:27-36.
218. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace* 2016;18:1609-78.
219. Steffel J, Roldan-Schilling V, Rowell N, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *European Heart Journal* 2018;39:1330-93.
220. Lip GYH, Banerjee A, Boriani G, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2018;154:1121-201.
221. Dobkin BH. Neurologic rehabilitation. Philadelphia: F.A. Davis; 1996.
222. Hendricks HT, van Limbeek J, Geurts AC, Zwarts MJ. Motor recovery after stroke: a systematic review of the literature. *Arch Phys Med Rehabil* 2002;83:1629-37.
223. Kwakkel G, Kollen BJ, van der Grond J, Prevo AJ. Probability of regaining dexterity in the flaccid upper limb: impact of severity of paresis and time since onset in acute stroke. *Stroke* 2003;34:2181-6.
224. Duncan PW, Zorowitz R, Bates B, et al. Management of adult stroke rehabilitation care. *Stroke* 2005;36:e100-e43.

225. Dobkin BH. Strategies for stroke rehabilitation. *Lancet Neurol* 2004;3:528-36.
226. Dromerick AW. Chapter 19 Rehabilitation after stroke. In: Scott E, Kasner MD, Philip B, Gorelick MDMPHFACP, eds. *Blue Books of Practical Neurology*: Butterworth-Heinemann; 2004:377-91.
227. Heller A, Wade DT, Wood VA, Sunderland A, Hewer RL, Ward E. Arm function after stroke: measurement and recovery over the first three months. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987;50:714-9.
228. Wandel A, Jørgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS. Prediction of walking function in stroke patients with initial lower extremity paralysis: the copenhagen stroke study. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 2000;81:736-8.
229. Kidd D, Lawson J, Nesbitt R, MacMahon J. The natural history and clinical consequences of aspiration in acute stroke. *QJM* 1995;88:409-13.
230. Martino R, Foley N, Bhogal S, Diamant N, Speechley M, Teasell R. Dysphagia after stroke. *Stroke* 2005;36:2756-63.
231. Brown DL, Smith TL, Johnston KC. Chapter 17 Medical complications of stroke. In: Kasner SE, Gorelick PB, eds. *Blue Books of Practical Neurology*: Butterworth-Heinemann; 2004:349-62.
232. McCullough GH, Wertz RT, Rosenbek JC. Sensitivity and specificity of clinical/bedside examination signs for detecting aspiration in adults subsequent to stroke. *J Commun Disord* 2001;34:55-72.
233. Trapl M, Enderle P, Nowotny M, et al. Dysphagia bedside screening for acute-stroke patients. *Stroke* 2007;38:2948-52.
234. Diserens K, Michel P, Bogousslavsky J. Early mobilisation after stroke: review of the literature. *Cerebrovasc Dis* 2006;22:183-90.
235. Chollet F, Tardy J, Albucher J-F, et al. Fluoxetine for motor recovery after acute ischaemic stroke (FLAME): a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet Neurology* 2011;10:123-30.
236. Lo AC, Guarino PD, Richards LG, et al. Robot-assisted therapy for long-term upper-limb impairment after stroke. *New England Journal of Medicine* 2010;362:1772-83.

ภาวะเลือดออกในสมอง (Intracerebral Hemorrhage)

1. บทนำ

ภาวะเลือดออกในสมอง หรือ intracerebral hemorrhage ที่จะกล่าวในบทนี้ หมายถึง primary หรือ spontaneous intracerebral hemorrhage ที่มีสาเหตุมาจากหลอดเลือดในสมองแตกที่เกิดจากพยาธิสภาพของหลอดเลือดสมองเอง โดยไม่ได้เกิดจากการบาดเจ็บ (nontraumatic) ซึ่งพบบ่อยในกลุ่มผู้สูงอายุ ภาวะเลือดออกในสมองพบประมาณร้อยละ 10 ถึงร้อยละ 20 ของผู้ป่วยที่มาด้วยอาการทางคลินิกแบบหลอดเลือดสมองเฉียบพลัน⁽¹⁾

2. ระบาดวิทยา

Primary intracerebral hemorrhage พบประมาณ 10 ถึง 30 รายต่อ 100,000 ประชากรในประเทศสหรัฐอเมริกา^(2, 3) มีการศึกษาแบบ meta-analysis พบว่า อุบัติการณ์ของภาวะเลือดออกในสมองอยู่ที่ 24.2 ต่อ 100,000 ประชากรในชาวคอเคเซียน และ อยู่ที่ 51.8 ต่อ 100,000 ประชากรในชาวเอเชีย โดยอุบัติการณ์ไม่เคยลดลงตั้งแต่ปี 1980 จนถึงปี 2008⁽⁴⁾ ยังไม่มีการศึกษาถึงอุบัติการณ์ หรือความชุกของภาวะนี้ในประเทศไทย ประชากรกลุ่มเสี่ยงสูงที่มีโอกาสเกิดภาวะนี้ที่สำคัญได้แก่ ผู้สูงอายุ โดยทุก 10 ปีของอายุที่เพิ่มมากขึ้นความเสี่ยง (relative risk) จะเพิ่มขึ้น 1.97 เท่า, ผู้ชายพบมากกว่าผู้หญิง 3.73 เท่า, ผู้ที่มีโรคความดันโลหิตสูงจะเสี่ยงมากกว่ากลุ่มประชากรทั่วไป 3.68 เท่า และผู้ที่ดื่มสุราจัดจะเสี่ยงต่อการเกิดโรคนี้เพิ่มขึ้น 3.36 เท่า⁽⁵⁾ โดยผู้ที่มีภาวะคอเลสเตอรอลสูงจะมีความเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน⁽⁶⁾ แต่ไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออกในสมอง⁽⁷⁾ หรืออาจลดความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออกในสมองลง^(2, 8) นอกจากนี้ยังมีรายงานความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นในภาวะหมดประจำเดือน (menopause) และผู้บริโภคคาเฟอีน (caffeinated drinks) ในกลุ่มผู้ป่วยอายุน้อยด้วย⁽⁹⁾ ส่วนการสูบบุหรี่จัดที่มากกว่า 20 มวนต่อวันจะเพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออกในสมอง 2.06 เท่า ซึ่งก็เป็นอัตราเสี่ยงที่ใกล้เคียงกับความเสี่ยงต่อภาวะสมองขาดเลือดจากหลอดเลือดสมองอุดตัน (ischemic stroke)⁽¹⁰⁾

3. สาเหตุ

สาเหตุที่พบบ่อยที่สุดสองกรณี คือ การเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือดสมองขนาดเล็กที่มีผลมาจากความดันโลหิตสูงเรื้อรัง และ cerebral amyloid angiopathy (CAA)⁽¹¹⁾ ประมาณร้อยละ 80 ของภาวะเลือดออกในสมองมาจากสองสาเหตุนี้⁽¹²⁾ โดยตำแหน่งของก้อนเลือดที่เกิดในกรณีแรกจะอยู่บริเวณทางแยกของหลอดเลือดขนาดเล็ก ที่เป็นสาขาของ basilar artery, หรือ anterior, middle และ posterior cerebral artery ซึ่งจะสัมพันธ์กับตำแหน่งที่พบบ่อยในสมองได้แก่ putamen, thalamus, cortex, pons และ cerebellum ส่วนกรณีหลัง หลอดเลือดที่พบการสะสมของ amyloid- β peptides คือ หลอดเลือดขนาดกลางถึงขนาดเล็กที่ไปเลี้ยง cortex, leptomeninges และ cerebellum ตำแหน่งก้อนเลือดจึงมักจะอยู่บริเวณ cerebral หรือ cerebellar cortex⁽³⁾

4. พยาธิวิทยา

กรณีความดันโลหิตสูงเรื้อรัง หลอดเลือดขนาดเล็กในสมองที่ 50-700 ไมครอนจะพบเกล็ดเลือด (platelets) และการสะสมของไฟบริน (fibrin aggregation) ผนังหลอดเลือดจะมีการปริแยกของชั้น elastic lamina พยาธิสภาพแบบ fibrinoid necrosis ทำให้เกิดผนังหลอดเลือดบุตพองขนาดเล็ก (microaneurysm) พบบ่อยที่ทางแยก (bifurcation) ของหลอดเลือด มีชื่อเรียกอีกชื่อหนึ่งว่า Charcot-Bouchard aneurysm⁽¹³⁾ ส่วนกรณี cerebral amyloid angiopathy จะพบการสะสมของ amyloid- β peptides และ degenerative changes ซึ่งประกอบด้วย microaneurysmal formation, concentric splitting, chronic inflammatory infiltrates และ fibrinoid necrosis ในหลอดเลือดระดับ capillaries, arterioles และ หลอดเลือดแดงขนาดกลางถึงเล็ก ที่มาเลี้ยงบริเวณ cerebral cortex, leptomeninges และ cerebellum⁽³⁾

เนื้อสมองรอบๆ ก้อนเลือด (perihematoma hypodensity rim, PHR)⁽¹⁴⁾ มีพยาธิสภาพต่างๆ ที่สำคัญคือ edema, apoptosis และ necrosis นำไปสู่การเข้ามาของ inflammatory cells ทั้งหลาย ก้อนเลือดทำให้เกิดภัยอันตรายต่อเนื้อสมองโดยรอบ เริ่มจาก mechanical disruption ของ neuron และ glial cells ตามด้วย mechanical deformation ก่อให้เกิด oligemia, neurotransmitter release, mitochondrial dysfunction⁽¹⁵⁾ และ membrane depolarization^(3, 14) กลไกเหล่านี้เริ่มก่อกำเนิดตั้งแต่ 3 ชั่วโมงหลังเริ่มมีก้อนเลือด และดำเนินไปจนถึง 10-20 วันจึงจะสิ้นสุด⁽¹⁴⁾ ความรุนแรงของภัยอันตรายนี้มีตั้งแต่ทำให้เนื้อสมองทำงานไม่ได้ชั่วคราวจนถึงทำให้เนื้อสมองตาย⁽³⁾ ปริมาตรของ PHR มีผลต่อการพยากรณ์โรคโดยปริมาตรของ PHR ที่สูงจะมีการพยากรณ์โรคที่แย่กว่า^(3, 14, 16)

การขยายตัวของก้อนเลือด (hematoma growth) พบได้ตั้งแต่ร้อยละ 14 ถึงร้อยละ 36^(17, 18) มักเกิดขึ้นภายใน 24 ชั่วโมงแรกหลังเกิดก้อนเลือด ซึ่งโดยส่วนใหญ่จะเกิดขึ้นภายใน 6 ชั่วโมงแรก พบน้อยมากที่จะมีการขยายตัวของก้อนเลือดในช่วง 2 ถึง 14 วัน ผู้ป่วยที่มีการขยายตัวของก้อนเลือดจะมีการพยากรณ์โรคที่แย่กว่าผู้ป่วยที่ไม่มีการขยายตัวของก้อนเลือด เชื่อกันว่าการขยายตัวนี้เกิดจาก platelet agglutination และการสะสมตัวของ fibrin บริเวณชายขอบของก้อนเลือด ที่สันนิษฐานว่าเป็นผลจากการกดเบียดของก้อนเลือดต่อ capillaries และ arterioles ทำให้มีหลอดเลือดเสียหายและแตกในที่สุด⁽¹⁴⁾

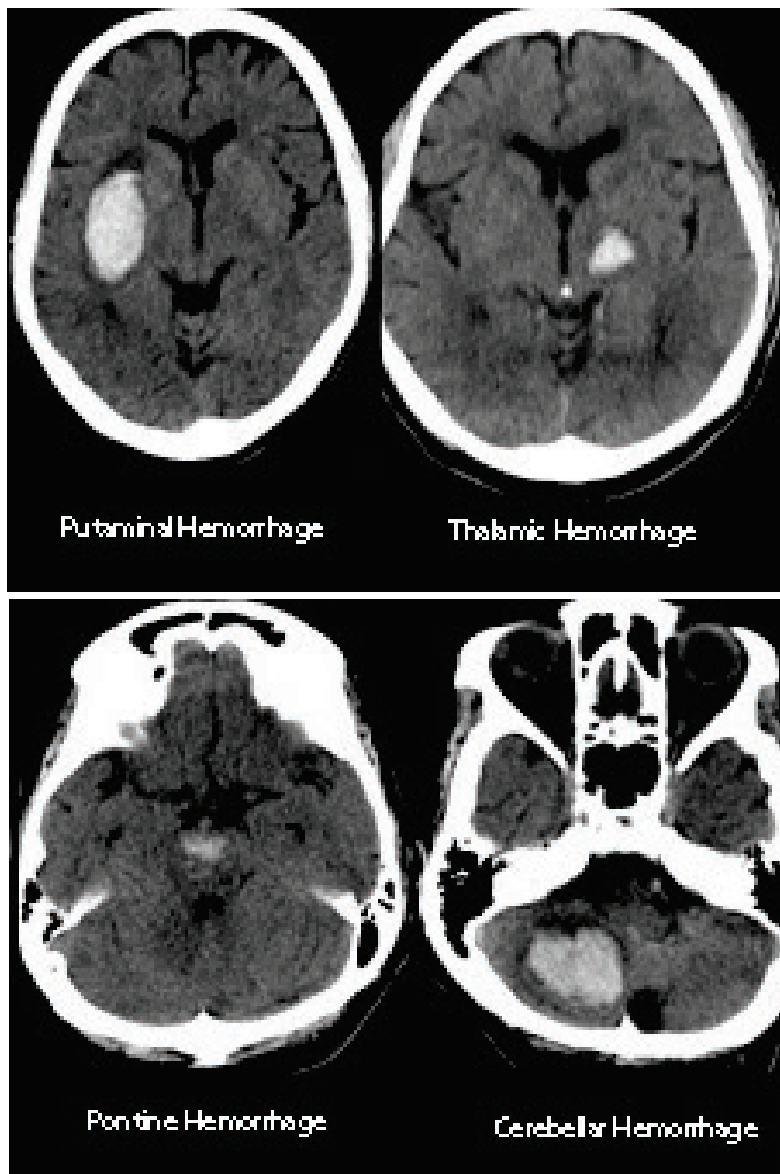
5. อาการและอาการแสดง

อาการและอาการแสดงจะขึ้นกับตำแหน่งที่เกิดก้อนเลือด ภาวะเลือดออกในสมองที่ supratentorium ผู้ป่วยมักจะมีซีกใดซีกหนึ่งอ่อนแรง หรือชา ส่วนใหญ่จะมีปัญหาเรื่องการพูดร่วมด้วย ส่วนที่ตำแหน่ง infratentorium มักจะมีอาการเวียนศีรษะ ทรงตัวไม่อยู่ โดยอาการและอาการแสดงเริ่มต้นของภาวะเลือดออกในสมองจะเหมือนกับกรณีหลอดเลือดสมองอุดตัน อาจ会有ความแตกต่างบ้าง เช่น อาการทางสมองที่เกิดจากภาวะเลือดออกในสมองมักจะเกิดอาการทันทีทันใด ขณะที่ผู้ป่วยกำลังทำกิจกรรมต่างๆ อยู่ และค่อยๆ มากขึ้นภายในเวลาไม่กี่นาที หรือบางครั้งไม่กี่ชั่วโมง⁽⁶⁾ อาการปวดศีรษะจะพบบ่อยกว่าในภาวะเลือดออกในสมองเมื่อเทียบกับภาวะสมองขาดเลือด แต่แน่นอนว่าจะพบน้อยกว่าภาวะเลือดออกใต้ชั้นเยื่อหุ้มสมอง (subarachnoid hemorrhage, SAH), อาการอาเจียน, ความดันโลหิตสูง และซีมีลงพบบ่อยกว่าในภาวะเลือดออกในสมองเมื่อเทียบกับภาวะสมองขาดเลือด⁽¹⁹⁾ อย่างไรก็ตามประเด็นสำคัญอยู่ที่ว่า อาการทางคลินิกไม่เพียงพอที่จะใช้ในการวินิจฉัยแยกโรคระหว่างภาวะเลือดออกในสมองและภาวะสมองขาดเลือดอย่างเด็ดขาดได้ ถึงแม้จะใช้ clinical score มาช่วยบอกแนวโน้มความเป็นไปได้ที่จะเป็นหลอดเลือดสมองอุดตัน หรือภาวะเลือดออกในสมอง^(20, 21) แต่ก็ยังอาจจะมีโอกาสที่จะวินิจฉัยผิด^(22, 23) เนื่องจากการรักษาทั้งสองกรณีดังกล่าวบางครั้งมีความเร่งด่วน และการให้การรักษาเบื้องต้นก็แตกต่างกัน จึงจำเป็นต้องใช้เอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองในการให้การวินิจฉัยที่ถูกต้อง

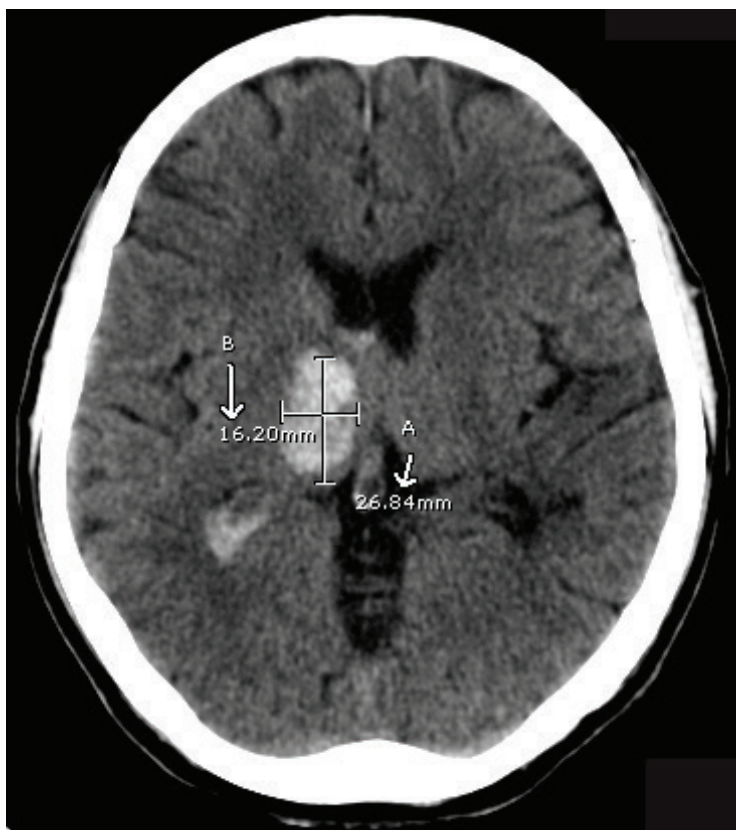
6. การวินิจฉัย

เอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองโดยไม่ต้องฉีดสารทึบรังสี (noncontrast CT) สามารถแยกกรณีเลือดออกในสมองกับกรณีสมองขาดเลือดออกจากกันได้เกือบทั้งหมด อีกทั้งยังบอกได้ถึงตำแหน่งการกระจายตัวโดยเฉพาะเมื่อเลือดกระจายสู่ช่องน้ำเลี้ยงสมอง (ventricular extension),

perihematoma hypodensity rim⁽²⁴⁾ ตำแหน่งของเลือดออกในสมองปฐมภูมิ ที่เกี่ยวเนื่องกับความดันโลหิตสูง (primary hypertensive ICH) ได้แก่ putamen, thalamus, pons และ cerebellum ดังแสดงในรูปที่ 2.1 ปริมาตรของก้อนเลือดคำนวณได้โดยใช้สูตร $A \times B \times C / 2$ จากเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ A คือ เส้นผ่าศูนย์กลางที่มากที่สุดของก้อนเลือดวัดตั้งฉากกับ B ส่วน C คือความหนาตามปริมาณ slices ของเอกซเรย์คอมพิวเตอร์เป็นเซนติเมตร⁽²⁵⁾ ดังแสดงในรูปที่ 2.2



รูปที่ 2.1 เอกซเรย์คอมพิวเตอร์แสดงตำแหน่งของ Intracerebral hemorrhage ที่พบบ่อย



รูปที่ 2.2 แสดงการวัดปริมาตรของก้อนเลือดด้วยสูตร $A \times B \times C / 2$ จากเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ A คือ เส้นผ่าศูนย์กลางที่มากที่สุดของก้อนเลือดวัดตั้งฉากกับ B ส่วน C คือความหนาตามปริมาณ slides ของเอกซเรย์คอมพิวเตอร์เป็นเซนติเมตร

ในทางปฏิบัติ CT angiogram มักไม่ได้ทำในผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกในสมองทุกราย จะทำในเฉพาะรายที่ต้องการหาสาเหตุที่นอกเหนือจากที่พบบ่อยสองกรณีดังกล่าวข้างต้น ต่อมาได้มีการศึกษาลักษณะพิเศษบางอย่างที่พบใน CT angiogram ของผู้ป่วยเลือดออกในสมอง คือ การรั่วไหลของสารทึบรังสีออกนอกหลอดเลือดในบริเวณก้อนเลือด (extravasation of radiographic contrast) จะเห็นเป็น spot sign ใน CT angiogram สามารถนำมาใช้ทำนายการขยายตัวของก้อนเลือดใน 24 ชั่วโมงแรกได้⁽²⁶⁻³⁰⁾ โดยกรณีที่ต้องระวังในการแปลผล ซึ่งจะทำให้ลักษณะทางรังสีวิทยาเหมือน spot sign มีทั้งกลุ่มที่เป็น vascular ได้แก่ micro-AVMs, aneurysm และ moyamoya, และกลุ่ม nonvascular ได้แก่ tumor และ calcified choroid plexus โดยการเปรียบเทียบ CT angiogram กับ noncontrast CT ช่วยในการวินิจฉัยแยกโรคได้⁽³¹⁾

Magnetic resonance imaging (MRI) ด้วย gradient echo (GRE, T2*) สามารถตรวจพบก้อนเลือดได้เกือบทั้งหมด เช่นเดียวกับเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง โดยในระยะเฉียบพลันของ

ก้อนเลือดทั้ง MRI และ CT มีประสิทธิภาพใกล้เคียงกัน แต่กับก้อนเลือดที่เกิดขึ้นนานแล้ว MRI มีประสิทธิภาพมากกว่า CT⁽³²⁾

ส่วน conventional angiogram มักทำในกรณีที่สงสัยมีความผิดปกติของหลอดเลือด เช่น มี subarachnoid hemorrhage ร่วมด้วย, มีเลือดออกในช่องน้ำเลี้ยงสมองอย่างเดียว (isolated intraventricular hemorrhage) และในผู้ป่วยเลือดออกในสมองที่อายุน้อยกว่า 45 ปีที่ไม่มีความดันโลหิตสูงเรื้อรังมาก่อน⁽³²⁾ มีการศึกษาหนึ่งระบุว่า พบ angiogram ผิดปกติถึงร้อยละ 48 ในผู้ป่วยเลือดออกในสมองที่อายุน้อยกว่า 45 ปีที่ไม่มีความดันโลหิตสูงเรื้อรังมาก่อน และร้อยละ 61 ในผู้ป่วยเลือดออกในช่องน้ำเลี้ยงสมองอย่างเดียว⁽³³⁾

7. การรักษา

7.1 การรักษาในช่วงฉุกเฉิน (Emergency management)

การดูแลผู้ป่วยเลือดออกในสมองที่มีระดับการรู้สติต่ำ จำเป็นต้องได้รับการดูแลอย่างรีบด่วน โดยใช้หลักการเดียวกับผู้ป่วยวิกฤติทางสมองอื่นๆ ได้แก่ การรักษา airway, breathing and circulation (ABC) control เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความดันในกะโหลกศีรษะสูง หัตถการต่างๆ ต้องปฏิบัติอย่างระมัดระวัง เพื่อหลีกเลี่ยงไม่ให้เกิดความดันในกะโหลกศีรษะ เช่น การใส่ท่อช่วยหายใจ ต้องใช้ rapid sequence intubation technique และอาจจำเป็นต้องให้ยากดการรู้สติที่ออกฤทธิ์สั้นและยาคลายกล้ามเนื้อ (muscle relaxant) ก่อนการใส่ท่อช่วยหายใจ เนื่องจากการใส่ท่อช่วยหายใจที่ไม่ราบรื่น เช่น ผู้ป่วยไอมาก เบ่งตัว หรือดิ้น อาจทำให้ความดันในกะโหลกศีรษะเพิ่มขึ้นเป็นต้น⁽³²⁾

สารน้ำทางหลอดเลือดดำจะใช้ isotonic saline เป็นหลัก, หลีกเลี่ยง dextrose ยกเว้นถ้ามีระดับน้ำตาลในเลือดต่ำ⁽⁶⁾

7.2 การรักษาด้วยการผ่าตัดเอาก้อนเลือดออก (Surgical evacuation)

จุดมุ่งหมายของการผ่าตัดเอาก้อนเลือดออกคือการลดความดันในโพรงกะโหลกศีรษะ เพื่อไม่ให้เกิดผลกระทบทุติยภูมิ (secondary injury) ต่อเนื้อสมองส่วนที่ยังปกติ ซึ่งมีข้อถกเถียงกันว่าควรจะเริ่มการผ่าตัดตั้งแต่เมื่อเริ่มมีลักษณะความดันรอบก้อนเลือดสูงขึ้นในภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองเพียงเล็กน้อย หรือควรรอให้มีความดันในโพรงกะโหลกศีรษะเพิ่มขึ้นอย่างชัดเจนก่อนจึงผ่าตัด มีการศึกษาแบบ randomized control trial เกี่ยวกับกรณีนี้ 2 การศึกษา ซึ่งผลการศึกษาดูออกมาใกล้เคียงกัน คือ การรักษาด้วยการผ่าตัดเอาก้อนเลือดออกใน 24 ชั่วโมงแรกหลังเริ่มมีอาการของเลือดออกในสมองไม่มีความแตกต่างกับการให้การรักษาแบบไม่ผ่าตัด (best medical

treatment) เมื่อดูจากอัตราการรอดชีวิตที่ 6 เดือน⁽³⁴⁾ หรือ 1 ปี⁽³⁵⁾ ได้มีการรวบรวมและวิเคราะห์การศึกษาทั้งหมดเกี่ยวกับการรักษาด้วยการผ่าตัดเอาก้อนเลือดออกในภาวะเลือดออกในสมองใหญ่ (surgical evacuation for primary supratentorial intracerebral hemorrhage) ผลการสรุปว่า การรักษาด้วยการผ่าตัดอาจช่วยลดอัตราการเสียชีวิตและทุพพลภาพในผู้ป่วยกลุ่มนี้เมื่อเปรียบเทียบกับการรักษาด้วยการไม่ผ่าตัด แต่ยังคงต้องการการศึกษาแบบ randomized control trial เพื่อยืนยันผลการรักษาและเพื่อแสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยประเภทใดบ้างในกลุ่มนี้ที่จะได้ผลจากการรักษาอย่างชัดเจน⁽³⁶⁾

กรณี cerebellar hemorrhage ถึงแม้จะไม่มี randomized control trial ที่บ่งชี้ถึงประโยชน์ของการทำ surgical evacuation แต่ก็เป็นที่ยอมรับกันว่า ก้อนเลือดใน cerebellum ที่มีเส้นผ่าศูนย์กลางมากกว่า 3 เซนติเมตร และมีการกดเบียดของน้ำเลี้ยงสมองที่ 4 หรือกดเบียดก้านสมอง ที่เห็นได้ในภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ควรได้รับการรักษาด้วย surgical evacuation⁽⁶⁾

การรักษาด้วยการผ่าตัดแบบอื่นๆ เช่น decompressive craniectomy มีรายงานจากประสบการณ์เบื้องต้นของการรักษาด้วยวิธีนี้ในผู้ป่วยประมาณ 20 ราย ว่าอาจจะช่วยลดอัตราการเสียชีวิตได้⁽³⁷⁾ และมีการศึกษาในสัตว์ทดลองว่าลดอัตราการตายของสัตว์ทดลองที่มีภาวะเลือดออกในสมองใหญ่⁽³⁸⁾ อย่างไรก็ตามการรักษาด้วยวิธีนี้ยังต้องการหลักฐานจากการศึกษาที่น่าเชื่อถือ จึงจะยืนยันได้ว่าได้ประโยชน์ในการรักษาผู้ป่วยเลือดออกในสมอง⁽⁶⁾

การรักษาด้วยวิธีเจาะรูเป็นช่องขนาดเล็กเพื่อใส่สายยางดูดเอาก้อนเลือดออกจากสมอง เป็นวิธีที่ไม่ก่อความเสียหายต่อสมองมากนัก (minimal invasive) มีการประเมินแบบ meta-analysis รวบรวมการศึกษาทางคลินิกของการรักษาด้วยวิธี minimal invasive ซึ่งเกือบทั้งหมดเป็นการศึกษาที่ดำเนินการในประเทศจีน พบว่าการรักษาด้วยวิธี minimal invasive ได้ผลลัพธ์ดีกว่าการผ่าตัดแบบปกติ อย่างไรก็ตามจำเป็นต้องมีการศึกษาแบบ randomized control trial ขนาดใหญ่ จึงจะสามารถยืนยันถึงประโยชน์ของการรักษาด้วยวิธี minimal invasive⁽³⁹⁾

7.3 การควบคุมความดันโลหิต

ส่วนหนึ่งของผู้ป่วยเลือดออกในสมอง ก้อนเลือดมีการขยายขนาดขึ้น (hematoma growth) ภายใน 24 ชั่วโมงหลังเริ่มเกิดอาการดังกล่าวแล้วข้างต้น ซึ่งนำไปสู่ poor outcomes⁽⁴⁰⁾ มีการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่า hematoma growth มีความสัมพันธ์โดยตรงกับความดันโลหิตโดยเฉพาะความดันโลหิตตัวบน (systolic blood pressure)⁽⁴¹⁾ จึงมีความพยายามที่จะลดความดันโลหิตลงเพื่อลดโอกาสของ hematoma growth แต่ก็มีข้อโต้แย้งว่าอาจเกิดภาวะขาดเลือดบริเวณเนื้อสมองรอบๆ ก้อนเลือด ถ้าลดความดันโลหิตลงมากเกินไป⁽⁴²⁾ แต่ก็มีข้อโต้แย้งจากการศึกษาอื่นๆ ว่าไม่น่ามีภาวะขาดเลือด ณ ตำแหน่งดังกล่าว^(14, 15) ต่อมามีการศึกษาแบบ randomized controlled ถึงการลด

ความดันโลหิตอย่างเข้มข้นโดยควบคุมความดันโลหิต systolic ให้ต่ำกว่า 140 มิลลิเมตรปรอท เพื่อการรักษาภาวะเลือดออกในสมอง ผลปรากฏว่าการควบคุมความดันโลหิตสามารถลดการขยายตัวของก้อนเลือดในสมองได้ และส่งผลให้ผลลัพธ์ทางคลินิกมีแนวโน้มที่ดีขึ้น⁽⁴³⁾ คำแนะนำในแนวทางการรักษาภาวะเลือดออกในสมองของ American Heart Association (AHA) ปี 2007 ยังให้ความสำคัญระดับความดันโลหิตค่ากลาง (mean arterial blood pressure) ที่ 130 มิลลิเมตรปรอท แต่ระดับของคำแนะนำและน้ำหนักความน่าเชื่อถืออยู่ในระดับต่ำที่ class C level III⁽⁶⁾ แต่หลังจากการศึกษาถึงการลดความดันโลหิตอย่างเข้มข้นได้รับการเผยแพร่ คำแนะนำของ AHA ล่าสุดปี 2015 จึงปรับแก้โดยแนะนำให้ลดความดันโลหิต systolic ให้ต่ำกว่า 140 มิลลิเมตรปรอท ในผู้ป่วยที่ไม่มีข้อห้าม ด้วยระดับคำแนะนำที่ class IIa level of evidence B⁽⁴⁴⁾

7.4 การให้ยากระตุ้นการแข็งตัวของเลือด

การหยุดยั้งการขยายตัวของก้อนเลือดในช่วง 24 ชั่วโมงแรกเป็นเป้าหมายของการให้การรักษาด้วยการให้ยากระตุ้นการแข็งตัวของเลือด activated factor VII ทางหลอดเลือดดำ ภายใน 3 ชั่วโมงหลังเริ่มมีอาการ ถึงแม้จะมีการศึกษาที่แสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพของ factor VII ในการหยุดยั้งการขยายตัวของก้อนเลือด ในการศึกษาในช่วงที่ 2 (phase II trial)⁽⁴⁵⁾ แต่ก็ไม่สามารถแสดงให้เห็นถึงความแตกต่างทางด้านผลลัพธ์ทางคลินิกเมื่อถึงการศึกษาในช่วงที่ 3 (phase III trial)⁽⁴⁶⁾ ประเด็นหลักที่เป็นผลลบของยาตัวนี้ก็คือการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการแข็งตัวของเลือดในหลอดเลือดที่สำคัญ เช่น หลอดเลือดหัวใจ หลอดเลือดสมอง และ หลอดเลือดดำที่ขา โดยจะพบมากขึ้นในขนาดยาที่สูงขึ้น^(47, 48) ปัจจุบันการให้การรักษาโดยการให้ยากระตุ้นการแข็งตัวของเลือด activated factor VII ทางหลอดเลือดดำ ภายใน 3 ชั่วโมงหลังเริ่มมีอาการ จึงยังไม่ถือเป็นการรักษามาตรฐาน

7.5 การรักษาด้วยยาอื่นๆ

Corticosteroid ได้รับการศึกษาแล้วว่าไม่ได้ประโยชน์ในการรักษาภาวะเลือดออกในสมอง ตรงกันข้ามกลับก่อให้เกิดผลเสียต่อผู้ป่วย โดยเฉพาะอย่างยิ่งทำให้เกิดการติดเชื้อและระดับน้ำตาลในเลือดสูงในผู้ป่วยที่ได้รับ Corticosteroid⁽⁴⁹⁾

Glycerol ยากลุ่ม osmotic therapy ที่ผลการศึกษาไม่พบประโยชน์ในการรักษาผู้ป่วยภาวะเลือดออกในสมอง⁽⁵⁰⁾ เช่นเดียวกับการรักษาด้วย hemodilution ที่ผลการศึกษาพบว่าไม่ได้ประโยชน์ในการรักษาผู้ป่วยภาวะเลือดออกในสมอง⁽⁵¹⁾

7.6 การควบคุมความดันในกะโหลกศีรษะ (intracranial pressure, ICP)

ก้อนเลือดที่มีขนาดใหญ่ในสมองจะทำให้ความดันในกะโหลกศีรษะสูงขึ้น การรักษาที่ดีที่สุดคือการผ่าตัดนำก้อนเลือดออก อย่างไรก็ตามการรักษาดังกล่าวอาจมีความเสี่ยงสูง การรักษาที่ปลอดภัยกว่าคือการผ่าตัดนำก้อนเลือดออก อย่างไรก็ตามการรักษาดังกล่าวอาจมีความเสี่ยงสูง การรักษาที่ปลอดภัยกว่าคือการผ่าตัดนำก้อนเลือดออก อย่างไรก็ตามการรักษาดังกล่าวอาจมีความเสี่ยงสูง การรักษาที่ปลอดภัยกว่าคือการผ่าตัดนำก้อนเลือดออก

ก้อนเลือดที่มีขนาดใหญ่ในสมองจะทำให้ความดันในกะโหลกศีรษะสูงขึ้น การรักษาที่ดีที่สุดคือการผ่าตัดนำก้อนเลือดออก อย่างไรก็ตามการรักษาดังกล่าวอาจมีความเสี่ยงสูง การรักษาที่ปลอดภัยกว่าคือการผ่าตัดนำก้อนเลือดออก

ก้อนเลือดที่มีขนาดใหญ่ในสมองจะทำให้ความดันในกะโหลกศีรษะสูงขึ้น การรักษาที่ดีที่สุดคือการผ่าตัดนำก้อนเลือดออก อย่างไรก็ตามการรักษาดังกล่าวอาจมีความเสี่ยงสูง การรักษาที่ปลอดภัยกว่าคือการผ่าตัดนำก้อนเลือดออก

การละลายก้อนเลือดในช่องน้ำเลี้ยงสมองในผู้ป่วยที่มีเลือดออกในช่องน้ำเลี้ยงสมอง (intraventricular hemorrhage, IVH) ด้วยการใส่ยาละลายก้อนเลือด recombinant tissue plasminogen activator (rtPA) ทางท่อระบายน้ำเลี้ยงสมอง (extraventricular drainage) เพื่อลดโอกาสการเกิดก้อนเลือดอุดตันทางเดินน้ำเลี้ยงสมอง จากการศึกษพบว่ามีความปลอดภัย และลดโอกาสเกิดความดันในกะโหลกศีรษะสูงขึ้นจากก้อนเลือดอุดตันทางเดินน้ำเลี้ยงสมองได้ แต่ภาวะทุพพลภาพที่สามเดือนหลังการรักษาไม่ดีขึ้น จึงยังไม่แนะนำให้ใช้เป็นมาตรฐานในผู้ป่วยทุกรายที่มีเลือดออกในช่องน้ำเลี้ยงสมอง⁽⁵³⁾

8. การพยากรณ์โรค

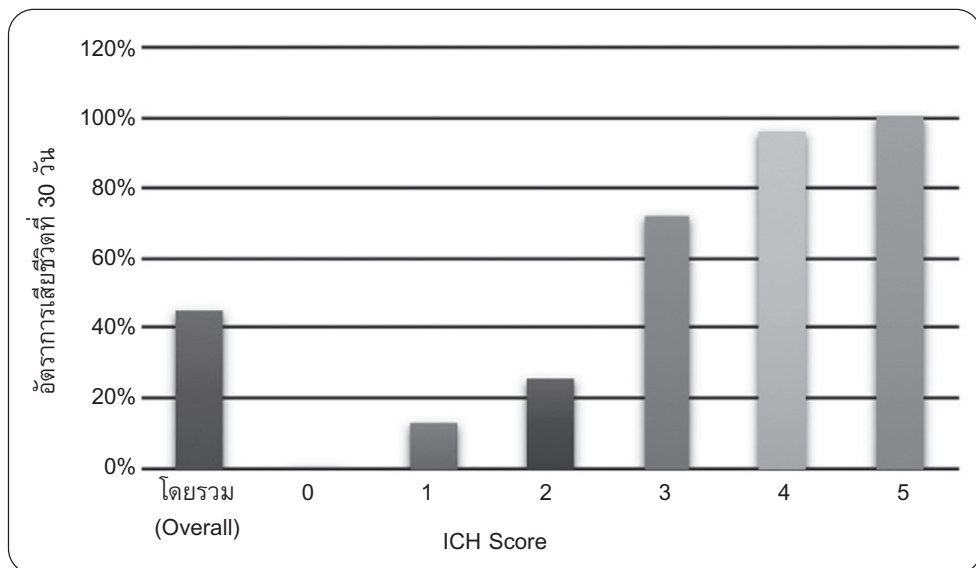
มีปัจจัยหลายอย่างที่มีผลต่อผลลัพธ์ของการรักษาผู้ป่วยภาวะเลือดออกในสมอง⁽⁵⁴⁾ ได้แก่ การนำปัจจัยหลักๆ ได้แก่ Glasgow coma score, อายุมากกว่า 80 ปี, ปริมาตรของก้อนเลือดในสมอง, การมีเลือดออกกระจายเข้าไปในช่องน้ำเลี้ยงสมอง (intraventricular extension) และตำแหน่งเลือดออกที่อยู่สูงหรือต่ำกว่า tentorium cerebellum (infra- or supra- tentorial location) มาใช้พยากรณ์อัตราการเสียชีวิตด้วย ICH score ได้ ดังแสดงในตารางที่ 2.1 และ รูปที่ 2.3⁽⁵⁵⁾ โดยปริมาตรของก้อนเลือดคำนวณได้จากสูตร $A \times B \times C / 2$ จากเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ A คือ เส้นผ่านศูนย์กลางที่มากที่สุดของก้อนเลือดวัดตั้งฉากกับ B ส่วน C คือความหนาตามปริมาณ slides

ตารางที่ 2.1 ICH score⁽⁵⁵⁾

	ICH score
Glasgow Coma Score*	
3-4	2
5-12	1
13-15	0
ปริมาตรของก้อนเลือดในสมอง (ลูกบาศก์เซนติเมตร, cc.)**	
>30	1
<30	0
มีเลือดออกในช่องน้ำเลี้ยงสมอง	
มี	1
ไม่มี	0
ศูนย์กลางของก้อนเลือดอยู่ต่ำกว่า tentorium	
ใช่	1
ไม่ใช่	0
อายุ(ปี)	
≥80	1
<80	0

* Glasgow Coma Scale ที่ได้รับการประเมินตั้งแต่เริ่มต้นมีเลือดออกในสมอง

** ปริมาตรของก้อนเลือดคำนวณจากสูตร (A X B X C) / 2



รูปที่ 2.3 ผลลัพธ์การคาดการณ์อัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยเลือดออกในสมองที่ 30 วัน ด้วย ICH score ปรับปรุงจาก Hemphill JC. Stroke 2001 Apr;32:891-7⁽⁵⁵⁾

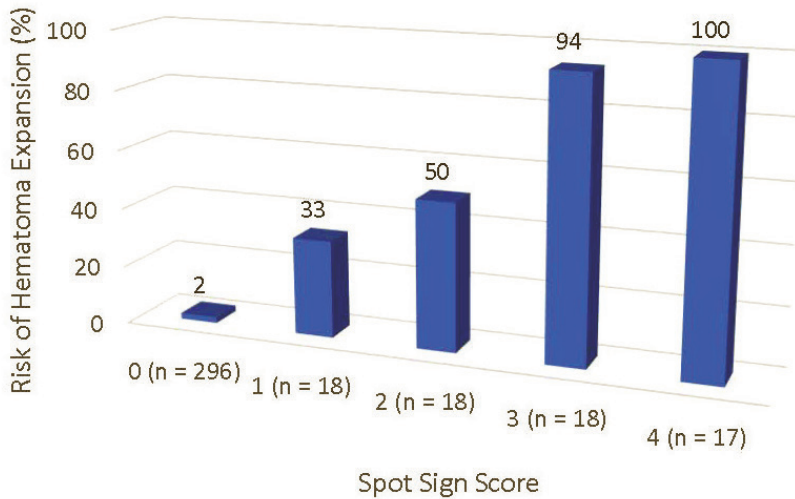
ของเอกซเรย์คอมพิวเตอร์⁽²⁵⁾ นอกจากนี้ได้มีการทดสอบใช้ ICH score ในกลุ่มประชากรเชื้อชาติต่างๆ รวมถึงในเอเชีย ก็พบว่ามีความน่าเชื่อถือ⁽⁵⁶⁻⁵⁸⁾ ส่วนในประเทศไทยก็ได้มีการทดสอบใช้ ICH score พบว่ามีความน่าเชื่อถือไม่ต่างจากการศึกษาดั้งเดิม⁽⁵⁹⁾ ต่อมาได้มีการศึกษานำ ICH score ไปใช้พยากรณ์ functional outcomes ของผู้ป่วยเลือดออกในสมองที่ 1 ปี⁽⁶⁰⁾ แต่ยังไม่มีการทดสอบในกลุ่มประชากรอื่นนอกสหรัฐอเมริกา

Spot sign ใน CT angiogram บ่งชี้ถึงความเสี่ยงต่อการขยายตัวของก้อนเลือดในช่วง 24 ชั่วโมงแรก และนำไปสู่ผลลัพธ์ที่แย่ในทางคลินิกดังกล่าวไว้ข้างต้น ล่าสุดได้มีการค้นคิด spot sign score ขึ้นเพื่อสะดวกในการใช้งานทางคลินิก วิธีคำนวณ spot sign score แสดงในตารางที่ 2.2 มีการศึกษาพบว่า spot sign score สามารถนำมาใช้ในการพยากรณ์การขยายตัวของก้อนเลือดได้⁽²⁷⁾ นอกจากนี้ยังพบว่า spot sign score สามารถใช้ทำนายผลลัพธ์ทางคลินิกได้อย่างแม่นยำ⁽²⁶⁾ มีการศึกษาเพิ่มเติมในเวลาต่อมายืนยันความแม่นยำในการทำนายการขยายตัวของก้อนเลือดด้วย spot sign score ในกลุ่มประชากรอื่นๆ⁽⁶¹⁾ และแนะนำให้ทำ CT angiogram ที่มากกว่า 8 ชั่วโมงหลังเกิดอาการ จะทำให้ความแม่นยำของการทำนายมีมากยิ่งขึ้น⁽⁶²⁾

อัตราการเสียชีวิตของภาวะเลือดออกในสมองที่ 1 เดือนอยู่ระหว่างร้อยละ 13 ถึงร้อยละ 61^(4, 55, 63-66) มีการศึกษาแบบ meta-analysis พบว่า อัตราการเสียชีวิตเฉลี่ยของภาวะเลือดออกในสมองที่ 1 เดือนอยู่ที่ร้อยละ 40.4 โดยอัตราการเสียชีวิตไม่มีการเปลี่ยนแปลงเลยตั้งแต่ปี ค.ศ. 1980 ถึง 2008⁽⁴⁾ อัตราการเสียชีวิตที่ 2 ปีอยู่ระหว่างร้อยละ 56 ถึงร้อยละ 61⁽⁶⁴⁾ โอกาสเกิดภาวะเลือดออกสมองซ้ำอยู่ระหว่างร้อยละ 2.7 ถึงร้อยละ 16 ซึ่งอุบัติการณ์จะสูงในช่วง 1 ปีแรก⁽⁶⁷⁾

ตารางที่ 2.2 วิธีคำนวณ Spot Sign Score⁽²⁷⁾

ลักษณะของ Spot Sign	คะแนน
ปริมาณของ Spot Sign	
1 ถึง 2	1
มากกว่า 2	2
ขนาดมากที่สุดของ Spot Sign ในระนาบ axial	
1 ถึง 4 มิลลิเมตร	0
มากกว่า 4 มิลลิเมตร	1
ความเข้มสูงสุดของ Spot Sign ในหน่วย Housefield Unit	
120 ถึง 179	0
มากกว่า 179	1



รูปที่ 2.4 ผลลัพธ์การคาดการณ์การขยายตัวของก้อนเลือดด้วย Spot Sign Score⁽²⁷⁾

9. บทสรุป

อายุที่มากขึ้น และความดันโลหิตสูง เป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของภาวะเลือดออกในสมอง การแสดงออกทางคลินิกของภาวะเลือดออกในสมองใกล้เคียงกับของโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน ไม่สามารถแยกสองภาวะนี้ออกจากกันด้วยลักษณะทางคลินิก จำเป็นต้องใช้ภาพเอกซเรย์สมองช่วยในการวินิจฉัยแยกโรค การตรวจเพิ่มเติมทางรังสีวิทยาช่วยให้สามารถบ่งชี้ถึงสาเหตุ และพยากรณ์โรคได้แม่นยำมากยิ่งขึ้น การรักษาภาวะเลือดออกในสมองในปัจจุบันยังเน้นไปที่การลดผลกระทบทุติยภูมิจากก้อนเลือดเป็นสำคัญ ส่วนการรักษาปฐมภูมิยังมีข้อจำกัดอยู่มาก งานวิจัยที่เกี่ยวกับการรักษาภาวะเลือดออกในสมองจึงมุ่งเป้าไปที่การป้องกันไม่ให้ก้อนเลือดขยายตัว เพื่อลดโอกาสเกิดผลกระทบทุติยภูมิจากก้อนเลือด เราสามารถให้การพยากรณ์โรคได้โดยใช้ข้อมูลทางคลินิกบางอย่างร่วมกับปริมาตรและตำแหน่งของก้อนเลือดในภาพเอกซเรย์สมอง

หมายเหตุ

บทนี้ปรับปรุงจาก Management of Intracerebral Hemorrhage. สมบัติ มุ่งทวีพงษ์. ใน Current Practical Guide to Stroke Management, ดิษยา รัตนากร บรรณาธิการ 2554 และ Intracerebral Hemorrhage. สมบัติ มุ่งทวีพงษ์. ใน Textbook of Clinical Neurology, รุ่งโรจน์ พิทยศิริ, ชีรธร พูลเกษ, กนกวรรณ บุญญพิสิฏฐ์ และ สมบัติ มุ่งทวีพงษ์ บรรณาธิการ 2557.

เอกสารอ้างอิง

1. Stegmayr B, Asplund K, Kuulasmaa K, Rajakangas AM, Thorvaldsen P, Tuomilehto J. Stroke incidence and mortality correlated to stroke risk factors in the WHO MONICA Project. An ecological study of 18 populations. *Stroke* 1997;28:1367-74.
2. Labovitz DL, Halim A, Boden-Albala B, Hauser WA, Sacco RL. The incidence of deep and lobar intracerebral hemorrhage in whites, blacks, and Hispanics. *Neurology* 2005;65: 518-22.
3. Qureshi AI, Mendelow AD, Hanley DF. Intracerebral haemorrhage. *Lancet* 2009;373:1632-44.
4. van Asch CJJ, Luitse MJA, Rinkel GJE, van der Tweel I, Algra A, Klijn CJM. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Neurology* 2010;9:167-76.
5. Ariesen MJ, Claus SP, Rinkel GJ, Algra A. Risk factors for intracerebral hemorrhage in the general population: a systematic review. *Stroke* 2003;34:2060-5.
6. Broderick J, Connolly S, Feldmann E, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults: 2007 update: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group. *Stroke* 2007;38:2001-23.
7. Suh I, Jee SH, Kim HC, Nam CM, Kim IS, Appel LJ. Low serum cholesterol and haemorrhagic stroke in men: Korea Medical Insurance Corporation Study. *Lancet* 2001;357:922-5.
8. Badjatia N, Rosand J. Intracerebral hemorrhage. *Neurologist* 2005;11:311-24.
9. Feldmann E, Broderick JP, Kernan WN, et al. Major risk factors for intracerebral hemorrhage in the young are modifiable. *Stroke* 2005;36:1881-5.
10. Kurth T, Kase CS, Berger K, Schaeffner ES, Buring JE, Gaziano JM. Smoking and the risk of hemorrhagic stroke in men. *Stroke* 2003;34:1151-5.
11. Ritter MA, Droste DW, Hegedus K, et al. Role of cerebral amyloid angiopathy in intracerebral hemorrhage in hypertensive patients. *Neurology* 2005;64:1233-7.
12. Qureshi AI, Tuhim S, Broderick JP, Batjer HH, Hondo H, Hanley DF. Spontaneous intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2001;344:1450-60.
13. Sessa M. Intracerebral hemorrhage and hypertension. *Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of The Italian Society of Clinical Neurophysiology* 2008;29 Suppl 2:S258-S9.

14. Montaner J, Rodríguez-Yáñez M, Castellanos M, Álvarez-Sabín J, Castillo J. Molecular Signatures of Course and Prognosis of Intracerebral Hemorrhage. *Seminars in Cerebrovascular Diseases and Stroke* 2005;5:178-88.
15. Kim-Han JS, Kopp SJ, Dugan LL, Diringer MN. Perihematomal mitochondrial dysfunction after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2006;37:2457-62.
16. Mayer SA, Sacco RL, Shi T, Mohr JP. Neurologic deterioration in noncomatose patients with supratentorial intracerebral hemorrhage. *Neurology* 1994;44:1379-84.
17. Brott T, Broderick J, Kothari R, et al. Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1997;28:1-5.
18. Fujii Y, Takeuchi S, Sasaki O, Minakawa T, Tanaka R. Multivariate analysis of predictors of hematoma enlargement in spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1998;29:1160-6.
19. Goldstein LB, Simel DL. Is this patient having a stroke? *JAMA* 2005;293:2391-402.
20. Pongvarin N, Viriyavejakul A, Komontri C. Siriraj stroke score and validation study to distinguish supratentorial intracerebral haemorrhage from infarction. *BMJ* 1991;302:1565-7.
21. Sandercock PA, Allen CM, Corston RN, Harrison MJ, Warlow CP. Clinical diagnosis of intracranial haemorrhage using Guy's Hospital score. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;291:1675-7.
22. Kochar DK, Joshi A, Agarwal N, Aseri S, Sharma BV, Agarwal TD. Poor diagnostic accuracy and applicability of Siriraj stroke score, Allen score and their combination in differentiating acute haemorrhagic and thrombotic stroke. *J Assoc Physicians India* 2000;48:584-8.
23. Badam P, Solao V, Pai M, Kalantri SP. Poor accuracy of the Siriraj and Guy's hospital stroke scores in distinguishing haemorrhagic from ischaemic stroke in a rural, tertiary care hospital. *Natl Med J India* 2003;16:8-12.
24. Rincon F, Mayer SA. Intracerebral hemorrhage: getting ready for effective treatments. *Curr Opin Neurol* 2008;23:59-64.
25. Kothari RU, Brott T, Broderick JP, et al. The ABCs of measuring intracerebral hemorrhage volumes. *Stroke* 1996;27:1304-5.
26. Almandoz JE, Yoo AJ, Stone MJ, et al. The spot sign score in primary intracerebral hemorrhage identifies patients at highest risk of in-hospital mortality and poor outcome among survivors. *Stroke* 2010;41:54-60.
27. Delgado Almandoz JE, Yoo AJ, Stone MJ, et al. Systematic characterization of the computed tomography angiography spot sign in primary intracerebral hemorrhage identifies

- patients at highest risk for hematoma expansion: the spot sign score. *Stroke* 2009;40:2994-3000.
28. Wada R, Aviv RI, Fox AJ, et al. CT angiography "spot sign" predicts hematoma expansion in acute intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2007;38:1257-62.
 29. Becker KJ, Baxter AB, Bybee HM, Tirschwell DL, Abouelsaad T, Cohen WA. Extravasation of radiographic contrast is an independent predictor of death in primary intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1999;30:2025-32.
 30. Goldstein JN, Fazen LE, Snider R, et al. Contrast extravasation on CT angiography predicts hematoma expansion in intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2007;68:889-94.
 31. Gazzola S, Aviv RI, Gladstone DJ, et al. Vascular and nonvascular mimics of the CT angiography "spot sign" in patients with secondary intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2008;39:1177-83.
 32. Rincon F, Mayer SA. Clinical review: Critical care management of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Crit Care* 2008;12:237.
 33. Zhu XL, Chan MS, Poon WS. Spontaneous intracranial hemorrhage: which patients need diagnostic cerebral angiography? A prospective study of 206 cases and review of the literature. *Stroke* 1997;28:1406-9.
 34. Mendelow AD, Gregson BA, Fernandes HM, et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomised trial. *Lancet* 2005;365:387-97.
 35. Pantazis G, Tsitsopoulos P, Mihas C, Katsiva V, Stavrianos V, Zymaris S. Early surgical treatment vs conservative management for spontaneous supratentorial intracerebral hematomas: a prospective randomized study. *Surgical Neurology* 2006;66:492-501.
 36. Prasad K, Mendelow AD, Gregson B. Surgery for primary supratentorial intracerebral haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2008:CD000200.
 37. Ramnarayan R, Anto D, Anilkumar TV, Nayar R. Decompressive hemicraniectomy in large putaminal hematomas: an Indian experience. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2009;18:1-10.
 38. Marinkovic I, Strbian D, Pedrono E, et al. Decompressive craniectomy for intracerebral hemorrhage. *Neurosurgery* 2009;65:780-6, 1 p following 6; discussion 6.
 39. Tang Y, Yin F, Fu D, Gao X, Lv Z, Li X. Efficacy and safety of minimal invasive surgery treatment in hypertensive intracerebral hemorrhage: a systematic review and meta-analysis 2018.

40. Davis SM, Broderick J, Hennerici M, et al. Hematoma growth is a determinant of mortality and poor outcome after intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2006;66:1175-81.
41. Ohwaki K, Yano E, Nagashima H, Hirata M, Nakagomi T, Tamura A. Blood pressure management in acute intracerebral hemorrhage: relationship between elevated blood pressure and hematoma enlargement. *Stroke* 2004;35:1364-7.
42. Powers WJ, Zazulia AR, Videen TO, et al. Autoregulation of cerebral blood flow surrounding acute (6 to 22 hours) intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2001;57:18-24.
43. Anderson CS, Heeley E, Huang Y, et al. Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage. *New England Journal of Medicine* 2013;368:2355-65.
44. Hemphill JC, Greenberg SM, Anderson CS, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2015;46:2032-60.
45. Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, et al. Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2005;352:777-85.
46. Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, et al. Efficacy and safety of recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2008;358:2127-37.
47. Diringner MN, Skolnick BE, Mayer SA, et al. Risk of thromboembolic events in controlled trials of rFVIIa in spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2008;39:850-6.
48. Diringner MN, Skolnick BE, Mayer SA, et al. Thromboembolic events with recombinant activated factor VII in spontaneous intracerebral hemorrhage: results from the Factor Seven for Acute Hemorrhagic Stroke (FAST) trial. *Stroke* 2010;41:48-53.
49. Pongvarin N, Bhoopat W, Viriyavejakul A, et al. Effects of dexamethasone in primary supratentorial intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 1987;316:1229-33.
50. Yu YL, Kumana CR, Lauder IJ, et al. Treatment of acute cerebral hemorrhage with intravenous glycerol. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Stroke* 1992;23:967-71.
51. Haemodilution in acute stroke: results of the Italian haemodilution trial. Italian Acute Stroke Study Group. *Lancet* 1988;1:318-21.
52. Muengtaweepongsa S, Yodwisithsak P. Targeted Temperature Management in Traumatic Brain Injury. *Traumatic Brain Injury-Pathobiology, Advanced Diagnostics and Acute Management*: IntechOpen; 2017.
53. Hanley DF, Lane K, McBee N, et al. Thrombolytic removal of intraventricular haemorrhage in treatment of severe stroke: results of the randomised, multicentre, multiregion, placebo-controlled CLEAR III trial. *The Lancet* 2017;389:603-11.

54. Shaya M, Dubey A, Berk C, et al. Factors influencing outcome in intracerebral hematoma: a simple, reliable, and accurate method to grade intracerebral hemorrhage. *Surgical Neurology* 2005;63:343-8.
55. Hemphill JC, 3rd, Bonovich DC, Besmertis L, Manley GT, Johnston SC. The ICH score: a simple, reliable grading scale for intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2001;32:891-7.
56. Jamora RD, Kishi-Generao EM, Jr., Bitanga ES, Gan RN, Apaga NE, San Jose MC. The ICH score: predicting mortality and functional outcome in an Asian population. *Stroke* 2003;34:6-7; author reply 6-7.
57. Godoy DA, Boccio A. ICH score in a rural village in the Republic of Argentina. *Stroke* 2003;34:e150-1; author reply e-1.
58. Fernandes H, Gregson BA, Siddique MS, Mendelow AD. Testing the ICH score. *Stroke* 2002;33:1455-6; author reply -6.
59. Muengtawepongsa S, Seamhan B. Predicting mortality rate with ICH score in Thai intracerebral hemorrhage patients. *Neurology Asia* 2013;18:131-5.
60. Hemphill JC, 3rd, Farrant M, Neill TA, Jr. Prospective validation of the ICH Score for 12-month functional outcome. *Neurology* 2009;73:1088-94.
61. Peng WJ, Reis C, Reis H, Zhang J, Yang J. Predictive value of CTA spot sign on hematoma expansion in intracerebral hemorrhage patients. *BioMed research international* 2017;2017:4137210.
62. Dowlatshahi D, Brouwers HB, Demchuk AM, et al. Predicting intracerebral hemorrhage growth with the spot sign: the effect of onset-to-scan time. *Stroke* 2016;47:695-700.
63. Lisk DR, Pasteur W, Rhoades H, Putnam RD, Grotta JC. Early presentation of hemispheric intracerebral hemorrhage: prediction of outcome and guidelines for treatment allocation. *Neurology* 1994;44:133-9.
64. Shah QA, Ezzeddine MA, Qureshi AI. Acute hypertension in intracerebral hemorrhage: pathophysiology and treatment. *J Neurol Sci* 2007;261:74-9.
65. Juvela S. Risk factors for impaired outcome after spontaneous intracerebral hemorrhage. *Arch Neurol* 1995;52:1193-200.
66. Zhang L-F, Yang J, Hong Z, et al. Proportion of different subtypes of stroke in China. *Stroke* 2003;34:2091-6.
67. Maruishi M, Shima T, Okada Y, Nishida M, Yamane K, Okita S. Clinical findings in patients with recurrent intracerebral hemorrhage. *Surgical Neurology* 1995;44:444-9.

ภาวะเลือดออกในชั้นใต้เยื่อหุ้มสมอง (Subarachnoid hemorrhage)

1. บทนำ

ภาวะเลือดออกใต้ชั้นเยื่อหุ้มสมองชั้นกลาง (subarachnoid hemorrhage, SAH) เป็นโรคหลอดเลือดสมองที่มีความรุนแรง สาเหตุส่วนใหญ่ของ SAH เกิดจากการแตกของหลอดเลือดสมองที่ผิดปกติ เช่น การมีหลอดเลือดสมองโป่งพอง (saccular aneurysm) สาเหตุที่พบได้น้อยกว่า คือมีความผิดปกติของหลอดเลือด (arteriovenous malformations, AVMs), เลือดออกจากเนื้อสมองหรือเลือดจากเนื้องอกกระจายเข้ามาใน subarachnoid space, มีการบาดเจ็บรุนแรงที่ศีรษะ เป็นต้น^(1, 2)

ด้วยเหตุผลที่ไม่ชัดเจน SAH ที่เกิดจาก ruptured aneurysm มีความรุนแรงมากกว่า SAH ที่เกิดจากสาเหตุอื่นๆ ในบทนี้ SAH จะหมายถึง SAH ที่เกิดจากการแตกของหลอดเลือดสมองโป่งพอง (ruptured saccular aneurysm) หรือ aneurysmal subarachnoid hemorrhage (aSAH)

ในบทนี้จะกล่าวถึงการวินิจฉัยโรค การรักษาโดยใช้ยา และการป้องกันภาวะแทรกซ้อนต่างๆ จากภาวะเลือดออกใต้ชั้นเยื่อหุ้มสมองชั้นกลางที่มีสาเหตุจากการแตกของหลอดเลือดสมองโป่งพอง (aSAH)

2. ระบาดวิทยา (Epidemiology)

สาเหตุที่พบบ่อยที่สุดของภาวะเลือดออกใต้ชั้นเยื่อหุ้มสมองชั้นกลางคือ การบาดเจ็บของศีรษะ (traumatic subarachnoid hemorrhage)⁽³⁾ กว่าร้อยละ 80 ของสาเหตุที่พบในภาวะเลือดออกใต้ชั้นเยื่อหุ้มสมองชั้นกลางที่ไม่เกี่ยวข้องกับการบาดเจ็บของศีรษะ (non-traumatic subarachnoid hemorrhage) คือ การแตกของหลอดเลือดสมองโป่งพอง (ruptured saccular aneurysm) หรือ aneurysmal subarachnoid hemorrhage (aSAH)⁽⁴⁾

ภาวะเลือดออกใต้ชั้นเยื่อหุ้มสมองชั้นกลางพบได้ประมาณร้อยละ 1 ถึงร้อยละ 3 ของผู้ป่วยที่มาพบแพทย์ด้วยอาการปวดศีรษะ และอุบัติการณ์อยู่ที่ 7 ถึง 10 รายต่อแสนประชากร⁽⁵⁾ โดยรายงานอุบัติการณ์อาจต่ำกว่าความเป็นจริงเนื่องจากร้อยละ 15 ของผู้ป่วยเสียชีวิตก่อนมาถึงโรงพยาบาล ทำให้ไม่ได้รับการวินิจฉัยโรค⁽⁶⁾ ในกลุ่มที่ไม่เกี่ยวเนื่องกับการบาดเจ็บของศีรษะ subarachnoid hemorrhage (aSAH) มีการพยากรณ์โรคแย่มากที่สุด ด้วยอัตราการเสียชีวิตและทุพพลภาพสูง ขณะที่ non-aneurysmal SAH เช่น perimesencephalic SAH มีการพยากรณ์โรคที่ดีกว่า ด้วยอัตราการเสียชีวิตและทุพพลภาพต่ำ⁽⁷⁾

ความชุกของ saccular aneurysm ที่ยังไม่แตกอยู่ที่ร้อยละ 3.2⁽⁸⁾ ข้อมูลจากการศึกษาจากศพพบ aneurysm ที่ไม่เคยถูกวินิจฉัยมาก่อนประมาณร้อยละ 5 (6) aneurysm ส่วนใหญ่ไม่แตกเลยตลอดอายุขัยของผู้ป่วย มีเพียงร้อยละ 0.25 เท่านั้นที่แตกและเกิดเลือดออกใต้ชั้นเยื่อหุ้มสมองชั้นกลาง⁽⁹⁾

3. พยาธิสรีรวิทยา (Pathophysiology)

Saccular aneurysm พบมากถึงร้อยละ 90 ของ aneurysm ทั้งหมดที่ทำให้เกิด SAH โดยตำแหน่งที่พบ saccular aneurysm บ่อยที่สุดคือ รอยทางแยกของหลอดเลือดแดงรอบๆ circle of Willis โดยเฉพาะอย่างยิ่งตามแนวของ anterior circulation, โดย saccular aneurysm นี้ไม่มีความผิดปกติแต่กำเนิด แต่จะเกิดขึ้นภายหลัง โดยมีปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญ ได้แก่ การสูบบุหรี่, ความดันโลหิตสูง, ต่อมสุราษฎร์ หรือมีประวัติพบ aneurysm ในครอบครัว เป็นต้น^(1, 2, 7) ถึงแม้ aneurysm ส่วนใหญ่จะไม่แตก และโอกาสที่ aneurysm จะแตกขึ้นกับขนาดของ aneurysm โดย aneurysm ขนาดใหญ่จะมีโอกาสแตกมากกว่าขนาดเล็ก แต่กลับพบว่าสาเหตุของ aSAH ส่วนใหญ่มาจากการแตกของ aneurysm ที่มีขนาดเล็กกว่า 1 เซนติเมตร น่าจะเป็นเพราะปริมาณของ aneurysm ขนาดเล็กพบมากกว่าที่มีขนาดใหญ่อย่างเทียบกันไม่ได้⁽²⁾ การสูบบุหรี่เป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญต่อการแตกของ aneurysm⁽¹⁰⁾

ภาวะเลือดออกใต้ชั้นเยื่อหุ้มสมองชั้นกลางที่ไม่เกี่ยวเนื่องกับการบาดเจ็บของศีรษะที่ตรวจไม่พบ aneurysm (non-aneurysmal SAH) มีสาเหตุหลากหลาย ได้แก่ vascular malformation, intracranial dissection, โรคโลหิตจางซิกเกิลเซลล์ (sickle cell disease), pituitary apoplexy, cerebral amyloid angiopathy, เนื้องอกสมองบางประเภท, การใช้สารเสพติดประเภทโคเคน, และ cerebral venous thrombosis^(7, 11) มีลักษณะเฉพาะของ SAH ที่พบเลือดออกเฉพาะรอบๆ ก้านสมองส่วนบน และตรวจไม่พบ aneurysm มีชื่อเรียกว่า perimesencephalic SAH ซึ่งมีการพยากรณ์โรคดี⁽¹¹⁾



Traumatic SAH เป็นภาวะที่พบบ่อยที่สุดของเลือดออกในกะโหลกศีรษะที่เป็นผลมาจากการบาดเจ็บที่ศีรษะ โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีความรุนแรงของการบาดเจ็บที่ศีรษะในระดับปานกลาง (moderate) ถึงรุนแรง (severe) ซึ่งมีสาเหตุจากพยาธิสภาพการบาดเจ็บของเนื้อสมองและหลอดเลือดใต้ชั้นเยื่อหุ้มสมองชั้นกลาง ผู้ป่วยจะมีอาการปวดศีรษะ, กลัวแสง (photophobia), และตรวจพบ meningeal sign, ผู้ป่วยที่พบลักษณะของ traumatic SAH จะมีอัตราการตายมากกว่า 3 เท่า⁽⁷⁾

4. อาการและอาการแสดง (Signs and symptoms)

อาการปวดศีรษะแบบทันทีทันใดและรุนแรงเป็นอาการเริ่มต้นที่สำคัญของการเกิดเลือดออกใต้ชั้นเยื่อหุ้มสมองชั้นกลาง ผู้ป่วยมักจะพรรณนาลักษณะการปวดศีรษะนี้ว่า “ปวดมากที่สุดในชีวิต” ด้วยลักษณะเฉพาะของการปวดศีรษะแบบรุนแรงและเฉียบพลัน จึงมีชื่อเรียกว่า thunderclap headache กลไกการปวดศีรษะเกิดจากความดันในกะโหลกศีรษะที่เพิ่มขึ้นอย่างทันทีทันใดเมื่อเกิดการแตกของ aneurysm และเลือดเข้ามาอยู่ในใต้ชั้นเยื่อหุ้มสมองชั้นกลางอย่างกะทันหัน ผู้ป่วยหลายรายที่มีอาการหมดสติทันทีหลังเริ่มปวดศีรษะจากภาวะความดันในกะโหลกศีรษะสูง แต่เมื่อเริ่มรู้สึกก็จะรับรู้ถึงอาการปวดศีรษะ อาการร่วมอื่นๆ ที่พบได้ ประกอบด้วย อาการคลื่นไส้ อาเจียน คอแข็ง ตาไม่สู้แสง (photophobia) เป็นต้น ผู้ป่วยอาจมีลักษณะทางคลินิกของรอยโรคเฉพาะที่ (focal neurologic deficits) ตามตำแหน่งของ aneurysm เช่น การแตกของ aneurysm ที่ตำแหน่ง anterior communicating artery มักจะทำให้มีก้อนเลือดบริเวณเนื้อสมองข้างเคียงหรือก้อนเลือดใต้ชั้นเยื่อหุ้มสมองดูรา เกิดการกดเบียดของสมอง ทำให้ผู้ป่วยมีอาการอ่อนแรงซีกตรงข้ามกับรอยโรค การตอบสนองต่อสิ่งเร้าได้ช้าลง (abulia) หรือการขยายตัวของ aneurysm ที่ตำแหน่ง posterior communicating artery จะกดเบียดเส้นประสาทสมองคู่ที่สาม (oculomotor nerve) ทำให้ผู้ป่วยมีลักษณะทางคลินิกของเส้นประสาทสมองคู่ที่สามข้างเดียวกับ aneurysm ไม่ทำงาน เป็นต้น^(12, 13)

นิยามของ thunderclap headache คือ อาการปวดศีรษะที่ทวีความรุนแรงจนถึงระดับมากกว่า 7 จาก 10 ภายในเวลา 1 นาทีหลังจากเริ่มปวด⁽¹⁴⁾ aSAH เป็นสาเหตุที่พบบ่อยที่สุดในผู้ป่วยที่มาพบแพทย์ด้วย thunderclap headache แต่ในทางกลับกันผู้ป่วย aSAH มาพบแพทย์ด้วยลักษณะทางคลินิกแบบ thunderclap headache แคร้อยละ 50⁽¹⁵⁾ ผู้ป่วย aSAH บางรายมีอาการปวดศีรษะไม่รุนแรง และตรวจไม่พบอาการหรืออาการแสดงร่วมอื่นๆ ทำให้การวินิจฉัยทางคลินิกผิดพลาดได้ง่าย^(15, 16), aSAH ถือเป็นภาวะปวดศีรษะทุติยภูมิ (secondary headache) ที่สำคัญ โดยทั่วไปแพทย์ใช้ลักษณะบ่งชี้ทางคลินิกบางประการ ที่เรียกว่า red flags มาช่วยการวินิจฉัยภาวะปวดศีรษะทุติยภูมิ แต่อาจไม่จำเพาะสำหรับบ่งชี้ aSAH⁽¹⁷⁾, Ottawa Subarachnoid Hemorrhage

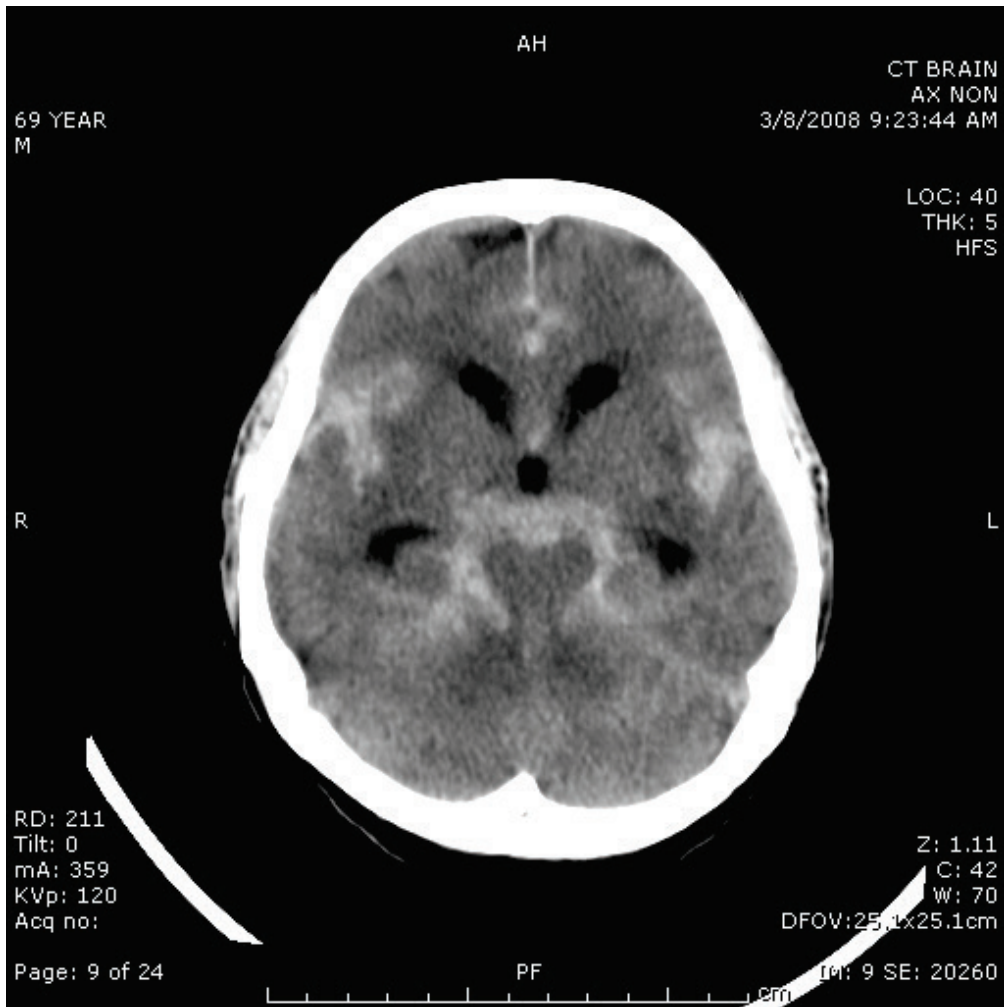
(SAH) rule เป็นเครื่องมือทางคลินิกที่มีความจำเพาะในการบ่งชี้ถึง SAH มากกว่า red flags โดยถ้าพบลักษณะใดเพียงหนึ่งอย่าง หรือมากกว่าหนึ่งอย่าง ใน Ottawa SAH rule ก็แนะนำให้ดำเนินการตรวจหา aSAH^(18, 19)

ตารางที่ 3.1 red flags สำหรับภาวะปวดศีรษะทุติยภูมิ (secondary headache)⁽¹⁷⁾ และ Ottawa Subarachnoid Hemorrhage (SAH) rule⁽¹⁹⁾

Red flags	Ottawa SAH rule
อาการปวดศีรษะเริ่มหลังอายุ 50 ปี (onset > 50 years-old)	อาการปวดศีรษะเริ่มหลังอายุ 40 ปี (onset > 40 years-old)
ปวดศีรษะแบบทันทีทันใด	มีอาการปวดคอหรือตรวจพบ neck stiffness
ความรุนแรง และความถี่ของอาการปวดศีรษะมากขึ้นเรื่อยๆ	อาการปวดศีรษะเกิดขณะออกแรง (onset during exertion)
ตรวจพบ focal neurologic deficits หรือ papilledema	มีภาวะหมดสติชั่วคราวร่วมด้วย
อาการปวดศีรษะเกิดใหม่ในผู้ป่วย HIV, cancer หรือ systemic illness	ลักษณะการปวดศีรษะเข้าได้กับ thunderclap headache
มีการบาดเจ็บที่ศีรษะที่อาจส่งผลให้มีรอยโรคในสมอง	มีอาการก้มคอลำบาก

5. การวินิจฉัยโรค (Diagnosis)

อาการปวดศีรษะโดยเฉพาะอย่างยิ่งปวดแบบรุนแรงและเฉียบพลันเป็นอาการสำคัญของผู้ป่วย aSAH นำไปสู่การพิจารณาส่งตรวจเพิ่มเติมเพื่อวินิจฉัยโรค^(1, 2, 20-22) โดยทั่วไปแล้วการทำเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง โดยไม่ฉีดสารทึบรังสี (noncontrast CT brain) มีความไวในการวินิจฉัย aSAH ในวันแรกได้สูงมาก⁽²²⁻²⁴⁾ มีความไวในการวินิจฉัยใน 12 ชั่วโมงแรกประมาณ ร้อยละ 98 ถึงร้อยละ 100, ร้อยละ 93 ใน 24 ชั่วโมงแรก และประมาณร้อยละ 57 ภายใน 6 วันหลังเริ่มเกิดอาการ^(22, 23, 25, 26) noncontrast CT brain ในผู้ป่วย aSAH แสดงในรูปที่ 3.1 การทำเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองโดยฉีดสารทึบรังสี (contrasted CT brain) ไม่ได้เพิ่มความไวในการวินิจฉัยโรค นอกจากปัจจัยเรื่องเวลาแล้ว ในผู้ป่วยที่มีภาวะโลหิตจางรุนแรงการทำ noncontrast CT brain อาจตรวจไม่พบภาวะ aSAH⁽²⁶⁾



รูปที่ 3.1 noncontrast CT brain แสดง massive SAH ในผู้ป่วยชาย อายุ 69 ปี

ในผู้ป่วยที่ตรวจไม่พบเลือดใต้ชั้นเยื่อหุ้มสมองชั้นกลางจากการทำเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง แต่มีประวัติอาการที่เข้าได้กับภาวะนี้ เช่น มีลักษณะอาการปวดศีรษะที่รุนแรงและทันทีทันใด, มีอาการปวดหัวร่วมกับมีความผิดปกติอื่นๆที่เกี่ยวข้องกับอาการทางสมอง เช่น เส้นประสาทสมองคู่ที่สามผิดปกติ เป็นต้น ก็ควรทำการเจาะตรวจน้ำไขสันหลังเพื่อช่วยวินิจฉัยภาวะ aSAH^(3, 27)

การเก็บตัวอย่างและการแปลผลน้ำไขสันหลัง (lumbar puncture, LP) มีความสำคัญในการวินิจฉัยโรค สิ่งที่สำคัญของการแปลผล คือ การแยกภาวะ aSAH ออกจากภาวะเลือดออกที่เกิดระหว่างกระบวนการในการเจาะน้ำไขสันหลัง (traumatic LP)^(28, 29) ซึ่งมีข้อสังเกตอยู่หลายประการ เช่น ความดันของน้ำไขสันหลังในผู้ป่วย aSAH จะสูงกว่าในผู้ป่วย traumatic LP, เลือดที่พบในน้ำไขสันหลังที่เจาะได้จากผู้ป่วย traumatic LP จะจางลงในช่วงท้ายของการเก็บตรวจ ส่วนเลือดที่

พบในน้ำไขสันหลังที่เจาะได้จากผู้ป่วย aSAH จะมีสีแดงสม่ำเสมอตลอดการเก็บตรวจ, การตรวจพบน้ำไขสันหลังมีสีเหลือง (xanthochromia) ซึ่งเกิดจากการแตกตัวของเม็ดเลือดแดง และเปลี่ยนเป็น oxyhemoglobin และ bilirubin ทำให้น้ำไขสันหลังกลายเป็นสีเหลือง บ่งชี้ว่ามีเลือดออกมาก่อนการเจาะน้ำไขสันหลังในครั้งนี ซึ่งเป็นไปได้ที่จะเกิดจาก traumatic LP ในการตรวจครั้งปัจจุบัน และน่าจะมาจาก aSAH เป็นต้น อัตราส่วนของเม็ดเลือดขาวต่อเม็ดเลือดแดงที่ได้จากน้ำไขสันหลังของผู้ป่วย traumatic LP จะใกล้เคียงกับอัตราส่วนของเม็ดเลือดขาวต่อเม็ดเลือดแดงในเลือดของผู้ป่วย แต่อัตราส่วนของเม็ดเลือดขาวต่อเม็ดเลือดแดงที่ได้จากน้ำไขสันหลังของผู้ป่วย aSAH จะสูงกว่าอัตราส่วนของเม็ดเลือดขาวต่อเม็ดเลือดแดงที่พบในเลือดของผู้ป่วย เนื่องจากมีภาวะการอักเสบในน้ำไขสันหลังจาก aSAH^(30, 31)

การใช้ภาพคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าสมอง (MRI) ในการวินิจฉัยภาวะ aSAH มีความสำคัญมากขึ้นกว่าแต่ก่อน ด้วยเทคนิคของการทำ MRI โดยใช้ DWI (diffuse weighted image) และ FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery) ช่วยในการวินิจฉัยภาวะ aSAH ได้ดีมากขึ้น^(32, 33) อย่างไรก็ตาม MRI มีข้อจำกัดหลายๆ อย่าง เช่น ไม่สะดวกในการใช้กับผู้ป่วย aSAH ซึ่งเป็นภาวะวิกฤติเนื่องจากใช้เวลาในการตรวจนาน เป็นความเสี่ยงต่อผู้ป่วย และผู้ป่วย aSAH ไม่สามารถอยู่นิ่งระหว่างการตรวจ MRI ทำให้อาจมีผลการตรวจที่คลาดเคลื่อนจากการไหวตัวของผู้ป่วย อีกทั้ง MRI เป็นอุปกรณ์ที่มีราคาแพง ทำให้มีการตรวจ MRI เฉพาะในโรงพยาบาลขนาดใหญ่เท่านั้น ดังนั้นจึงไม่สามารถส่งตรวจ MRI ในผู้ป่วย aSAH ทุกรายได้⁽³⁴⁾

การตรวจหลอดเลือดสมองโดยใช้คลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (MRA) เพื่อดูบริเวณที่มีหลอดเลือดสมองโป่งพอง ยังไม่สามารถทดแทนการตรวจมาตรฐานภาพรังสีหลอดเลือดแดงสมองด้วยสารทึบรังสี (Angiography) ได้ ความไวของการตรวจพบเส้นเลือดสมองโป่งพอง (aneurysm) จากการเอกซเรย์คลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าสมอง (MRI) เมื่อขนาดของ aneurysm ใหญ่มากกว่า 5 มม. จะมีความไวประมาณร้อยละ 85 ถึงร้อยละ 100 แต่เมื่อขนาดของ aneurysm เล็กกว่า 5 มม. ความไวในการตรวจจะลดลงเหลือร้อยละ 56⁽³⁵⁻³⁸⁾

การตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หลอดเลือดสมอง (CT angiography) เป็นการตรวจที่สามารถทำได้สะดวกกว่าการตรวจ Angiography และมีความไวสูงในการวินิจฉัยภาวะเส้นเลือดสมองโป่งพองที่มีขนาดใหญ่ โดยทั่วไปแล้วการตรวจ CT angiography จะมีความไวในการวินิจฉัยประมาณร้อยละ 95 ถึงร้อยละ 100 เมื่อเปรียบเทียบกับ Angiography ในผู้ป่วยที่มีภาวะเส้นเลือดสมองโป่งพองที่มีขนาดใหญ่มากกว่า 5 มม. และความไวในการวินิจฉัยจะลดลงเหลือประมาณร้อยละ 64 ถึงร้อยละ 83 ในผู้ป่วยที่มีขนาดเส้นเลือดสมองโป่งพองเล็กกว่า 5 มม.⁽³⁹⁻⁴⁴⁾ การแปลผลการตรวจต้องใช้ทั้งแหล่งข้อมูลภาพ (source images) และเทคโนโลยีการสร้างภาพใหม่ (reconstructed images) ร่วมกัน การพบหลอดเลือดที่มีความบิดเบี้ยว (tortuosity) จะทำให้ประสิทธิภาพในการการแปลผล



ลดลง หรือแปลผลผิดพลาดได้^(39, 40) การใช้เครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ความละเอียดสูงตั้งแต่ 64 แผ่นขึ้นไป (64 slides computer topography) ร่วมกับเทคโนโลยีการสร้างภาพใหม่แบบสามมิติ (3-D reconstructed images) จะทำให้สามารถตรวจพบเส้นเลือดสมองโป่งพองเล็กกว่า 3 มม. ได้⁽⁴⁵⁾

สมาคมโรคหัวใจและหลอดเลือดสมอง แห่งประเทศสหรัฐอเมริกา ได้ออกแนวทางการดูแลผู้ป่วย aSAH ปรับปรุงล่าสุด ปี พ.ศ. 2555 มีใจความที่สำคัญโดยสรุป คือ ภาวะ aSAH ถือเป็นภาวะเร่งด่วนทางการแพทย์ ซึ่งพบว่ามีภาวะวินิจฉัยผิดพลาดได้บ่อย ดังนั้นจึงควรสงสัยภาวะนี้ในผู้ป่วยที่มีอาการปวดศีรษะรุนแรงเฉียบพลัน (ความสำคัญระดับ I ความหนักแน่นของข้อมูลระดับ B, Class I level of evidence B) ควรทำเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง โดยไม่ฉีดสารทึบรังสี (noncontrast CT brain) ในผู้ป่วยทุกรายที่สงสัยภาวะนี้ (Class I level of evidence B) การเจาะตรวจน้ำไขสันหลัง ควรทำแม้ผลเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองไม่พบความผิดปกติ (Class I level of evidence B) อาจพิจารณาการตรวจ MRA และ CTA แทนการตรวจ Angiography ได้ (Class IIb level of evidence B)⁽²²⁾

6. การรักษา (Treatment)

6.1 การประเมินเบื้องต้นและการเตรียมผู้ป่วยก่อนผ่าตัด

การประเมินเบื้องต้น ทำตามขั้นตอน ABCD: airway, breathing, circulation and definitive treatment (ทางเดินหายใจ, การหายใจ, ระบบไหลเวียนโลหิต, การรักษา) ถ้าประเมินแล้วมีความจำเป็นต้องใส่ท่อช่วยหายใจ (endotracheal tube) ควรรีบดำเนินการทันที รักษาระดับออกซิเจนให้พอเหมาะ ให้ยาควบคุมภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ และภาวะความดันโลหิตสูง⁽²²⁾ ไม่แนะนำให้ใช้การเร่งอัตราการหายใจเพื่อลดความดันในโพรงกะโหลกศีรษะ (hyperventilation) ยกเว้นไม่มีทางเลือกในการรักษาด้วยวิธีอื่น⁽⁴⁶⁾ ถ้าโรงพยาบาลไม่มีแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ ควรส่งต่อผู้ป่วยไปโรงพยาบาลที่มีความพร้อมของเครื่องมือและแพทย์

มีการแบ่งระดับความรุนแรงของภาวะ aSAH หลายแบบ แต่นิยมใช้ World Federation of Neurological Surgeons Scale⁽⁴⁷⁾ และ Hunt and Hess scale⁽⁴⁸⁾ ดังแสดงในตารางที่ 3.2

ตารางที่ 3.2 การแบ่งระดับความรุนแรงของภาวะ aSAH ที่นิยมใช้

World Federation of Neurological Surgeons Scale⁽⁴⁷⁾		
	Glasgow Coma Score	Motor deficit
Grade 0	15	Absent
Grade 1	15	Absent
Grade 2	13 - 14	Absent
Grade 3	13 - 14	Present
Grade 4	7 - 12	Present or Absent
Grade 5	3 - 6	Present or Absent
Hunt and Hess scale⁽⁴⁸⁾		
Grade 0: Asymptomatic		
Grade 1: Mild headache and mild nuchal rigidity, no neurological deficit		
Grade 2: Moderate to severe headache but no neurological deficit other than cranial nerve palsy		
Grade 3: Drowsy, confused, or mild focal deficit		
Grade 4: Stupor, moderate to severe hemiparesis, and early decerebrate posturing		
Grade 5: Deep comatose, decerebrate posturing		

6.2 การดูแลรักษาทางยาเพื่อป้องกันภาวะเลือดออกซ้ำ (rebleeding)

ผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกซ้ำจากหลอดเลือดโป่งพองตำแหน่งเดียวกันจะเสี่ยงต่อการเสียชีวิตสูง หรือถ้ารอดชีวิตก็จะมีภาวะทุพพลภาพรุนแรง⁽⁴⁹⁾ การปิดอุดหลอดเลือดโป่งพอง (aneurysmal obliteration) เป็นขั้นตอนที่จำเป็นเพื่อป้องกันภาวะ rebleeding ปัจจุบันวิธีการที่ใช้มีอยู่ 2 วิธีคือ การผ่าตัดเพื่อหนีหลอดเลือดโป่งพอง (surgical clipping) และการใส่ขดลวดเข้าไปอุดหลอดเลือดโป่งพองทางสายสวนหลอดเลือดแดง (endovascular coiling)^(2, 21, 22) ภาวะ rebleeding จะพบบ่อยที่สุดในช่วง 24 ชั่วโมงหลังมีเลือดออกครั้งแรก⁽⁵⁰⁾ ปัจจัยที่ทำนายการเกิด rebleeding ได้แก่ ขนาดของหลอดเลือดโป่งพอง, มีลักษณะทางประสาทวิทยาคลินิกที่รุนแรงตั้งแต่แรกเริ่ม, มีภาวะหมดสติตั้งแต่เริ่มเกิดอาการ, มีอาการปวดศีรษะรุนแรงนำมาก่อน และความดันโลหิตค่าบน (systolic blood pressure) มากกว่า 160 มิลลิเมตรปรอท เป็นต้น^(51, 52) นอกจากนี้ ยิ่งรอ aneurysmal obliteration นานเท่าไรโอกาสที่จะมี rebleeding ก็จะมีมากขึ้นตามระยะเวลาที่รอนั้น



จึงแนะนำให้ทำการผ่าตัดให้เร็วที่สุดเท่าที่จะทำได้ถ้าไม่มีข้อห้าม⁽⁵³⁾ การให้ผู้ป่วยนอนพักและลดกิจกรรมที่อาจกระตุ้นผู้ป่วยไม่ได้ลดโอกาสเกิดภาวะเลือดออกซ้ำ⁽⁵⁴⁾ ยาที่ใช้ในการลดความดันโลหิตต้องเป็นยาที่มีกลไกในการออกฤทธิ์สั้น และสามารถให้ทางหลอดเลือดดำได้ เช่น nicardipine, labetalol และ esmolol เป็นต้น

ยังเป็นข้อถกเถียงในกรณีการให้ยาเพิ่มการแข็งตัวของเลือด (antifibrinolytic drug) เพื่อลดโอกาสของการเกิด rebleeding⁽⁵⁵⁾ ปัจจุบันยาในกลุ่ม antifibrinolytic ที่มีในท้องตลาดมีสองชนิดคือ tranexamic acid และ aminocaproic acid⁽⁵⁶⁾ มีการศึกษาตั้งแต่ก่อน ปี ค.ศ. 1990 เกี่ยวกับการใช้ tranexamic acid ในผู้ป่วย aSAH พบมีภาวะเลือดออกซ้ำลดลงในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา อย่างไรก็ตามประมาณ 1 ใน 3 ของผู้ป่วยที่ได้รับยา antifibrinolytic อาการจะแย่ลงในวันที่ 14 ของการรักษา^(57, 58) มีการศึกษารายงานการลดโอกาสเกิด rebleeding ระหว่างการส่งต่อผู้ป่วยที่ได้รับยา aminocaproic acid โดยไม่พบผลแทรกซ้อน แต่ผลลัพธ์ทางคลินิกที่สามเดือนไม่แตกต่างจากผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา⁽⁵⁹⁾ ผลแทรกซ้อนที่พบได้จากยาในกลุ่มนี้คือ ภาวะแทรกซ้อนการขาดเลือด (ischemic/thrombotic complications) เช่น หลอดเลือดดำที่ขาอุดตัน และภาวะสมองขาดเลือดภายหลัง (Delayed Cerebral Ischemia, DCI) เป็นต้น⁽⁶⁰⁻⁶²⁾ แต่จากการรวบรวมข้อมูลแบบ Meta-analysis กลับพบว่า การเกิด ischemic/thrombotic complications ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา ไม่มีความแตกต่างทางสถิติ⁽⁶³⁾

โดยสรุป ระหว่างรอผ่าตัดเพื่อหนีบหรืออุดหลอดเลือดโป่งพอง ต้องมีการติดตามและควบคุมความดันโลหิต รักษาระดับของความดันเลือดที่ไปเลี้ยงสมอง (cerebral perfusion pressure, CPP) (Class I, level of evidence B) การควบคุมความดันโลหิตค่าบนให้ต่ำกว่า 160 มิลลิเมตรปรอทถือว่าสมเหตุสมผล (Class IIa level of evidence C) การให้ผู้ป่วยนอนพักอย่างเดียวไม่เพียงพอที่จะลดการเกิดเลือดออกซ้ำหลังเกิดภาวะ aSAH เป็นการรักษาประคับประคองควบคู่ไปกับการรักษาแบบจำเพาะ (Class II b, level of evidence B) ทั้ง tranexamic acid และ aminocaproic acid ไม่ได้ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยา แห่งประเทศสหรัฐอเมริกา แต่แนวทางการรักษา aSAH จากสมาคมโรคหัวใจและหลอดเลือดสมอง แห่งประเทศสหรัฐอเมริกายังแนะนำให้ใช้ยาทั้งสองชนิดนี้ในช่วงต้นของภาวะ aSAH (Class IIb level of evidence B)⁽²²⁾

6.3 การดูแลภาวะหลอดเลือดสมองหดตัว (vasospasm) และภาวะสมองขาดเลือดภายหลัง (Delayed Cerebral Ischemia, DCI)

ภาวะหลอดเลือดสมองหดตัว (vasospasm) คือการหดตัวของหลอดเลือดสมองขนาดใหญ่บริเวณฐานสมอง หลังจากภาวะ aSAH ซึ่งมักสัมพันธ์กับหลักฐานทางรังสีวิทยาหรือบ่งบอกถึงการลดลงของกระแสเลือดที่บริเวณหลอดเลือดส่วนปลาย หรือที่เรียกว่าภาวะสมองขาดเลือดภายหลัง

(Delayed Cerebral Ischemia, DCI)⁽⁶⁴⁻⁶⁶⁾ หลังจากเกิดภาวะ aSAH จะพบการหดตัวของหลอดเลือดสมองประมาณ ร้อยละ 30 ถึง ร้อยละ 70⁽²¹⁾ ซึ่งมักจะเริ่มประมาณวันที่ 7 ถึงวันที่ 10 หลังการแตกของ aneurysm จะหดตัวมากที่สุดประมาณ 2 สัปดาห์ และมักจะดีขึ้นภายใน 21 วัน⁽⁶⁷⁾ ประมาณ ร้อยละ 50 ของภาวะหลอดเลือดแดงหดตัวจะดีขึ้น แต่อีกครึ่งหนึ่งจะกลายเป็นภาวะ DCI⁽⁶⁸⁾ และประมาณร้อยละ 15 ถึง 20 ของผู้ป่วยอาจมีภาวะสมองขาดเลือดและเสียชีวิตแม้จะได้รับการรักษาด้วยยาอย่างเต็มที่แล้วก็ตาม⁽⁶⁹⁾ เหตุผลส่วนหนึ่งก็คือ การหดตัวของหลอดเลือดเกิดขึ้นในทุกๆระดับของหลอดเลือดแดงตั้งแต่หลอดเลือดแดงขนาดใหญ่ artery จนถึงหลอดเลือดแดงขนาดเล็ก arteriole, หลอดเลือดแดงขนาดใหญ่หดตัวสามารถตรวจพบได้ด้วยการตรวจทางรังสีวิทยาฉีดสารทึบรังสีเข้าไปในหลอดเลือดแดง (Angiography) แต่จะสัมพันธ์กับภาวะ DCI แค่ประมาณครึ่งหนึ่ง และยังมีผู้ป่วย aSAH ที่ตรวจไม่พบ vasospasm แต่เกิดภาวะ DCI ซึ่งสันนิษฐานว่าน่าจะเกิดจากการหดตัวของหลอดเลือดแดงขนาดเล็ก ทำให้ถึงแม้จะรักษาให้หลอดเลือดแดงขนาดใหญ่ขยายตัวแล้วแต่ก็ยังสามารถเกิดภาวะขาดเลือดไปเลี้ยงสมอง⁽⁷⁰⁾

การติดตามภาวะ vasospasm ในผู้ป่วย aSAH ทำได้ด้วยอุปกรณ์ตรวจการหมุนเวียนเลือดภายในหลอดเลือดแดงในสมองด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงผ่านกะโหลกศีรษะ (transcranial Doppler, TCD)^(67, 68, 71) อย่างไรก็ตาม ความไวและความจำเพาะของการตรวจพบ vasospasm ด้วย TCD ยังมีความแตกต่างกันในแต่ละการศึกษา เนื่องจากผลที่ได้จากการตรวจ TCD นั้นขึ้นอยู่กับความชำนาญของผู้ตรวจเป็นหลัก⁽⁷²⁻⁷⁴⁾ แต่การใช้ Lindegaard ratio (LR) = MCA MFV / extracranial ICA MFV ซึ่งเป็นสัดส่วนความเร็วการไหลเวียนโลหิตของหลอดเลือด middle cerebral artery (MCA) ในสมองเทียบกับความเร็วของหลอดเลือดแดงอินเทอร์นอลแคโรติด (Internal carotid artery, ICA) นอกกะโหลกศีรษะของข้างเดียวกันใช้ช่วยในการวินิจฉัยภาวะ vasospasm ของ MCA ได้ สัดส่วนนี้ใช้ในการวินิจฉัยภาวะ vasospasm ของหลอดเลือดแดงเบซิลาร์ (basilar artery) ด้วยเช่นเดียวกัน โดยใช้ความเร็วการไหลเวียนโลหิตของหลอดเลือดแดงเบซิลาร์ (basilar artery (BA)) เทียบกับความเร็วของหลอดเลือดแดงเวอร์ทีบรอล (vertebral artery (VA)) นอกกะโหลกศีรษะ basilar artery MFV / extracranial vertebral artery (VA) MFV⁽⁷⁵⁾ โดย LR > 3 บ่งชี้ถึงภาวะ vasospasm^(76, 77) LR > 6 บ่งบอกถึงภาวะ vasospasm อย่างรุนแรง⁽⁷⁸⁾ การใช้ TCD ในการติดตามและวินิจฉัยภาวะ vasospasm มีข้อจำกัดอยู่พอสมควร สมาคมโรคหัวใจและหลอดเลือดสมองแห่งประเทศสหรัฐอเมริกา จึงให้ระดับคำแนะนำการใช้ TCD ในข้อบ่งชี้ในที่ Class IIa level of evidence B⁽²²⁾

การตรวจการกำซาบของเนื้อสมอง (cerebral perfusion) ด้วย Computer Tomographic Perfusion (CTP) หรือ Magnetic Resonance Perfusion (MRP) จะให้การวินิจฉัยภาวะ DCI ที่แม่นยำกว่าการตรวจหลอดเลือดแดงหดตัวด้วย TCD หรือ Angiogram^(79, 80) สมาคมโรคหัวใจและ



หลอดเลือดสมอง แห่งประเทศสหรัฐอเมริกา จึงให้ระดับคำแนะนำการใช้ CTP หรือ MRP ในการตรวจหาภาวะ DCI ไว้ที่ Class IIa level of evidence B⁽²²⁾

แม้ว่าการรักษาในหลักการของการเพิ่มการไหลเวียนเลือด (Hemodynamic Augmentation) ด้วยวิธี triple-H (Hypervolemia, Hemodilution, and Hypertension)⁽⁸¹⁾ ได้ถูกนำมาใช้อย่างแพร่หลายในหลายสถาบัน แต่ยังไม่มีความชัดเจนว่ามีประโยชน์อย่างชัดเจน^(82, 83) แสดงให้เห็นว่าแม้ผู้ป่วยจะได้รับการรักษาแบบ hypervolumic therapy ได้รับสารน้ำปริมาณมาก และมีความดันโลหิตในหลอดเลือดปอด (pulmonary artery) ช่วงหัวใจคลายตัวและความดันหลอดเลือดดำใหญ่ที่สูงกว่าคนทั่วไป แต่ก็ไม่มีผลแตกต่างกันของค่าเฉลี่ยของเลือดที่ไปเลี้ยงสมอง โดยการใช่วิธีการตรวจโดยสารสีนออน (xenon) การใช้วิธีการรักษาแบบ triple-H ไม่มีหลักฐานที่สนับสนุนว่าการให้สารน้ำจะช่วยให้ผลการรักษาดีขึ้นทั้งในระยะสั้นและระยะยาว^(82, 84) มีการศึกษาเล็กๆ 2 กลุ่มที่ทำการศึกษารักษาแบบสุ่มชนิดไปข้างหน้าแนะนำว่าเราควรหลีกเลี่ยงการขาดสารน้ำ แต่ไม่มีหลักฐานของการให้สารน้ำไปก่อนจะได้ประโยชน์ อย่างไรก็ตามหลายสถาบันในอเมริกาเหนือยังแนะนำให้สารน้ำไปก่อนเพื่อเพิ่มความดันเลือดในสมองซึ่งวัดโดยใช้สายวัดความดันที่เส้นเลือดที่ปอด (pulmonary artery) และความดันที่หลอดเลือดดำใหญ่ (CVP)^(85, 86) การทำให้เลือดจาง (hemodilution) ได้รับความสนใจเพียงเล็กน้อยเมื่อเปรียบเทียบกับกรให้สารน้ำหรือการทำให้ความดันโลหิตสูง อย่างไรก็ตามนักวิจัยหลายคนแนะนำว่าควรจะให้มีความเข้มข้นของเลือดประมาณ 28-32 เปอร์เซ็นต์⁽⁸⁷⁾ แนวโน้มการรักษาจึงกลับมาเน้นเพียงให้รักษาระดับของเหลวในร่างกายให้อยู่ในระดับปกติ และให้ความดันโลหิตสูงขึ้นเท่านั้น⁽⁸³⁾

Nimodipine แสดงให้เห็นว่าสามารถลดทั้งอัตราการตายและความพิการจากภาวะ DCI ช่วยทำให้ผลการรักษาดีขึ้น โดยผลการรักษาไม่พบในยาต้านช่องทางแคลเซียม (Calcium Channel Blocker, CCB) ชนิดอื่น อย่างไรก็ตามผลการรักษาที่ดีขึ้นนั้นมีความเป็นไปได้ว่าจะเกิดจากการป้องกันสมองมากกว่าการรักษาหลอดเลือดสมองหดตัวด้วยกลไกการขยายหลอดเลือด^(88, 89) สมาคมโรคหัวใจและหลอดเลือดสมอง แห่งประเทศสหรัฐอเมริกา จึงให้ระดับคำแนะนำการใช้ Nimodipine ทางการรับประทานเพื่อป้องกันภาวะ DCI ไว้ที่ Class I level of evidence A และแนะนำให้ผู้ป่วย aSAH ทุกรายรับประทานยา Nimodipine⁽²²⁾

มีรายงานถึงประโยชน์ของการให้ยาละลายลิ่มเลือดผ่านทางช่องไขสันหลัง (Intrathecal Thrombolysis) เพื่อรักษาภาวะ DCI แต่ก็มีข้อจำกัดในเรื่องผลแทรกซ้อนเลือดออกรุนแรงที่คาดเดาได้ยาก อย่างไรก็ตามจากการรวบรวมการศึกษาทั้งหมดและนำมาวิเคราะห์แบบ Meta-analysis พบว่า การรักษาด้วยวิธีนี้ยังมีประโยชน์⁽⁸²⁾ สมาคมโรคหัวใจและหลอดเลือดสมอง แห่งประเทศสหรัฐอเมริกา ไม่ได้ให้ระดับคำแนะนำใดๆต่อการรักษาด้วย Intrathecal Thrombolysis ในผู้ป่วย aSAH⁽¹⁴⁾

ก่อนหน้านี้มีรายงานการศึกษาเบื้องต้นนำเสนอประโยชน์ของการใช้ยาลดไขมันกลุ่ม statin เพื่อรักษาภาวะ DCI^(91, 92) อย่างไรก็ตาม การศึกษาด้วย meta-analysis ในช่วงเวลาถัดมากลับพบว่า simvastatin (ซึ่งเป็นยาตัวหลักของกลุ่ม statin) ไม่ได้ประโยชน์ในการรักษาภาวะ DCI⁽⁹³⁾ ในที่สุด จากวิธีการศึกษาที่เชื่อถือได้มากที่สุด randomized control ก็ยืนยันในผลทิศทางเดียวกับ meta-analysis ว่า simvastatin ไม่ได้ประโยชน์ในการรักษาภาวะ DCI ที่เกิดในช่วงระยะเฉียบพลันในผู้ป่วย aSAH⁽⁹⁴⁾

การรักษาโดยวิธีสอดสายสวนเข้าหลอดเลือดแดง (transluminal endovascular) เป็นการใช้ลูกโป่งถ่างขยายเส้นเลือด (balloon angioplasty) หรือที่มีชื่อเรียกตามการศึกษาหลักว่า prophylactic transluminal balloon angioplasty สามารถลดภาวะ vasospasm ได้อย่างชัดเจน แต่กลับไม่ทำให้ผลลัพธ์ทางคลินิกดีขึ้น⁽⁹⁵⁾ เช่นเดียวกับการให้ขยายหลอดเลือดทางหลอดเลือดแดงไป ณ ตำแหน่งที่มีหลอดเลือดหดตัวโดยตรง (Intra-arterial vasodilator infusion therapy) ที่สามารถลดการหดตัวของหลอดเลือด แต่ยังไม่สามารถพิสูจน์ได้ว่าทำให้ผลลัพธ์ทางคลินิกดีขึ้น⁽⁹⁶⁾ ยาที่นิยมใช้สำหรับ Intra-arterial vasodilator infusion therapy ได้แก่ Nimodipine, milrinone และ papaverine ตามลำดับ⁽⁹⁷⁾ สมาคมโรคหัวใจและหลอดเลือดสมอง แห่งประเทศสหรัฐอเมริกา จึงแนะนำให้ใช้ prophylactic transluminal balloon angioplasty และ/หรือ Intra-arterial vasodilator infusion therapy เป็นทางเลือกในการรักษาเมื่อใช้วิธีเพิ่มความดันโลหิตแล้วไม่ได้ผล โดยให้ระดับคำแนะนำที่ Class IIa level of evidence B⁽²²⁾

ยา clazosentan ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม endothelin receptor antagonist สามารถลดภาวะ vasospasm ได้ถึงร้อยละ 65 แต่กลับไม่ทำให้ผลลัพธ์ทางคลินิกดีขึ้น⁽⁹⁸⁾ เช่นเดียวกันกับการให้แมกนีเซียมซัลเฟตหยดทางหลอดเลือดดำ (intravenous magnesium sulfate) ที่อาจทำให้ vasospasm ลดลง และบรรเทาลักษณะของสมองขาดเลือดเมื่อดูจากภาพทางรังสี แต่ไม่ทำให้ผลลัพธ์ทางคลินิกดีขึ้น^(99, 100)

6.4 การดูแลรักษาภาวะน้ำในโพรงน้ำเลี้ยงสมองคั่ง (Hydrocephalus) ที่เกี่ยวข้องกับภาวะ aSAH

ภาวะ hydrocephalus พบได้ประมาณร้อยละ 15 จนถึงร้อยละ 87 ของผู้ป่วย aSAH⁽¹⁰⁰⁻¹⁰⁷⁾ โดยผู้ป่วย aSAH ที่พบภาวะ hydrocephalus ไม่จำเป็นต้องพบเลือดในโพรงน้ำเลี้ยงสมองมาก่อน^(108, 109) ส่วนผู้ป่วยที่ต้องการใส่ท่อระบายน้ำเลี้ยงสมองแบบถาวร (permanent shunt) พบได้ตั้งแต่ร้อยละ 8.9 ถึงร้อยละ 48 ของผู้ป่วย aSAH^(109, 110)

ความสำคัญทางคลินิกของภาวะ hydrocephalus ยังไม่เด่นชัดเพราะว่าผู้ป่วยบางรายไม่มีอาการและอาการไม่แย่งหลังตรวจพบ hydrocephalus⁽¹⁰⁹⁾ ภาวะ hydrocephalus เฉียบพลันจำเป็น



ต้องได้รับการระบายน้ำเลี้ยงสมองแบบชั่วคราว (External Ventricular Drainage, EVD) ไปก่อน ซึ่งจะทำให้อาการของผู้ป่วยดีขึ้น⁽¹¹¹⁾ อย่างไรก็ตามร้อยละ 40 ถึง 80 ของผู้ป่วยที่มีระดับการรับรู้สติลดลง มีอาการดีขึ้นหลังจากได้รับการรักษาด้วย permanent shunt, ภาวะ hydrocephalus ที่จำเป็น ต้องได้รับการรักษาด้วย permanent shunt พบได้ร้อยละ 18 ถึง 26 ของผู้ป่วย aSAH ที่รอดชีวิตจากระยะเฉียบพลัน⁽¹¹²⁻¹¹⁴⁾ กลุ่มเสี่ยงที่จำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วย permanent shunt ได้แก่ ผู้ป่วยที่อายุมาก, ผู้ที่มีโพรงน้ำเลี้ยงสมองโตตั้งแต่เริ่มมี aSAH, มีเลือดออกในโพรงน้ำเลี้ยงสมอง, มีลักษณะทางคลินิกที่แย่ตั้งแต่แรก และเพศหญิง เป็นต้น^(103, 112, 115) สมาคมโรคหัวใจและหลอดเลือดสมอง แห่งประเทศสหรัฐอเมริกา แนะนำให้ใส่ท่อระบายน้ำเลี้ยงสมอง ในผู้ป่วย aSAH ที่ตรวจพบภาวะ hydrocephalus โดยให้ระดับคำแนะนำที่ class I, level of evidence B แนะนำให้การรักษาด้วยการใส่ท่อระบายน้ำเลี้ยงสมอง EVD ในผู้ป่วย aSAH ที่มีภาวะ hydrocephalus เฉียบพลัน และมีระดับการรับรู้สติลดลง (Class IIa, level of evidence B)⁽²²⁾

6.5 การดูแลภาวะชักที่เกี่ยวข้องกับภาวะเลือดออกใต้ชั้นเยื่อหุ้มสมองชั้นกลาง (SAH)

ภาวะชักที่สัมพันธ์กับ aSAH พบได้ตั้งแต่ร้อยละ 7 ถึง 20 ของผู้ป่วย aSAH ความเสี่ยงของการเกิดภาวะชักในผู้ป่วย aSAH ประกอบด้วย ความดันโลหิตสูง, การมีเลือดออกในเนื้อสมอง (intraparenchymal hemorrhage) หรือการมีเลือดออกใต้ชั้นเยื่อหุ้มสมอง (subdural hematoma) ร่วมด้วย, การมีภาวะสมองขาดเลือดจากภาวะ DCI ร่วมด้วย, และตำแหน่งของหลอดเลือดโป่งพองที่หลอดเลือดแดง anterior communicating หรือที่หลอดเลือดแดง middle cerebral เป็นต้น⁽¹¹⁶⁻¹¹⁹⁾ การรักษาด้วยการอุดหลอดเลือดด้วยขดลวด (coiling) อาจจะสามารถลดอุบัติการณ์ของภาวะชักลงจนน้อยกว่าร้อยละ 3⁽¹²⁰⁾ อย่างไรก็ตาม ผลกระทบของภาวะชักต่อผู้ป่วย aSAH ในระยะยาว และความจำเป็นของการให้ยากันชักระยะยาวยังเป็นประเด็นที่ยังไม่ได้ข้อสรุปที่ชัดเจน และเกือบหนึ่งในสี่ของผู้ป่วย aSAH ที่ได้ยากันชักในระยะยาวพบภาวะแทรกซ้อนจากยากันชัก⁽¹¹⁹⁾

สมาคมโรคหัวใจและหลอดเลือดสมอง แห่งประเทศสหรัฐอเมริกา ไม่แนะนำให้ยากันชักระยะยาวในผู้ป่วย aSAH ที่มีอาการชัก (Class III, Level of evidence B) ยกเว้นในผู้ป่วยบางราย เช่น ผู้ป่วยที่มีประวัติการชักก่อนป่วยด้วย aSAH, มีเลือดออกในเนื้อสมองร่วมด้วย, ผู้ป่วยมีความดันโลหิตสูงที่ควบคุมไม่ได้, มีภาวะสมองขาดเลือดร่วมด้วย และ ตำแหน่งของหลอดเลือดโป่งพองที่หลอดเลือดแดง middle cerebral เป็นต้น (Class IIb, Level of evidence B)⁽²²⁾

6.6 การดูแลรักษาภาวะโซเดียมต่ำในเลือด (hyponatremia) และภาวะขาดสารน้ำ (volume contraction)

ภาวะ hyponatremia พบได้ประมาณร้อยละ 10 ถึง 30 ในผู้ป่วย aSAH^(121, 122) โดยมักจะเริ่มตรวจพบภาวะ hyponatremia เมื่อตรวจพบภาวะ vasospasm⁽¹²²⁻¹²⁴⁾ สาเหตุที่พบบ่อยคือ กลุ่มอาการ cerebral salt wasting ซึ่งมีพยาธิกำเนิดจากการหลั่งฮอร์โมน Natriuresis ทำให้มีการขับโซเดียมออกจากร่างกายทางปัสสาวะมากกว่าปกติจนทำให้โซเดียมในระบบไหลเวียนลดลง ส่งผลให้ปริมาตรของเหลวในร่างกายลดลง (volume contraction)^(124, 125) ภาวะ hyponatremia พบบ่อยในผู้ป่วย aSAH ที่มีความรุนแรงทางคลินิกสูง, ตำแหน่งหลอดเลือดโป่งพองที่หลอดเลือดแดง anterior communicating และมีภาวะ hydrocephalus ร่วมด้วย เป็นต้น^(121, 126) ภาวะ hyponatremia มีผลทำให้การพยากรณ์โรคแย่ลง⁽¹²¹⁾ การให้สารน้ำทั้งแบบ crystalloid และ colloid จะช่วยบรรเทาภาวะ hyponatremia จากกลุ่มอาการ cerebral salt wasting ได้⁽¹²⁷⁾ เช่นเดียวกับการให้สารน้ำเกลือเข้มข้น (hypertonic saline) ที่จะช่วยบรรเทาภาวะ hyponatremia^(128, 129) อย่างไรก็ตาม สมาคมโรคหัวใจและหลอดเลือดสมอง แห่งประเทศสหรัฐอเมริกา ไม่แนะนำให้ใช้ hypertonic saline ในปริมาณสูงในผู้ป่วย aSAH (Class III, Level of evidence B) และการหลีกเลี่ยงภาวะ volume contraction ด้วยการให้สารน้ำทั้งแบบ crystalloid และ colloid เพื่อบรรเทาภาวะ hyponatremia เป็นการรักษาที่สมเหตุสมผล (Class IIa, level of evidence B)⁽²²⁾

7. บทสรุป

อาการปวดศีรษะที่รุนแรงเฉียบพลันเป็นอาการนำที่สำคัญของผู้ป่วย aSAH การส่งตรวจต่างๆ เพื่อการวินิจฉัยโรค ได้แก่ noncontrast CT brain, การเจาะหลังเพื่อตรวจน้ำไขสันหลัง, MRI brain, CTA brain, MRA brain และ DSA มีจุดมุ่งหมายและข้อจำกัดในแต่ละอย่างที่ไม่เหมือนกัน การเลือกประเภทและลำดับขั้นของการตรวจที่เหมาะสมจะทำให้ประสิทธิภาพของการวินิจฉัยโรคมีมากยิ่งขึ้น ภาวะต่อเนื้องที่สำคัญหลังจากเกิด aSAH แล้ว ประกอบด้วย ภาวะ rebleeding, การเกิด vasospasm นำไปสู่ภาวะ DCI และ ภาวะ hydrocephalus เป็น 3 ภาวะต่อเนื้องที่สำคัญส่งผลต่อการพยากรณ์โรคที่แย่ง ภาวะ rebleeding ถือเป็นภาวะต่อเนื้องที่เลวร้ายที่สุด จำเป็นต้องรักษาด้วย aneurysmal obliteration โดยต้องให้การรักษานี้ให้เร็วที่สุดเท่าที่จะทำได้, ส่วนภาวะ DCI ซึ่งนำไปสู่การทุพพลภาพที่สำคัญในผู้ป่วย aSAH นั้นยังไม่มีวิธีการในการป้องกันที่ได้ผล แต่ก็สามารถรักษาให้บรรเทาความรุนแรงได้บ้าง และภาวะ hydrocephalus ที่อาจจำเป็นต้องใส่ท่อระบายในผู้ป่วย aSAH บางราย, ภาวะชักและภาวะ hyponatremia เป็นภาวะเป็นผลมาจาก aSAH ที่พบได้บ่อยพอสมควร ถึงแม้จะไม่ใช่ภาวะรุนแรงเหมือน 3 ภาวะแรก แต่ความเข้าใจในกลไกและพยาธิสภาพ จะช่วยให้เลือกการรักษาได้อย่างเหมาะสม เพื่อประโยชน์สูงสุดในการดูแลผู้ป่วย aSAH

เอกสารอ้างอิง

1. van Gijn J, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage: diagnosis, causes and management. *Brain* 2001;124:249-78.
2. van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJE. Subarachnoid haemorrhage. *The Lancet* 2007;369:306-18.
3. Edlow JA, Malek AM, Ogilvy CS. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: update for emergency physicians. *The Journal of Emergency Medicine* 2008;34:237-51.
4. Suarez JI, Tarr RW, Selman WR. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *New England Journal of Medicine* 2006;354:387-96.
5. Ingall T, Asplund K, Mahonen M, Bonita R. A multinational comparison of subarachnoid hemorrhage epidemiology in the WHO MONICA stroke study. *Stroke* 2000;31:1054-61.
6. Szeder V, Tateshima S, Duckwiler G. Intracranial aneurysms and subarachnoid hemorrhage. *Bradley's Neurology in Clinical Practice* 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier 2016.
7. Long B, Koyfman A, Runyon MS. Subarachnoid hemorrhage: updates in diagnosis and management. *Emergency Medicine Clinics* 2017;35:803-24.
8. Vlak MHM, Rinkel GJE, Greebe P, Bom JGvd, Algra A. Trigger factors and their attributable risk for rupture of intracranial aneurysms. *Stroke* 2011;42:1878-82.
9. Thompson BG, Brown RD, Jr., Amin-Hanjani S, et al. Guidelines for the management of patients with unruptured intracranial aneurysms: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2015;46:2368-400.
10. Feng X, Qian Z, Zhang B, et al. Number of cigarettes smoked per day, smoking index, and intracranial aneurysm rupture: a case-control study. *Frontiers in Neurology* 2018;9.
11. Konczalla J, Platz J, Schuss P, Vatter H, Seifert V, Güresir E. Non-aneurysmal non-traumatic subarachnoid hemorrhage: patient characteristics, clinical outcome and prognostic factors based on a single-center experience in 125 patients. *BMC neurology* 2014;14:140.
12. Bhat L, Humphries RL. Neurologic emergencies. In: Stone CK, Humphries RL, eds. *CURRENT diagnosis & treatment: emergency medicine*, 8e. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2017.
13. Hemphill IIIJC, Smith WS, Gress DR. Subarachnoid hemorrhage. In: Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, eds. *Harrison's principles of internal medicine*, 20e. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2018.
14. Long D, Koyfman A, Long B. The Thunderclap headache: approach and management in the emergency department. *The Journal of emergency medicine* 2019;56:633-41.

15. Sjulstad AS, Alstadhaug KB. What is currently the best investigational approach to the patient with sudden-onset severe headache? *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 2019;59:1834-40.
16. Giamberardino MA, Affaitati G, Costantini R, Guglielmetti M, Martelletti P. Acute headache management in emergency department. A narrative review. *Internal and Emergency Medicine* 2020:1-9.
17. Kapila AT, Sharma S, Lal V. Headache in the emergency. *Emergencies in neurology: Springer*; 2019:175-88.
18. Perry JJ, Sivilotti MLA, Sutherland J, et al. Validation of the Ottawa Subarachnoid Hemorrhage Rule in patients with acute headache. *Canadian Medical Association Journal* 2017;189:E1379-E85.
19. Ogunlaja OI, Cowan R. Subarachnoid hemorrhage and headache. *Current pain and headache reports* 2019;23:44.
20. Weir B. *Subarachnoid hemorrhage: causes and cures: Oxford University Press*; 1998.
21. Marik P. Subarachnoid hemorrhage. *Handbook of evidence-based critical care: Springer New York*; 2010:525-31.
22. Connolly ES, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2012;43:1711-37.
23. Edlow JA. Diagnosis of subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* 2005;2:99-109.
24. Edlow JA. Diagnosis of subarachnoid hemorrhage in the emergency department. *Emerg Med Clin North Am* 2003;21:73-87.
25. van Gijn J, van Dongen KJ. The time course of aneurysmal haemorrhage on computed tomograms. *Neuroradiology* 1982;23:153-6.
26. Cortnum S, Sorensen P, Jorgensen J. Determining the sensitivity of computed tomography scanning in early detection of subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2010;66:900-2; discussion 3.
27. Lledo A, Calandre L, Martinez-Menendez B, Perez-Sempere A, Portera-Sanchez A. Acute headache of recent onset and subarachnoid hemorrhage: a prospective study. *Headache* 1994;34:172-4.
28. Wood MJ, Dimeski G, Nowitzke AM. CSF spectrophotometry in the diagnosis and exclusion of spontaneous subarachnoid haemorrhage. *J Clin Neurosci* 2005;12:142-6.
29. Arora S, Swadron SP, Dissanayake V. Evaluating the sensitivity of visual xanthochromia in patients with subarachnoid hemorrhage. *The Journal of Emergency Medicine* 2010;39:13-6.

30. Shah KH, Edlow JA. Distinguishing traumatic lumbar puncture from true subarachnoid hemorrhage. *The Journal of Emergency Medicine* 2002;23:67-74.
31. Mark DG, Pines JM. The detection of nontraumatic subarachnoid hemorrhage: still a diagnostic challenge. *The American Journal of Emergency Medicine* 2006;24:859-63.
32. Wiesmann M, Mayer TE, Yousry I, Medele R, Hamann GF, Bruckmann H. Detection of hyperacute subarachnoid hemorrhage of the brain by using magnetic resonance imaging. *J Neurosurg* 2002;96:684-9.
33. Mitchell P, Wilkinson ID, Hoggard N, et al. Detection of subarachnoid haemorrhage with magnetic resonance imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:205-11.
34. Fiebich JB, Schellinger PD, Gass A, et al. Stroke magnetic resonance imaging is accurate in hyperacute intracerebral hemorrhage: a multicenter study on the validity of stroke imaging. *Stroke* 2004;35:502-6.
35. Huston J, 3rd, Nichols DA, Luetmer PH, et al. Blinded prospective evaluation of sensitivity of MR angiography to known intracranial aneurysms: importance of aneurysm size. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994;15:1607-14.
36. Anzalone N, Triulzi F, Scotti G. Acute subarachnoid haemorrhage: 3D time-of-flight MR angiography versus intra-arterial digital angiography. *Neuroradiology* 1995;37:257-61.
37. Atlas SW. Magnetic resonance imaging of intracranial aneurysms. *Neuroimaging Clin N Am* 1997;7:709-20.
38. Wilcock D, Jaspan T, Holland I, Cherryman G, Worthington B. Comparison of magnetic resonance angiography with conventional angiography in the detection of intracranial aneurysms in patients presenting with subarachnoid haemorrhage. *Clin Radiol* 1996;51:330-4.
39. Vieco PT, Shuman WP, Alsofrom GF, Gross CE. Detection of circle of Willis aneurysms in patients with acute subarachnoid hemorrhage: a comparison of CT angiography and digital subtraction angiography. *AJR Am J Roentgenol* 1995;165:425-30.
40. Korogi Y, Takahashi M, Katada K, et al. Intracranial aneurysms: detection with three-dimensional CT angiography with volume rendering--comparison with conventional angiographic and surgical findings. *Radiology* 1999;211:497-506.
41. Hope JK, Wilson JL, Thomson FJ. Three-dimensional CT angiography in the detection and characterization of intracranial berry aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol* 1996;17:439-45.
42. Alberico RA, Patel M, Casey S, Jacobs B, Maguire W, Decker R. Evaluation of the circle of Willis with three-dimensional CT angiography in patients with suspected intracranial aneurysms. *American Journal of Neuroradiology* 1995;16:1571-8.

43. Liang EY, Chan M, Hsiang JH, et al. Detection and assessment of intracranial aneurysms: value of CT angiography with shaded-surface display. *American Journal of Roentgenology* 1995;165:1497-502.
44. Ogawa T, Okudera T, Noguchi K, et al. Cerebral aneurysms: evaluation with three-dimensional CT angiography. *American Journal of Neuroradiology* 1996;17:447-54.
45. Jehle D, Chae F, Wai J, Cloud S, Pierce D, Meyer M. Case series of 64 slice computed tomography-computed tomographic angiography with 3D reconstruction to diagnose symptomatic cerebral aneurysms: new standard of care? *Neurol Int* 2012;4:e2.
46. Gregory G. Heuer, Michelle J. Smith, J. Paul Elliott, H. Richard Winn, Peter D. Leroux. Relationship between intracranial pressure and other clinical variables in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Journal of Neurosurgery* 2004;101:408-16.
47. Teasdale GM, Drake CG, Hunt W, et al. A universal subarachnoid hemorrhage scale: report of a committee of the World Federation of Neurosurgical Societies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51:1457.
48. William E. Hunt, Robert M. Hess. Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *Journal of Neurosurgery* 1968;28:14-20.
49. Broderick JP, Brott TG, Duldner JE, Tomsick T, Leach A. Initial and recurrent bleeding are the major causes of death following subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1994;25:1342-7.
50. Kassell NF, Torner JC. Aneurysmal rebleeding: a preliminary report from the cooperative aneurysm study. *Neurosurgery* 1983;13:479-81.
51. Naidech AM, Janjua N, Kreiter KT, et al. Predictors and impact of aneurysm rebleeding after subarachnoid hemorrhage. *Arch Neurol* 2005;62:410-6.
52. Matsuda M, Watanabe K, Saito A, Matsumura K, Ichikawa M. Circumstances, activities, and events precipitating aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2007;16:25-9.
53. Ohkuma H, Tsurutani H, Suzuki S. Incidence and significance of early aneurysmal rebleeding before neurosurgical or neurological management. *Stroke* 2001;32:1176-80.
54. Torner JC, Kassell NF, Wallace RB, Adams HP, Jr. Preoperative prognostic factors for rebleeding and survival in aneurysm patients receiving antifibrinolytic therapy: report of the Cooperative Aneurysm Study. *Neurosurgery* 1981;9:506-13.
55. Gaberel T, Magheru C, Emery E, Derlon JM. Antifibrinolytic therapy in the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage revisited. A meta-analysis. *Acta Neurochir (Wien)* 2012;154:1-9; discussion
56. Larsen CC, Astrup J. Rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a literature review. *World Neurosurg* 2013;79:307-12.

57. Adams HP, Jr., Nibbelink DW, Torner JC, Sahs AL. Antifibrinolytic therapy in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. A report of the cooperative aneurysm study. *Arch Neurol* 1981;38:25-9.
58. Kassell NF, Torner JC, Adams HP, Jr. Antifibrinolytic therapy in the acute period following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Preliminary observations from the Cooperative Aneurysm Study. *J Neurosurg* 1984;61:225-30.
59. Starke RM, Kim GH, Fernandez A, et al. Impact of a protocol for acute antifibrinolytic therapy on aneurysm rebleeding after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2008;39:2617-21.
60. Foreman PM, Chua M, Harrigan MR, et al. Antifibrinolytic therapy in aneurysmal subarachnoid hemorrhage increases the risk for deep venous thrombosis: a case-control study. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2015;139:66-9.
61. Inagawa T. Risk factors for cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a review of the literature. *World Neurosurgery*.
62. Harrigan MR, Rajneesh KF, Ardelit AA, Fisher WS, 3rd. Short-term antifibrinolytic therapy before early aneurysm treatment in subarachnoid hemorrhage: effects on rehemorrhage, cerebral ischemia, and hydrocephalus. *Neurosurgery* 2010;67:935-9; discussion 9-40.
63. Schuette A, Hui F, Obuchowski N, et al. An examination of aneurysm rerupture rates with Epsilon aminocaproic acid. *Neurocritical Care* 2013;19:48-55.
64. Frontera JA, Fernandez A, Schmidt JM, et al. Defining vasospasm after subarachnoid hemorrhage: what is the most clinically relevant definition? *Stroke* 2009;40:1963-8.
65. Dankbaar JW, Rijdsdijk M, van der Schaaf IC, Velthuis BK, Wermer MJH, Rinkel GJE. Relationship between vasospasm, cerebral perfusion, and delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neuroradiology* 2009;51:813-9.
66. Vergouwen MI. Vasospasm versus delayed cerebral ischemia as an outcome event in clinical trials and observational studies. *Neurocritical Care* 2011;15:308-11.
67. Macdonald RL, Weir B. *Cerebral vasospasm*: Academic Press; 2001.
68. Baggott CD, Aagaard-Kienitz B. *Cerebral vasospasm*. *Neurosurgery Clinics of North America* 2014;25:497-528.
69. Etminan N, Vergouwen MDI, Ilodigwe D, Macdonald RL. Effect of pharmaceutical treatment on vasospasm, delayed cerebral ischemia, and clinical outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *J Cereb Blood Flow Metab* 2011;31:1443-51.
70. Vergouwen MDI, Vermeulen M, van Gijn J, et al. Definition of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage as an outcome event in clinical trials and observational studies: proposal of a multidisciplinary research group. *Stroke* 2010;41:2391-5.

71. Creissard P, Proust F, Langlois O. Vasospasm diagnosis: theoretical and real transcranial Doppler sensitivity. *Acta neurochir* 1995;136:181-5.
72. Suarez JI, Qureshi AI, Yahia AB, et al. Symptomatic vasospasm diagnosis after subarachnoid hemorrhage: evaluation of transcranial Doppler ultrasound and cerebral angiography as related to compromised vascular distribution. *Crit Care Med* 2002;30:1348-55.
73. Creissard P, Proust F. Vasospasm diagnosis: theoretical sensitivity of transcranial Doppler evaluated using 135 angiograms demonstrating vasospasm. Practical consequences. *Acta Neurochir (Wien)* 1994;131:12-8.
74. Creissard P, Proust F, Langlois O. Vasospasm diagnosis: theoretical and real transcranial Doppler sensitivity. *Acta Neurochir (Wien)* 1995;136:181-5.
75. Findlay JM, Nisar J, Darsaut T. Cerebral vasospasm: a review. *Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien des Sciences Neurologiques* 2015;FirstView:1-18.
76. Lindegaard KF, Nornes H, Bakke SJ, Sorteberg W, Nakstad P. Cerebral vasospasm after subarachnoid haemorrhage investigated by means of transcranial Doppler ultrasound. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1988;42:81-4.
77. Marda MK, Prabhakar H. Transcranial Doppler. *Journal of Neuroanaesthesiology and Critical Care* 2015;2:215.
78. Mammadov J, Li Y, Cikla U, Hanna R, Baskaya MK. Cerebral vasospasm: Part 1-Pathogenesis and diagnosis. *Contemporary Neurosurgery* 2015;37:1-5.
79. van der Schaaf I, Wermer MJ, van der Graaf Y, Hoff RG, Rinkel GJ, Velthuis BK. CT after subarachnoid hemorrhage: relation of cerebral perfusion to delayed cerebral ischemia. *Neurology* 2006;66:1533-8.
80. Dankbaar JW, de Rooij NK, Velthuis BK, Frijns CJM, Rinkel GJE, van der Schaaf IC. Diagnosing delayed cerebral ischemia with different CT modalities in patients with subarachnoid hemorrhage with clinical deterioration. *Stroke* 2009;40:3493-8.
81. Sen J, Belli A, Albon H, Morgan L, Petzold A, Kitchen N. Triple-H therapy in the management of aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Lancet Neurol* 2003;2:614-21.
82. Lennihan L, Mayer SA, Fink ME, et al. Effect of hypervolemic therapy on cerebral blood flow after subarachnoid hemorrhage: a randomized controlled trial. *Stroke* 2000;31:383-91.
83. Dankbaar J, Slooter A, Rinkel G, Schaaf I. Effect of different components of triple-H therapy on cerebral perfusion in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a systematic review. *Critical Care* 2010;14:R23.
84. Egge A, Waterloo K, Sjöholm H, Solberg T, Ingebrigtsen T, Romner B. Prophylactic hyperdynamic postoperative fluid therapy after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a clinical, prospective, randomized, controlled study. *Neurosurgery* 2001;49:593-605.

85. Shimoda M, Oda S, Tsugane R, Sato O. Intracranial complications of hypervolemic therapy in patients with a delayed ischemic deficit attributed to vasospasm. *J Neurosurg* 1993;78:423-9.
86. Trumble ER, Muizelaar JP, Myseros JS, Choi SC, Warren BB. Coagulopathy with the use of hetastarch in the treatment of vasospasm. *J Neurosurg* 1995;82:44-7.
87. Solomon RA, Fink ME, Lennihan L. Early aneurysm surgery and prophylactic hypervolemic hypertensive therapy for the treatment of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 1988;23:699-704.
88. Allen GS, Ahn HS, Preziosi TJ, et al. Cerebral arterial spasm--a controlled trial of nimodipine in patients with subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med* 1983;308:619-24.
89. Dorhout Mees S, Rinkel GJ, Feigin VL, et al. Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *The Cochrane Library* 2007.
90. Kramer AH, Fletcher JJ. Locally-administered intrathecal thrombolytics following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Neurocrit Care* 2011;14:489-99.
91. Lynch JR, Wang H, McGirt MJ, et al. Simvastatin reduces vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: results of a pilot randomized clinical trial. *Stroke* 2005;36:2024-6.
92. Tseng MY, Czosnyka M, Richards H, Pickard JD, Kirkpatrick PJ. Effects of acute treatment with pravastatin on cerebral vasospasm, autoregulation, and delayed ischemic deficits after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a phase II randomized placebo-controlled trial. *Stroke* 2005;36:1627-32.
93. Vergouwen MD, Meijers JC, Geskus RB, et al. Biologic effects of simvastatin in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a double-blind, placebo-controlled randomized trial. *J Cereb Blood Flow Metab* 2009;29:1444-53.
94. Kirkpatrick PJ, Turner CL, Smith C, Hutchinson PJ, Murray GD. Simvastatin in aneurysmal subarachnoid haemorrhage (STASH): a multicentre randomised phase 3 trial. *The Lancet Neurology* 2014;13:666-75.
95. Zwienerberg-Lee M, Hartman J, Rudisill N, et al. Effect of prophylactic transluminal balloon angioplasty on cerebral vasospasm and outcome in patients with Fisher Grade III subarachnoid hemorrhage: results of a Phase II multicenter, randomized, clinical trial. *Stroke* 2008;39:1759-65.
96. Rahme R, Jimenez L, Pyne-Geithman GJ, et al. Endovascular management of posthemorrhagic cerebral vasospasm: indications, technical nuances, and results. *Acta Neurochir Suppl* 2013;115:107-12.

97. Velly LJ, Bilotta F, Fabregas N, et al. Anaesthetic and ICU management of aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a survey of European practice. *Eur J Anaesthesiol* 2015;32:168-76.
98. Macdonald RL, Higashida RT, Keller E, et al. Clazosentan, an endothelin receptor antagonist, in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage undergoing surgical clipping: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial (CONSCIOUS-2). *Lancet Neurol* 2011;10:618-25.
99. Westermaier T, Stetter C, Vince GH, et al. Prophylactic intravenous magnesium sulfate for treatment of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a randomized, placebo-controlled, clinical study. *Crit Care Med* 2010;38:1284-90.
100. Wong GKC, Poon WS, Chan MTV, et al. Intravenous Magnesium Sulphate for Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage (IMASH): A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Multicenter Phase III Trial. *Stroke* 2010;41:921-6.
101. Komotar RJ, Hahn DK, Kim GH, et al. The impact of microsurgical fenestration of the lamina terminalis on shunt-dependent hydrocephalus and vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2008;62:123-32; discussion 32-4.
102. Little AS, Zabramski JM, Peterson M, et al. Ventriculoperitoneal shunting after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: analysis of the indications, complications, and outcome with a focus on patients with borderline ventriculomegaly. *Neurosurgery* 2008;62:618-27; discussion-27.
103. de Oliveira JG, Beck J, Setzer M, et al. Risk of shunt-dependent hydrocephalus after occlusion of ruptured intracranial aneurysms by surgical clipping or endovascular coiling: a single-institution series and meta-analysis. *Neurosurgery* 2007;61:924-33; discussion 33-4.
104. Mura J, Rojas-Zalazar D, Ruiz A, Vintimilla LC, Marengo JJ. Improved outcome in high-grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage by enhancement of endogenous clearance of cisternal blood clots: a prospective study that demonstrates the role of lamina terminalis fenestration combined with modern microsurgical cisternal blood evacuation. *Minim Invasive Neurosurg* 2007;50:355-62.
105. Kwon JH, Sung SK, Song YJ, Choi HJ, Huh JT, Kim HD. Predisposing factors related to shunt-dependent chronic hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Korean Neurosurg Soc* 2008;43:177-81.
106. Hellingman CA, van den Bergh WM, Beijer IS, et al. Risk of rebleeding after treatment of acute hydrocephalus in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2007;38:96-9.

107. Rincon F, Gordon E, Starke RM, et al. Predictors of long-term shunt-dependent hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Journal of Neurosurgery* 2010;113:774-80.
108. Rajshekhar V, Harbaugh RE. Results of routine ventriculostomy with external ventricular drainage for acute hydrocephalus following subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)* 1992;115:8-14.
109. Hasan D, Vermeulen M, Wijdicks EF, Hijdra A, van Gijn J. Management problems in acute hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1989;20:747-53.
110. Chan M, Alaraj A, Calderon M, et al. Prediction of ventriculoperitoneal shunt dependency in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Journal of Neurosurgery* 2008;110:44-9.
111. Ransom E, Mocco J, Komotar R, et al. External ventricular drainage response in poor grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage: effect on preoperative grading and prognosis. *Neurocritical Care* 2007;6:174-80.
112. Sheehan JP, Polin RS, Sheehan JM, Baskaya MK, Kassell NF. Factors associated with hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 1999;45:1120-7; discussion 7-8.
113. Gruber A, Reinprecht A, Bavinzski G, Czech T, Richling B. Chronic shunt-dependent hydrocephalus after early surgical and early endovascular treatment of ruptured intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 1999;44:503-9; discussion 9-12.
114. Sethi H, Moore A, Dervin J, Clifton A, MacSweeney JE. Hydrocephalus: comparison of clipping and embolization in aneurysm treatment. *J Neurosurg* 2000;92:991-4.
115. Nam KH, Hamm IS, Kang DH, Park J, Kim YS. Risk of shunt dependent hydrocephalus after treatment of ruptured intracranial aneurysms : surgical clipping versus endovascular coiling according to fisher grading system. *J Korean Neurosurg Soc* 2010;48:313-8.
116. Ohman J. Hypertension as a risk factor for epilepsy after aneurysmal subarachnoid hemorrhage and surgery. *Neurosurgery* 1990;27:578-81.
117. Sundaram MB, Chow F. Seizures associated with spontaneous subarachnoid hemorrhage. *Can J Neurol Sci* 1986;13:229-31.
118. Claassen J, Peery S, Kreiter KT, et al. Predictors and clinical impact of epilepsy after subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 2003;60:208-14.
119. Choi K-S, Chun H-J, Yi H-J, Ko Y, Kim Y-S, Kim J-M. Seizures and epilepsy following aneurysmal subarachnoid hemorrhage : incidence and risk factors. *J Korean Neurosurg Soc* 2009;46:93-8.

120. Byrne JV, Boardman P, Ioannidis I, Adcock J, Traill Z. Seizures after aneurysmal subarachnoid hemorrhage treated with coil embolization. *Neurosurgery* 2003;52:545-52; discussion 50-2.
121. Qureshi AI, Suri MF, Sung GY, et al. Prognostic significance of hypernatremia and hyponatremia among patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2002;50:749-55; discussion 55-6.
122. Hasan D, Wijdicks EF, Vermeulen M. Hyponatremia is associated with cerebral ischemia in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Ann Neurol* 1990;27:106-8.
123. Chandy D, Sy R, Aronow W, Lee W-N, Maguire G, Murali R. Hyponatremia and cerebrovascular spasm in aneurysmal subarachnoid hemorrhage 2006.
124. Nakagawa I, Kurokawa S, Takayama K, Wada T, Nakase H. [Increased urinary sodium excretion in the early phase of aneurysmal subarachnoid hemorrhage as a predictor of cerebral salt wasting syndrome]. *Brain Nerve* 2009;61:1419-23.
125. Rahman M, Friedman WA. Hyponatremia in neurosurgical patients: clinical guidelines development. *Neurosurgery* 2009;65:925-35; discussion 35-6.
126. Sayama T, Inamura T, Matsushima T, Inoha S, Inoue T, Fukui M. High incidence of hyponatremia in patients with ruptured anterior communicating artery aneurysms. *Neurol Res* 2000;22:151-5.
127. Harrigan MR. Cerebral salt wasting syndrome. *Critical Care Clinics* 2001;17:125-38.
128. Suarez JI, Qureshi AI, Parekh PD, et al. Administration of hypertonic (3%) sodium chloride/acetate in hyponatremic patients with symptomatic vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg Anesthesiol* 1999;11:178-84.
129. Al-Rawi PG, Tseng M-Y, Richards HK, et al. Hypertonic saline in patients with poor-grade subarachnoid hemorrhage improves cerebral blood flow, brain tissue oxygen, and pH. *Stroke* 2010;41:122-8.

The background of the slide is a teal-colored geometric pattern. It features a network of thin white lines connecting various points, creating a complex, interconnected web. Overlaid on this network are semi-transparent teal triangles of various sizes and orientations, some pointing upwards and some downwards. The overall effect is a modern, technical, and abstract design.

ส่วนที่ 2 ประสาทวิทยาวิกฤต
Part 2 Critical Care Neurology

การให้การรักษา ภาวะความดันในโพรงกะโหลกศีรษะสูง (Management of intracranial pressure)

I. บทนำ

อเล็กซานเดอร์ มอนโร (Alexander Monro) เป็นคนแรกที่บัญญัติทฤษฎีเกี่ยวกับความดันในกะโหลกศีรษะ (intracranial pressure, ICP) ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1783⁽¹⁾ ต่อมาในปี ค.ศ. 1824 ยอร์ช เคลลี (George Kellie) ได้เริ่มตีพิมพ์ผลงานสนับสนุนทฤษฎีของมอนโร⁽²⁾ ทำให้ได้ชื่อเรียกต่อมาว่า “ทฤษฎีของมอนโรเคลลี” (Monro-Kellie doctrine) เนื้อหาของทฤษฎีกล่าวเปรียบเทียบถึงกะโหลกศีรษะว่าเป็นโพรงที่มีปริมาตรจำกัด โดยมีอวัยวะสำคัญคือสมองอยู่ภายใน สมองมีส่วนประกอบสามส่วนใหญ่ๆ คือ เนื้อสมอง (brain tissue), เลือด (blood) และ น้ำเลี้ยงสมองและไขสันหลัง (cerebrospinal fluid, CSF)⁽³⁾

ความดันในกะโหลกศีรษะมีค่าปกติอยู่ที่ 15 มิลลิเมตรปรอท และจะถือว่าผิดปกติหากเกิดขึ้น เมื่อความดันในกะโหลกศีรษะมีค่าสูงกว่า 20 มิลลิเมตรปรอท โดยเด็กจะมีค่าความดันในกะโหลกศีรษะต่ำกว่าในผู้ใหญ่เล็กน้อย และอาจจะมีค่าต่ำกว่าระดับความดันในชั้นบรรยากาศปกติในทารกแรกเกิด ถึงแม้ความดันในกะโหลกศีรษะจะไม่อยู่นิ่งมีการเคลื่อนไหวตามจังหวะการเต้นของหัวใจและการหายใจเข้าออก ร่างกายก็มีกลไกในการควบคุมระดับความดันในกะโหลกศีรษะให้อยู่ในระดับปกติ การเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาหลายกรณีที่ทำให้ความดันในกะโหลกศีรษะสูงขึ้นได้ชั่วคราว เช่น การไอหรือจาม และการออกแรงเบ่งในช่องท้อง เป็นต้น

การที่มีปริมาตรของส่วนประกอบใดเพิ่มขึ้นมา หรือมีรอยโรคที่เป็นก้อนเนื้อที่กำลังขยายตัวขึ้น จะทำให้ความดันในกะโหลกศีรษะสูงขึ้น และจำเป็นต้องลดปริมาตรของส่วนประกอบส่วนอื่นเพื่อลดความดันในกะโหลกศีรษะ^(3, 4) ระยะเริ่มแรกรอยโรคที่เป็นก้อนเนื้อที่กำลังขยายตัวขึ้นจะไปแทนที่ปริมาตรในส่วน of เลือด (blood) และน้ำเลี้ยงสมองและไขสันหลัง (cerebrospinal fluid, CSF) ก่อนโดยมีการเปลี่ยนแปลงความดันในกะโหลกศีรษะเพียงเล็กน้อย แต่ความสามารถในการทดแทนการเปลี่ยนแปลงปริมาตรที่เพิ่มขึ้นหรือที่เรียกว่า compliance มีอย่างจำกัด เนื่องจากถึงแม้จะมีการไหลเวียนของเลือด (blood) และน้ำเลี้ยงสมองและไขสันหลัง (cerebrospinal fluid, CSF) อยู่



ตลอดเวลา แต่ปริมาตรของเลือด (blood) และน้ำเลี้ยงสมองและไขสันหลัง (cerebrospinal fluid, CSF) ที่มีอยู่ภายในกะโหลกศีรษะจะเกือบคงที่⁽⁵⁾ ประมาณอย่างละ 75 ลูกบาศก์เซนติเมตรเท่านั้น ถ้ารอยโรคนั้นเพิ่มขนาดขึ้นเรื่อยๆ เกินความสามารถในการทดแทนดังกล่าว ก็จะทำให้ความดันในกะโหลกศีรษะสูงขึ้น (รูปที่ 4.1) โดยความสามารถในการทดแทนการเปลี่ยนแปลงปริมาตรที่เพิ่มขึ้น อาจจะแตกต่างกันบ้างในผู้ป่วยแต่ละราย ขึ้นกับช่องว่างที่เหลืออยู่ในโพรงกะโหลกศีรษะเป็นสำคัญ (รูปที่ 4.2) ความดันในกะโหลกศีรษะที่เพิ่มขึ้นจะส่งผลกระทบต่อกระแสการไหลเวียนเลือดในสมอง (cerebral blood flow, CBF) เนื่องจากความดันการกำซาบในสมอง (cerebral perfusion pressure, CPP) ลดลง โดยความดันการกำซาบในสมองหรือ CPP คำนวณมาจากค่ากลางของความดันเลือด (mean arterial pressure, MAP) ลบกับความดันในกะโหลกศีรษะ (intracranial pressure, ICP), อีกทั้งยังอาจทำให้เกิดสมองบวมปูดไปกดเบียดสมองส่วนอื่น หรือที่เรียกว่า cerebral herniation⁽⁶⁾

2. ข้อบ่งชี้การเฝ้าสังเกตความดันในกะโหลกศีรษะ (Indications for intracranial pressure monitoring)

การติดตามเฝ้าระวังการเปลี่ยนแปลงอาการแสดงทางระบบประสาท หรือ neurological observations โดยใช้ Glasgow Coma Scale (GCS) ร่วมกับขนาดและปฏิกิริยาต่อแสงของม่านตา (pupil size and response to light), กำลังของแขนขา (limb movement) และสัญญาณชีพ (vital signs) เป็นเครื่องมือในการเฝ้าสังเกตความดันในกะโหลกศีรษะทางคลินิกที่สำคัญ และเป็นมาตรฐานที่ต้องถือปฏิบัติในผู้ป่วยที่มีความเกี่ยวข้องกับภาวะความดันในกะโหลกศีรษะสูงทุกราย เมื่อมีข้อจำกัดในการใช้การติดตามเฝ้าระวังการเปลี่ยนแปลงอาการแสดงทางระบบประสาท โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยที่ต้องได้รับยากดประสาท (sedative agents) หรือยากกดการทำงานของกล้ามเนื้อ (neuromuscular blocking agents) ก็อาจจำเป็นต้องใช้อุปกรณ์พิเศษช่วยในการเฝ้าสังเกตความดันในกะโหลกศีรษะ เพื่อตัดสินใจให้การรักษาได้อย่างทันที่

เนื่องจากต้นกำเนิดของการศึกษาเกี่ยวกับความดันในกะโหลกศีรษะมาจากในกลุ่มผู้ป่วยบาดเจ็บในสมอง การใส่อุปกรณ์เข้าไปในกะโหลกเพื่อเฝ้าสังเกตความดันในกะโหลกศีรษะ (Intracranial pressure monitoring) จึงมีการใช้บ่อยที่สุดในกลุ่มผู้ป่วยบาดเจ็บในสมอง ข้อบ่งชี้ที่ชัดเจนที่สุดและมีข้อมูลสนับสนุนถึงประโยชน์ในการใส่อุปกรณ์เฝ้าสังเกตความดันในกะโหลกศีรษะคือ ผู้ป่วยบาดเจ็บในสมองที่มี Glasgow Coma Scale (GCS) น้อยกว่า 8 และพบความผิดปกติในเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ที่ศีรษะ (head computed tomography scan or CT-scan)⁽⁷⁻⁹⁾ ซึ่งเป็นกลุ่มผู้ป่วยบาดเจ็บในสมองระดับรุนแรง ซึ่งลักษณะทางคลินิกและ CT scan ไม่เพียงพอที่จะนำมาใช้เฝ้าระวังภาวะความดันในกะโหลกศีรษะสูง โดยผู้ป่วยที่มีการใส่อุปกรณ์เข้าไปในกะโหลกเพื่อเฝ้าสังเกตความดันในกะโหลกศีรษะมีผลลัพธ์ของการรักษาที่ดีกว่าเนื่องจากสามารถให้การรักษาได้เหมาะสมมากกว่า⁽⁷⁾

การใส่อุปกรณ์เฝ้าสังเกตความดันในกะโหลกศีรษะอาจจะเป็นประโยชน์ช่วยในการให้การรักษาในอีกหลายกรณี เช่น สมองใหญ่ขาดเลือดจากหลอดเลือดสมองตีบตันที่มีแนวโน้มจะมีภาวะสมองบวม (cerebral infarction with edema), เส้นเลือดแตกในชั้นใต้เยื่อหุ้มสมองชั้นกลาง (subarachnoid hemorrhage) ที่มีภาวะโพรงสมองคั่งน้ำ (hydrocephalus), เนื้องอกในสมองบางชนิด และโรคติดเชื้อในสมอง เป็นต้น⁽⁶⁾

ประเภทของอุปกรณ์เฝ้าสังเกตความดันในกะโหลกศีรษะ

อุปกรณ์เฝ้าสังเกตความดันในกะโหลกศีรษะที่เป็นมาตรฐานหลักคือ การใส่ท่อระบายในช่องน้ำเลี้ยงสมองและวัดความดันในกะโหลกศีรษะจากตัววัดสัญญาณความดันปลายท่อภายนอกสมอง ถือเป็นวิธีการที่มีความแม่นยำสูงที่สุด⁽¹⁰⁾ วิธีนี้นอกจากจะวัดความดันในสมองได้แล้วยังใช้ระบายน้ำเลี้ยงสมองและไขสันหลัง (cerebrospinal fluid, CSF) เพื่อลดความดันในกะโหลกศีรษะได้ด้วย แต่วิธีนี้ก็มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนตามมา โดยเฉพาะอย่างยิ่งการเกิดเลือดออกในเนื้อสมอง และติดเชื้อในช่องน้ำเลี้ยงสมอง⁽¹¹⁾ อีกวิธีหนึ่งที่นิยมใช้มากขึ้นเรื่อยๆ คือ การใส่สายวัดความดันในกะโหลกศีรษะในเนื้อสมอง (parenchymal fiberoptic monitor) เนื่องจากผลแทรกซ้อนที่ตามมา มีน้อยกว่าการใส่ท่อระบายในช่องน้ำเลี้ยงสมองและมีความแม่นยำใกล้เคียงกัน⁽¹²⁾ ในขณะที่การใส่ท่อระบายในช่องน้ำเลี้ยงสมองและวัดความดันในกะโหลกศีรษะจากตัววัดสัญญาณความดันปลายท่อภายนอกสมองสามารถตั้งค่ามาตรฐานของการวัดระดับความดันใหม่ได้เมื่อต้องการ (recalibration) แต่จะไม่สามารถทำได้ในวิธีการใช้สายวัดความดันในกะโหลกศีรษะในเนื้อสมอง ส่วนกลวิธีอื่นๆ เช่น การใส่ท่อสลักเหล็กเข้าไปในช่องว่างเหนือเยื่อหุ้มสมองชั้นดูรา (epidural bolt) มีความแม่นยำในการวัดความดันในกะโหลกศีรษะต่ำ มีที่ใช้ในบางกรณีที่มีภาวะเลือดแข็งตัวช้า (coagulopathy) เช่น ในผู้ป่วยตับวาย ไม่นิยมใช้ในกรณีทั่วไป⁽¹³⁾

3. การประเมินความดันในกะโหลกศีรษะด้วยวิธีที่ไม่ต้องใส่อุปกรณ์เข้าไปในกะโหลกศีรษะ

เครื่องตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงของหลอดเลือดสมองภายในกะโหลกศีรษะ (Transcranial Doppler, TCD) จะให้ข้อมูลที่บ่งชี้ถึงความต้านทานของหลอดเลือดในสมอง จึงสามารถใช้ประเมินความดันในกะโหลกศีรษะได้ ค่า pulsatile index ซึ่งคำนวณได้จาก ความเร็วของการไหลเวียนเลือดในช่วงหัวใจบีบตัว (systolic flow velocity) ลบความเร็วของการไหลเวียนเลือดในช่วงหัวใจคลายตัว (diastolic flow velocity)หารด้วยค่ากลางของความเร็วของการไหลเวียนเลือด (mean flow velocity) จะเพิ่มขึ้นเป็นอันดับแรกเมื่อความดันในกะโหลกศีรษะเริ่มสูงขึ้น เมื่อความดันในกะโหลกศีรษะสูงมาก



ขึ้นอีกก็จะทำให้ความเร็วของการไหลเวียนเลือดในช่วงหัวใจคลายตัวลดลง จนเมื่อความดันในกะโหลกศีรษะสูงเท่าความดันเลือดในช่วงหัวใจคลายตัว (diastolic blood pressure) ความเร็วของการไหลเวียนเลือดในช่วงหัวใจคลายตัวก็จะกลายเป็นศูนย์ ถ้าความดันในกะโหลกศีรษะสูงขึ้นไปอีกก็จะเห็นการไหลเวียนของเลือดในทิศทางผันกลับในช่วงหัวใจคลายตัว ติดตามด้วยการหายไปของการไหลเวียนของเลือดในทิศทางผันกลับในช่วงหัวใจคลายตัว และจะเห็นเพียงลักษณะการไหลเวียนในช่วงหัวใจบีบตัวในทิศทางปกติเป็นยอดแหลมเล็กๆ (drum beats waveforms) สุดท้ายคือไม่เห็นการไหลเวียนของเลือดทั้งในช่วงหัวใจบีบตัวหรือคลายตัว^(14, 15)

จากความรู้เกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงของความเร็วของการไหลเวียนเลือดจากความดันในกะโหลกศีรษะสูง ก็ได้มีผู้คิดค้นการคำนวณความดันการกำซาบในสมอง (noninvasive cerebral perfusion pressure, nCPP) โดยใช้ TCD:

$$nCPP = MAP \times \text{diastolic flow velocity} / \text{mean flow velocity} + 14$$

อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษายืนยันถึงความแม่นยำของ nCPP ในทางปฏิบัติ จึงยังไม่สามารถใช้ nCPP มาทดแทน CPP ที่ได้จากการใส่อุปกรณ์เข้าไปในกะโหลกศีรษะ⁽¹⁶⁾

ส่วนวิธีอื่นที่มีรายงานอยู่บ้างแต่ไม่เป็นที่ใช้ในเวชปฏิบัติ เช่น การวัดการเปลี่ยนแปลงของการไหลเวียนเลือดในหลอดเลือดแดงบริเวณหนังศีรษะเพื่อใช้คำนวณการเปลี่ยนแปลงความดันในกะโหลกศีรษะ มีรายงานการศึกษาว่าใช้ได้ผลในสัตว์ทดลอง เป็นต้น⁽¹⁷⁾ มีการศึกษาที่ใช้ความดันในลูกตา (intra-ocular pressure) มาประมาณความดันในกะโหลกศีรษะ พบว่าใช้ไม่ได้ผล⁽¹⁸⁾

4. เป้าหมายของการให้การรักษากภาวะความดันในกะโหลกศีรษะสูง

หลักการสำคัญของการให้การรักษากภาวะความดันในกะโหลกศีรษะสูงก็เพื่อป้องกันภัยอันตรายแบบทุติยภูมิต่อสมองจากภาวะความดันในกะโหลกศีรษะสูง ซึ่งมีกลไกสำคัญ 2 ประเภท คือ การเลื่อนไหลของความดัน (pressure gradient) ทำให้เกิดสมองบวมปูดไปกดเบียดสมองส่วนอื่น (cerebral herniation) และการลดลงของการไหลเวียนเลือดในสมอง ทำให้เกิดภาวะสมองขาดเลือด⁽⁶⁾

Cerebral herniation มี 4 ประเภทใหญ่ๆ คือ 1) subfalcine 2) uncal 3) transtentorial และ 4) transforamina โดยแต่ละกลุ่มอาการจะมีอาการแสดงแตกต่างกันออกไป ไม่มีความจำเพาะที่จะบอกได้ว่าความดันในกะโหลกศีรษะสูงขนาดไหนแล้วจะทำให้เกิดกลุ่มอาการสมองบวมปูดแบบใด ยิ่งไปกว่านั้น pressure gradient ยังอาจทำให้เกิดภาวะสมองบวมปูดทั้งที่ความดันในกะโหลกศีรษะโดยรวมยังไม่สูง ยกตัวอย่างเช่น ผู้ป่วยที่มีก้อนเนื้อที่บริเวณสมองกลีบเทมโปรอล (temporal lobe) หรือผู้ป่วยที่มีสมองใหญ่ขาดเลือดรุนแรงจากการอุดตันของหลอดเลือดแดง MCA (Malignant

MCA infarction) ต้องระวังการเกิด uncal herniation (ดังแสดงในรูปที่ 4.3) ก่อนที่จะมีความดันในกะโหลกศีรษะสูง เป็นต้น เมื่อไรก็ตามที่ผู้ป่วยเริ่มมีอาการแสดงทางคลินิกของสมองบวมปูดไปกดเบียดสมองส่วนอื่นผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับการรักษาอย่างเร่งด่วนโดยไม่ต้องคำนึงถึงความดันในกะโหลกศีรษะ สมองบวมปูดไปกดเบียดสมองส่วนอื่นจะทำให้เกิดอันตรายต่อเนื้อสมองที่ถูกกดทับ แต่ถ้าได้รับการรักษาอย่างทันที่ทั้งนี้ ก็สามารถทำให้เนื้อสมองที่ถูกกดทับกลับมาเป็นปกติได้⁽¹⁹⁾

ความดันในกะโหลกศีรษะที่เพิ่มขึ้นจะส่งผลกระทบต่อกระแสการไหลเวียนเลือดในสมอง (cerebral blood flow, CBF) เนื่องจากความดันการกำซาบในสมอง (cerebral perfusion pressure, CPP) ลดลง เนื่องจากความดันการกำซาบในสมองหรือ CPP คำนวณมาจาก ค่ากลางของความดันเลือด (mean arterial pressure, MAP) ลบกับความดันในกะโหลกศีรษะ (intracranial pressure, ICP) ดังกล่าวไว้แล้วในบทนำ ระดับ ICP และ CPP เท่าใดเป็นระดับที่เหมาะสม เพื่อไม่ให้สมองได้รับอันตรายนั้น ยังเป็นที่ถกเถียงกันอยู่ เป็นที่ยอมรับกันมากขึ้นว่า CPP ที่อยู่ระหว่าง 60 ถึง 70 mmHg จะทำให้ผลลัพธ์ของการรักษาดีขึ้นโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีภาวะขาดเลือดในสมอง⁽²⁰⁻²²⁾

5. วิธีการให้การรักษากภาวะความดันในกะโหลกศีรษะสูง

5.1 การดูแลรักษาโดยทั่วไปทางอายุรกรรม (General medical management)

ผู้ป่วยที่มีความดันในกะโหลกศีรษะสูงควรที่จะได้รับการดูแลและติดตามอย่างใกล้ชิด การรักษาทางการแพทย์ และการให้การพยาบาลต่างๆ ที่ให้กับผู้ป่วยต้องคำนึงถึงภาวะความดันในกะโหลกศีรษะสูงอยู่เสมอ ควรหลีกเลี่ยงการรักษาหรือการให้การพยาบาลใดๆ ที่ส่งผลกระทบต่อความดันในกะโหลกศีรษะสูงขึ้น

5.1.1 การดูแลเรื่องการหายใจ

ไม่ควรปล่อยให้ผู้ป่วยที่มีความดันในกะโหลกศีรษะสูงมีภาวะขาดออกซิเจน (hypoxia) และ/หรือภาวะคั่งคาร์บอนไดออกไซด์ (hypercapnia)⁽²³⁾ ผู้ป่วยที่มีปัญหาเรื่องการหายใจต้องได้รับการดูแลอย่างทันที่ที่ไม่ควรลังเลการใส่ท่อช่วยหายใจในผู้ป่วยที่เสี่ยงต่อการเกิดปัญหาการหายใจ การใส่ท่อช่วยหายใจควรทำโดยผู้ที่มีความชำนาญ เทคนิคที่แนะนำให้ใช้ คือ rapid sequence induction ซึ่งประกอบด้วย การให้ยากดประสาทที่ออกฤทธิ์สั้น ตามด้วยการให้ยาคลายกล้ามเนื้อที่ออกฤทธิ์เร็ว และมีการกดกระดูก cricoid เพื่อป้องกันการสำลัก ส่วนการให้ lidocaine ทางหลอดเลือดดำที่อาจจะป้องกันไม่ให้ความดันในกะโหลกศีรษะสูงขึ้นระหว่างการใส่ท่อช่วยหายใจนั้น ยังไม่มีหลักฐานเพียงพอที่จะนำมาใช้เป็นมาตรฐานในทางเวชปฏิบัติ⁽²⁴⁾



5.1.2 การดูแลความดันโลหิต

ความดันโลหิตต่ำส่งผลเสียต่อผู้ป่วยที่มีความดันในกะโหลกศีรษะสูง⁽²³⁾ มีหลักฐานแสดงว่าการมีความดันซิสโตลิกต่ำกว่า 90 มิลลิเมตรปรอท 1 ครั้งในผู้ป่วยที่ได้รับบาดเจ็บในสมองจะทำให้โอกาสเสียชีวิตเพิ่มขึ้น 2 เท่า และ โอกาสเสียชีวิตจะเพิ่มขึ้นเป็น 8 เท่า ถ้าเหตุการณ์ดังกล่าวเกิดกับผู้ป่วยมากกว่า 2 ครั้ง⁽²⁵⁾ ควรรักษาระดับ CPP ให้มากกว่า 60 มิลลิเมตรปรอทในผู้ป่วยที่มีความดันในกะโหลกศีรษะสูงเพื่อหลีกเลี่ยงการเกิดภาวะสมองขาดเลือด⁽²²⁾ ส่วนภาวะความดันโลหิตสูงจำเป็นต้องได้รับการรักษา โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อ CCP มากกว่า 120 มิลลิเมตรปรอท และ ICP มากกว่า 20 มิลลิเมตรปรอท⁽²⁶⁾ ยาลดความดันที่ควรหลีกเลี่ยงในผู้ป่วยที่มีความดันในกะโหลกศีรษะสูง คือ ยาที่ออกฤทธิ์ขยายหลอดเลือดแดงโดยตรง ซึ่งจะทำให้หลอดเลือดในสมองขยายตัว และความดันในกะโหลกศีรษะสูงขึ้นตามมา ยาในกลุ่มนี้ ได้แก่ hydralazine, nitroprusside และ nitroglycerin⁽²⁷⁾ เป็นต้น

5.1.3 การดูแลอาการไข้

อุณหภูมิของร่างกายที่สูงขึ้นจะทำให้ความดันในกะโหลกศีรษะสูงขึ้นจากการเกิดหลอดเลือดขยายตัว⁽²⁶⁾ อาการไ้ยังส่งผลต่อผลลัพธ์การรักษาที่แย่งในโรคทางสมองบางประเภทที่อาจมีภาวะความดันในกะโหลกศีรษะสูงร่วมด้วย เช่น ภาวะสมองขาดเลือดจากโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน⁽²⁸⁾ การลดไข้จึงเป็นการรักษาที่สำคัญสามารถลดความดันในกะโหลกศีรษะได้ วิธีการลดไข้ทำได้หลายวิธี และสามารถใช้หลายวิธีร่วมกัน เช่น การให้ยาลดไข้ acetaminophen, การเช็ดตัวและการใช้ผ้าห่มเย็นลดไข้ (hypothermic blanket) เป็นต้น

5.1.4 การวางตำแหน่งของศีรษะ

การยกศีรษะสูง 20 ถึง 30 องศา ช่วยส่งเสริมให้การไหลเวียนของหลอดเลือดดำที่นำเลือดออกจากสมองมีประสิทธิภาพมากขึ้น สามารถลดความดันในกะโหลกศีรษะได้ และต้องให้แน่ใจว่าไม่มีอุปสรรคใดๆ เช่น ปลอกคอป้องกันการเคลื่อนไหวของคอ (cervical collar) หรือการบิดของลำคอ มาอุดกั้นหลอดเลือดดำ Jugular บริเวณลำคอ แต่ต้องระวังในผู้ป่วยที่มีภาวะความดันเลือดตก เพราะจะทำให้เกิด cerebral hypoperfusion ได้⁽²⁹⁾

5.1.5 Fluid management

ควรควบคุมความสมดุลน้ำของผู้ป่วยให้อยู่ในภาวะ Euvolemia⁽³⁰⁾ โดยให้มีภาวะ normo- หรือ hyper-osmolar โดยสารน้ำที่ให้แนะนำให้ใช้ isotonic fluid เช่น 0.9% normal saline เป็นหลัก⁽²⁶⁾ hypertonic saline สามารถนำมาใช้ลดความดันในกะโหลกศีรษะได้ (ดังรายละเอียดในหัวข้อ “การให้การรักษาเพื่อลดความดันในกะโหลกศีรษะ”)

5.1.6 การลดการกระตุ้นผู้ป่วย (Minimization of stimulation)

การลดเสมหะที่ไม่ถูกต้องทำให้ความดันในกะโหลกศีรษะสูงขึ้นและอาจทำให้เกิดภาวะขาดออกซิเจน⁽³¹⁾ การลดเสมหะผู้ป่วยควรกระทำด้วยความระมัดระวังไม่กระตุ้นให้ผู้ป่วยไอรุนแรง⁽³²⁾ การให้ยากดประสาทหรือยานอนหลับที่เหมาะสมช่วยให้ลด Metabolic demands, ลดอาการเจ็บปวด และลด sympathetic responses จาก hypertension และ tachycardia^(26, 33)

5.1.7 การควบคุมอาการชัก

การชักทำให้ความดันในกะโหลกศีรษะสูงขึ้น⁽³⁴⁾ การหยุดอาการชักให้เร็วที่สุดจึงเป็นสิ่งสำคัญในผู้ป่วยความดันในกะโหลกศีรษะสูง ส่วนการให้ยากันชักเพื่อป้องกันการชัก (prophylaxis antiepileptic therapy) ในผู้ป่วยความดันในกะโหลกศีรษะสูงที่ยังไม่มีอาการชักและไม่ได้เป็นโรคลมชักมาก่อนนั้น ยังเป็นที่ถกเถียงกันว่าควรให้หรือไม่ แนะนำให้ใช้ prophylaxis antiepileptic therapy ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดอาการชักที่ส่งผลกระทบต่อความดันในกะโหลกศีรษะสูงขึ้น เช่น ในผู้ป่วยที่มีรอยโรคที่ cortex เป็นต้น⁽²⁶⁾ ส่วนในผู้ป่วยที่ได้รับยากดประสาทร่วมกับยาคลายกล้ามเนื้อจนเต็มที่แล้วยังคงมีความดันในกะโหลกศีรษะสูง อาจต้องตรวจคลื่นสมองเพื่อมองหาภาวะชักที่ไม่แสดงออกทางคลินิก⁽⁶⁾

5.2 การให้การรักษาเพื่อลดความดันในกะโหลกศีรษะ (Specific Management)

5.2.1 การผ่าตัดเอาอวัยวะที่เป็นก้อนออก

หลักการสำคัญของการรักษาทภาวะความดันในกะโหลกศีรษะสูง คือ การกำจัดสาเหตุที่ทำให้เกิดความดันในกะโหลกศีรษะสูง⁽²⁶⁾ เพราะฉะนั้นถ้ามีรอยโรคที่สามารถผ่าตัดเอาออกจากกะโหลกศีรษะได้โดยไม่มีข้อห้ามควรจะต้องพิจารณาเสมอ เช่น การมีเลือดออกเหนือหรือใต้ชั้นเยื่อหุ้มสมองดูราเป็นข้อบ่งชี้ในการผ่าตัดเอาก่อนเลือดออกที่ชัดเจน เช่นเดียวกับกรณีก้อนเนื้ออกในสมอง การผ่าตัดนำก้อนเนื้อออกก็ช่วยลดความดันสมองได้อย่างมีประสิทธิภาพ⁽⁶⁾

5.2.2 การระบายน้ำเลี้ยงสมอง

ภาวะเลือดออกใต้ชั้นเยื่อหุ้มสมองชั้นกลาง (subarachnoid hemorrhage) และเลือดออกในช่องน้ำเลี้ยงสมอง (intraventricular hemorrhage) จะทำให้เกิดโพรงสมองคั่งน้ำแบบไม่มีการอุดกั้นการไหลเวียนของน้ำเลี้ยงสมอง (communicating hydrocephalus) จากการขัดขวางการดูดกลับของน้ำเลี้ยงสมองและไซสตันหลังที่ arachnoid granulation ทำให้เกิดความดันในกะโหลกศีรษะสูงขึ้น ควรได้รับการระบายน้ำเลี้ยงสมองและไซสตันหลัง เช่นเดียวกับเนื้องอกสมองบางชนิดที่อาจขัดขวางการไหลเวียนของน้ำเลี้ยงสมอง ทำให้เกิดโพรงสมองคั่งน้ำแบบมีการอุดกั้นการไหลเวียน



ของน้ำเลี้ยงสมอง (noncommunicating hydrocephalus) จำเป็นต้องได้รับการระบายน้ำเลี้ยงสมอง เช่นเดียวกัน⁽⁶⁾ ประโยชน์ที่ได้รับเพิ่มเติมจากการใส่ท่อระบายน้ำเลี้ยงสมอง (extraventricular drainage, EVD) คือ สามารถวัดความดันในกะโหลกศีรษะผ่านทาง EVD ได้ โดยถือเป็นวิธีการวัดความดันในกะโหลกศีรษะที่แม่นยำที่สุด⁽¹¹⁾

5.2.3 การให้ระบายลมหายใจเกิน (hyperventilation)

เป็นวิธีที่มีประสิทธิภาพมากเมื่อต้องการลดความดันในกะโหลกศีรษะอย่างรวดเร็ว โดยเฉพาะก่อนที่ผู้ป่วยจะได้รับการรักษาที่จำเพาะเพื่อลดความดันในกะโหลกศีรษะ เช่น ก่อนนำผู้ป่วยเข้าห้องผ่าตัดเพื่อลดความดันในกะโหลกศีรษะ หลักการของการให้ระบายลมหายใจเกิน หรือ hyperventilation คือ การทำให้เกิดการหดตัวของหลอดเลือด ส่งผลให้ปริมาตรของส่วนของเลือดลดลง ความดันในกะโหลกศีรษะจึงลดลงตามมา ดังนั้นข้อควรระวังที่สำคัญคือ การไหลเวียนเลือดสมอง (CBF) อาจลดลง ฉะนั้นจึงเป็นการไม่เหมาะสมการให้ระบายลมหายใจเกินเป็นเวลายาวนานหลายวัน⁽³⁵⁾

5.2.4 การให้แมนนิทอล (Mannitol)

เป็นยาขับปัสสาวะกลุ่มออสโมติก (osmotic diuretics) ที่นิยมใช้มากที่สุดในการลดความดันในกะโหลกศีรษะ มี 2 ชนิด คือ 20% และ 25% ขนาดที่ใช้เริ่มตั้งแต่ 0.25 กรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม จนถึง 1 กรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ควรตรวจติดตามระดับออสโมลาริตีในเลือด (measured serum osmolality) เพื่อหลีกเลี่ยงอันตรายต่อไต โดยระดับออสโมลาริตีในเลือดไม่ควรเกิน 320 มิลลิออสโมล การติดตามตรวจ ช่องว่างออสโมเลล (osmolal gap) โดยได้มาจากระดับออสโมลาริตีในเลือด หรือ measured serum osmolality ลบ ออสโมลาริตีที่ได้จากการคำนวณตามสูตร $2 \times (\text{Na} + \text{K}) + \text{glucose}/18 + \text{BUN}/2.8$ ถ้าช่องว่างออสโมเลลยังน้อยกว่า 10 ก็ยังสามารถเพิ่มแมนนิทอลได้ กลไกการออกฤทธิ์ลดความดันในกะโหลกศีรษะมาจาก การนำน้ำจากเซลล์สมองออกมาอยู่ในระบบไหลเวียนเลือด และการลดความหนืดของเลือด⁽³⁶⁾ มีข้อมูลจากรายงานเล็กๆ ที่เสนอว่ายาขับปัสสาวะฟูโรซีไมด์ (furosemide) ให้ร่วมกับแมนนิทอลอาจทำให้ฤทธิ์การลดความดันในกะโหลกศีรษะอยู่ได้นานขึ้น⁽³⁷⁾

5.2.5 การให้น้ำเกลือเข้มข้น (hypertonic saline, HS)

น้ำเกลือเข้มข้นที่ความเข้มข้นระดับต่างๆ เป็นที่รู้จักว่าสามารถใช้ลดความดันในกะโหลกศีรษะได้ เดิมทีจะใช้ในกรณีที่ใช้แมนนิทอลแล้วไม่ได้ผล⁽³⁸⁾ แต่ต่อมามีการศึกษาที่แสดงถึงประโยชน์ของการใช้น้ำเกลือเข้มข้นที่เหนือกว่าการใช้แมนนิทอล ในการลดความดันในกะโหลกศีรษะ ในหลายกรณี ทั้งในแง่ประสิทธิภาพและประสิทธิผล อีกทั้งผลข้างเคียงก็น้อยกว่าที่พบในแมนนิทอล⁽³⁹⁻⁴²⁾

ส่วนภาวะ osmotic demyelinating syndrome ที่เคยเป็นที่เกรงกลัวว่าจะเป็ผลข้างเคียงที่สำคัญของการรักษาด้วยน้ำเกลือเข้มข้นนั้น ก็ได้มีการทบทวนตรวจสอบผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยน้ำเกลือเข้มข้นกว่า 1,700 ราย ไม่พบว่ามึผลข้างเคียงดังกล่าวแม้แต่รายเดียว อย่างไรก็ตามควรหลีกเลี่ยงการใช้น้ำเกลือเข้มข้นในการรักษาผู้ป่วยความดันในโพรงกะโหลกศีรษะสูงที่เริ่มต้นด้วยภาวะระดับโซเดียมในเลือดต่ำเรื้อรัง และมีความเสี่ยงอื่นต่อการเกิดภาวะ osmotic demyelinating syndrome ได้แก่ ผู้ป่วยโรคพิษสุราเรื้อรัง และขาดอาหาร⁽⁴³⁾ โดยน้ำเกลือเข้มข้นที่ใช้มีตั้งแต่ 2%, 3%, 7.5% และ 23.4% น้ำเกลือเข้มข้น 3% หาได้ง่ายและเป็นที่ยอมรับมากที่สุด มักจะเริ่มด้วยการให้น้ำเกลือเข้มข้น 3% ปริมาณมาก 250 ถึง 500 ลูกบาศก์เซนติเมตรทางหลอดเลือดดำส่วนกลาง เพื่อให้ระดับโซเดียมในเลือดสูงขึ้น 5 mEq/L ในหนึ่งชั่วโมง หลังจากนั้นให้หยุดต่อในอัตรา 50 ถึง 100 ลูกบาศก์เซนติเมตรต่อชั่วโมง เพื่อให้ระดับโซเดียมในเลือดอยู่ที่ 145 ถึง 155 mEq/L⁽⁴⁴⁾ โดยทั่วไปไม่แนะนำให้เพิ่มระดับโซเดียมในเลือดเกิน 160 mEq/L แต่ก็มีรายงานการใช้น้ำเกลือเข้มข้นรักษาภาวะความดันในโพรงกะโหลกศีรษะสูงรุนแรงโดยสามารถเพิ่มระดับโซเดียมได้ถึง 180 mEq/L ได้อย่างปลอดภัย⁽⁴⁵⁾ ถอนการรักษาด้วยน้ำเกลือเข้มข้นควรถอนออกอย่างช้าๆ เพื่อหลีกเลี่ยงภาวะเกลือโซเดียมในเลือดต่ำ (hyponatremia) และภาวะสมองบวมสะท้อนกลับ (rebound edema)

5.2.6 บาร์บิจูเรตส์และโปรโพรโฟล (Barbiturates and Propofol)

กลไกที่บาร์บิจูเรตส์ทำให้ความดันในกะโหลกศีรษะลดลง คือการลดเมทาบอลิซึมของสมอง ทำให้ปริมาตรของเลือดที่ต้องไปเลี้ยงสมองลดลง ความดันในกะโหลกศีรษะจึงลดลงตามมา บาร์บิจูเรตส์ควรใช้ในผู้ป่วยที่มีความดันเลือดปกติ เนื่องจากความดันเลือดจะลดต่ำลงหลังได้บาร์บิจูเรตส์ อาจทำให้สมองได้รับอันตรายจากการขาดเลือดได้ โปรโพรโฟลมีกลไกการออกฤทธิ์เช่นเดียวกับบาร์บิจูเรตส์ และความดันเลือดลดลงเช่นเดียวกัน และถ้าให้โปรโพรโฟลเป็นเวลานานต้องระวังภาวะกรดเมตาบอลิก (metabolic acidosis) และกล้ามเนื้อหัวใจอ่อนตัว (myocardium dysfunction)⁽⁴⁶⁾ ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยบาร์บิจูเรตส์หรือโปรโพรโฟลที่ต้องการฤทธิ์สูงสุดของยา จำเป็นต้องเฝ้าตรวจคลื่นสมองแบบต่อเนื่อง (continuous EEG monitoring) เพื่อปรับระดับยาจนคลื่นสมองแสดงผลเป็น Burst suppression

5.2.7 การรักษาด้วยการลดอุณหภูมิ (Targeted temperature management: TTM)

การลดอุณหภูมิสามารถลดความดันในกะโหลกศีรษะได้ผ่านทางหลายกลไก ที่สำคัญคือการลดเมทาบอลิซึมของสมอง ถึงแม้จากการศึกษาแบบสหสถาบันเกี่ยวกับการใช้การรักษาด้วยการลดอุณหภูมิในผู้ป่วยบาดเจ็บในสมองไม่สามารถแสดงประโยชน์ของการรักษาด้วยวิธีนี้ทั้งในเด็กและในผู้ใหญ่^(47, 48) แต่การวิเคราะห์ย้อนหลัง (post hoc analysis) แสดงให้เห็นถึงประโยชน์ของการรักษาด้วยการลดอุณหภูมิในผู้ป่วยบาดเจ็บในสมองบางกลุ่มย่อย เช่นในกลุ่มผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า



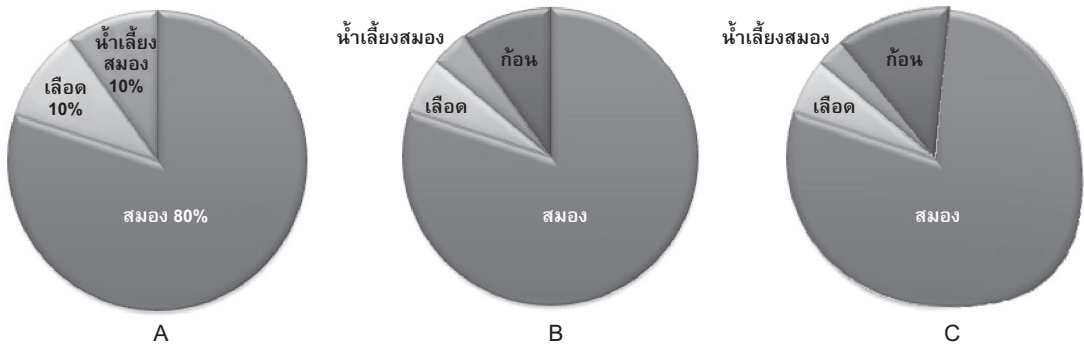
45 ปี เป็นต้น⁽⁴⁹⁾ อย่างไรก็ตามการศึกษาแบบสุ่มในการใช้การรักษาด้วยการลดอุณหภูมิลงระหว่าง 32 ถึง 35 องศาเซลเซียสในผู้ป่วยบาดเจ็บในสมองที่มีภาวะความดันในกะโหลกศีรษะสูงไม่แสดงให้เห็นถึงประโยชน์ทางคลินิก⁽⁵⁰⁾ การรักษาด้วยการลดอุณหภูมิในกรณีอื่น เช่น ในสมองขาดเลือดขนาดใหญ่ ก็มีหลักฐานว่าสามารถลดความดันในกะโหลกศีรษะได้^(51, 52) ข้อจำกัดของการรักษาด้วยการลดอุณหภูมิคือ กลวิธีที่เหมาะสมที่จะใช้ลดอุณหภูมิอย่างมีประสิทธิภาพ และผลแทรกซ้อนที่มีค่อนข้างมาก⁽⁵³⁾ ถึงแม้ยังไม่มีการศึกษาที่ยืนยันถึงประโยชน์อย่างแท้จริงในผู้ป่วยทางสมองประเภทต่างๆ แต่ก็เป็นที่ยอมรับว่าการรักษาด้วยการลดอุณหภูมิมีประสิทธิภาพสูงในการลดความดันในกะโหลกศีรษะ และเป็นทางเลือกหนึ่งสำหรับการรักษาโดยเฉพาะในรายที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยวิธีอื่นๆ

5.2.8 การผ่าตัดเปิดกะโหลกศีรษะ (Decompressive Craniectomy)

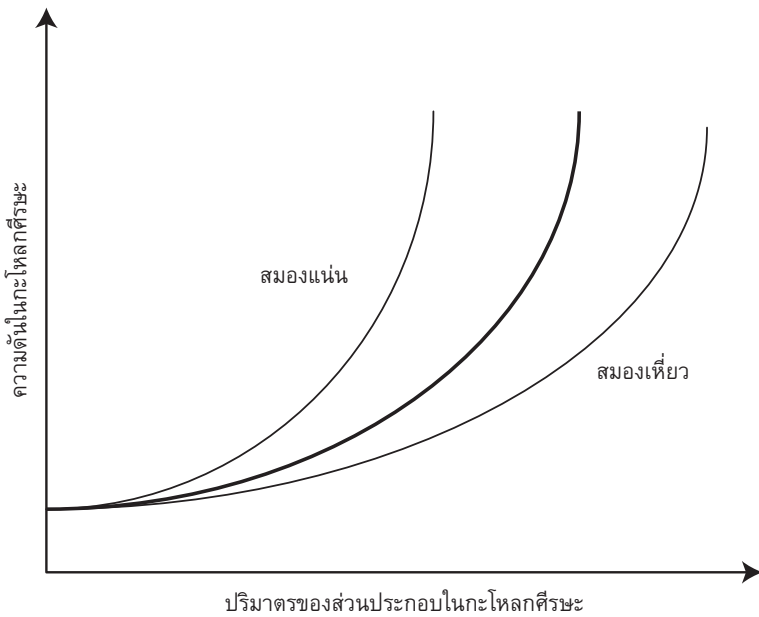
เป็นการเปิดกะโหลกศีรษะเอาบางส่วนของกะโหลกศีรษะออก ร่วมกับการตัดและซ่อมแซมเยื่อหุ้มสมองชั้นดิวรา เพื่อลดความดันในกะโหลกศีรษะ สมองขาดเลือดที่เกิดจากหลอดเลือดแดงของสมองใหญ่เส้นกลาง (Malignant infarction of the middle cerebral artery) อาจทำให้เกิดภาวะสมองบวม (cerebral edema) และสมองบวมปูดไปกดทับสมองส่วนอื่นตามมา มีการศึกษาที่ยืนยันถึงประโยชน์ของการทำการผ่าตัดเปิดกะโหลกศีรษะ (Decompressive Craniectomy) ในผู้ป่วยสมองขาดเลือดที่เกิดจากหลอดเลือดแดงของสมองใหญ่เส้นกลาง (Malignant infarction of the middle cerebral artery) ตั้งแต่ช่วง 48 ชั่วโมงแรกหลังการเกิดโรค ในผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 60 ปี สามารถลดอัตราการเสียชีวิต และยังลดภาวะทุพพลภาพที่เกิดจากตัวโรค ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁽⁵⁴⁾ ส่วนการให้การรักษาด้วยวิธีนี้ในกรณีอื่น เช่น ในผู้ป่วยบาดเจ็บในสมอง กำลังอยู่ระหว่างทำการศึกษา

6. บทสรุป

ความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับกลไก และพยาธิสรีรวิทยาของภาวะความดันในกะโหลกศีรษะสูง ทำให้สามารถประยุกต์นำไปใช้เป็นหลักการการให้การรักษาภาวะความดันในกะโหลกศีรษะสูงได้ มีหลากหลายวิธีในการให้การรักษาผู้ป่วยความดันในกะโหลกศีรษะสูง แต่ละวิธีมีข้อเด่นและข้อด้อยแตกต่างกัน จำเป็นต้องมีความเข้าใจแต่ละวิธีการเพื่อเลือกใช้ให้ผู้ป่วยแต่ละรายหรือในแต่ละช่วงเวลา ในผู้ป่วยรายเดียวกันได้อย่างเหมาะสม การให้รักษาด้วยหลายวิธีการอาจจำเป็นในผู้ป่วยที่มีภาวะความดันในกะโหลกศีรษะสูง เพื่อให้การลดความดันในกะโหลกศีรษะได้ประสิทธิผลสูงสุด และผลแทรกซ้อนน้อยที่สุด



รูปที่ 4.1 สามส่วนประกอบในกะโหลกศีรษะ คือ เนื้อสมอง (brain tissue), เลือด (blood) และน้ำเลี้ยงสมองและไขสันหลัง (cerebrospinal fluid, CSF) ดังรูป A ซึ่งสัมพันธ์โดยตรงกับความดันในกะโหลกศีรษะ เมื่อมีรอยโรคเกิดขึ้นในกะโหลกศีรษะ เช่น ก้อนเนื้อ จะเกิดการปรับตัวเพื่อรักษาระดับความดันในกะโหลกศีรษะให้คงที่ โดยน้ำเลี้ยงสมองและเลือดจะถูกแทนที่ก่อน ส่วนปริมาตรของสมองเป็นส่วนคงที่ในกะโหลกศีรษะไม่สามารถลดได้ ความดันในกะโหลกศีรษะจะยังไม่เพิ่มขึ้น ถ้าปริมาตรของก้อนไม่มากนักยังทดแทนด้วยการลดสัดส่วนของน้ำเลี้ยงสมองและเลือดได้ ดังรูป B เมื่อก้อนเนื้อใหญ่จนเกินความสามารถในการปรับตัวดังกล่าว ความดันในกะโหลกศีรษะก็จะสูงขึ้น และอาจทำให้เกิดภาวะสมองปูดตามมา ดังรูป C



รูปที่ 4.2 ผู้ป่วยแต่ละรายมีความสามารถในการรองรับการเพิ่มปริมาตรในกะโหลกศีรษะแตกต่างกัน ขึ้นกับปริมาตรของสมองภายในกะโหลกศีรษะเป็นสำคัญ⁽⁶⁾



รูปที่ 4.3 ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองแสดง uncal herniation ด้านขวา (ลูกศร) ในผู้ป่วยสมองใหญ่ขาดเลือดรุนแรงจากการอุดตันของหลอดเลือดแดง MCA (Malignant MCA infarct)

หมายเหตุ

บทนี้ปรับปรุงจาก Management of intracranial pressure. สมบัติ มุ่งทวีพงษ์. ใน Emergency Medicine, ก้องเกียรติ ภูณท์กัณฑรากร บรรณาธิการ, 2551, 130-9; Management of Intracranial Pressure. สมบัติ มุ่งทวีพงษ์. ใน Textbook of Clinical Neurology, รุ่งโรจน์ พิทยศิริ, ชีรธร พูลเกษ, กนกวรรณ บุญญพิสิฐฐ์ และ สมบัติ มุ่งทวีพงษ์ บรรณาธิการ, 2557 และ Optimal Neuro-monitoring in General ICU & Monitoring and Management of Intracranial Pressure. สมบัติ มุ่งทวีพงษ์. ใน The Acute Care, ดุสิต สถาวร บรรณาธิการ, 2558.



เอกสารอ้างอิง

1. Monro A, ed. Observations on the structure and function of the nervous system. Edinburgh: Creech & Johnson; 1783.
2. Kelly G, ed. "Appearances observed in the dissection of two individuals; death from cold and congestion of the brain": Trans Med Chir Sci Edinb; 1824.
3. Mokri B. The Monro-Kellie hypothesis: applications in CSF volume depletion. Neurology 2001;56:1746-8.
4. Neff S, Subramaniam RP. Monro-Kellie doctrine. J Neurosurg 1996;85:1195.
5. Allen CH, Ward JD. An evidence-based approach to management of increased intracranial pressure. Critical Care Clinics 1998;14:485-95.
6. Kincaid MS, Lam AM. Monitoring and managing intracranial pressure. Continuum 2006;12:16.
7. Bratton SL, Chestnut RM, Ghajar J, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. VI. Indications for intracranial pressure monitoring. J Neurotrauma 2007;24 Suppl 1:S37-44.
8. Aarabi B, Hesdorffer DC, Ahn ES, Aresco C, Scalea TM, Eisenberg HM. Outcome following decompressive craniectomy for malignant swelling due to severe head injury. J Neurosurg 2006;104:469-79.
9. Narayan RK, Kishore PR, Becker DP, et al. Intracranial pressure: to monitor or not to monitor? A review of our experience with severe head injury. J Neurosurg 1982;56:650-9.
10. Bratton SL, Chestnut RM, Ghajar J, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. VII. Intracranial pressure monitoring technology. J Neurotrauma 2007;24 Suppl 1:S45-54.
11. Rickert K, Sinson G. Intracranial pressure monitoring. Operative Techniques in General Surgery 2003;5:170-5.
12. Shapiro S, Bowman R, Callahan J, Wolfla C. The fiberoptic intraparenchymal cerebral pressure monitor in 244 patients. Surg Neurol 1996;45:278-82.
13. Keays RT, Alexander GJM, Williams R. The safety and value of extradural intracranial pressure monitors in fulminant hepatic failure. Journal of Hepatology 1993;18:205-9.
14. Klingelhofer J, Conrad B, Benecke R, Sander D. Intracranial flow patterns at increasing intracranial pressure. Klin Wochenschr 1987;65:542-5.
15. ดิษยา รัตนากร. การบันทึกด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงของหลอดเลือดสมองภายในกะโหลกศีรษะ (transcranial doppler ultrasonography) กรุงเทพฯ 2546.

16. Schmidt EA, Czosnyka M, Gooskens I, et al. Preliminary experience of the estimation of cerebral perfusion pressure using transcranial doppler ultrasonography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:198-204.
17. Eskandary H, Najafipour M, Reyhani H. A new noninvasive technique of intracranial pressure monitoring. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 1997;99:S103-S.
18. Czarnik T, Gawda R, Kolodziej W, Latka D, Sznajd-Weron K, Weron R. Associations between intracranial pressure, intraocular pressure and mean arterial pressure in patients with traumatic and non-traumatic brain injuries. *Injury* 2009;40:33-9.
19. Diringer MN, Skolnick BE, Mayer SA, et al. Risk of thromboembolic events in controlled trials of rFVIIa in spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2008;39:850-6.
20. Huang S-J, Hong W-C, Han Y-Y, et al. Clinical outcome of severe head injury using three different ICP and CPP protocol-driven therapies. *Journal of Clinical Neuroscience* 2006;13:818-22.
21. Bratton SL, Chestnut RM, Ghajar J, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. IX. Cerebral perfusion thresholds. *J Neurotrauma* 2007;24 Suppl 1:S59-64.
22. Ling GS, Neal CJ. Maintaining cerebral perfusion pressure is a worthy clinical goal. *Neurocrit Care* 2005;2:75-81.
23. Bratton SL, Chestnut RM, Ghajar J, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. I. Blood pressure and oxygenation. *J Neurotrauma* 2007;24 Suppl 1:S7-13.
24. Robinson N, Clancy M. In patients with head injury undergoing rapid sequence intubation, does pretreatment with intravenous lignocaine/lidocaine lead to an improved neurological outcome? A review of the literature. *Emerg Med J* 2001;18:453-7.
25. Manley G, Knudson MM, Morabito D, Damron S, Erickson V, Pitts L. Hypotension, hypoxia, and head injury: frequency, duration, and consequences. *Arch Surg* 2001;136:1118-23.
26. Smith ER, Amin-Hanjani S. Evaluation and management of elevated intracranial pressure in adults. UpToDate; 2008.
27. Tietjen CSMD, Hurn PDP, Ulatowski JAMDP, Kirsch JRMD. Treatment modalities for hypertensive patients with intracranial pathology: options and risks. *Critical Care Medicine* 1996;24:311-22.
28. Olsen TS, Weber UJ, Kammersgaard LP. Therapeutic hypothermia for acute stroke. *Lancet Neurol* 2003;2:410-6.

29. Fan JY. Effect of backrest position on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure in individuals with brain injury: a systematic review. *J Neurosci Nurs* 2004;36:278-88.
30. Schmoker JD, Shackford SR, Wald SL, Pietropaoli JA. An analysis of the relationship between fluid and sodium administration and intracranial pressure after head injury. *J Trauma* 1992;33:476-81.
31. Pedersen CM, Rosendahl-Nielsen M, Hjermind J, Egerod I. Endotracheal suctioning of the adult intubated patient--What is the evidence? *Intensive and Critical Care Nursing* 2009;25:21-30.
32. Brucia J, Rudy E. The effect of suction catheter insertion and tracheal stimulation in adults with severe brain injury. *Heart Lung* 1996;25:295-303.
33. Mirski MA, Hemstreet MK. Critical care sedation for neuroscience patients. *J Neurol Sci* 2007;261:16-34.
34. Solheim O, Vik A, Gulati S, Eide PK. Rapid and severe rise in static and pulsatile intracranial pressures during a generalized epileptic seizure. *Seizure* 2008;17:740-3.
35. Coles JP, Minhas PS, Fryer TD, et al. Effect of hyperventilation on cerebral blood flow in traumatic head injury: clinical relevance and monitoring correlates. *Crit Care Med* 2002;30:1950-9.
36. Rabinstein AA. Treatment of cerebral edema. *Neurologist* 2006;12:59-73.
37. Roberts PA, Pollay M, Engles C, Pendleton B, Reynolds E, Stevens FA. Effect on intracranial pressure of furosemide combined with varying doses and administration rates of mannitol. *J Neurosurg* 1987;66:440-6.
38. Horn P, Munch E, Vajkoczy P, et al. Hypertonic saline solution for control of elevated intracranial pressure in patients with exhausted response to mannitol and barbiturates. *Neurol Res* 1999;21:758-64.
39. Rocha-e-Silva M. Hypertonic/hyperoncotic treatment for brain damage. *Crit Care Med* 2003;31:2559-60.
40. Battison C, Andrews PJ, Graham C, Petty T. Randomized, controlled trial on the effect of a 20% mannitol solution and a 7.5% saline/6% dextran solution on increased intracranial pressure after brain injury. *Crit Care Med* 2005;33:196-202; discussion 57-8.
41. Qureshi AI, Suarez JI, Bhardwaj A, et al. Use of hypertonic (3%) saline/acetate infusion in the treatment of cerebral edema: effect on intracranial pressure and lateral displacement of the brain. *Crit Care Med* 1998;26:440-6.
42. Koenig MA, Bryan M, Lewin JL, 3rd, Mirski MA, Geocadin RG, Stevens RD. Reversal of transtentorial herniation with hypertonic saline. *Neurology* 2008;70:1023-9.
43. Kempinski O. Hypertonic saline and stroke. *Crit Care Med* 2005;33:259-60.

44. Fink ME. Osmotherapy for intracranial hypertension: mannitol versus hypertonic saline. *Continuum (Minneapolis, Minn)* 2012;18:640-54.
45. Froelich M, Ni Q, Wess C, Ougorets I, Hartl R. Continuous hypertonic saline therapy and the occurrence of complications in neurocritically ill patients. *Crit Care Med* 2009;37:1433-41.
46. Hutchens MP, Memtsoudis S, Sadovnikoff N. Propofol for sedation in neuro-intensive care. *Neurocrit Care* 2006;4:54-62.
47. Clifton GL, Miller ER, Choi SC, et al. Lack of effect of induction of hypothermia after acute brain injury. *N Engl J Med* 2001;344:556-63.
48. Hutchison JS, Ward RE, Lacroix J, et al. Hypothermia therapy after traumatic brain injury in children. *N Engl J Med* 2008;358:2447-56.
49. Clifton GL, Miller ER, Choi SC, et al. Hypothermia on admission in patients with severe brain injury. *J Neurotrauma* 2002;19:293-301.
50. Andrews PJ, Sinclair HL, Rodriguez A, et al. Hypothermia for intracranial hypertension after traumatic brain injury. *N Engl J Med* 2015.
51. Schwab S, Schwarz S, Spranger M, Keller E, Bertram M, Hacke W. Moderate hypothermia in the treatment of patients with severe middle cerebral artery infarction. *Stroke* 1998;29:2461-6.
52. Schwab S, Georgiadis D, Berrouschot J, Schellinger PD, Graffagnino C, Mayer SA. Feasibility and safety of moderate hypothermia after massive hemispheric infarction. *Stroke* 2001;32:2033-5.
53. Polderman KH. Application of therapeutic hypothermia in the intensive care unit. Opportunities and pitfalls of a promising treatment modality--Part 2: Practical aspects and side effects. *Intensive Care Med* 2004;30:757-69.
54. Vahedi K, Hofmeijer J, Juettler E, et al. Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials. *Lancet Neurol* 2007;6:215-22.

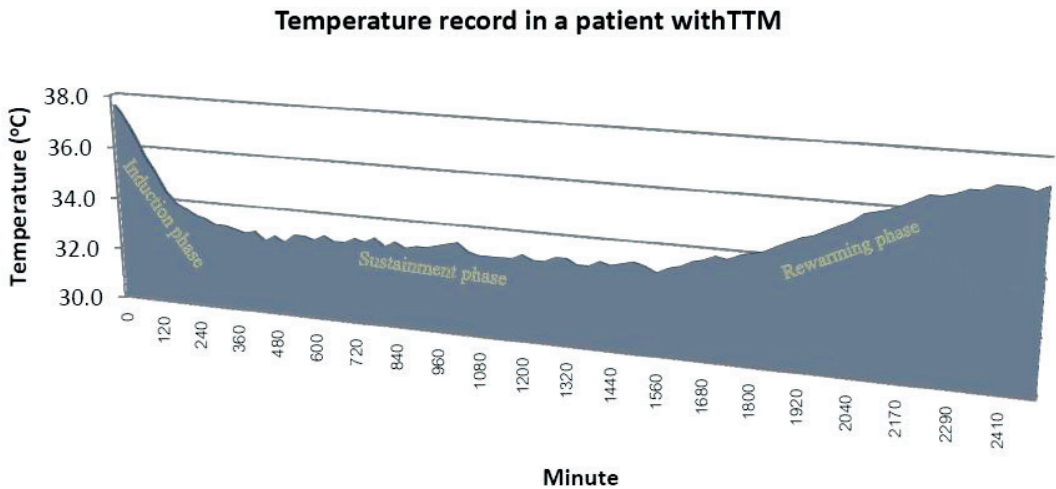
การรักษาด้วยการควบคุมอุณหภูมิ ในผู้ป่วยที่มีภาวะวิกฤติทางสมอง (Targeted Temperature Management in Critical Care Neurology)

I. บทนำ

ประโยชน์ของการรักษาด้วยการลดอุณหภูมิร่างกายลงให้ต่ำกว่า 35 องศาเซลเซียส (therapeutic hypothermia: TH) ในผู้ป่วยหลังเกิดภาวะหัวใจหยุดเต้น ได้รับการพิสูจน์ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2545 ด้วยงานวิจัย 2 ชั้น ซึ่งเป็นงานวิจัยการวิจัยแบบสุ่ม (randomized controlled trial: RCT)^(1, 2) อย่างไรก็ตาม คำว่า “การรักษาด้วยการลดอุณหภูมิร่างกายลงให้ต่ำกว่า 35 องศาเซลเซียส” ได้ถูกแทนที่ด้วยคำว่า “การจัดการอุณหภูมิเป้าหมาย” (targeted temperature management: TTM) ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2011 หลังจากการประชุมของสมาคมแพทย์ผู้เชี่ยวชาญชั้นนำจาก 5 สมาคมวิชาชีพที่เกี่ยวข้อง⁽³⁾ TTM หมายถึง ประเภทของการรักษาที่ลดอุณหภูมิแกนของร่างกายลงจนกระทั่งถึงอุณหภูมิเป้าหมายเฉพาะที่ทำให้สามารถช่วยกอบกู้หรือบรรเทาไม่ให้เกิดเนื้อเยื่อได้รับบาดเจ็บจากการขาดเลือดไปเลี้ยง⁽⁴⁾ TTM ได้รับการยอมรับว่าเป็นเพียงการรักษาเพื่อป้องกันระบบประสาทสำหรับในกรณีที่สมองขาดเลือดหรือขาดออกซิเจนไปเลี้ยง โดยเฉพาะอย่างยิ่งใช้รักษาภายหลังที่ผู้ป่วยหัวใจหยุดเต้น⁽⁵⁾ ในแนวทางเวชปฏิบัติได้กล่าวไว้ว่าควรใช้ TTM เป็นหลักในการรักษาผู้ป่วย หลังจากที่มีการรักษาด้วยวิธีนี้ได้ประสบความสำเร็จในการช่วยชีวิตคนจากภาวะหัวใจหยุดเต้นมาแล้ว⁽⁶⁻¹⁰⁾ ภาวะที่มีความดันในกะโหลกศีรษะสูงเป็นภาวะที่มักพบในผู้ป่วยวิกฤติทางด้านระบบประสาทที่เข้ารับการรักษานในหอผู้ป่วยวิกฤติ (intensive care unit: ICU)⁽¹¹⁾ หลายงานวิจัยและหลายการทดลองได้แสดงให้เห็นว่าการรักษาแบบ TTM นั้นมีประสิทธิภาพในการทำให้ความดันในกะโหลกศีรษะลดลงได้⁽¹²⁾ อย่างไรก็ตาม TTM สามารถนำไปประยุกต์ใช้ในการควบคุมความดันในกะโหลกศีรษะได้ในโรคเฉพาะต่าง ๆ เช่น ภาวะเลือดออกในสมอง (intracerebral haemorrhage: ICH), ภาวะเลือดออกใต้เยื่อหุ้มสมองชั้นกลาง (subarachnoid haemorrhage: SAH), ภาวะสมองได้รับบาดเจ็บ (traumatic brain injury: TBI) และภาวะเนื้อสมองตายจากการขาดเลือด (cerebral infarct) ซึ่งจะต้องได้รับการพิสูจน์ด้วย RCT ที่ได้มาตรฐาน⁽¹³⁾

2. หลักการรักษาด้วย TTM

หลักการรักษาด้วย TTM แบ่งเป็น 3 ช่วง⁽¹⁴⁾ ได้แก่ ช่วงที่ 1 คือ ช่วงการชักนำสู่อุณหภูมิเป้าหมาย เรียกว่า Induction phase ช่วงนี้เป็นการลดอุณหภูมิแกนกลางของผู้ป่วยลงสู่อุณหภูมิเป้าหมายอย่างรวดเร็ว ต่อมาช่วงที่ 2 คือ maintenance หรือ sustainment phase เป็นช่วงที่ต้องประคับประคองอุณหภูมิแกนกลางให้อยู่ที่อุณหภูมิเป้าหมายให้หนึ่งที่สุดในช่วงเวลาที่ต้องการ สุดท้ายช่วงที่ 3 คือ ช่วงที่ชักนำอุณหภูมิแกนกลางกลับสู่ปกติ เรียกว่า rewarming phase เป็นช่วงที่ต้องทำให้อุณหภูมิแกนกลางค่อยๆสูงขึ้นอย่างช้าๆ เพื่อลดผลแทรกซ้อนต่างๆ ซึ่งโดยทั่วไปมักจะปรับอุณหภูมิขึ้นทีละ 0.2-0.5 องศาเซลเซียสต่อชั่วโมง ผลแทรกซ้อนที่สำคัญที่สุด คือ การติดเชื้อ ซึ่งมักจะเกิดขึ้นในช่วงที่ 3 ของการรักษา เมื่อปรับอุณหภูมิแกนกลางขึ้นอย่างรวดเร็วและออกนอกอัตราการควบคุม⁽⁴⁾ กราฟที่แสดงการปรับอุณหภูมิในช่วงต่างๆของการรักษาด้วย TTM แสดงในรูปที่ 5.1



รูปที่ 5.1 ช่วงต่างๆ ของการรักษาด้วย TTM



3. วิธีการรักษาด้วย TTM

การรักษาด้วย TTM นั้นมีวิธีในการให้การรักษาดังกล่าวได้หลายวิธี บางวิธีไม่สามารถนำไปใช้ในทางคลินิกได้อีกต่อไป เนื่องจากเป็นวิธีที่เป็นไปไม่ได้หรือไม่มีประสิทธิภาพเพียงพอ⁽¹⁵⁾ วิธีการที่ใช้ร่วมกับยาลดไข้เพียงอย่างเดียวนั้น ไม่เพียงพอที่จะทำการรักษาด้วย TTM ประสบความสำเร็จได้ในกรณีที่ยังไม่มีเครื่องมือ สามารถฉีด cold crystalloid solution เข้าทางหลอดเลือดดำได้เพื่อเป็นการช่วยเริ่มต้นการรักษาด้วย TTM ในช่วงส่งตัวก่อนถึงโรงพยาบาล^(16, 17) อย่างไรก็ตาม การรักษาด้วย TTM ไม่สามารถประสบความสำเร็จได้หากฉีด cool fluid เข้าทางหลอดเลือดดำเพียงอย่างเดียว เนื่องจากต้องใช้ปริมาณของสารน้ำในปริมาณที่ร่างกายไม่อาจรับได้ การใช้ cooling helmets อาจมีประสิทธิภาพเพียงพอที่จะทำการรักษาด้วย TTM กับสมองของเด็กทารกเท่านั้น แต่สำหรับการรักษาในผู้ป่วยที่เป็นผู้ใหญ่ นั้น การรักษาด้วย cooling helmets ยังไม่มีประสิทธิภาพเพียงพอ^(6, 18) วิธีการรักษาที่ได้รับการยอมรับมากที่สุดในการใช้ทางคลินิกมี 2 วิธี คือ non-invasive surface และ invasive endovascular

3.1 Invasive endovascular methods

วิธี invasive endovascular เป็นวิธีที่ใส่สายสวนเข้าทางหลอดเลือดดำส่วนกลางร่วมกับ extracorporeal cooling machine⁽⁴⁾ การใส่สายสวนเข้าทางหลอดเลือดดำส่วนกลางสามารถแทงผ่านทาง femoral vein, jugular vein หรือ subclavian vein ได้ และแน่นอนว่าใส่ระบบควบคุมอุณหภูมิร่างกายอัตโนมัติเข้าไปด้วย สำหรับเครื่องมือที่จะนำมาใช้นั้นในตลาดสากลมีอยู่ 2 ยี่ห้อที่สามารถนำมาใช้ คือ CoolGard3000 และ Celcius Control System ข้อดีของระบบ endovascular คือระบบนี้มีประสิทธิภาพสูง ที่จะทำให้อุณหภูมิแกนกลางร่างกายลดลงสู่อุณหภูมิเป้าหมายอย่างรวดเร็ว ควบคุมระดับการให้อุณหภูมิหนึ่งเป้าหมายได้ดี และสามารถทำให้อุณหภูมิแกนกลางกลับสู่ปกติได้อย่างช้าๆ ในอัตราควบคุมที่ต้องการ^(19, 20) ข้อได้เปรียบอีกอย่างของระบบ endovascular คือ สามารถลดการใช้ยารักษาภาวะหนาวสั่น (shivering) ที่มีฤทธิ์รบกวนทั้งหลายระหว่างการรักษาด้วย TTM ด้วยการใส่ skin counter-warming⁽²¹⁾ เนื่องจากผิวหนังของผู้ป่วยยังมีที่ว่างมากมาย การให้ยารักษา shivering อาจทำให้ต้องใส่ท่อช่วยหายใจ เนื่องจากผู้ป่วยอาจมีระดับการรับรู้ตัวลดลงจากยา⁽²²⁾ ด้วยเหตุนี้จึงทำให้การรักษาด้วย TTM โดยใช้วิธี endovascular method เป็นวิธีที่ถูกแนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยที่เกิดภาวะสมองขาดเลือดเฉียบพลัน เนื่องจากต้องการหลีกเลี่ยงการใส่ท่อช่วยหายใจในผู้ป่วยกลุ่มนี้⁽²³⁻²⁵⁾ อย่างไรก็ตาม การใส่สายสวนก็ยังคงมีภาวะแทรกซ้อนและการใส่สายสวนเข้าทางหลอดเลือดดำส่วนกลางมีข้อจำกัดที่ทำให้เกิดผลเสียสำหรับวิธี endovascular method^(26, 27)

3.2 Non-invasive surface methods

การประคบน้ำแข็งบริเวณคอ รักแร้ และหน้าขา เป็นวิธีที่ง่ายที่สุดในการลดอุณหภูมิพื้นผิว จากงานวิจัยแบบ RCT ที่สำคัญสองการศึกษา เกี่ยวกับการรักษาด้วย TTM ในผู้ป่วยภาวะหลังหัวใจหยุดเต้น (post-cardiac arrest syndrome, PCAS) แสดงให้เห็นประสิทธิภาพของการประคบน้ำแข็ง^(1, 2) อย่างไรก็ตามการประคบน้ำแข็งมีข้อเสียหลายอย่าง เช่น ต้องใช้แรงงานและความพยายามสูง, ควบคุมอุณหภูมิเป้าหมายได้ยาก, มีโอกาสเกิดโรคแทรกซ้อนสูง⁽²⁸⁾ ดังนั้นการใช้ auto-feedback temperature regulated machine จึงเป็นที่นิยมมากกว่าเพราะสามารถควบคุมอุณหภูมิเป้าหมายได้ดีกว่า ทำให้มีความน่าเชื่อถือมากกว่า⁽¹⁵⁾ มีอุปกรณ์หลายยี่ห้อที่มี auto-feedback temperature regulated machine ร่วมกับ circulatory cold water blankets/pads/cold air-flow blankets ได้แก่ Arctic sun, CritiCool และ Blanketrol โดยเครื่องนี้สามารถลดอุณหภูมิได้อย่างรวดเร็ว แล้วทำให้บริเวณนั้นอุ่นขึ้นเข้าสู่อุณหภูมิปกติอย่างช้าๆ หลักการทำงานของเครื่อง คือ การตรวจวัดอุณหภูมิแกนกลางของร่างกายโดยตรง อุณหภูมิของน้ำในแผ่นประคบ จะถูกปรับโดยอัตโนมัติเพื่อให้อุณหภูมิแกนกลางไปสู่เป้าหมายที่กำหนดไว้⁽²⁹⁾ ตัวอย่างผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยแผ่น hydrogel ทำความเย็นแสดงในรูปที่ 5.2

แผ่น emcools ประกอบไปด้วยแกรไฟต์ ที่สามารถนำความร้อนได้ดี ก่อนใช้งานต้องนำแผ่น emcools ไปแช่เย็นที่ 9 องศาเซลเซียสให้แผ่นเก็บความเย็นไว้ emcools ใช้งานง่าย ด้วยการประคบลงไปบนผิวหนังโดยตรงโดยไม่ต้องต่อกับอุปกรณ์ไฟฟ้าอื่นๆ⁽³⁰⁾ จึงสะดวกนำไปใช้งานในรถฉุกเฉินหรือ ณ ที่เกิดเหตุนอกโรงพยาบาล เพื่อเริ่มการรักษาด้วย TTM ได้ตั้งแต่ภายนอกโรงพยาบาล⁽³¹⁾



รูปที่ 5.2 ผู้ป่วยกำลังได้รับการรักษาด้วย TTM โดยใช้แผ่น hydrogel ในการทำความเย็น



3.3 The novel cooling method

RhinoChill Intra-nasal Cooling System เป็นเครื่องให้ความเย็นสมอง (selective brain cooling) เคลื่อนที่ได้ มีท่อใส่จุ่มกเพื่อกระจายละอองสารน้ำให้ความเย็นเข้าสู่โพรงจมูก⁽³²⁾ สารให้ความเย็นนี้ไม่ต้องแช่แข็ง แต่ใช้งานเบตเตอร์⁽³³⁾ ระบบนี้ให้เริ่มทำตั้งแต่ก่อนถึงโรงพยาบาล^(34, 35) ใน observational study ได้รวบรวมผู้ป่วย 17 คน ที่มีภาวะหัวใจหยุดเต้นนอกโรงพยาบาล ที่แสดงให้เห็นว่าการใช้ intra-nasal cooling device มีความปลอดภัยและสามารถใช้ได้ตั้งแต่ก่อนถึงโรงพยาบาล มีผลข้างเคียง 2 อย่างที่ไม่อันตรายถึงชีวิต คือเลือดกำเดาออก white nose⁽³⁶⁾ ความดันที่เพิ่มขึ้นระหว่างการรักษาโดยวิธีนี้ ในผู้ป่วยสมองขาดเลือดเฉียบพลันเป็นที่พึงระวังใน observational study อื่นๆ⁽³⁷⁾ ยิ่งไปกว่านั้น มีรายงานกรณีผลข้างเคียงร้ายแรงคือภาวะมีลมภายในกะโหลกศีรษะ ผู้เขียนตั้งสมมติฐานว่าอากาศจากท่อจุ่มกแทรกผ่าน cribriform plate of ethmoidal sinus นำลมเข้าสู่โพรงศีรษะ⁽³⁸⁾ ผลข้างเคียงที่ร้ายแรงนี้ ทำให้เกิดความกังวลต่อการใส่อุปกรณ์เข้าช่องจมูก ในผู้ป่วยที่ได้รับการบาดเจ็บทางศีรษะ

อุปกรณ์ให้ความเย็นทางหลอดเลือดอาหาร ช่วยเหนี่ยวนำให้อุณหภูมิลดลงได้เร็วในผู้ป่วยภาวะหลังหัวใจหยุดเต้น⁽³⁹⁾ ตามคุณสมบัติที่ไม่รุกรานของอุปกรณ์นี้ ทำให้สามารถควบคุมไข้ได้ในหน่วยดูแลผู้ป่วยหนัก⁽⁴⁰⁾ อุปกรณ์นี้ได้รับการรับรองจาก The United States Food and Drug Administration (USFDA) เพื่อใช้ในการศึกษาทางคลินิก⁽⁴¹⁾

4. อาการสั่นและผลตอบสนองทางสรีรวิทยาโดยทั่วไป

เมื่ออุณหภูมิเริ่มลดต่ำลง จะเกิดการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาในช่วงแรกขึ้น เช่น ภาวะเส้นเลือดหดตัวตามร่างกาย⁽⁴²⁾ ร่างกายก็จะมี การปรับตัวขึ้นเป็นลำดับต่อมา เมื่ออุณหภูมิลดต่ำลงจนถึงจุดที่เป็นค่าจำกัดเทอร์ชโฮลด์ ภาวะการสั่นจะเกิดขึ้นในที่สุดอย่างหลีกเลี่ยงไม่ได้^(4, 43) การสั่นเป็นกระบวนการกลไกการป้องกันสุดท้ายเมื่อร่างกายเจอกับภาวะอุณหภูมิลดต่ำลง เมื่อการปรับตัวของร่างกายในการทำให้เส้นเลือดตามร่างกายหดตัวไม่เพียงพอที่จะชดเชยได้⁽⁴³⁾ กระบวนการสร้างความร้อนจะเพิ่มสูงขึ้น 2-5 เท่าจากภาวะการสั่นของร่างกาย⁽⁴⁴⁾ การสั่นเกิดขึ้นเป็นตัวบอกว่าร่างกายผู้ป่วยยังไม่สูญเสียภาวะการปรับตัวทางสรีรวิทยาและการสั่นจะสัมพันธ์ว่ามีผลลัพธ์ทางระบบประสาทที่ดีที่สุด⁽⁴⁵⁾ การจัดการกับการสั่นเป็นสิ่งสำคัญสำหรับการทำ TTM และควรรวมไว้กับ protocol ในการทำ TTM^(21, 46) Bedside Shivering Assessment Score (BSAS) จะเข้ามามีประโยชน์ในการช่วยประเมินระดับการสั่นของร่างกายได้⁽⁴⁷⁾

ตารางที่ 5.1 การให้คะแนนการประเมินของ Bedside Shivering Assessment Score (BSAS)⁽⁴⁷⁾

0	ไม่มีการสั่น
1	เล็กน้อย: จำกัดที่ระดับของ และ/หรือ ช่วงอกเท่านั้น
2	ปานกลาง: กระจายการสั่นไปที่ช่วงแขนทั้งสองข้าง
3	รุนแรง: การสั่นกระจายไปทั่วร่างกาย ทั้งลำตัว แขนขาทั้งสองข้าง

การเพิ่มขึ้นของความต้านทานในเส้นเลือดแดงตามร่างกายระหว่างการเริ่มต้นกระบวนการ TTM หรือ induction stage ของ TTM ถือเป็นปกติ แต่มักจะเกิดชั่วคราวและไม่ทำอันตรายของระบบความดันโลหิตส่วนรวม⁽⁵¹⁾ หัวใจที่เต้นช้าลงก็พบได้ระหว่างช่วงระยะ sustainment stage อัตราการเต้นหัวใจมักจะต่ำกว่า 50 ครั้งต่อนาทีโดยปราศจากผลกระทบทางการไหลเวียนเลือดส่วนรวม ดังนั้นจึงไม่ต้องใช้ยาใดๆ เพิ่มเติม⁽¹¹²⁾ อย่างไรก็ตามภาวะการเต้นหัวใจที่ช้าลงบ่งบอกถึงภาวะอโตโนมิกที่ยังปกติดีอยู่และเป็นตัวบอกผลลัพธ์ที่ดี⁽⁴⁸⁾ ในการศึกษาวิจัยในสัตว์ทดลองกับการลดอุณหภูมิกายลง พบกระบวนการ coagulation ที่ยาวนานขึ้น และมีการลดลงของการทำงานของเอนไซม์เกล็ดเลือด ซึ่งเป็นภาวะทั่วไปที่เจอได้⁽⁴⁹⁾ อย่างไรก็ตาม ในเวชปฏิบัติจริงๆ โดยทั่วไป ภาวะเลือดออกหลังทำการลดอุณหภูมิกายเป็นสิ่งที่พบไม่บ่อยนัก⁽⁵⁰⁾ ระหว่างระยะ sustainment stage ไตจะมีการขับน้ำออกมากขึ้น ซึ่งนำมาสู่ภาวะขาดน้ำในร่างกายได้⁽⁵¹⁾ ปริมาณโพแทสเซียมในเลือดจะลดต่ำลงอย่างมีนัยสำคัญ ในระยะ sustainment stage⁽⁵²⁾ กลไกของการเกิดภาวะโพแทสเซียมต่ำในเลือดที่ถูกตั้งสมมติฐานไว้คือ การที่ทำให้อุณหภูมिर่างกายต่ำลงจะนำไปสู่การเคลื่อนที่ของโพแทสเซียมภายในเซลล์และสูญเสียออกไปทางไต⁽⁵³⁾ อย่างไรก็ตาม ระดับโพแทสเซียมในเลือดก็จะกลับมาสูงขึ้นปกติ เมื่ออุณหภูมिर่างกายสูงขึ้น โดยมากกว่า 3.0 มิลลิอิควิวาเลนต์ต่อลิตรระหว่าง sustainment stage เพื่อหลีกเลี่ยงภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะซึ่งนำไปสู่การเสียชีวิตได้ ระหว่าง sustainment stage และภาวะโพแทสเซียมสูงในเลือดระหว่าง rewarming stage^(52, 54) การเพิ่มขึ้นของระดับอะไมเลสในเลือดเป็นสิ่งที่เกิดได้ทั่วไประหว่างระยะ sustainment stage อย่างไรก็ตาม การเพิ่มขึ้นนี้ก็ไม่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันแต่อย่างใด⁽⁵⁵⁾ ภาวะน้ำตาลในเลือดสูงต่อเนื่อง (ระดับน้ำตาลในซีรัมมากกว่า 8 mmol/L อย่างน้อย 4 ชั่วโมง) เป็นสิ่งที่พบได้บ่อยสำหรับ TTM และอาจสัมพันธ์กับผลลัพธ์ที่ไม่ดีนัก⁽⁵⁶⁾ กลไกหลายอย่างของการทำให้ร่างกายอุณหภูมิลดต่ำลงจนเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูง อาจอธิบายได้จากการลดการใช้น้ำตาลลง การลดภาวะการสร้างอินซูลินในร่างกาย หรือเพิ่มการต้านทานการให้อินซูลินจากภายนอกเพิ่มเติม⁽⁵⁷⁾ อย่างไรก็ตามการให้อินซูลินเพิ่มเติมในผู้ป่วยอาจส่งผลให้เกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำลงไปอีก จากภาวะที่โพแทสเซียมเคลื่อนย้ายเข้าสู่ภายในเซลล์ นอกจากนี้ภาวะการติดเชื้อ โดยเฉพาะอย่างยิ่งการติดเชื้อในปอดและ



ติดเชื้ในกระแสเลือด เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยในการทำ อย่างไรก็ตามมีเพียงแต่การติดเชื้ที่ควบคุมไม่ได้เท่านั้นที่จะนำไปสู่ผลลัพธ์อันไม่พึงประสงค์^(15, 58)

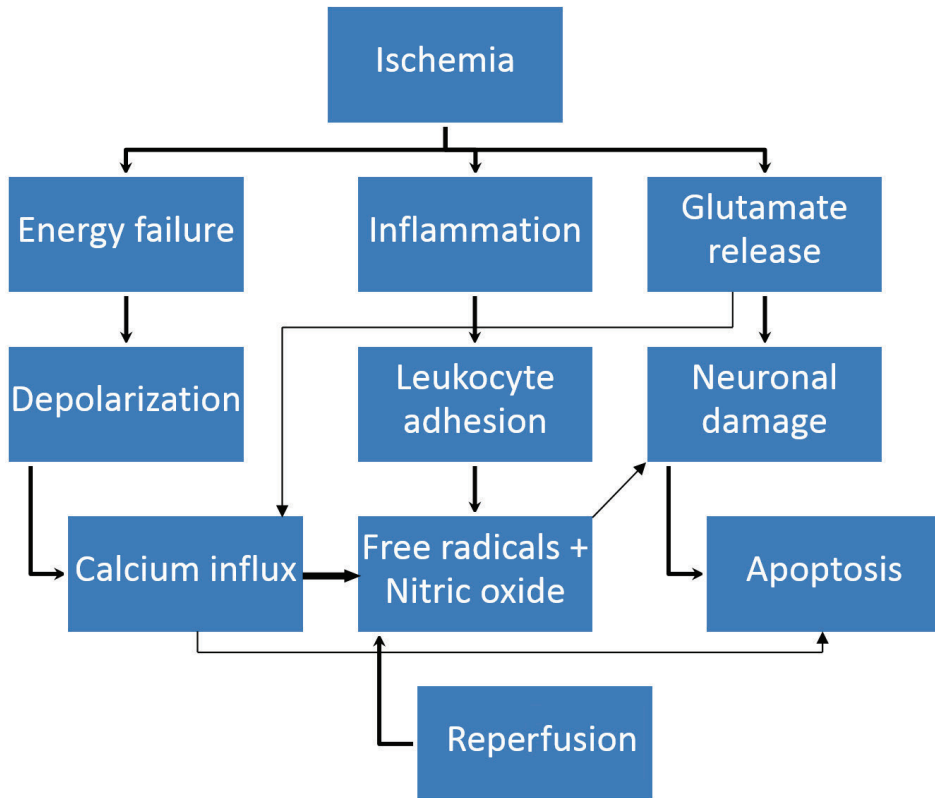
5. การประยุกต์การรักษาด้วยการควบคุมอุณหภูมิในทางคลินิก (Clinical application of TTM)

5.1 การรักษาด้วย TTM ในผู้ป่วยหลังภาวะหัวใจหยุดเต้น (TTM in PCAS)

5.1.1 พยาธิสรีรวิทยาของภาวะขาดออกซิเจน/กลไกตามลำดับขั้นของการขาดเลือด (Hypoxic-ischemic cascade)

ในภาวะขาดออกซิเจนหรือขาดเลือดแล้วทำให้เนื้อสมองถูกทำลายนั้นมีความเกี่ยวข้องกับความผิดปกติของการไหลเวียนเลือดในสมอง⁽⁵⁹⁾ การหยุดการไหลเวียนของเลือดในสมองนำไปสู่กระแสการทำลายส่วนประกอบของระบบประสาทอย่างต่อเนื่องและไม่สามารถย้อนกลับที่เรียกว่า hypoxic-ischemic cascade⁽⁶⁰⁾ เมื่อการไหลเวียนเลือดหยุดและออกซิเจนไม่สามารถถูกลำเลียงมาที่เซลล์ พบว่าจะทำให้การสร้าง (Adenosine triphosphate, ATP) ผิดปกติ⁽⁶¹⁾, เซลล์ประสาท (neurons) และเซลล์เกี่ยวพันประสาท (glia) เปลี่ยนมาใช้พลังงานแบบไม่ใช้ออกซิเจนแทนแบบใช้ออกซิเจน ส่งผลให้มีการสะสมของกรดแลคติก⁽⁶²⁾ จากความล้มเหลวของ Sodium-Potassium ATPase pumps ทำให้เซลล์ประสาทอยู่ในสภาวะ depolarized ทำให้มีการปล่อย ion ต่างๆ โดยเฉพาะแคลเซียมเข้าสู่เซลล์⁽⁶³⁾ ปริมาณของแคลเซียมในเซลล์ที่เพิ่มขึ้นไปกระตุ้นการหลั่ง excitatory amino acid neurotransmitter เช่น glutamate⁽⁶⁴⁾ โดย glutamate ทำหน้าที่ไปกระตุ้นการเปิดของ calcium-permeable NMDA receptor และ AMPA receptor⁽⁶⁵⁾ ทำให้แคลเซียมแพร่เข้าสู่เซลล์ หลังจากแคลเซียมแพร่เข้าสู่เซลล์จนมากเกินไปนั้น ทำให้มีการสร้าง excitotoxicity materials ซึ่งได้แก่ free radical, reactive oxygen, phospholipase, ATPases และ endonucleases⁽⁶⁶⁾ เมื่อเยื่อหุ้มเซลล์และ mitochondria เสียหาย จะนำไปสู่เซลล์ถูกทำลายและตาย (apoptosis) ในที่สุด Glutamate และสารเคมีอื่นๆที่เป็นอันตรายจากเซลล์ที่ตายแล้วถูกปล่อยออกมาสู่สิ่งแวดล้อมนอกเซลล์⁽⁶⁷⁾ สารเคมีที่เป็นพิษเหล่านี้เป็นสาเหตุทำให้เซลล์ที่อยู่ใกล้เคียงกันถูกทำลายไปด้วย เมื่อมีการกลับเข้ามาของระบบไหลเวียนเลือดในเนื้อเยื่อสมอง จึงทำให้เซลล์ต่างๆได้รับภัยอันตรายอย่างต่อเนื่องกัน เรียกว่า ภัยอันตรายทุติยภูมิที่เกิดขึ้นเมื่อมีเลือดกลับมาเลี้ยง (reperfusion damage)⁽⁶⁸⁾ เม็ดเลือดขาวจากกระบวนการอักเสบเข้ามาเก็บกินเศษซากของเซลล์และเนื้อเยื่อที่ตายแล้วจะหลั่ง cytokine ออกมาจำนวนมาก⁽⁶⁹⁾ cytokine เหล่านี้เข้าไปขัดขวาง Blood Brain Barrier (BBB) การขัดขวาง BBB นี้จะไปสู่การรั่วไหลของโมเลกุลโปรตีนขนาดใหญ่

โดยเฉพาะ albumin เข้าสู่สิ่งแวดลอม เป็นสาเหตุที่ทำให้สมองบวม⁽⁷⁰⁾ การที่สมองบวมสร้างแรงดันขึ้นภายในสมองซึ่งส่งผลให้เนื้อเยื่อสมองที่อยู่ใกล้เคียงได้รับภัยอันตรายไปด้วย⁽⁷¹⁾ hypoxic-ischemic cascade ได้แสดงอยู่ในรูปที่ 5.3⁽⁷²⁾



รูปที่ 5.3 กลไกตามลำดับขั้นของการขาดเลือด (ischemic cascade) ที่เกิดขึ้นในเซลล์สมองหลังจากเกิดภาวะสมองขาดเลือดเฉียบพลัน (acute cerebral ischemia), การขาดเลือดไปเลี้ยงทำให้ ionic pumps ทำงานผิดปกติ, เกิดภัยอันตรายต่อไมโทคอนเดรีย (mitochondrial injury) ตามด้วยเม็ดเลือดขาวได้รับการกระตุ้น (activation of leukocytes) และการหลั่งของสารนำสื่อการอักเสบ (inflammatory mediators) ต่างๆ ทำให้เกิดการสร้าง oxygen free radicals และการหลั่งของสาร excitotoxins เพิ่มระดับของประจุโซเดียม ประจุคลอไรด์ และประจุแคลเซียม (Intracellular sodium, chloride and calcium ions) ซึ่งจะไปกระตุ้นเอนไซม์ phospholipases และ proteases ทำให้เกิดสร้าง prostaglandins และ leukotrienes, DNA และ cytoskeleton เกิดการสูญเสียและท้ายที่สุดเกิดการสูญเสียของเยื่อหุ้มเซลล์ (ดัดแปลงจาก Brott, T., N Engl J Med, 2000;343: p. 710-22.)⁽⁷³⁾



5.1.2 กลไกการออกฤทธิ์ของ TTM ในการรักษาภาวะ hypoxic-ischemic encephalopathy

ผลการป้องกันของ TTM ในภาวะขาดเลือดนั้นมีกลไกการออกฤทธิ์ได้ในหลายระดับ⁽¹⁴⁾ การออกฤทธิ์ได้ในหลายระดับนี้ ได้แก่ การป้องกันการทำลาย BBB, ลดการสร้าง free radical, ลดการสร้าง excitotoxic neurotransmitter, ด้านการเกิดกระบวนการอักเสบและทำให้เซลล์ตายช้าลง (delay apoptosis)⁽⁷⁴⁾ ผลหลักๆ ของการทำ TTM เพื่อป้องกันระบบประสาทในผู้ป่วยหลังเกิดภาวะหัวใจหยุดเต้น ก็คือ การกู้ระบบไหลเวียนเลือดให้กลับคืนมา เพื่อเป็นการป้องกันภยันตรายที่อาจเกิดขึ้นเมื่อมีเลือดกลับมาเลี้ยง⁽⁷⁵⁾ มีผลกระทบมากมายที่เกิดจากภยันตรายที่เกิดเมื่อมีเลือดกลับมาเลี้ยงใหม่ (reperfusion damage) ได้แก่ การสร้าง free radical, การหลั่ง excitotoxic neurotransmitter, แคลเซียมเข้าเซลล์^(5, 6, 14) กระบวนการต่างๆ ทั้งหมดนี้จะลดลงจากการรักษาด้วย TTM ยิ่งไปกว่านั้น TTM ยังสามารถช่วยลดอัตราการเผาผลาญพลังงานของเซลล์ในสมอง, ป้องกันภยันตรายต่อ mitochondria และเยื่อหุ้มเซลล์^(76, 77) และสุดท้ายคือป้องกัน neurons และ glials ไม่ให้เกิด apoptosis⁽⁷⁷⁾ การป้องกัน BBB จากภยันตรายเป็นสิ่งที่สำคัญที่สุดในการออกฤทธิ์ของ TTM การลดลงของการทำลาย BBB จะช่วยลดภาวะสมองบวม และต่อมามีความดันในกะโหลกศีรษะจึงลดลงตามไปด้วย⁽⁷⁸⁾ ประสิทธิภาพในการลดความดันในกะโหลกศีรษะลงในภาวะความผิดปกติต่างๆ ทางสมองด้วย TTM นั้น ได้รับการพิสูจน์ในหลายๆ งานวิจัยและการทดลองมากมาย^(12, 79-82) อย่างไรก็ตาม ประโยชน์ของการควบคุมความดันในกะโหลกศีรษะด้วย TTM ในความหลากหลายของลักษณะทางคลินิกนั้นยังจำเป็นที่จะต้องได้รับการยืนยันจาก RCT ขนาดใหญ่ที่ได้มาตรฐาน^(3, 13)

5.1.3 ข้อมูลทางคลินิกของการรักษาด้วย TTM ใน PCAS

การเกิดภาวะหัวใจหยุดเต้นทำให้อวัยวะต่างๆ ในร่างกายโดยเฉพาะอย่างยิ่งสมอง ไม่ได้รับเลือดและออกซิเจนไปหล่อเลี้ยง ทำให้เกิดกลุ่มอาการภาวะหลังหัวใจหยุดเต้น (PCAS)⁽⁸³⁾ นอกเหนือจากภยันตรายจากการขาดเลือดและออกซิเจนโดยตรงแบบปฐมภูมิแล้ว การกลับเข้ามาของระบบไหลเวียนหลังจากหัวใจกลับมาทำงาน (restore of spontaneous circulation, ROSC) ทำให้เกิดภยันตรายทุติยภูมิที่เรียกว่า reperfusion injury ซ้ำเติมให้เกิดความเสียหายต่ออวัยวะต่างๆ โดยเฉพาะอย่างยิ่งสมองมากยิ่งขึ้น⁽⁸⁴⁻⁸⁶⁾ ภยันตรายเหล่านี้เป็นสาเหตุหลักของการเสียชีวิต โดยร้อยละ 68 ของผู้ป่วย PCAS ที่เกิดอาการหัวใจหยุดเต้นนอกโรงพยาบาล (out-of hospital cardiac arrest, OHCA) และร้อยละ 23 ของผู้ป่วย PCAS ที่เกิดอาการหัวใจวายในโรงพยาบาล (in-hospital cardiac arrest, IHCA) จะเสียชีวิตในเวลาต่อมาหลังการช่วยฟื้นหัวใจสำเร็จ⁽⁸⁷⁾ การรักษาด้วย TTM เป็นการรักษาเพื่อการปกป้องสมองและอวัยวะอื่นๆ จากภยันตรายหลังภาวะหัวใจหยุดที่เป็นที่รู้จักกันดีในปัจจุบัน⁽⁸⁸⁻⁹⁰⁾

จากงานวิจัย RCT ทั้งสองการศึกษาหลักที่เกี่ยวกับการรักษาด้วย TTM ในผู้ป่วย PCAS แสดงให้เห็นว่า การรักษาด้วย TTM ในผู้ป่วย PCAS ที่เกิดหัวใจหยุดเต้นนอกโรงพยาบาล (OHCA) แบบหัวใจห้องล่างเต้นผิดจังหวะแบบสั่นพลิ้ว (ventricular fibrillation, VF) หรือภาวะหัวใจห้องล่างเต้นเร็ว (ventricular tachycardia, VT) ที่ยังไม่รู้สึกตัวหลังการช่วยฟื้นคืนหัวใจ สามารถลดอัตราการเสียชีวิตและทำให้ผลลัพธ์ทางประสาทวิทยาคลินิก (neurological outcome) ดีขึ้น^(1, 2) ประโยชน์ที่ได้รับจากการรักษาด้วย TTM ในผู้ป่วย PCAS กลุ่มนี้ แสดงเป็นตัวเลขทางสถิติ คือ number-needed-to-treat (NNT) เท่ากับ 7 ในกรณีลดการเสียชีวิต และ NNT เท่ากับ 6 ในกรณีผลลัพธ์ทางคลินิกที่ดี⁽⁹¹⁾ ข้อมูลและผลลัพธ์ที่สำคัญจากงานวิจัย RCT ทั้งสอง แสดงในตารางที่ 5.2 หลังจากงานวิจัยทั้งสองได้รับการเผยแพร่ไม่นาน สมาคมวิชาชีพหลักที่มีศักยภาพในการขึ้นำการรักษา อย่าง International Liaison Committee on Resuscitation (ค.ศ. 2003) และ American Heart Association (ค.ศ. 2010) ได้เผยแพร่แนวทางการรักษา โดยแนะนำให้ใช้การรักษาด้วย TTM ในผู้ป่วย PCAS ที่เกิดหัวใจหยุดเต้นนอกโรงพยาบาล (OHCA) แบบ VT หรือ VF (shockable rhythm) และยังมีสติไม่สมบูรณ์หลังการช่วยฟื้นคืนหัวใจ โดยให้ลดอุณหภูมิแกนกลางลงมาที่ 32 ถึง 34 องศาเซลเซียส เป็นเวลานาน 12 ถึง 24 ชั่วโมง^(6, 7)

ตารางที่ 5.2 สรุปและเปรียบเทียบผลการศึกษาคำคัญของ TTM ใน PCAS

	Australian trial (Bernard)	European trial (HACA)
Sample size	N=77	N=275
TTM VS Untreated	43 TTM VS 34 Untreated	137 TTM VS 138 Untreated
Initial rhythm	VT / VF	VT / VF
Method of TTM	Surface with ice packs	Surface with cooling blankets/pads and ice packs
Place of initiation	Emergency department	Prehospital setting
Target temperature	33 degrees Celsius	32-34 degrees Celsius
Duration of TTM	12 hours	24 hours
Time of Follow up	30 days	6 months
Outcomes	NNT of 7 to avoid death	NNT of 6 to improve neurological outcomes



ในปี ค.ศ. 2013 การศึกษาที่มีชื่อว่า TTM trial ศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการรักษาด้วย TTM ในผู้ป่วย PCAS ที่อุณหภูมิเป้าหมาย 33 องศาเซลเซียส กับ อุณหภูมิเป้าหมาย 36 องศาเซลเซียส⁽⁹²⁾ พบว่าผลลัพธ์ที่ได้ในทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน ณ 6 เดือน⁽⁹³⁾ และถึงแม้จะติดตามต่อถึงสองปี แต่ผลลัพธ์ทางประสาทวิทยาคลินิกของทั้งสองกลุ่มก็ไม่แตกต่างกัน⁽⁹⁴⁾ เป็นที่มาของข้อถกเถียงสำหรับอุณหภูมิเป้าหมายที่เหมาะสมสำหรับการรักษาด้วย TTM ในผู้ป่วย PCAS และเป็นที่มาถึงข้อสงสัยเกี่ยวกับประสิทธิผลของการรักษาด้วย TTM⁽⁹⁵⁾ อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ตอกย้ำให้เห็นถึงประโยชน์ของการรักษาด้วย TTM ในผู้ป่วย PCAS เพียงแต่อุณหภูมิเป้าหมายที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังคงต้องการการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป⁽⁹⁶⁾

ประสิทธิผลของ TTM ในผู้ป่วยหลังภาวะหัวใจหยุดเต้น ที่เกิดจากสาเหตุอื่นๆ ที่ไม่ใช่ภาวะหัวใจหยุดเต้นนอกโรงพยาบาล (OHCA) ประเภท shockable rhythm ยังไม่เป็นที่ชัดเจนนัก⁽⁹⁷⁾ มีการวิเคราะห์เพิ่มเติมจากงานวิจัย RCT หลักที่เผยแพร่ไปก่อนหน้านี้ พบว่า ผู้ป่วยหัวใจหยุดเต้นนอกโรงพยาบาล ประเภท nonshockable rhythm หลังจากรับการบำบัดด้วย TTM แล้ว ผลลัพธ์ทางประสาทวิทยาคลินิก เทียบเท่ากับผลลัพธ์ที่ได้ในผู้ป่วยหัวใจหยุดเต้นนอกโรงพยาบาล (OHCA) ประเภท shockable rhythm แต่ผู้ป่วยมีโอกาสเสียชีวิตมากกว่าใน 6 เดือน หลังได้รับการรักษา^(6, 7, 97) แต่งานวิจัยล่าสุด กลับแสดงให้เห็นว่า มากกว่าร้อยละ 90 ของผู้ป่วยประเภท nonshockable rhythm หลัง ภาวะหัวใจหยุดเต้นนอกโรงพยาบาล (OHCA) แล้วได้รับการรักษาด้วย TTM มีผลลัพธ์ทางประสาทวิทยาคลินิกที่ดีกว่า และมีอัตราการเสียชีวิตต่ำกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษา⁽⁵⁰⁾ มีการศึกษาขนาดเล็กที่แสดงให้เห็นว่า การรักษาด้วย TTM สำหรับผู้ป่วยหัวใจหยุดเต้นในโรงพยาบาล (IHCA) สามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตและช่วยให้ผลลัพธ์ทางคลินิกดีขึ้นเล็กน้อย^(50, 98)

โรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติ ภายใต้คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ เป็นสถานพยาบาลแห่งแรกๆ ที่ริเริ่มการรักษาด้วย TTM ในประเทศไทย^(50, 99) โดยผลลัพธ์ของการรักษาเทียบกับมาตรฐาน⁽⁵⁰⁾ เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วย PCAS เข้ารับการรักษาด้วย TTM ของโรงพยาบาลธรรมศาสตร์ เฉลิมพระเกียรติ แสดงในตารางที่ 5.3 นอกจากนี้ ยังเป็นผู้ริเริ่มการรักษาด้วยการลดอุณหภูมิ ร่วมกับการรักษาด้วย Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) ซึ่ง TTM สามารถใช้ร่วมกับผู้ป่วยหลังภาวะหัวใจหยุดเต้นที่จำเป็นต้องใช้ ECMO ในการรักษาระดับการไหลเวียนเลือดได้เป็นอย่างดี⁽¹⁰⁰⁾

ตารางที่ 5.3 เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วย PCAS เข้ารับการรักษาด้วย TTM ของโรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติ

<p>Inclusion Criteria</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Witnessed arrest 2. Any initial rhythm, however initial rhythm VF or pulseless VT is the first priority 3. Time to ACLS was less than 15 minutes and total of ACLS time less than 60 minutes 4. GCS of 8 or below 5. SBP of > 90 with or without vasopressors 6. Less than 8 hours have elapsed since return of spontaneous circulation (ROSC)
<p>Exclusion Criteria</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pregnancy 2. Known functional dependence 3. Down time of > 30 minutes 4. ACLS preformed for > 60 minutes 5. Known terminal illness 6. Comatose state prior to cardiac arrest 7. Prolonged hypotension (ie MAP < 60 for >30 minutes) 8. Evidence of hypoxemia for > 15 min following ROSC 9. Known coagulopathy that cannot be reversed

ล่าสุดในปี ค.ศ. 2015 International Liaison Committee on Resuscitation, American Heart Association และ European Resuscitation Council ชี้แจงว่า ผู้ป่วยที่ไม่รู้สึกตัวและกลับมามีชีพจรปกติแล้ว หลังเกิดภาวะหัวใจหยุดเต้น ไม่ว่าจะนอกหรือในโรงพยาบาล และไม่ว่าจะเป็นประเภท shockable rhythm หรือ nonshockable rhythm ก็ตาม ควรใช้การบำบัดด้วย TTM ที่มีอุณหภูมิเป้าหมายระหว่าง 32 และ 36 องศาเซลเซียส เป็นเวลาอย่างน้อย 24 ชั่วโมง เนื่องจากผลวิเคราะห์แสดงให้เห็นว่า การรักษาด้วย TTM ให้กับผู้ป่วยหลังภาวะหัวใจหยุดเต้น จะทำให้ผู้ป่วยมีผลลัพธ์ทางประสาทวิทยาคลินิกที่ดีขึ้นกว่าการไม่ให้การรักษ⁽⁸⁻¹⁰⁾ อย่างไรก็ตามผลลัพธ์ของการรักษาในผู้ป่วยประเภท nonshockable rhythm, ผู้ป่วยหัวใจหยุดเต้นในโรงพยาบาล (IHCA) หรือ ผู้ป่วยที่สาเหตุของหัวใจหยุดเต้นไม่ได้มาจากโรคหัวใจโดยตรง (non-cardiac causes of arrest) นั้นยังไม่มีข้อมูลที่ให้ข้อสรุปได้แน่ชัด⁽¹⁰¹⁾

Therapeutic Hypothermia after Paediatric Cardiac Arrest (THAPCA) Trial เป็น RCT ที่ศึกษาถึงประโยชน์ของการรักษาด้วย TTM ในผู้ป่วย PCAS ที่อายุน้อยกว่า 18 ปี ที่เกิดหัวใจหยุดเต้นทั้งในและนอกโรงพยาบาล และทุกประเภทของ initial rhythm⁽¹⁰²⁾ ปรากฏว่าผลลัพธ์



ทางคลินิกของการรักษาด้วย TTM ที่อุณหภูมิเป้าหมายที่ 33 องศาเซลเซียส ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุมที่อุณหภูมิเป้าหมายที่ 36.8 องศาเซลเซียส^(103, 104) จึงยังไม่แนะนำให้ใช้การรักษาด้วยวิธีนี้ อย่างเป็นทางการเป็นมาตรฐานในเด็ก

5.2 TTM ในโรคสมองขาดเลือด

การรักษาด้วย TTM ให้ผลปกป้องระบบประสาทได้อย่างดีเยี่ยมจากการศึกษาในสัตว์ทดลองที่ถูกทำให้เกิดหลอดเลือดสมองอุดตันและมีพยาธิสภาพสมองขาดเลือด⁽¹⁰⁵⁾ อย่างไรก็ตามการประยุกต์ใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะสมองขาดเลือด มีข้อจำกัดค่อนข้างมาก⁽¹⁰⁶⁾ นิยมใช้ invasive endovascular method ในผู้ป่วยที่มีภาวะสมองขาดเลือดเฉียบพลัน เพราะจากการศึกษาทางคลินิกพบว่ามีความเป็นไปได้และมีความปลอดภัยเพียงพอต่อผู้ป่วย^(22, 107) ข้อได้เปรียบของ endovascular method คือสามารถใช้ skin counter-warming เพื่อลดอาการหนาวสั่นได้อย่างมีประสิทธิภาพ⁽²¹⁾ จึงสามารถหลีกเลี่ยงผลข้างเคียงที่ทำให้หัวใจล้มเหลวจากการใช้ยาเพื่อควบคุมอาการหนาวสั่น ทำให้ไม่จำเป็นต้องใส่ท่อช่วยหายใจระหว่างการรักษา^(20, 107) endovascular method ไม่ส่งผลให้เกิดภาวะเลือดออกแทรกซ้อนหลังจากให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ (intravenous recombinant tissue plasminogen activator, i.v. rtPA) นำเสียดายที่การศึกษาถึงการรักษาด้วย TTM โดยใช้ endovascular method ที่อุณหภูมิเป้าหมาย 33 องศาเซลเซียส หลังจากให้ i.v. rtPA ในผู้ป่วยสมองขาดเลือด (ICTuS 2 Trial) ต้องยุติก่อนกำหนดเนื่องจากขาดเงินทุนสนับสนุน ซึ่งกลุ่มตัวอย่างที่ได้ ณ เวลาที่การศึกษายุติ ยังมีจำนวนน้อยเกินกว่าจะนำมาสรุปผลลัพธ์ของการรักษาด้วยวิธีนี้ในทางคลินิก⁽¹⁰⁸⁾

TTM น่าจะสามารถนำมาใช้ลดอาการเลือดออกแทรกซ้อนในสมองหลังจากให้ i.v. rtPA ได้ดีพอๆกับหลังจากใช้ endovascular treatment^(109, 110) การศึกษา RCT ถึงประโยชน์ของการรักษาด้วย TTM ในผู้ป่วยสมองขาดเลือดเฉียบพลัน โดยกำหนดอุณหภูมิเป้าหมายที่ 34-35 องศาเซลเซียส ยังไม่แล้วเสร็จ⁽¹¹¹⁾ ระหว่างรอผลจากการศึกษา ไม่แนะนำให้ใช้การรักษาด้วย TTM เป็นการรักษาหลักในผู้ป่วยที่มีภาวะสมองขาดเลือดเฉียบพลัน⁽¹¹²⁾ การควบคุมภาวะไข้ด้วย TTM นั้นมีประโยชน์อย่างมากกับผู้ป่วยที่มีภาวะสมองขาดเลือดเฉียบพลัน⁽¹¹³⁾ การลดความดันในกะโหลกศีรษะด้วย TTM ในภาวะสมองขาดเลือดปริมาตรสูง โดยเฉพาะอย่างยิ่ง middle cerebral artery infarct ได้รับการสนับสนุนจากการศึกษาทั้งในสัตว์ทดลองและทางคลินิก^(79, 81, 114) อย่างไรก็ตามการนำเทคนิคนี้มาใช้เป็นการรักษาหลักสำหรับลดความดันในกะโหลกศีรษะยังมีข้อจำกัด และยังมีข้อมูลไม่เพียงพอถึงผลลัพธ์ทางคลินิก^(3, 113)

5.3 TTM ใน traumatic brain injury (TBI)

5.3.1 พยาธิสรีรวิทยาของ Traumatic Brain Injury (TBI)

พยาธิสภาพแบบปฐมภูมิ TBI ประกอบด้วย 2 กลไกสำคัญ ได้แก่ กลไกแรก คือ เนื้อสมองได้รับผลกระทบทางกลศาสตร์โดยตรงจากการเกิดแรงกระแทก นำไปสู่ความชอกช้ำฉีกขาด หรือเลือดออกภายในเนื้อสมอง⁽¹¹⁵⁻¹¹⁷⁾ การบาดเจ็บโดยตรงนี้ไปสู่ความผิดปกติของการควบคุมอัตโนมัติ (autoregulation) และจากนั้นจะเกิดการสูญเสีย cerebral blood flow (CBF) ตามมา⁽¹¹⁵⁾ กลไกนี้มีชื่อเรียกว่า “neurometabolic cascade” ซึ่งจะคล้ายคลึงกับกลไกการเกิดสมองขาดเลือด⁽¹¹⁸⁾ โดยเป็นผลให้เซลล์สมองเปลี่ยนแหล่งพลังงานไปใช้กลไกแบบไม่ใช้ออกซิเจน หรือ anaerobic source ทำให้เกิดการสะสมของกรดแลกติก (lactic acid) และเกิดการล้มเหลวในการทำงานของ Sodium-Potassium pump⁽⁶²⁾ เซลล์จะเกิดภาวะ depolarized ภายหลังจากการทำงานของ Sodium-Potassium pump ล้มเหลว ก่อนที่จะมีการทะลักเข้ามาของ Calcium⁽⁶³⁾ การสะสมของ Calcium ภายในเซลล์ นำไปสู่การเสียการควบคุมของเซลล์ และการปลดปล่อยโปรตีนในกลุ่ม excitotoxic⁽⁶⁴⁾ Mitochondria สูญเสียหน้าที่การทำงาน เยื่อหุ้มเซลล์แตก และสุดท้ายเซลล์ดำเนินสู่กระบวนการเสื่อมสลายที่กักกลับคืนไม่ได้ (apoptosis) โปรตีนในกลุ่ม excitotoxic และสารประกอบทางเคมีที่เป็นพิษประกอบด้วย free oxidative radicals, reactive oxygen species, endonucleases phospholipases และ ATPases ถูกปลดปล่อยเข้าสู่บริเวณโดยรอบของเซลล์ที่ตายแล้วเหล่านี้⁽¹¹⁹⁾ ซึ่งก่อให้เกิดภัยอันตรายเพิ่มเติมและต่อเนื่องต่อเซลล์อื่นๆ รอบข้าง นอกจากนี้ เมื่อเม็ดเลือดขาวเข้ามาเก็บกินเซลล์ที่ตายแล้วเหล่านี้ พร้อมทั้งหลั่ง cytokines และ mediators ต่างๆ⁽¹²⁰⁾ สร้างความเสียหายเพิ่มเติมต่อ Blood-Brain-Barrier (BBB) ก่อนที่โปรตีนโมเลกุลใหญ่โดยเฉพาะ albumin จะถูกปลดปล่อยออกมา ก่อให้เกิดภาวะสมองบวม เกิดความดันในโพรงกะโหลกศีรษะสูงขึ้น เบียดกดเนื้อสมองข้างเคียง^(70, 71, 121)

กลไกที่สองของพยาธิสภาพแบบปฐมภูมิคือ การที่เนื้อสมองได้รับแรงกระทำจากอัตราเร่งและการลดลงของอัตราเร่งที่เกิดเมื่อศีรษะได้รับแรงกระแทก axon ทั่วทั้งสมองจะได้รับผลกระทบ เกิดเป็น diffuse axonal injury นำไปสู่ภาวะสมองบวม การแสดงออกทางคลินิกของพยาธิสภาพแบบปฐมภูมิจะมีให้เห็นทันทีตั้งแต่เริ่มกระบวนการของ TBI พยาธิสภาพแบบทุติยภูมิเป็นผลกระทบที่ตามมาจากพยาธิสภาพแบบปฐมภูมิ การแสดงออกทางคลินิกของพยาธิสภาพแบบทุติยภูมิซึ่งประกอบด้วยภาวะความดันในโพรงกะโหลกศีรษะสูง และภาวะสมองขาดเลือด จะเกิดตามมา⁽¹²²⁾ เมื่อพยาธิสภาพแบบปฐมภูมิเกิดขึ้นแล้ว จะเป็นการยากที่จะกู้คืนเนื้อสมองส่วนที่เสียหายไป การรักษาต่างๆ ก็ดูเหมือนจะไม่ได้ประสิทธิผลนักในการบรรเทาพยาธิสภาพแบบปฐมภูมิ⁽¹²³⁾



inducible nitric oxide synthase (iNOS) เป็นตัวบ่งชี้ความรุนแรงของ TBI โดยการแสดงออกของ iNOS จะขึ้นสูงสุด ณ วันที่ 3 ถึง วันที่ 7 หลังเริ่มเกิด TBI⁽¹²⁴⁾ ส่วน Autophagy หรือที่ก่อนหน้านี้รู้จักในชื่อ Autophagocytosis เป็นกลไกการเก็บกวาดเศษซากเซลล์ที่ตายไป⁽¹²⁵⁾ Autophagy มีบทบาทสำคัญในการกำจัดสิ่งแปลกปลอมที่เกิดจากซากเซลล์⁽¹²⁶⁾ เมื่อมีความผิดปกติในกลไก Autophagy จะทำให้ของเสียไม่ถูกกำจัด นำไปสู่การตายของเซลล์ต่อเนื่อง Autophagy จึงมีคุณสมบัติทางด้าน Neuroprotection⁽¹²⁷⁾

5.3.2 พยาธิสรีรวิทยาของความดันในกะโหลกศีรษะ (Intracranial Pressure, ICP)

ทฤษฎีของความดันในกะโหลกศีรษะ (intracranial pressure, ICP) เรียกว่า ทฤษฎีของมอนโรและเคลลี (Monro-Kellie doctrine) ทฤษฎีนี้เป็นของ Alexander Monro ในปี ค.ศ. 1783 ก่อนที่ George Kellie จะได้เผยแพร่บทความหนึ่งที่เป็นการสนับสนุนความคิดของ Monro ในปี ค.ศ. 1824^(128, 129) ทฤษฎีนี้กล่าวว่ากะโหลกศีรษะเป็นปริมาตรที่คงที่ และสมองถูกล้อมรอบด้วยเยื่อหุ้มสมองอย่างรัดกุม ดังนั้น การเปลี่ยนแปลงของปริมาตรในกะโหลกศีรษะจึงส่งผลต่อความดันในกะโหลกศีรษะ⁽¹³⁰⁾ ส่วนประกอบต่างๆ ภายในกะโหลกศีรษะรวมทั้งเลือด, น้ำไขสันหลัง (Cerebrospinal fluid, CSF) และเนื้อเยื่อสมองค่อนข้างจะคงที่ การขยายตัวของส่วนประกอบใดส่วนประกอบหนึ่งหรือการที่มีก้อนเกิดขึ้นภายในกะโหลกศีรษะจะทำให้ความดันในกะโหลกศีรษะสูงขึ้นและทำให้ส่วนประกอบอื่นถูกกดทอนลงไปเพื่อเป็นการคุมปริมาตรในกะโหลกศีรษะให้คงที่ เมื่อรอยโรคขยายใหญ่ขึ้นจะทำให้มีการเริ่มเคลื่อนย้ายน้ำไขสันหลังและเลือดออกจากกะโหลกโดยไม่ได้ทำให้ความดันในกะโหลกศีรษะเปลี่ยนแปลงไปมาก⁽¹³¹⁾ แต่อย่างไรก็ตามความสามารถในการชดเชยการเปลี่ยนแปลงของปริมาตรนี้มีจำกัด⁽¹³²⁾ ถ้าหากรอยโรคยังคงขยายใหญ่ขึ้นเรื่อยๆ ก็จะทำให้ความดันในกะโหลกศีรษะสูงขึ้นและนำไปสู่ภาวะสมองไหล (brain herniation)⁽¹³³⁾ ยิ่งไปกว่านั้นการเพิ่มขึ้นของความดันในกะโหลกศีรษะยังเป็นภัยอันตรายต่อการไหลของเลือดที่ไปเลี้ยงสมอง (Cerebral Blood Flow, CBF) จากการไปลดความดันเลือดที่ไปเลี้ยงสมอง (Cerebral Perfusion Pressure, CPP) เพราะความดันเลือดที่ไปเลี้ยงสมอง คำนวณจากความดันเลือดแดงเฉลี่ยทั่วร่างกาย (Mean Arterial Pressure, MAP) ลบด้วยความดันในกะโหลกศีรษะ $CPP = MAP - ICP$ ⁽¹³⁴⁾

Neurometabolic cascade จากการบาดเจ็บสมองปฐมภูมินำไปสู่ภาวะสมองบวมและการเพิ่มขึ้นของความดันในกะโหลกศีรษะดังที่กล่าวข้างต้น การบาดเจ็บทุติยภูมิโดยการเพิ่มขึ้นของความดันในกะโหลกศีรษะซึ่งนำไปสู่การลดลงของ CPP และ CBF⁽¹³⁵⁾ เมื่อ CPP หรือ CPF ลดลงเลือดจะไม่เพียงพอต่อการขนถ่ายสารอาหารไปยังเซลล์⁽¹³⁶⁾ การเพิ่มขึ้นของความดันในกะโหลกศีรษะ โดยเฉพาะเมื่อมากกว่า 20 เซนติเมตรน้ำ ในผู้ป่วย TBI จะมีส่วนเกี่ยวข้องกับผลลัพธ์ที่ไม่ดี และอัตราการตายที่สูงขึ้น^(137, 138) ระดับของ CPP ในผู้ป่วยซึ่งมี TBI ระดับรุนแรง ควรจะรักษาระดับเหนือ 60 มิลลิเมตรปรอทไว้ เพื่อให้ได้ผลลัพธ์ที่ดี⁽¹³⁹⁾

5.3.3 กลไกการออกฤทธิ์ของ TTM ต่อ TBI (Mechanisms of TTM actions on TBI)

คุณสมบัติการปกป้องสมองของ TTM จาก neurometabolic cascade ที่เกิดใน TBI ประกอบด้วยหลายกลไก⁽¹⁴⁾ กลไกการปกป้องสมองของ TTM ที่รู้จักกันดี คือ การบรรเทาภาวะ hypoxic / ischemic encephalopathy⁽⁵⁹⁾ กลไกการปกป้องสมองของ TTM ต่อ TBI คล้ายคลึงกับที่ TTM ปกป้องสมองจาก ischemic cascade ยกตัวอย่างเช่น การทำให้ oxygen free radical ลดลง ยับยั้งการปลดปล่อยของโปรตีนในกลุ่ม excitotoxic การป้องกันการไหลเข้าเซลล์ของ Calcium และลดการปลดปล่อย cytokines และ mediators^(5, 6, 14) กลไกการปกป้องสมองในหลายระดับ รวมถึงการลด brain metabolism การป้องกันการเกิด cortical spreading depolarizations การปกป้อง mitochondrial และการป้องกัน cell membrane ไม่ให้ถูกทำลาย ช่วยส่งเสริม ประสิทธิภาพ การรักษาของ TTM ต่อ TBI^(5, 135) กลไกเหล่านี้สามารถชะลอเซลล์ประสาทและ glia นำไปสู่การทำลายและการตายของเซลล์แบบถาวร หรือ apoptosis ได้⁽⁷⁷⁾ TTM สามารถลดการแสดงออกของ iNOS นำไปสู่ผลการพัฒนาในสัตว์ทดลองต้นแบบกับ TBI เพื่อใช้เป็น biomarkers สำหรับ TBI แบบรุนแรง⁽¹⁴⁰⁾ กลไกการปกป้อง Blood-Brain Barrier (BBB) เป็นกลไกที่รู้จักเป็นอย่างดีอีกอย่างของ TTM ซึ่งช่วยลดการบวมของสมองและลดความดันกะโหลกศีรษะอีกด้วย^(77, 78) ประสิทธิภาพของการลดความดันกะโหลกศีรษะด้วย TTM ในหลายรูปแบบของ TBI แสดงให้เห็นได้ในหลาย การศึกษาทั้งทางคลินิก และ pre-clinic^(12, 141, 142) อย่างไรก็ตาม ประโยชน์ที่แท้จริงทางคลินิกของการควบคุมความดันกะโหลกศีรษะด้วย TTM ต่อผู้ป่วย TBI จำเป็นต้องได้รับการพิสูจน์ด้วยการศึกษาทางคลินิกแบบสุ่มขนาดใหญ่⁽¹⁴³⁾

5.3.4 การประยุกต์ TTM ในผู้ป่วย Traumatic Brain Injury (TBI)

5.3.4.1 TTM ในสัตว์ทดลองกลุ่ม TBI

ข้อดีของ TTM ในกลุ่มสัตว์ทดลองที่มีภาวะ TBI นั้นพบในหลายการศึกษาวิจัย ผลจากการป้องกันของ TTM เพื่อหยุดภาวะ neurometabolic cascade ของ TBI ได้รับการยอมรับในการทดลองในสัตว์ทดลองหลายการศึกษา ผลการป้องกันสามารถเห็นได้จากพยาธิทางจุลกายวิภาคศาสตร์ ที่แสดงในหนูที่มีภาวะ TBI จำนวนของเซลล์ประสาทที่ตายโดยรวมตั้งแต่เนื้อเยื่อชั้น CA3 และ CA4 ของฮิปโปแคมปัส และทาลามัส นั้นลดลงเมื่ออุณหภูมิลดลง⁽¹⁴⁴⁾ การที่ร่างกายเย็นลง สามารถหยุดกระบวนการปล่อยกลูตาเมต และไฮดรอกซิล ที่จะเพิ่มขึ้นในสัตว์ทดลอง ซึ่งจะกระตุ้นให้เกิดภาวะ TBI ได้⁽¹⁴⁵⁾ ดังที่กล่าวแล้วข้างต้น การรบกวน BBB เป็นหนึ่งในก้าวสำคัญของการทำให้เกิด neurometabolic cascade ซึ่งนำไปสู่การทำให้อสมมาตรได้ การรั่วไหลของโปรตีนในหลอดเลือดจาก BBB ที่เสียไปจะลดลงเมื่ออุณหภูมิร่างกายลดลงในหนูทดลอง กับการตอบสนองโดยการเพิ่มความดันโลหิตสูงฉับพลันหลังจาก TBI⁽¹⁴⁶⁾ ในสมองที่กำลังเจริญเติบโต, TBI อาจทำให้เกิดการชัก



และนำไปสู่โรคลมชักเนื่องจากภาวะ hyperexcitability เซลล์และระบบการนำไฟฟ้าของเส้นประสาท เป็นผลให้เสียการทำงานของสมองในระยะยาวได้ อุณหภูมิที่ต่ำลงช่วยฟื้นฟูร่างกายให้ดีขึ้นหลังจากภาวะ TBI ในสมองหนูทดลองในวัยช่วงแรกคลอด⁽¹⁴⁷⁾ ดังที่กล่าวไปแล้ว Autophagy มีบทบาทสำคัญในการกำจัดสิ่งปฏิกูลที่เกิดหลังจากภาวะ TBI และมีผลในการป้องกันทางระบบประสาท การลดอุณหภูมิร่างกายช่วยเพิ่มการ autophagy ซึ่งทำให้เกิดผลลัพธ์ที่ดีขึ้นในภาวะ TBI

การศึกษาในสัตว์ทดลองชี้ไปทางผลลัพธ์ที่ดีในการป้องกันการเกิด catastrophic cascade ในกลุ่ม TBI อย่างไรก็ตามการยืนยันข้อดีในการทดลองทางคลินิกก็จำเป็นที่จะต้องทำต่อไปก่อนที่จะนำมาใช้จริงในทางคลินิกต่อไป

5.3.4.2 การศึกษาวิจัยทางคลินิกของ TTM ในผู้ป่วยกลุ่ม TBI

ต่อเนื่องจากการศึกษาในระดับ pre-clinical ที่ได้ผลลัพธ์ที่น่าพอใจ มีการศึกษาวิจัยในคนหลายอย่างเพื่อยืนยันประโยชน์ของการรักษาด้วย TTM ในผู้ป่วย TBI แต่การศึกษาวิจัยก่อนหน้านี้มีจำนวนผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาในปริมาณน้อย มีการศึกษาแบบ single center แสดงถึงประโยชน์ของการทำ TTM ในผู้ป่วย TBI ในปี ค.ศ. 1997 Marion et al รายงานถึงการทำให้ TTM ในผู้ป่วยที่มาด้วย TBI ระดับรุนแรง การศึกษาในครั้งนั้นมีจำนวนผู้ป่วย 82 คนที่มีคะแนน Glasgow Coma Score ตั้งแต่ 5 ถึง 7 ซึ่งถือเป็นจำนวนประชากรที่น้อย ผลลัพธ์ที่น่าพึงพอใจหลังทำภายใน 3-6 เดือนหลังการทำ TTM แต่พบว่าไม่มีประโยชน์แต่อย่างใดเมื่อติดตามผลการรักษาไปจนครบ 12 เดือน⁽¹⁴⁸⁾ มีผลการศึกษาที่ให้ผลดีจากการศึกษาที่คล้ายกันอีกครั้งในเวลาต่อมา แต่ก็ยังเป็นการศึกษาวิจัยแบบ single center จาก 2 แห่งในประเทศจีน ศึกษาในผู้ป่วยที่มีภาวะ TBI ระดับรุนแรง ซึ่งได้ผลดีในการควบคุมความดันในกะโหลกศีรษะ หลังติดตามผลการรักษาใน 6-12 เดือนต่อมา^(149, 150) อย่างไรก็ตาม the National Acute Brain Injury Study Hypothermia (NABISH), ซึ่งเป็นการศึกษาแบบ multi-center ที่สำคัญ มีรายงานว่านอกจากจะไม่มีประโยชน์ในการรักษาด้วย TTM แล้ว ยังอาจเป็นอันตรายก่อให้เกิดผลข้างเคียงในผู้ป่วย TBI อีกต่างหาก⁽¹⁵¹⁾ ยิ่งไปกว่านั้นผลจากการศึกษาอย่างเป็นระบบทั้งในแง่ของ systematic review และ meta-analysis ซึ่งได้รวมการศึกษาวิจัยก่อนปี ค.ศ. 2003 ค้นพบว่า ไม่มีประโยชน์ในการทำ TTM สำหรับผู้ป่วย TBI⁽¹⁵²⁻¹⁵⁴⁾ แต่ก็มีรายงานการศึกษาจากบางสถาบันในกลุ่ม NABISH ซึ่งรายงานผลลัพธ์ที่แตกต่างกันออกไป⁽¹⁵⁵⁾ ซึ่งนำไปสู่ the National Acute Brain Injury Study Hypothermia II (NABISH II) ในอีกหลายๆ ปีต่อมา โชคดีเท่าไรที่ the NABISH II ไม่พบประโยชน์ในการทำ TTM สำหรับผู้ป่วยภาวะ TBI⁽¹⁵⁶⁾ ผลที่ออกมาเป็นลบทั้ง NABISH I และ II ได้รับการยืนยันจากการศึกษาของประเทศญี่ปุ่น จากการศึกษาของ the Brain-Hypothermia (B-HYPO) Study โดยการศึกษา The B-HYPO รายงานว่าการทำ TTM ที่เป้าหมายการลดอุณหภูมิอยู่ระหว่าง 32 และ 34 องศาเซลเซียส ไม่พบประโยชน์ใดๆ เมื่อเทียบกับการควบคุมภาวะไข้ในผู้ป่วย TBI⁽¹⁵⁷⁾

ดังที่กล่าวมาแล้ว การเพิ่มขึ้นของความดันในกะโหลกศีรษะเป็นสิ่งที่พบได้บ่อยในผู้ป่วย TBI และมักจะนำไปสู่ผลลัพธ์ที่ไม่ดีตามมา^(158, 159) การศึกษาวิจัยส่วนใหญ่ก่อนหน้านี้ในการทำ TTM ในผู้ป่วย TBI ที่เริ่มเพิ่มอุณหภูมิร่างกาย (rewarming) เมื่อถึงระดับที่ความดันในกะโหลกศีรษะมีค่าสูงสุดที่ราวๆ 48 ชั่วโมงหลังสมองบาดเจ็บจากอุบัติเหตุ นำไปสู่การเพิ่มขึ้นของความดันในกะโหลกศีรษะขึ้นไปอีก ปรากฏการณ์นี้ถือเป็นเหตุผลหนึ่งที่สำคัญที่บ่งชี้ว่าเป็นผลเสียในการทำ TTM ในผู้ป่วยกลุ่มนี้⁽¹⁴³⁾ ตามที่กล่าวไว้ การลดความดันในกะโหลกศีรษะเป็นคุณสมบัติข้อหนึ่งของการทำ TTM ซึ่งควรจะมีส่วนช่วยผู้ป่วยที่มีการเพิ่มความดันในกะโหลกศีรษะในกลุ่มเฉพาะที่มาด้วย TBI ที่พบว่ามีความดันในกะโหลกศีรษะที่สูงขึ้นได้⁽¹²⁾ การศึกษาวิจัยในเรื่องการใช้ TTM เฉพาะกลุ่มที่มีระดับความดันกะโหลกศีรษะสูงได้รับการกล่าวถึงมากขึ้น⁽¹⁶⁰⁾ จึงเกิดการศึกษาย้อนไปข้างหน้า จากสถาบันแห่งเดียว ในปริมาณผู้ป่วยที่มีไม่มากนัก พบว่า TTM ทำให้อัตราการรอดชีวิตสูงขึ้น และผลลัพธ์ของระบบประสาทที่ดีขึ้นในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ทำ TTM ซึ่งผู้ป่วยเหล่านั้นมีภาวะ refractory intracranial hypertension รวมอยู่ด้วย⁽¹⁶¹⁾ แต่โชคไม่ดีเท่าไร เมื่อการศึกษาวิจัยที่ทำในหลายสถาบัน ที่ได้ปริมาณผู้ป่วยมากขึ้นในเงื่อนไขเดียวกัน โดยใช้เกณฑ์คัดเลือกเฉพาะผู้ป่วยที่ความดันในกะโหลกศีรษะที่สูงกว่า 20 มิลลิเมตรปรอท (การศึกษาของ Eurotherm3235) รายงานว่าไม่มีประโยชน์ใดๆ อีกครั้ง⁽¹⁶²⁾ ในขณะที่การศึกษาที่ใหญ่ขึ้นในหลายสถาบันสำหรับการใช้ TTM เป็นแนวทางการรักษาตัวเลือกที่สองสำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะความดันในกะโหลกศีรษะสูงในผู้ป่วย TBI ยังคงอยู่ในขั้นตอนการศึกษาอยู่ขณะนี้⁽¹⁶³⁾

การทบทวนเอกสารอย่างเป็นระบบและ การศึกษาแบบ meta-analysis ของ TTM เทียบกับ normothermia ในกรณีผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่มาด้วย TBI พบว่านอกจากจะไม่มีประโยชน์จากการทำ TTM แล้ว ยังเพิ่มความเสี่ยงที่จะทำให้เกิดการติดเชื้อทางปอดและภาวะแทรกซ้อนทางกลุ่มโรคหัวใจอีกด้วย⁽¹⁶⁴⁾ ณ ขณะนี้ การนำ TTM มาใช้ในเวชปฏิบัติจริงในกรณี TBI ทุกกรณี โดยไม่ได้อยู่ภายใต้ศึกษาวิจัย จึงยังไม่แนะนำ⁽¹⁶⁵⁾

ทำนองเดียวกับการทำ TTM ในเด็ก ก็พบว่าไม่มีประโยชน์เช่นเดียวกับในผู้ใหญ่ จากผลการศึกษาวิจัยกลุ่มผู้ป่วยเด็กที่มาด้วย TBI ระดับรุนแรงโดย Hutchinson et al. ไม่มีประโยชน์ทั้งในระยะสั้นๆ และระยะยาว และยังก่อให้เกิดภาวะแทรกซ้อนจากการทำ TTM อีกด้วย โดยเฉพาะความดันโลหิตต่ำลงมากจนเป็นอันตรายต่อร่างกาย⁽¹⁶⁶⁾ แต่ทั้งนี้ก็พบว่า มีปัจจัยรบกวนหลายอย่างในการศึกษาของ Hutchinson ไม่ว่าจะเป็นการเริ่มทำที่ล่าช้า การรักษาที่สั้นเกินไปและการเพิ่มอุณหภูมิอย่างรวดเร็วตามรายงานที่แสดง อย่างไรก็ตาม หากปราศจากปัจจัยรบกวนเหล่านี้ไป ก็ยังมีรายงานอย่างการศึกษา the Cool Kid Trial ที่บ่งชี้ว่าไม่มีประโยชน์ในเด็กที่มาด้วยภาวะ TBI ระดับรุนแรงจากการทำ TTM⁽¹⁶⁷⁾ นอกจากนี้รายงานการศึกษาขั้นต้นจากการเริ่มทำ TTM ในเด็กที่มาด้วยภาวะ TBI ระดับรุนแรงพบว่ามีจำนวนผู้ป่วยให้ศึกษาไม่มากพอที่จะสรุปผลลัพธ์ได้⁽¹⁶⁸⁾ การทบทวนเอกสาร



อย่างเป็นระบบและการศึกษาแบบ meta-analysis หลายชิ้นจึงยังยืนยันว่าการทำ TTM ไม่มีประโยชน์ในทั้งกลุ่มผู้ป่วยเด็กและผู้ใหญ่ที่มาด้วย TBI⁽¹⁶⁹⁾

5.4 การควบคุมไข้ในผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะวิกฤติทางระบบประสาทด้วยเครื่อง TTM

ไข้มักพบได้บ่อยในผู้ป่วยวิกฤติทางระบบประสาทซึ่งเพิ่มความเสี่ยงที่จะมีภาวะแทรกซ้อนและผลการรักษาที่ไม่พึงประสงค์^(170, 171) โดยการมีไข้เพิ่มขึ้น 1 องศาเซลเซียส จะทำให้ผลการรักษาแย่ลง 2.2 เท่า⁽¹⁷²⁾ สาเหตุที่พบบ่อยที่สุดของไข้ยังคงมาจากการติดเชื้อ⁽¹⁷³⁾ อุปกรณ์ที่ใช้ในการรักษาด้วย TTM สามารถนำมาประยุกต์ใช้เป็นอุปกรณ์ลดไข้ในผู้ป่วยวิกฤติทางระบบประสาทได้ เทคนิคที่นิยมใช้คือ surface method แต่ endovascular method ก็ยังสามารถนำมาใช้ลดไข้ได้อย่างมีประสิทธิภาพและปลอดภัยด้วยเช่นกัน^(174, 175) การลดไข้ในผู้ป่วยติดเชื้อในกระแสเลือดสามารถทำให้อัตราการรอดชีวิตในช่วงต้นดีขึ้นได้⁽¹⁷⁶⁾ อย่างไรก็ตาม ประโยชน์ของการลดไข้ในผู้ป่วยติดเชื้อในกระแสเลือดยังไม่ได้รับการพิสูจน์อย่างชัดเจนถึงประโยชน์ในทางคลินิกในระยะยาว^(177, 178) นอกจากนี้การลดไข้ถือเป็นมาตรฐานหนึ่งในการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง⁽¹¹²⁾

5.5 การใช้ TTM ในกรณีอื่นๆ

TTM สามารถใช้ในการบรรเทาภัยอันตรายของอวัยวะต่างๆจากการขาดเลือดในระหว่างการผ่าตัดหัวใจขณะที่ระบบหมุนเวียนโลหิตถูกทำให้หยุดทำงานชั่วคราว^(179, 180) การใช้ TTM ระหว่างผ่าตัดในผู้ป่วยภาวะเลือดออกใต้เยื่อหุ้มสมองชั้นกลาง (SAH) ที่มีระดับความรุนแรงน้อย ยังไม่พบว่ามีประโยชน์และอาจเพิ่มความเสี่ยงในการติดเชื้อ⁽¹⁸¹⁾ จากการศึกษาในสัตว์ทดลองที่มีเลือดออกในสมอง TTM สามารถลดสมองบวมรอบๆ ก้อนเลือดได้⁽¹⁸²⁾ ส่วนข้อมูลทางคลินิกของการใช้ TTM ในผู้ป่วยเลือดออกในสมองยังต้องรอการศึกษาที่อยู่ระหว่างดำเนินการ⁽¹⁸³⁾ เช่นเดียวกับการใช้ TTM ในผู้ป่วยที่ได้รับบาดเจ็บที่ไขสันหลัง ซึ่งถึงแม้จะมีข้อมูลว่าได้ประโยชน์ในสัตว์ทดลองแต่ยังต้องรอข้อมูลในการศึกษาทางคลินิกที่กำลังดำเนินอยู่ เพื่อนำมาประยุกต์ใช้ในผู้ป่วยต่อไป⁽¹⁸⁴⁾ ผู้เชี่ยวชาญแนะนำให้ใช้ TTM ควบคุมความดันในกะโหลกศีรษะในผู้ป่วย fulminant hepatic encephalopathy ที่มักเกิดระหว่างรอการปลูกถ่ายตับ⁽¹⁸⁵⁾

การใช้ TTM ในผู้ป่วยโรคอวัยวะสามารถช่วยปกป้องอวัยวะจากภัยอันตรายที่เกิดจากภาวะขาดออกซิเจนได้ดี มีการศึกษา RCT ถึงการใช้ TTM ในผู้ป่วยโรคไต โดยกำหนดอุณหภูมิเป้าหมายที่ 34 ถึง 35 องศาเซลเซียส พบว่าสามารถช่วยให้คุณภาพของไตในผู้รับดีขึ้น⁽¹⁸⁶⁾ การศึกษานี้เป็นงานแรกที่แสดงให้เห็นถึงประสิทธิผลของการปกป้องอวัยวะด้วย TTM ภายนอกสมอง การใช้ TTM ในการปลูกถ่ายไตนี้ คาดหมายว่าจะได้อยู่ในแนวทางการรักษามาตรฐานของการปลูกถ่ายไตในอนาคตอันใกล้

6. บทสรุป

จุดประสงค์หลักในการรักษาด้วย TTM ในผู้ป่วยภาวะวิกฤตทางระบบประสาท คือเพื่อปกป้องภยันตรายที่เกิดขึ้นกับสมองจากสาเหตุต่างๆ โดยเฉพาะอย่างยิ่งภาวะสมองขาดเลือดและออกซิเจน และเพื่อควบคุมความดันในกะโหลกศีรษะ เหตุที่ TTM สามารถปกป้องภยันตรายที่จะเกิดขึ้นกับสมองจากภาวะขาดเลือดและออกซิเจนได้อย่างมีประสิทธิภาพ เนื่องจาก TTM สามารถออกฤทธิ์ในหลายระดับของ ischemic cascade วิธีการรักษาด้วย TTM ที่นิยมใช้ในทางคลินิกมีอยู่ 2 วิธีคือ endovascular technique และ non-invasive surface cooling, ขั้นตอนการรักษาด้วย TTM ที่สมบูรณ์แบบแบ่งออกเป็น 3 ช่วง คือ ช่วงแรกคือการชักนำอุณหภูมิแกนกลางสู่เป้าหมายอย่างรวดเร็ว, ช่วงถัดมาเป็นการปรับระดับประคองอุณหภูมิแกนกลางให้อยู่ที่เป้าหมายให้คงที่ และช่วงสุดท้ายอุณหภูมิแกนกลางจะถูกทำให้กลับสู่ปกติอย่างช้าๆ ในอัตราที่อยู่ในการควบคุม เมื่อเกิดภาวะหัวใจหยุดเต้น อวัยวะต่างๆ โดยเฉพาะอย่างยิ่งสมองจะได้รับภยันตรายจากการขาดเลือดและออกซิเจน TTM มีประโยชน์ที่สุดในการใช้กับผู้ป่วยภาวะหลังหัวใจหยุดเต้น และได้รับการแนะนำว่าเป็นวิธีการรักษาที่จำเป็นในผู้ป่วยหัวใจหยุดเต้นนอกโรงพยาบาล (OHCA) แบบ shockable rhythm มานานกว่า 10 ปีแล้ว แม้ว่าจะมีประโยชน์อย่างยอดเยี่ยม แต่ก็ยังแนะนำให้ใช้ TTM ในผู้ป่วยหัวใจหยุดเต้นในโรงพยาบาล (IHCA) และหัวใจหยุดเต้นแบบ nonshockable rhythm, ประโยชน์ของการปกป้องไตด้วย TTM ก่อนการปลูกถ่าย เป็นการแสดงให้เห็นถึงประสิทธิผลของ TTM ต่ออวัยวะอื่นนอกจากสมองที่มีข้อพิสูจน์ทางคลินิก, TTM อาจจะมีประโยชน์ในผู้ป่วยสมองขาดเลือดเฉียบพลันจากโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน และผู้ป่วยที่ได้รับบาดเจ็บในสมอง แต่ยังคงต้องรอผลจากการศึกษาทางคลินิกเพื่อนำมาประยุกต์ใช้อย่างเหมาะสม, วิธีการของ TTM สามารถนำมาประยุกต์ใช้เพื่อลดไข้ในผู้ป่วยที่มีภาวะวิกฤตทางระบบประสาท



หมายเหตุ

บทนี้ปรับปรุงจาก Therapeutic Hypothermia in Critical care Neurology. สมบัติ มุ่งทวีพงษ์. ใน Textbook of Clinical Neurology, รุ่งโรจน์ พิทยศิริ, ชีรธร พูลเกษ, กนกวรรณ บุญญพิสิฏฐ์ และ สมบัติ มุ่งทวีพงษ์ บรรณาธิการ, 2557 และ Therapeutic Hypothermia in Critical care Neurology: Update. สมบัติ มุ่งทวีพงษ์. ใน อายุรศาสตร์เวชบำบัดวิกฤต, ณรงค์กร ช้ายโพธิ์กลาง บรรณาธิการ, 2558

เอกสารอ้างอิง

1. Hypothermia after Cardiac Arrest Study G. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2002;346:549-56.
2. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med* 2002;346:557-63.
3. Nunnally ME, Jaeschke R, Bellingan GJ, et al. Targeted temperature management in critical care: a report and recommendations from five professional societies. *Crit Care Med* 2011;39:1113-25.
4. Mayer SA, Sessler DI, eds. *Therapeutic hypothermia*. New York: Marcel Dekker; 2005.
5. Polderman KH. Application of therapeutic hypothermia in the ICU: opportunities and pitfalls of a promising treatment modality. Part 1: Indications and evidence. *Intensive Care Med* 2004;30:556-75.
6. Nolan JP, Morley PT, Vanden Hoek TL, et al. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: an advisory statement by the advanced life support task force of the International Liaison Committee on Resuscitation. *Circulation* 2003;108:118-21.
7. Peberdy MA, Callaway CW, Neumar RW, et al. Part 9: post-cardiac arrest care: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2010;122:S768-86.
8. Callaway CW, Donnino MW, Fink EL, et al. Part 8: Post-Cardiac Arrest Care: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2015;132:S465-82.
9. Nolan JP, Soar J, Cariou A, et al. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine 2015 guidelines for post-resuscitation care. *Intensive Care Med* 2015.
10. Hazinski MF, Nolan JP, Aickin R, et al. Part 1: Executive Summary: 2015 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. *Circulation* 2015;132:S2-39.
11. Kurtz P, Fitts V, Sumer Z, et al. How does care differ for neurological patients admitted to a neurocritical care unit versus a general ICU? *Neurocrit Care* 2011;15:477-80.
12. Sadaka F, Veremakis C. Therapeutic hypothermia for the management of intracranial hypertension in severe traumatic brain injury: a systematic review. *Brain Inj* 2012;26:899-908.
13. Corry JJ. The use of targeted temperature management for elevated intracranial pressure. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2014;14:453.

14. Polderman KH. Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia. *Critical Care Medicine* 2009;37:S186-S202.
15. Polderman K. Application of therapeutic hypothermia in the intensive care unit. Opportunities and pitfalls of a promising treatment modality - Part 2: practical aspects and side effects. *Intensive CareMed* 2004;30:757 - 69.
16. Polderman KH, Rijnsburger ER, Peerdeman SM, Girbes ARJ. Induction of hypothermia in patients with various types of neurologic injury with use of large volumes of ice-cold intravenous fluid. *Critical Care Medicine* 2005;33:2744-51 10.1097/01.CCM.0000190427.88735.19.
17. Bernard S, Buist M, Monteiro O, Smith K. Induced hypothermia using large volume, ice-cold intravenous fluid in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest: a preliminary report. *Resuscitation* 2003;56:9-13.
18. Wang H, Olivero W, Lanzino G, et al. Rapid and selective cerebral hypothermia achieved using a cooling helmet. *Journal of neurosurgery* 2004;100:272-7.
19. Al-Senani FM, Graffagnino C, Grotta JC, et al. A prospective, multicenter pilot study to evaluate the feasibility and safety of using the CoolGard (TM) System and Icy (TM) catheter following cardiac arrest. *Resuscitation* 2004;62:143-50.
20. Lyden PD, Allgren RL, Ng K, et al. Intravascular Cooling in the Treatment of Stroke (ICTuS): early clinical experience. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2005;14:107-14.
21. Choi HA, Ko S-B, Presciutti M, et al. Prevention of shivering during therapeutic temperature modulation: the Columbia anti-shivering protocol. *Neurocritical care* 2011;14:389-94.
22. De Georgia MA, Krieger DW, Abou-Chebl A, et al. Cooling for Acute Ischemic Brain Damage (COOL AID): a feasibility trial of endovascular cooling. *Neurology* 2004;63:312-7.
23. Lyden PD, Hemmen TM, Grotta J, Rapp K, Raman R. Endovascular therapeutic hypothermia for acute ischemic stroke: ICTuS 2/3 protocol. *International Journal of Stroke* 2014;9:117-25.
24. Worp HB, Macleod MR, Bath PM, et al. EuroHYP-1: European multicenter, randomized, phase III clinical trial of therapeutic hypothermia plus best medical treatment vs. best medical treatment alone for acute ischemic stroke. *International Journal of Stroke* 2014.
25. Krieger DW, De Georgia MA, Abou-Chebl A, et al. Cooling for acute ischemic brain damage (cool aid): an open pilot study of induced hypothermia in acute ischemic stroke. *Stroke* 2001;32:1847-54.

26. Fischer M, Lackner P, Beer R, et al. Cooling activity is associated with neurological outcome in patients with severe cerebrovascular disease undergoing endovascular temperature control. *Neurocritical care* 2015;23:1-5.
27. Oh SH, Oh JS, Kim YM, et al. An observational study of surface versus endovascular cooling techniques in cardiac arrest patients: a propensity-matched analysis. *Crit Care* 2015;19:85.
28. Seder DB, Van der Kloot TE. Methods of cooling: practical aspects of therapeutic temperature management. *Crit Care Med* 2009;37:S211-22.
29. Glover GW, Thomas RM, Vamvakas G, et al. Intravascular versus surface cooling for targeted temperature management after out-of-hospital cardiac arrest-an analysis of the TTM trial data. *Crit Care* 2016;20:381.
30. Uray T, Sterz F, Janata A, et al. Surface cooling with a new cooling-blanket for rapid induction of mild hypothermia in humans after cardiac arrest: a feasibility trial. *Circulation* 2006;114:1190.
31. Dhaese HL, Martens PR, Muller NH, Casier IM, Mulier JP, Heytens L. The use of emergency medical cooling system pads in the treatment of malignant hyperthermia. *Eur J Anaesthesiol* 2010;27:83-5.
32. Busch HJ, Eichwede F, Födisch M. Safety and feasibility of nasopharyngeal evaporative cooling in the emergency department setting in survivors of cardiac arrest. *Resuscitation* 2010;81.
33. Works HR. The RhinoChill™ Intra-Nasal Cooling System Background Information.
34. Castrén M, Nordberg P, Svensson L, et al. Intra-Arrest Transnasal Evaporative Cooling. A Randomized, Prehospital, Multicenter Study (PRINCE: Pre-ROSC IntraNasal Cooling Effectiveness) 2010;122:729-36.
35. Nordberg P, Taccone FS, Castren M, et al. Design of the PRINCESS trial: pre-hospital resuscitation intra-nasal cooling effectiveness survival study (PRINCESS). *BMC Emergency Medicine* 2013;13:21.
36. Grave M-S, Sterz F, Nürnberger A, et al. Safety and feasibility of the RhinoChill immediate transnasal evaporative cooling device during out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation: a single-center, observational study. *Medicine* 2016;95:e4692.
37. Poli S, Purrucker J, Priglinger M, et al. Safety Evaluation of Nasopharyngeal Cooling (RhinoChill®) in Stroke Patients: An Observational Study. *Neurocritical Care* 2014;20: 98-105.

38. Harris S, Bansbach J, Dietrich I, Kalbhenn J, Schmutz A. RhinoChill((R))-more than an "ice-cream headache (1)" serious adverse event related to transnasal evaporative cooling. *Resuscitation* 2016;103:e5-6.
39. Markota A, Fluher J, Kit B, Balažič P, Sinkovič A. The introduction of an esophageal heat transfer device into a therapeutic hypothermia protocol: a prospective evaluation. *The American Journal of Emergency Medicine* 2016;34:741-5.
40. Hegazy A, Lapierre D, Althenayan E. Targeted temperature management after cardiac arrest and fever control with an esophageal cooling device. *Critical Care* 2015;19:p424.
41. 510K for CritiCool system <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpmn/denovo.cfm?ID=DEN140018>. at <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpmn/denovo.cfm?ID=DEN140018>.)
42. Polderman KH. Application of therapeutic hypothermia in the intensive care unit. Opportunities and pitfalls of a promising treatment modality--Part 2: Practical aspects and side effects. *Intensive Care Med* 2004;30:757-69.
43. Mahmood MA, Zweifler RM. Progress in shivering control. *J Neurol Sci* 2007;261:47-54.
44. Giesbrecht GG, Sessler DI, Mekjavic IB, Schroeder M, Bristow GK. Treatment of mild immersion hypothermia by direct body-to-body contact. *J Appl Physiol* (1985) 1994;76:2373-9.
45. Nair SU, Lundbye JB. The occurrence of shivering in cardiac arrest survivors undergoing therapeutic hypothermia is associated with a good neurologic outcome. *Resuscitation* 2013;84:626-9.
46. Presciutti M, Bader MK, Hepburn M. Shivering management during therapeutic temperature modulation: nurses' perspective. *Critical Care Nurse* 2012;32:33-42.
47. Logan A, Sangkachand P, Funk M. Optimal management of shivering during therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Crit Care Nurse* 2011;31:e18-30.
48. Muengtawepongsa S, Jantanukul A, Suwanprasert K. Should the heart rate including the heart rate variability be important prognosticators in cardiac arrest? *Resuscitation* 2015.
49. Wolberg AS, Meng ZH, Monroe DMI, Hoffman M. A systematic evaluation of the effect of temperature on coagulation enzyme activity and platelet function. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery* 2004;56:1221-8.
50. Srivilaithon W, Muengtawepongsa S. The outcomes of targeted temperature management after cardiac arrest at emergency department: a real-world experience in a developing country. *Ther Hypothermia Temp Manag* 2016.

51. Varon J, Acosta P. Therapeutic hypothermia: past, present, and future. *Chest* 2008;133:1267-74.
52. Mirzoyev SA, McLeod CJ, Bunch TJ, Bell MR, White RD. Hypokalemia during the cooling phase of therapeutic hypothermia and its impact on arrhythmogenesis. *Resuscitation* 2010;81:1632-6.
53. Sprung J, Cheng EY, Gamulin S, Kampine JP, Bosnjak ZJ. The effect of acute hypothermia and serum potassium concentration on potassium cardiotoxicity in anesthetized rats. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1992;36:825-30.
54. Soeholm H, Kirkegaard H. Serum potassium changes during therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest-Should It be treated? *Ther Hypothermia Temp Manag* 2012;2:30-6.
55. Bernard SA, Buist M. Induced hypothermia in critical care medicine: a review. *Crit Care Med* 2003;31:2041-51.
56. Nielsen N, Sunde K, Hovdenes J, et al. Adverse events and their relation to mortality in out-of-hospital cardiac arrest patients treated with therapeutic hypothermia. *Critical Care Medicine* 2011;39:57-64.
57. Cueni-Villoz N, Devigili A, Delodder F, et al. Increased blood glucose variability during therapeutic hypothermia and outcome after cardiac arrest. *Critical Care Medicine* 2011;39:2225-31.
58. Gagnon DJ, Nielsen N, Fraser GL, et al. Prophylactic antibiotics are associated with a lower incidence of pneumonia in cardiac arrest survivors treated with targeted temperature management. *Resuscitation* 2015;92:154-9.
59. Muengtaweepongsa S. Methods and clinical applications of targeted temperature management. *Neurology Asia* 2015;20:325-33.
60. Gusev EISVI. Brain ischemia. New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers; 2003.
61. Zhao H, Kilgas S, Alam A, Eguchi S, Ma D. The role of extracellular adenosine triphosphate in ischemic organ injury. *Crit Care Med* 2016;44:1000-12.
62. Xing C, Arai K, Lo EH, Hommel M. Pathophysiologic cascades in ischemic stroke. *Int J Stroke* 2012;7:378-85.
63. Stead SM, Daube JR. Basics of neurophysiology. *Clinical Neurophysiology* 2016:3-29.
64. Hinkle JL, Bowman L. Neuroprotection for ischemic stroke. *The Journal of Neuroscience Nursing : Journal of the American Association of Neuroscience Nurses* 2003;35:114-8.
65. Bennett MV, Pellegrini-Giampietro D, Gorter J, Aronica E, Connor J, Zukin RS. The GluR2 hypothesis: Ca⁺⁺-permeable AMPA receptors in delayed neurodegeneration. *Cold Spring Harbor symposia on quantitative biology*; 1996: Cold Spring Harbor Laboratory Press. p.373-84.

66. Labiche LA, Grotta JC. Clinical trials for cytoprotection in stroke. *NeuroRx* 2004;1:46-70.
67. Hazell AS. Excitotoxic mechanisms in stroke: an update of concepts and treatment strategies. *Neurochemistry international* 2007;50:941-53.
68. Aronowski J, Strong R, Grotta JC. Reperfusion injury: demonstration of brain damage produced by reperfusion after transient focal ischemia in rats. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 1997;17:1048-56.
69. Iadecola C, Anrather J. The immunology of stroke: from mechanisms to translation. *Nature medicine* 2011;17:796-808.
70. Xi G, Keep RF, Hoff JT. Pathophysiology of brain edema formation. *Neurosurgery Clinics of North America* 2002;13:371-83.
71. Strbian D, Durukan A, Pitkonen M, et al. The blood–brain barrier is continuously open for several weeks following transient focal cerebral ischemia. *Neuroscience* 2008;153:175-81.
72. Muengtaweepongsa S, Srivilaithon W. Targeted temperature management in neurological intensive care unit. *World journal of methodology* 2017;7:55-67.
73. Brott T, Bogousslavsky J. Treatment of acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2000;343:710-22.
74. Talma N, Kok WF, de Veij Mestdagh CF, Shanbhag NC, Bouma HR, Henning RH. Neuroprotective hypothermia-Why keep your head cool during ischemia and reperfusion. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects* 2016;1860:2521-8.
75. Madathil RJ, Hira RS, Stoeckl M, Sterz F, Elrod JB, Nichol G. Ischemia reperfusion injury as a modifiable therapeutic target for cardioprotection or neuroprotection in patients undergoing cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation* 2016;105:85-91.
76. Erecinska M, Thoresen M, Silver IA. Effects of hypothermia on energy metabolism in mammalian central nervous system. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 2003;23:513-30.
77. Gonzalez-Ibarra FP, Varon J, Lopez-Meza EG. Therapeutic hypothermia: critical review of the molecular mechanisms of action. *Frontiers in Neurology* 2011;2.
78. Chi OZ, Liu X, Weiss HR. Effects of mild hypothermia on blood–brain barrier disruption during isoflurane or pentobarbital anesthesia. *Anesthesiology* 2001;95:933-8.
79. Schwab S, Georgiadis D, Berrouschot J, Schellinger PD, Graffagnino C, Mayer SA. Feasibility and safety of moderate hypothermia after massive hemispheric infarction. *Stroke* 2001;32:2033-5.
80. Seule MA, Muroi C, Mink S, Yonekawa Y, Keller E. Therapeutic hypothermia in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage, refractory intracranial hypertension, or cerebral vasospasm. *Neurosurgery* 2009;64:86-93.

81. Park CK, Jun SS, Kim MC, Kang JK. Effects of systemic hypothermia and selective brain cooling on ischemic brain damage and swelling. *Acta Neurochir Suppl* 1998;71: 225-8.
82. Kawai N, Nakamura T, Okauchi M, Nagao S. Effects of hypothermia on intracranial pressure and brain edema formation: studies in a rat acute subdural hematoma model. *J Neurotrauma* 2000;17:193-202.
83. Nolan JP, Neumar RW, Adrie C, et al. Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. A Scientific Statement from the International Liaison Committee on Resuscitation; the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; the Council on Stroke. *Resuscitation* 2008;79:350-79.
84. Bro-Jeppesen J, Kjaergaard J, Stammet P, et al. Predictive value of interleukin-6 in post-cardiac arrest patients treated with targeted temperature management at 33 degrees C or 36 degrees C. *Resuscitation* 2016;98:1-8.
85. Adrie C, Laurent I, Monchi M, Cariou A, Dhainaou JF, Spaulding C. Postresuscitation disease after cardiac arrest: a sepsis-like syndrome? *Current opinion in critical care* 2004;10:208-12.
86. Adrie C, Adib-Conquy M, Laurent I, et al. Successful cardiopulmonary resuscitation after cardiac arrest as a "sepsis-like" syndrome. *Circulation* 2002;106:562-8.
87. Laver S, Farrow C, Turner D, Nolan J. Mode of death after admission to an intensive care unit following cardiac arrest. *Intensive Care Med* 2004;30:2126-8.
88. Gunn AJ, Thoresen M. Hypothermic neuroprotection. *NeuroRx* 2006;3:154-69.
89. Holzer M, Bernard SA, Hachimi-Idrissi S, Roine RO, Sterz F, Mullner M. Hypothermia for neuroprotection after cardiac arrest: systematic review and individual patient data meta-analysis. *Crit Care Med* 2005;33:414-8.
90. Froehler MT, Geocadin RG. Hypothermia for neuroprotection after cardiac arrest: mechanisms, clinical trials and patient care. *J Neurol Sci* 2007;261:118-26.
91. Arrich J, Holzer M, Herkner H, Mullner M. Hypothermia for neuroprotection in adults after cardiopulmonary resuscitation. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD004128.
92. Nielsen N, Wetterslev J, al-Subaie N, et al. Target temperature management after out-of-hospital cardiac arrest--a randomized, parallel-group, assessor-blinded clinical trial--rationale and design. *Am Heart J* 2012;163:541-8.
93. Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, et al. Targeted temperature management at 33 degrees C versus 36 degrees C after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2013;369:2197-206.

94. Cronberg T, Lilja G, Horn J, et al. Neurologic function and health-related quality of life in patients following targeted temperature management at 33 degrees C vs 36 degrees C after out-of-hospital cardiac arrest: a randomized clinical trial. *JAMA neurology* 2015;72:634-41.
95. Targeted temperature management after cardiac arrest. *New England Journal of Medicine* 2014;370:1356-61.
96. Rittenberger JC, Callaway CW. Temperature management and modern post-cardiac arrest care. *New England Journal of Medicine* 2013;369:2262-3.
97. Dumas F, Grimaldi D, Zuber B, et al. Is hypothermia after cardiac arrest effective in both shockable and nonshockable patients? Insights from a large registry. *Circulation* 2011;123:877-86.
98. Chan PS, Berg RA, Tang Y, Curtis LH, Spertus JA. Association between therapeutic hypothermia and survival after in-hospital cardiac arrest. *Jama* 2016;316:1375-82.
99. Suwannakin A, Muengtaweepongsa S. Initial experience of therapeutic hypothermia after cardiac arrest with surface cooling method in Thammasat Chalerm Prakiat Hospital: two cases report. *J Med Assoc Thai* 2011;94 Suppl 7:S190-3.
100. Pinichjindasup A, Homvises B, Muengtaweepongsa S. Therapeutic Hypothermia with Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) and Surface Cooling in Post-Cardiac Arrest Patients: 4 Case Reports. *Journal of the Medical Association of Thailand* 2014;97:223.
101. Arrich J, Holzer M, Havel C, Mullner M, Herkner H. Hypothermia for neuroprotection in adults after cardiopulmonary resuscitation. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2:CD004128.
102. Moler FW, Silverstein FS, Meert KL, et al. Rationale, timeline, study design, and protocol overview of the therapeutic hypothermia after pediatric cardiac arrest trials. *Pediatr Crit Care Med* 2013;14:e304-15.
103. Moler FW, Silverstein FS, Holubkov R, et al. Therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest in children. *New England Journal of Medicine* 2015;372:1898-908.
104. Moler FW, Silverstein FS, Holubkov R, et al. Therapeutic hypothermia after in-hospital cardiac arrest in children. *N Engl J Med* 2017;376:318-29.
105. van der Worp HB, Sena ES, Donnan GA, Howells DW, Macleod MR. Hypothermia in animal models of acute ischaemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Brain* 2007;130:3063-74.
106. van der Worp HB, Macleod MR, Kollmar R. Therapeutic hypothermia for acute ischemic stroke: ready to start large randomized trials&quest. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 2010;30:1079-93.

107. Hemmen TM, Raman R, Guluma KZ, et al. Intravenous Thrombolysis Plus Hypothermia for Acute Treatment of Ischemic Stroke (ICTuS-L): Final Results. *Stroke* 2010;41:2265-70.
108. Lyden P, Hemmen T, Grotta J, et al. Results of the ICTuS 2 Trial (Intravascular Cooling in the Treatment of Stroke 2). *Stroke* 2016;47:2888-95.
109. Tang XN, Liu L, Koike MA, Yenari MA. Mild hypothermia reduces tissue plasminogen activator-related hemorrhage and blood brain barrier disruption after experimental stroke. *Therapeutic hypothermia and temperature management* 2013;3:74-83.
110. Hong JM, Lee JS, Song HJ, Jeong HS, Choi HA, Lee K. Therapeutic hypothermia after recanalization in patients with acute ischemic stroke. *Stroke* 2014;45:134-40.
111. van der Worp HB, Macleod MR, Bath PM, et al. EuroHYP-1: European multicenter, randomized, phase III clinical trial of therapeutic hypothermia plus best medical treatment vs. best medical treatment alone for acute ischemic stroke. *Int J Stroke* 2014;9:642-5.
112. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013.
113. Wijdicks EFM, Sheth KN, Carter BS, et al. Recommendations for the management of cerebral and cerebellar infarction with swelling: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014.
114. Murtha LA, McLeod DD, Pepperall D, et al. Intracranial pressure elevation after ischemic stroke in rats: cerebral edema is not the only cause, and short-duration mild hypothermia is a highly effective preventive therapy. *J Cereb Blood Flow Metab* 2015;35:592-600.
115. Werner C, Engelhard K. Pathophysiology of traumatic brain injury. *Br J Anaesth* 2007;99:4-9.
116. Graham DI, McIntosh TK, Maxwell WL, Nicoll JAR. Recent advances in neurotrauma. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology* 2000;59:641-51.
117. Wilberger J, Ortega J, Slobounov S. Concussion mechanisms and pathophysiology. In: Slobounov S, Sebastianelli W, eds. *Foundations of sport-related brain injuries*. Boston, MA: Springer US; 2006:45-63.
118. Giza CC, Hovda DA. The neurometabolic cascade of concussion. *Journal of Athletic Training* 2001;36:228-35.
119. Yi J-H, Hazell AS. Excitotoxic mechanisms and the role of astrocytic glutamate transporters in traumatic brain injury. *Neurochemistry International* 2006;48:394-403.
120. Kadhim HJ, Duchateau J, Sébire G. Cytokines and brain injury: Invited review. *Journal of Intensive Care Medicine* 2008;23:236-49.

121. Shlosberg D, Benifla M, Kaufer D, Friedman A. Blood-brain barrier breakdown as a therapeutic target in traumatic brain injury. *Nat Rev Neurol* 2010;6:393-403.
122. Finfer SR, Cohen J. Severe traumatic brain injury. *Resuscitation* 2001;48:77-90.
123. Reilly P, Bullock R. Head injury: pathophysiology & management. 2005:444.
124. Wada K, Chatzipanteli K, Kraydieh S, Busto R, Dietrich WD. Inducible nitric oxide synthase expression after traumatic brain injury and neuroprotection with aminoguanidine treatment in rats. *Neurosurgery* 1998;43:1427-36.
125. Glick D, Barth S, Macleod KF. Autophagy: cellular and molecular mechanisms. *The Journal of Pathology* 2010;221:3-12.
126. Zhang Y-B, Li S-X, Chen X-P, et al. Autophagy is activated and might protect neurons from degeneration after traumatic brain injury. *Neuroscience Bulletin* 2008;24:143-9.
127. Lipinski MM, Wu J, Faden AI, Sarkar C. Function and mechanisms of autophagy in brain and spinal cord trauma. *Antioxidants & Redox Signaling* 2015;23:565-77.
128. Monro A, ed. Observations on the structure and function of the nervous system. Edinburgh: Creech & Johnson; 1783.
129. Kelly G, ed. "Appearances observed in the dissection of two individuals; death from cold and congestion of the brain": *Trans Med Chir Sci Edinb*; 1824.
130. Neff S, Subramaniam RP. Monro-Kellie doctrine. *J Neurosurg* 1996;85:1195.
131. Mokri B. The Monro-Kellie hypothesis: applications in CSF volume depletion. *Neurology* 2001;56:1746-8.
132. Kincaid MS, Lam AM. Monitoring and managing intracranial pressure. *Continuum* 2006;12:16.
133. Sheth K, McCullough M, Kazmi S, et al. Cerebral herniation syndromes and intracranial hypertension: Rutgers University Press; 2016.
134. Villa F, Citerio G. Intracranial pressure monitoring. *Oxford Textbook of Neurocritical Care* 2016:107.
135. Germans MR, Boogaarts HD, Macdonald RL. Neuroprotection in critical care neurology. *Seminars in Neurology* 2016;36:642-8.
136. Greve MW, Zink BJ. Pathophysiology of traumatic brain injury. *Mount Sinai Journal of Medicine: A Journal of Translational and Personalized Medicine* 2009;76:97-104.
137. Marmarou A, Anderson RL, Ward JD. Impact of ICP instability and hypotension on outcome in patients with severe head trauma. *J Neurosurg* 1991;75:S59-S66.
138. Karamanos E, Teixeira PG, Sivrikoz E, et al. Intracranial pressure versus cerebral perfusion pressure as a marker of outcomes in severe head injury: a prospective evaluation. *The American Journal of Surgery* 2014;208:363-71.

139. Niels Juul, Gabrielle F. Morris, Sharon B. Marshall, Trial tECotIS, Lawrence F. Marshall. Intracranial hypertension and cerebral perfusion pressure: influence on neurological deterioration and outcome in severe head injury. *Journal of Neurosurgery* 2000;92:1-6.
140. Chatzipanteli K, Wada K, Busto R, Dietrich WD. Effects of moderate hypothermia on constitutive and inducible nitric oxide synthase activities after traumatic brain injury in the rat. *J Neurochem* 1999;72:2047-52.
141. Choi HA, Badjatia N, Mayer SA. Hypothermia for acute brain injury--mechanisms and practical aspects. *Nat Rev Neurol* 2012;8:214-22.
142. Farid S, Ashok P, Christopher V, Rekha L. Therapeutic hypothermia in traumatic brain injury. Rijeka, Croatia: INTECH Open Access Publisher; 2013.
143. Sinclair HL, Andrews P. Bench-to-bedside review: Hypothermia in traumatic brain injury. *Critical Care* 2010;14:204.
144. Dietrich W, Alonso O, Busto R, Globus M, Ginsberg M. Post-traumatic brain hypothermia reduces histopathological damage following concussive brain injury in the rat. *Acta Neuropathol* 1994;87:250-8.
145. Globus MY, Alonso O, Dietrich WD, Busto R, Ginsberg MD. Glutamate release and free radical production following brain injury: effects of posttraumatic hypothermia. *J Neurochem* 1995;65:1704-11.
146. Jiang JY, Lyeth BG, Kapasi M, Jenkins L, Povlishock J. Moderate hypothermia reduces blood-brain barrier disruption following traumatic brain injury in the rat. *Acta neuropathologica* 1992;84:495-500.
147. Gu X, Wei ZZ, Espinera A, et al. Pharmacologically induced hypothermia attenuates traumatic brain injury in neonatal rats. *Experimental Neurology* 2015;267:135-42.
148. Marion DW, Penrod LE, Kelsey SF, et al. Treatment of traumatic brain injury with moderate hypothermia. *New England Journal of Medicine* 1997;336:540-6.
149. Zhi D, Zhang S, Lin X. Study on therapeutic mechanism and clinical effect of mild hypothermia in patients with severe head injury. *Surg Neurol* 2003;59:381-5.
150. Jiang J, Yu M, Zhu C. Effect of long-term mild hypothermia therapy in patients with severe traumatic brain injury: 1 year follow up review of 87 cases. *J Neurosurg* 2000;93: 546-9.
151. Clifton GL, Miller ER, Choi SC, et al. Lack of effect of induction of hypothermia after acute brain injury. *N Engl J Med* 2001;344:556-63.
152. Henderson W, Dhingra V, Chittock D, Fenwick J, Ronco J. Hypothermia in the management of traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2003;29:1637-44.

153. Peterson K, Carson S, Cairney N. Hypothermia treatment for traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. *J Neurotrauma* 2008;25:62-71.
154. McIntyre L, Fergusson D, Hebert P, Moher D, Hutchison J. Prolonged therapeutic hypothermia after traumatic brain injury in adults: a systematic review. *JAMA* 2003;289:2992-9.
155. Clifton GL, Choi SC, Miller ER, et al. Intercenter variance in clinical trials of head trauma--experience of the National Acute Brain Injury Study: Hypothermia. *J Neurosurg* 2001;95:751-5.
156. Clifton GL, Valadka A, Zygun D, et al. Very early hypothermia induction in patients with severe brain injury (the National Acute Brain Injury Study: Hypothermia II): a randomised trial. *Lancet Neurol* 2011;10:131-9.
157. Maekawa T, Yamashita S, Nagao S, Hayashi N, Ohashi Y. Prolonged mild therapeutic hypothermia versus fever control with tight hemodynamic monitoring and slow rewarming in patients with severe traumatic brain injury: a randomized controlled trial. *J Neurotrauma* 2015;32:422-9.
158. Ghajar J. Traumatic brain injury. *Lancet* 2000;356:923-9.
159. Ducrocq S, Meyer P, Orliaguet G, et al. Epidemiology and early predictive factors of mortality and outcome in children with traumatic severe brain injury: experience of a French pediatric trauma center. *Pediatr Crit Care Med* 2006;7:461-7.
160. Lei J, Gao G, Mao Q, et al. Rationale, methodology, and implementation of a nationwide multicenter randomized controlled trial of long-term mild hypothermia for severe traumatic brain injury (the LTH-1 trial). *Contemporary clinical trials* 2015;40:9-14.
161. Polderman KH, Tjong Tjin Joe R, Peerdeman SM, Vandertop WP, Girbes AR. Effects of therapeutic hypothermia on intracranial pressure and outcome in patients with severe head injury. *Intensive Care Med* 2002;28:1563-73.
162. Andrews PJ, Sinclair HL, Rodriguez A, et al. Hypothermia for intracranial hypertension after traumatic brain injury. *N Engl J Med* 2015;373:2403-12.
163. Ahmad FU, Starke RM, Komotar RJ, Connolly ES. A randomized clinical trial of hypothermia as a preferred second-line treatment for elevated intracranial pressure after traumatic brain injury. *Neurosurgery* 2016;78:N10-1.
164. Zhu Y, Yin H, Zhang R, Ye X, Wei J. Therapeutic hypothermia versus normothermia in adult patients with traumatic brain injury: a meta-analysis. *SpringerPlus* 2016;5:801.
165. Yokobori S, Yokota H. Targeted temperature management in traumatic brain injury. *Journal of Intensive Care* 2016;4:28.

166. Hutchison JS, Ward RE, Lacroix J, et al. Hypothermia therapy after traumatic brain injury in children. *N Engl J Med* 2008;358:2447-56.
167. Adelson PD, Wisniewski SR, Beca J, et al. Comparison of hypothermia and normothermia after severe traumatic brain injury in children (Cool Kids): a phase 3, randomised controlled trial. *The Lancet Neurology*;12:546-53.
168. Beca J, McSharry B, Erickson S, et al. Hypothermia for traumatic brain injury in children-A Phase II randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2015;43:1458-66.
169. Sandestig A, Romner B, Grande PO. Therapeutic hypothermia in children and adults with severe traumatic brain injury. *Ther Hypothermia Temp Manag* 2014;4:10-20.
170. Rehman T, deBoisblanc BP. Persistent fever in the icu. *CHEST Journal* 2014;145:158-65.
171. Diringner MN, Reaven NL, Funk SE, Uman GC. Elevated body temperature independently contributes to increased length of stay in neurologic intensive care unit patients. *Critical Care Medicine* 2004;32:1489-95.
172. Olsen TS, Weber UJ, Kammersgaard LP. Therapeutic hypothermia for acute stroke. *Lancet Neurol* 2003;2:410-6.
173. Niven DJ, Laupland KB. Pyrexia: aetiology in the ICU. *Critical Care* 2016;20:247.
174. Diringner MN, Group fNCFRT. Treatment of fever in the neurologic intensive care unit with a catheter-based heat exchange system. *Critical Care Medicine* 2004;32:559-64.
175. Mayer SA, Kowalski RG, Presciutti M, et al. Clinical trial of a novel surface cooling system for fever control in neurocritical care patients*. *Critical care medicine* 2004;32:2508-15.
176. Schortgen F, Clabault K, Katsahian S, et al. Fever control using external cooling in septic shock: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:1088-95.
177. Zhang Z. Antipyretic therapy in critically ill patients with established sepsis: a trial sequential analysis. *PLoS One* 2015;10:e0117279.
178. Zhang Z, Chen L, Ni H. Antipyretic therapy in critically ill patients with sepsis: an interaction with body temperature. *PLoS One* 2015;10:e0121919.
179. Bigelow WG, Callaghan JC, Hopps JA. General hypothermia for experimental intracardiac surgery; the use of electrophrenic respirations, an artificial pacemaker for cardiac standstill, and radio-frequency rewarming in general hypothermia. *Transactions of the Meeting of the American Surgical Association American Surgical Association Meeting* 1950;68:211-9.
180. Bigelow WC. Methods for inducing hypothermia and rewarming. *Ann N Y Acad Sci* 1959;80:522-32.

181. Todd MM, Hindman BJ, Clarke WR, Torner JC. Mild intraoperative hypothermia during surgery for intracranial aneurysm. *New England Journal of Medicine* 2005;352:135-45.
182. MacLellan CL, Girgis J, Colbourne F. Delayed onset of prolonged hypothermia improves outcome after intracerebral hemorrhage in rats. *J Cereb Blood Flow Metab* 2004;24:432-40.
183. Rincon F, Friedman DP, Bell R, Mayer SA, Bray PF. Targeted temperature management after intracerebral hemorrhage (TTM-ICH): methodology of a prospective randomized clinical trial. *Int J Stroke* 2014;9:646-51.
184. Hansebout RR, Hansebout CR. Local cooling for traumatic spinal cord injury: outcomes in 20 patients and review of the literature: clinical article. *Journal of Neurosurgery: Spine* 2014;20:550-61.
185. Neuberger J. Management of the Patient with fulminant hepatic failure awaiting liver transplantation. *Liver transplantation: John Wiley & Sons, Ltd*; 2013:93-100.
186. Niemann CU, Feiner J, Swain S, et al. Therapeutic hypothermia in deceased organ donors and kidney-graft function. *N Engl J Med* 2015;373:405-14.

ภาวะสมองตาย (Brain death)

1. ประวัติและความเป็นมา

Mollaret และ Goulon เป็นผู้เริ่มใช้คำว่า “coma dépassé” (irreversible coma) ในปี ค.ศ. 1959 เพื่อบรรยายสภาวะของผู้ป่วยหมดสติที่ก้านสมองหยุดทำงานและตรวจไม่พบคลื่นสมอง⁽¹⁾ ต่อมาในปี ค.ศ. 1976 The Conference of Medical Royal Colleges แห่งสหราชอาณาจักร ได้ตีพิมพ์บทความระบุว่าภาวะสมองตายคือภาวะที่ก้านสมองหยุดการทำงานอย่างถาวร⁽²⁾ และในปี ค.ศ. 1995 the American Academy of Neurology ได้นำเสนอแนวทางปฏิบัติเกี่ยวกับการวินิจฉัยภาวะสมองตายซึ่งเน้นถึงวิธีการตรวจร่างกายทางคลินิกและการใช้วิธีการตรวจทางวิทยาศาสตร์อื่นๆ เพื่อยืนยันการวินิจฉัย⁽³⁾

2. การตรวจร่างกาย

สาเหตุหลักของภาวะสมองตายในผู้ใหญ่ ได้แก่ ภาวะสมองขาดเลือดและออกซิเจนหลังหัวใจหยุดเต้น (hypoxic-ischemic encephalopathy after cardiac arrest), ภาวะสมองได้รับบาดเจ็บ (traumatic brain injury, TBI) และภาวะเลือดออกใต้ชั้นเยื่อหุ้มสมอง (subarachnoid hemorrhage, SAH) ส่วนสาเหตุหลักของภาวะสมองตายในเด็ก ได้แก่ ภาวะสมองได้รับบาดเจ็บจากการถูกทำร้ายร่างกาย⁽⁴⁾

ในการวินิจฉัยภาวะสมองตาย การตรวจร่างกายทางระบบประสาทยังคงเป็นขั้นตอนหลักและถือเป็นมาตรฐาน ซึ่งต้องมีการตรวจซ้ำเป็นระยะ รวมไปถึงการหาสาเหตุของภาวะหมดสติและยืนยันว่าเป็นภาวะที่ไม่สามารถรักษาได้ ซึ่งในการนี้ต้องใช้ความระมัดระวังในการแปลผลตรวจทางรังสีวิทยา การเลือกใช้วิธีการตรวจยืนยัน รวมทั้งคำนึงถึงปัจจัยรบกวนต่างๆ ที่มีผลกระทบต่อ การตรวจด้วย⁽⁵⁾



ก่อนทำการตรวจร่างกายทางระบบประสาทเพื่อวินิจฉัยภาวะสมองตาย จำเป็นต้องค้นหาและกำจัดปัจจัยรบกวนการทำงานอื่นๆของสมองออกไป อาทิภาวะเสียสมดุลกรดต่างและเกลือแร่อย่างรุนแรง ความผิดปกติทางระบบต่อมไร้ท่อ สภาวะอุณหภูมิร่างกายต่ำผิดปกติ (อุณหภูมิร่างกายต่ำกว่า 32 องศาเซลเซียส) ความดันโลหิตต่ำ หรือผู้ป่วยที่หมดสติจากการได้รับสารพิษหรือยาที่เกินขนาด ในการนี้การตรวจร่างกายทางระบบประสาทประกอบด้วย 1) การยืนยันว่าผู้ป่วยอยู่ในภาวะหมดสติ 2) การตรวจไม่พบการทำงานของก้านสมอง และ 3) ตรวจยืนยันว่าผู้ป่วยไม่สามารถหายใจได้เอง (apnea test)⁽⁶⁾

ลำดับขั้นตอนในการตรวจร่างกายทางระบบประสาท เริ่มจากการยืนยันว่าผู้ป่วยอยู่ในภาวะหมดสติซึ่งทำโดยการตรวจว่าผู้ป่วยมีการตอบสนองต่อสิ่งกระตุ้นความเจ็บปวดหรือไม่ อาจเป็นโดยการกดที่ supraorbital nerve, temporomandibular joint หรือที่ nail bed เมื่อพบว่าผู้ป่วยไม่มีการตอบสนองต่อสิ่งกระตุ้นดังกล่าวแล้วจึงทำการตรวจการทำงานของก้านสมองเป็นลำดับต่อไป ซึ่งในผู้ป่วยสมองตายจะพบว่ารูม่านตาไม่มีการตอบสนองต่อแสง ไม่พบ corneal reflex ไม่มีการกลอกของลูกตาจากการทดสอบ cold caloric (ทำโดยการใช้น้ำเย็นกระตุ้นที่เยื่อแก้วหูโดยเอียงศีรษะ 30 องศา) และ gag reflex หรือ cough reflex หายไป (ทำโดยการใช้น้ำลายอุดเสมหะจากท่อช่วยหายใจ) เมื่อตรวจไม่พบการทำงานของก้านสมองแล้วจึงทำการยืนยันว่าผู้ป่วยไม่สามารถหายใจได้เอง (apnea test) เป็นขั้นตอนสุดท้าย^(7, 8) สำหรับหลักการตรวจภาวะหยุดหายใจของผู้ป่วย ได้มีการกำหนดตัวเลขขึ้นเพื่อใช้สำหรับการตรวจนี้ โดยในประเทศสหรัฐอเมริกากำหนดว่าความดันคาร์บอนไดออกไซด์ในหลอดเลือดแดงเท่ากับ 60 มิลลิเมตรปรอทหรือมีการเพิ่มขึ้นมากกว่า 20 มิลลิเมตรปรอทจากค่าเริ่มต้นจะทำให้เกิดการกระตุ้นศูนย์ควบคุมการหายใจที่ก้านสมองส่วน medulla oblongata ได้มากที่สุด ก่อนเริ่มทำการตรวจต้องให้ออกซิเจนแก่ผู้ป่วยในปริมาณที่เพียงพอ (ให้ออกซิเจน 100 เปอร์เซ็นต์ เป็นเวลา 10 นาที) และหยุดเครื่องช่วยหายใจเมื่อความดันออกซิเจนในหลอดเลือดแดงสูงกว่า 200 มิลลิเมตรปรอทหรือความดันคาร์บอนไดออกไซด์มากกว่าหรือเท่ากับ 40 มิลลิเมตรปรอท นอกจากนี้ผู้ป่วยต้องมีอุณหภูมิร่างกายสูงกว่า 36.5 องศาเซลเซียส รวมทั้งความดันโลหิตซิสโตลิกมากกว่า 90 มิลลิเมตรปรอท เมื่อเริ่มทำการตรวจให้ออกซิเจนแก่ผู้ป่วยผ่านทางสายยางลงในท่อช่วยหายใจ โดยให้ปลายสายยางอยู่ที่ระดับปลายสุดของหลอดลม และให้ออกซิเจนในอัตรา 6 ลิตรต่อนาที ระหว่างนี้ให้แพทย์ผู้ทำการตรวจสังเกตการเคลื่อนไหวของทรวงอกของผู้ป่วยไปพร้อมกัน อาจพบการหายใจของผู้ป่วยได้ในช่วงแรกของการตรวจที่ความดันคาร์บอนไดออกไซด์ในหลอดเลือดประมาณ 40 มิลลิเมตรปรอท การตรวจใช้เวลานาน 8 ถึง 10 นาที โดยมีการติดตามสัญญาณชีพตลอดระยะเวลาของการตรวจ ทำการตรวจวัดค่าความดันก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์จากหลอดเลือดแดงก่อนและหลังการตรวจภาวะหยุดหายใจของผู้ป่วย และเมื่อพบว่าความดันคาร์บอนไดออกไซด์หลังการตรวจสูงกว่า 60 มิลลิเมตรปรอทหรือเพิ่มขึ้นมากกว่าก่อนตรวจ 20 มิลลิเมตรปรอทขึ้นไป ร่วมกับไม่พบการเคลื่อนไหวของทรวงอกผู้ป่วยถือเป็นการยืนยันว่าผู้ป่วยหยุดหายใจ^(9, 10) การตรวจ

ภาวะหยุดหายใจของผู้ป่วยวิธีนี้มีภาวะแทรกซ้อนน้อย หากเกิดภาวะหัวใจเต้นผิดปกติหรือความดันโลหิตต่ำมักเกิดจากการให้ออกซิเจนในปริมาณไม่เพียงพอก่อนการตรวจ⁽¹¹⁾ แต่ภาวะแทรกซ้อนรุนแรงที่พบได้คือ pneumothorax ซึ่งมักจะสัมพันธ์กับการให้ออกซิเจนมากเกินไป⁽¹²⁻¹⁴⁾

ทางเลือกอื่นที่พอจะทดแทน apnea test ได้แก่ การใช้ artificial คาร์บอนไดออกไซด์ร่วมกับออกซิเจนร้อยละ 100 เพื่อเพิ่มค่าความดันก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์จากหลอดเลือดแดงสูงกว่า 60 มิลลิเมตรปรอท แล้วดูปฏิกิริยาตอบสนองการหายใจ⁽¹⁵⁾ หรือการลดอัตราการหายใจด้วยเครื่องช่วยหายใจลงช้าๆ จนค่าความดันก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์จากหลอดเลือดแดงสูงกว่า 60 มิลลิเมตรปรอท แล้วดูปฏิกิริยาตอบสนองการหายใจ⁽¹⁶⁾ ซึ่งทางเลือกเหล่านี้จะใช้เฉพาะกรณีที่มีข้อจำกัดของการตรวจด้วย apnea test เท่านั้น

3. การตรวจทางวิทยาศาสตร์เพื่อยืนยันภาวะสมองตาย (Confirmatory tests)

การตรวจยืนยันไม่ถือเป็นขั้นตอนจำเป็นในการตรวจเพื่อยืนยันภาวะสมองตาย แต่อาจถูกนำมาใช้ในกรณีที่การตรวจร่างกายไม่สามารถทำได้โดยสมบูรณ์ ผลบวกจากการตรวจยืนยันโดยปราศจากการตรวจร่างกายทางระบบประสาทไม่สามารถใช้วินิจฉัยภาวะสมองตายได้ การตรวจยืนยันมีหลายวิธีดังต่อไปนี้

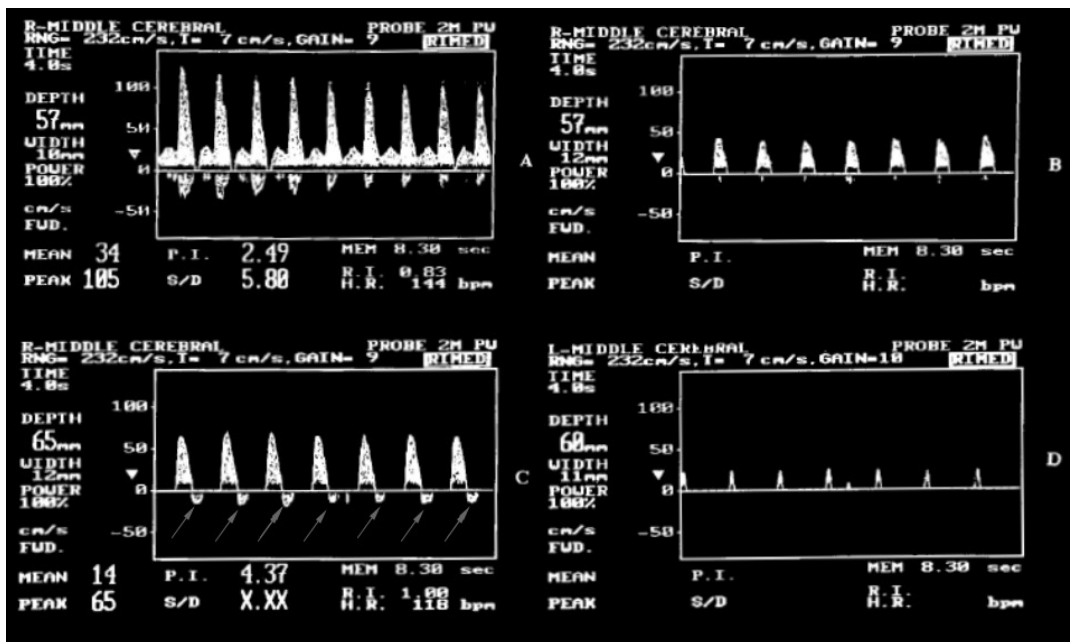
3.1 การเอกซเรย์หลอดเลือดสมองโดยการฉีดสี (cerebral angiography) ให้ผลบวกเมื่อไม่พบว่ามีสารรังสีเข้าไปในหลอดเลือดสมองตั้งแต่ระดับที่หลอดเลือดแคโรติดหรือหลอดเลือด vertebral เข้าสู่โกลกศีรษะ (ที่ส่วน petrosal ของหลอดเลือดแคโรติดและที่ foramen magnum สำหรับหลอดเลือด vertebral)⁽¹⁷⁾

3.2 การตรวจคลื่นสมอง (Electroencephalography, EEG) เป็นวิธีการตรวจยืนยันที่ได้รับความนิยมเนื่องจากสามารถทำได้ข้างเตียงผู้ป่วยและมีการตรวจวัดผลที่ดี หลักการคือใช้ electrode อย่างน้อย 8 ตำแหน่ง แต่ละตำแหน่งห่างกันอย่างน้อย 10 เซนติเมตร ใช้ค่า interelectrode impedance ระหว่าง 100-10,000 โอห์ม ปรับค่าความไว (sensitivity) เพิ่มขึ้นเป็นอย่างน้อย 2 ไมโครโวลต์ และทำการตรวจนาน 30 นาที ในผู้ป่วยสมองตายจะไม่พบคลื่นสมอง หรือลักษณะที่เรียกว่า electrocerebral silence⁽¹⁸⁾

3.3 การตรวจหลอดเลือดสมองโดยใช้คลื่นเสียงความถี่สูง (transcranial doppler ultrasonography, TCD) การตรวจวิธีนี้มีควมไว (sensitivity) ตั้งแต่ร้อยละ 91-99 และความจำเพาะ (specificity) ร้อยละ 100 ผู้ป่วยสมองตายจะพบลักษณะคลื่นที่เรียกว่า reverberating flow, brief spiky diastole, high resistance flow และ small systolic peak in early systole without diastolic flow⁽¹⁹⁾ ดังแสดงในรูปที่ 6.1

3.4 การตรวจสอบโดยใช้สารกัมมันตรังสี (cerebral scintigraphy) โดยใช้ technetium Tc 99m hexametazime พบว่าไม่มีการจับสารกัมมันตรังสีในเนื้อสมอง⁽²⁰⁾

ลำดับขั้นตอนการตรวจวินิจฉัยภาวะสมองตายแสดงในตารางที่ 6.1



รูปที่ 6.1 High resistance flow (A), small systolic peak in early systole without diastolic flow (B), reverberating flow (C, ตำแหน่งตามลูกศร), และ brief spiky diastole (D)

ตารางที่ 6.1 แสดงลำดับขั้นตอนการตรวจวินิจฉัยภาวะสมองตาย

Coma
- no motor responses to painful stimuli
Absence of brainstem reflexes
- Midposition or dilated pupils with absent papillary light reflex
- absence of oculo-cephalic reflex
- absence of vestibulo-ocular reflex (cold caloric stimulation)
- absence of corneal reflex
- absence of gag reflex
- absence of cough reflex to tracheobronchial suctioning
Positive apnea test (absent respiratory drive at PaCO ₂ > 60 mmHg or 20 mmHg above normal baseline value)
Confirmatory tests (optional)

4. ภาวะที่ให้ลักษณะทางคลินิกคล้ายคลึงภาวะสมองตาย

ภาวะที่พบบ่อยได้แก่ lock-in syndrome⁽²¹⁾, ภาวะอุณหภูมिर่างกายต่ำผิดปกติ (การตอบสนองต่อแสงของรูม่านตาจะหายไปเมื่ออุณหภูมिर่างกายลดลงไปอยู่ที่ 28-32 องศาเซลเซียส และการทำงานของก้านสมองหายไปเมื่ออุณหภูมिर่างกายต่ำกว่า 28 องศาเซลเซียส)⁽²²⁾, ภาวะเป็นพิษจากยา (drug intoxication)⁽²³⁾ หรือสารพิษบางประเภท⁽²⁴⁾ และ Guillain-Barré syndrome⁽²⁵⁾ ในกรณีที่สูงสัยะภาวะเป็นพิษจากยา การตรวจวินิจฉัยภาวะสมองตายควรทำเมื่อระดับยาในกระแสเลือดน้อยกว่าระดับที่ใช้ในการรักษา (ตัวอย่างเช่น barbiturates) ถ้าไม่สามารถวัดระดับยาในกระแสเลือดได้ ควรใช้เวลาสังเกตอาการผู้ป่วยอย่างน้อย 4 เท่าของระยะเวลาครึ่งชีวิตของยานั้นๆ ในกรณีที่ไมทราบแน่ชัดว่าเป็นยาชนิดใด ควรสังเกตอาการผู้ป่วยเป็นเวลาอย่างน้อย 48 ชั่วโมงเพื่อดูว่ามีการเปลี่ยนแปลงของการทำงานของก้านสมองหรือไม่ หากยังคงไม่พบการเปลี่ยนแปลงดังกล่าว ควรใช้วิธีการตรวจยืนยันเพื่อวินิจฉัยภาวะสมองตาย⁽¹⁷⁾

5. เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะสมองตายในประเทศไทย

ตามประกาศแพทยสภา ฉบับที่ 7/2554 ณ วันที่ 26 มกราคม 2554⁽²⁶⁾ นอกเหนือจากวิธีการในการวินิจฉัยดังกล่าวข้างต้นแล้ว ก็ยังมีเนื้อหาเพิ่มเติมที่สำคัญคือ

- 1) ก่อนการประเมินภาวะสมองตายผู้ป่วยต้องไม่อยู่ในสภาวะ ดังต่อไปนี้
 - I. หมดสติจากพิษยา (drug intoxication) เช่น ยาเสพติด ยานอนหลับ ยาคลายกล้ามเนื้อ สารพิษ ที่มีผลให้กล้ามเนื้อไม่ทำงาน
 - II. ยังมีอุณหภูมิก่อนกลางต่ำกว่า 32 องศาเซลเซียส ที่อาจทำให้หมดสติ
 - III. ยังมีภาวะผิดปกติของระบบต่อมไร้ท่อและเมตาบอลิก (endocrine and metabolic disturbances) ที่อาจส่งผลให้ผู้ป่วยยังไม่รู้สติ
 - IV. ยังมีภาวะช็อก (shock) ยกเว้น neurogenic shock
- 2) ผลการตรวจที่ยืนยันว่าผู้ป่วยอยู่ในภาวะหมดสติในขั้นตอนที่ 1 และผลการตรวจไม่พบการทำงานของก้านสมองในขั้นตอนที่ 2 ต้องไม่มีการเปลี่ยนแปลงเป็นเวลาอย่างน้อย 6 ชั่วโมง จึงสามารถวินิจฉัยภาวะสมองตาย ยกเว้น ในทารกอายุต่ำกว่า 7 วัน ไม่สามารถใช้เกณฑ์นี้วินิจฉัยภาวะสมองตายได้, ในกรณีทารกอายุระหว่าง 7 วันถึง 2 เดือน และทารกอายุระหว่าง 2 เดือนถึง 1 ปี ผลการตรวจที่ยืนยันว่าผู้ป่วยอยู่ในภาวะหมดสติในขั้นตอนที่ 1 และผลการตรวจไม่พบการทำงานของก้านสมองในขั้นตอนที่ 2 ต้องไม่มีการเปลี่ยนแปลงเป็นเวลาอย่างน้อย 48 ชั่วโมง และ 24 ชั่วโมงตามลำดับ เพื่อดำเนินการในขั้นตอนที่ 3 คือ apnea test หรืออื่นๆ ในการยืนยันภาวะสมองตายต่อไป



- 3) การวินิจฉัยภาวะสมองตายต้องกระทำโดยองค์คณะของแพทย์ไม่น้อยกว่า 3 คน โดยในองค์คณะฯ ต้องไม่ประกอบด้วย แพทย์ผู้ทำการผ่าตัดปลูกถ่ายอวัยวะในผู้ป่วยรายนั้นหรือแพทย์ที่ดูแลผู้ป่วยที่ต้องการอวัยวะไปปลูกถ่าย หากมีข้อสงสัยให้ปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านระบบประสาท
- 4) ผู้อำนวยการโรงพยาบาลหรือผู้ที่ได้รับมอบหมาย จะต้องร่วมเป็นผู้รับรองการวินิจฉัยภาวะสมองตายและเป็นผู้ลงนามรับรองการตาย

6. บทสรุป

ภาวะสมองตายมีหลากหลายสาเหตุทั้งที่เริ่มต้นจากนอกสมองและที่มีพยาธิสภาพเริ่มต้นที่สมอง การวินิจฉัยภาวะสมองตายทำได้โดยใช้การตรวจร่างกายทางระบบประสาทเป็นหลัก การตรวจยืนยันเป็นเพียงขั้นตอนเสริมในกรณีที่การตรวจร่างกายมีข้อจำกัดหรือแปลผลได้ไม่สมบูรณ์ หลังจากวินิจฉัยว่าผู้ป่วยสมองตายแล้ว แพทย์ควรติดต่อครอบครัวและญาติของผู้ป่วยเพื่อดำเนินการเรื่องการบริจาคอวัยวะต่อไป

ເອກສາຣ່າງວົງ

1. Mollaret P, Goulon M. The depassed coma. *Rev Neurol (Paris)* 1959;101:3-15.
2. death Dob. Statement issued by the honorary secretary of the Conference of Medical Royal Colleges and their Faculties in the United Kingdom on 11 October 1976. *Br Med J* 1976;2:1187-8.
3. Rosenberg JH, Alter M, Byrne TN, et al. Practice parameters for determining brain death in adults. *Neurology* 1995;45:1012-4.
4. Wijdicks EF. The diagnosis of brain death. *N Engl J Med* 2001;344:1215-21.
5. Wijdicks EFM, Varelas PN, Gronseth GS, Greer DM. Evidence-based guideline update: Determining brain death in adults. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology 2010;74:1911-8.
6. Kirkham FJ, Ashwal S. Chapter 5 - Coma and brain death. In: Dulac O, Lassonde M, Sarnat HB, eds. *Handbook of Clinical Neurology*: Elsevier; 2013:43-61.
7. Seshadri A, Salim A. Brain Death Evaluation and Determination. *Surgical Critical Care Therapy*: Springer; 2018:61-5.
8. Spinello IM. Brain Death Determination. *J Intensive Care Med* 2015;30:326-37.
9. Ganapathy K. Brain death revisited. *Neurology India* 2018;66:308.
10. Lang CJ, Heckmann JG. Apnea testing for the diagnosis of brain death. *Acta Neurol Scand* 2005;112:358-69.
11. Wijdicks EF, Rabinstein AA, Manno EM, Atkinson JD. Pronouncing brain death: Contemporary practice and safety of the apnea test. *Neurology* 2008;71:1240-4.
12. Thery G, Rosman J, Julien G, Chaix F, Mateu P. Brain death: bilateral pneumothorax and pneumoperitoneum after an apnea test. *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine* 2018.
13. Saposnik G, Rizzo G, Deluca JL. Pneumothorax and pneumoperitoneum during the apnea test: how safe is this procedure? *Arquivos de neuro-psiquiatria* 2000;58:905-8.
14. Bar-Joseph G, Bar-Lavie Y, Zonis Z. Tension pneumothorax during apnea testing for the determination of brain death. *Anesthesiology* 1998;89:1250-1.
15. Lang CJ. Apnea testing by artificial CO₂ augmentation. *Neurology* 1995;45:966-9.
16. Ahlawat A, Carandang R, Heard SO, Muehlschlegel S. The Modified Apnea Test During Brain Death Determination: An Alternative in Patients With Hypoxia. *J Intensive Care Med* 2016;31:66-9.
17. Drake M, Bernard A, Hessel E. Brain Death. *The Surgical clinics of North America* 2017;97:1255-73.

18. Szurhaj W, Lamblin MD, Kaminska A, Sediri H. EEG guidelines in the diagnosis of brain death. *Neurophysiologie clinique = Clinical neurophysiology* 2015;45:97-104.
19. Sharma AK, Bathala L, Batra A, Mehndiratta MM, Sharma VK. Transcranial Doppler: Techniques and advanced applications: Part 2. *Annals of Indian Academy of Neurology* 2016;19:102-7.
20. MacDonald D, Stewart-Perrin B, Shankar JJS. The Role of Neuroimaging in the Determination of Brain Death. *Journal of neuroimaging : official journal of the American Society of Neuroimaging* 2018.
21. Cardwell MS. Locked-in syndrome. *Tex Med* 2013;109:e1.
22. Brown DJA, Brugger H, Boyd J, Paal P. Accidental Hypothermia. *New England Journal of Medicine* 2012;367:1930-8.
23. Grattan-Smith PJ, Butt W. Suppression of brainstem reflexes in barbiturate coma. *Archives of disease in childhood* 1993;69:151-2.
24. Peter JV, Prabhakar AT, Pichamuthu K. In-laws, insecticide—and a mimic of brain death. *The Lancet* 2008;371:622.
25. Vargas F, Hilbert G, Gruson D, Valentino R, Gbikpi-Benissan G, Cardinaud J. Fulminant Guillain-Barré syndrome mimicking cerebral death: case report and literature review. *Intensive care medicine* 2000;26:623-7.
26. หลักเกณฑ์และวิธีการวินิจฉัยสมองตาย 2554. (สืบค้นเมื่อ 28 มกราคม 2563, จาก https://www.tmc.or.th/download/7_54.pdf.)

การพยากรณ์โรคในผู้ป่วยหลังภาวะหัวใจหยุดเต้น (Prognostication in post cardiac arrest patients)

1. บทนำ

ภาวะหัวใจหยุดเต้นเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้สมองขาดเลือดและขาดออกซิเจน (Hypoxic ischemic brain injury) เนื่องจากสมองเป็นอวัยวะที่รับเลือดจากหัวใจสูงถึงร้อยละ 25 ของเลือดทั้งหมดที่ออกจากหัวใจ ผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจหยุดเต้นไม่ว่าจะเกิดจากสาเหตุใดก็ตาม มักมีภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาทตามมาทั้งในระยะสั้นและระยะยาว ดังนั้นการตรวจติดตามอาการทางระบบประสาทจึงมีความสำคัญและมีความจำเป็นในผู้ป่วยภาวะหัวใจหยุดเต้น เพื่อการดูแลรักษาที่เหมาะสมและการพยากรณ์โรคที่ถูกต้อง

การตรวจติดตามทางระบบประสาทภายหลังภาวะหัวใจหยุดเต้น ประกอบด้วย

1. การตรวจร่างกายทางระบบประสาท (neurological examination)
2. การตรวจทางประสาทสรีรวิทยา (neurophysiologic studies)
3. การตรวจทางรังสีวิทยาทางระบบประสาท (neuroimaging studies)
4. การตรวจทางชีวเคมี (biochemical markers)

2. การตรวจร่างกายทางระบบประสาท (Neurological examination)

จากการศึกษาพบว่าการตรวจร่างกายทางระบบประสาทของผู้ป่วยหลังภาวะหัวใจหยุดเต้น หากตรวจไม่พบ brainstem reflexes (pupillary light reflexes และ corneal reflexes) ในวันที่ 1 ถึงวันที่ 3 หลังการช่วยฟื้นคืนชีพ บ่งบอกถึงการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี การตรวจ Glasgow Coma Scale (GCS) ส่วนของ motor ได้น้อยกว่าหรือเท่ากับ 2 ในวันที่ 3 หลังการช่วยฟื้นคืนชีพ บ่งบอกถึงการพยากรณ์โรคที่ไม่ดีเช่นเดียวกัน (0% false positive rate / FPR, 95% confidential interval / CI: 0% to 3%)⁽¹⁾ นอกจากนี้ในผู้ป่วยที่มี myoclonic status epilepticus ภายใน



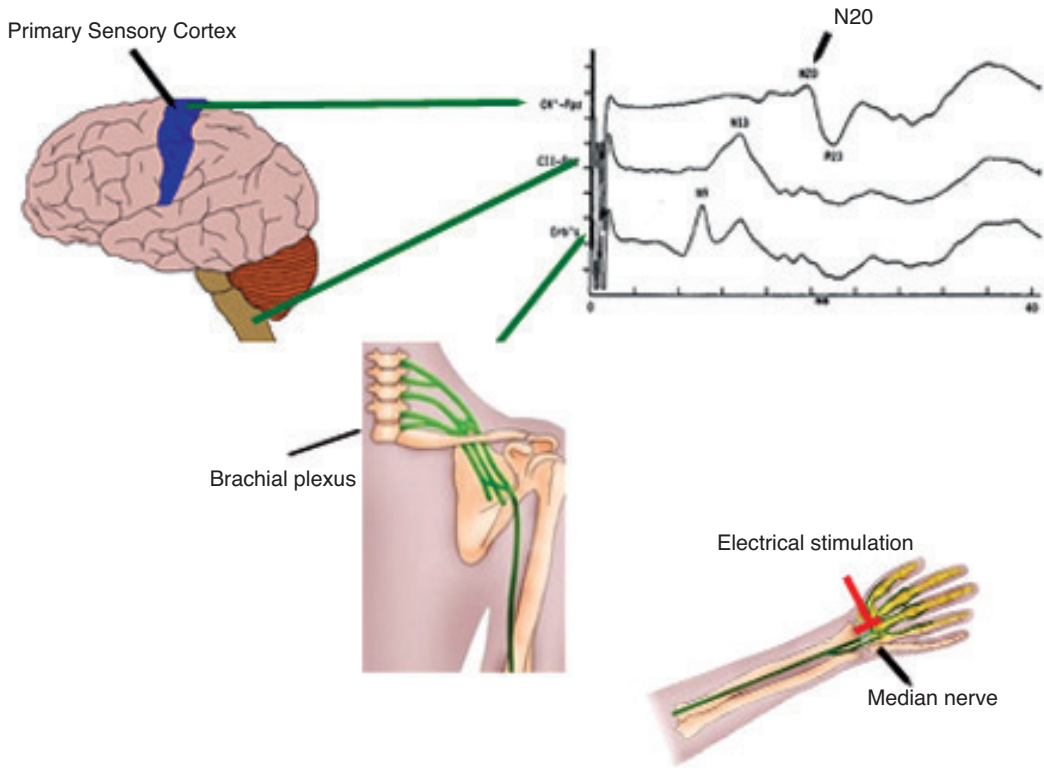
24 ชั่วโมงหลังเกิดภาวะหัวใจหยุดเต้นบ่งบอกถึงพยากรณ์โรคที่ไม่ดี (0% FPR, 95% CI: 0% to 8.8%)⁽²⁾ อย่างไรก็ตามมีปัจจัยหลายอย่าง เช่น ภาวะความดันโลหิตต่ำ ความผิดปกติทางเมตาบอลิก ภาวะไตวาย การใช้ยา sedative และ paralytic agent อาจมีผลต่อการแปลผลตรวจร่างกายทางระบบประสาท

ปัจจุบันการรักษาด้วย Targeted Temperature Management (TTM) ถือเป็นมาตรฐานในการดูแลรักษาผู้ป่วยภาวะหัวใจหยุดเต้น⁽³⁾ มีหลักฐานพบว่าช่วยลดอัตราการเสียชีวิต⁽⁴⁾ และช่วยให้ผลลัพธ์ทางคลินิกและทางระบบประสาทดีขึ้น⁽⁵⁾ ซึ่งการรักษาด้วย TTM ทำให้เกิดการตัดสินใจเดิมที่ใช้บ่งบอกถึงพยากรณ์โรคที่ไม่ดีไม่แม่นยำเหมือนเดิม⁽⁶⁾ และอาจจะยังไม่มีเกณฑ์การตัดสินใจทางคลินิกใดๆ ที่สามารถใช้พยากรณ์ผลลัพธ์ได้อย่างแม่นยำนักในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย TTM⁽⁷⁾ อย่างไรก็ตามจากข้อมูลที่มี ณ ปัจจุบัน หากตรวจไม่พบ pupillary light reflexes และ corneal reflexes ในวันที่ 3 หลังจาก rewarming จนอุณหภูมิปกติแล้ว หรือผู้ป่วยมีภาวะ myoclonic status epilepticus ในวันแรก ยังแสดงถึงการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี (FPR 0%) การตรวจร่างกายพบ poor motor response (no movement หรือ decerebrate response ใน Glasgow Coma Scale) ณ วันที่ 3 หลังภาวะหัวใจหยุดเต้น บ่งบอกถึงผลลัพธ์ทางคลินิกที่ไม่ดี (FPR 0%) แต่ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย TTM พบว่ามีผู้ป่วยหลายรายที่กลับมีผลลัพธ์ทางคลินิกที่ดี โดยมี FPR สูงถึง 14%⁽⁸⁾ โดยผู้ป่วยที่มีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดีมักจะเสียชีวิตภายในสองสัปดาห์หลังเกิดภาวะหัวใจหยุดเต้น⁽⁹⁾ เนื่องจากหลักฐานทางคลินิกของการพยากรณ์โรคในผู้ป่วยหลังภาวะหัวใจหยุดเต้นที่ได้รับการรักษาด้วย TTM ยังไม่ชัดเจน จึงแนะนำให้เลื่อนการใช้เกณฑ์ประเมินการพยากรณ์โรคออกไปอย่างน้อย 5-7 วันหลังเกิดภาวะหัวใจหยุดเต้น⁽⁷⁾

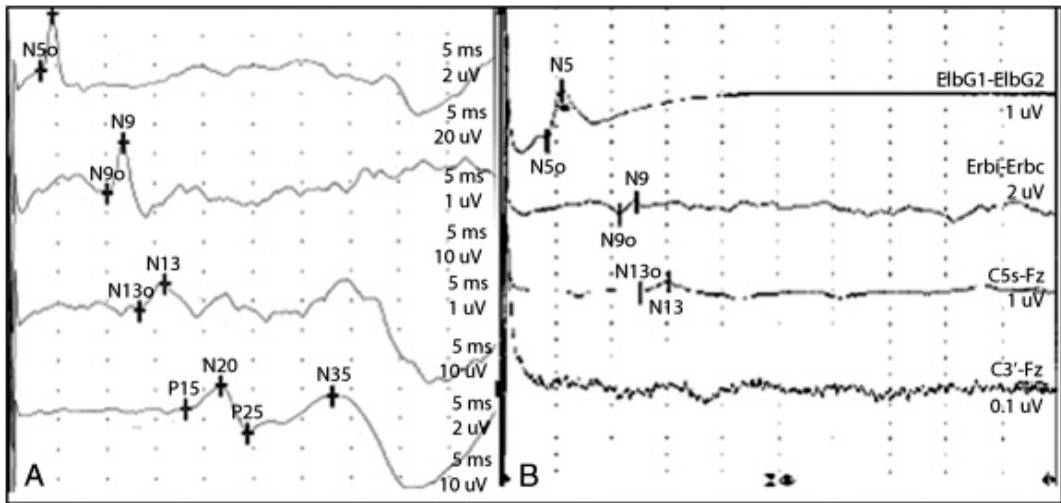
3. การตรวจทางประสาทสรีรวิทยา (Neurophysiologic studies)

ในปัจจุบันการตรวจทาง neurophysiologic studies ที่นำมาใช้ติดตามอาการของผู้ป่วยหลังภาวะหัวใจหยุดเต้น ได้แก่ somatosensory evoked potentials (SSEPs) และ electroencephalography (EEG) เมื่อเปรียบเทียบการส่งตรวจทั้งสองพบว่าความผิดปกติทางเมตาบอลิกและการใช้ยา sedative หรือ paralytic agent มีผลกระทบต่อ การตรวจและแปลผล SSEPs น้อยกว่า จึงทำให้การตรวจ SSEPs มีความน่าเชื่อถือมากกว่า EEG ซึ่งหากตรวจไม่พบการตอบสนองของผิวหนังทั้งสองข้างที่ตำแหน่ง N20 จากการกระตุ้น median nerve ภายในวันที่ 1 ถึง 3 บ่งบอกถึงการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี (0.7% FPR, 95% CI: 0.1 to 3.7)⁽¹⁾

มีการศึกษาพบว่าตรวจพบ latency ที่ยาวผิดปกติของ SSEPs (N20) บ่งบอกถึงพยากรณ์โรคที่ไม่ดี แสดงถึง corticocortical connections ที่ลดลง ซึ่งทำหน้าที่ด้านสติปัญญา (intellectual functions) อย่างไรก็ตามการตรวจพบการตอบสนองของ SSEPs ก็ไม่ได้บ่งบอกถึงการพยากรณ์โรคที่ได้อย่างชัดเจน⁽¹⁰⁾ นอกจากนี้พบว่าการรักษาด้วย TTM มีผลทำให้ conduction velocities เพิ่มขึ้นและมีผลต่อ amplitudes ของ SSEPs response⁽¹¹⁾ อย่างไรก็ตาม มีรายงานพบผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย TTM และตรวจ SSEPs ไม่พบ N20 response ใน 24 ชั่วโมง แต่หลังจากนั้นผู้ป่วยสามารถกลับมาใช้ชีวิตเป็นปกติ ดังนั้นจึงไม่ควรอาศัยการตรวจ SSEPs เพียงอย่างเดียวในการพิจารณาหยุดการรักษาผู้ป่วย⁽¹²⁾



รูปที่ 7.1 Somatosensory evoked potentials (SSEPs) ด้วยการกระตุ้นผ่าน median nerve (ดัดแปลงจาก Grundmann S, Busch HJ, N Engl J med 2009;361:1999)⁽¹³⁾



รูปที่ 7.2 แสดง median nerve somatosensory evoked potentials (SSEPs). (A) แสดง SSEP tracing ของ N5, N9, N13, และ N20 waveforms ในภาวะปกติ บันทึกจาก the ipsilateral elbow, brachial plexus, cervical cord, และ contralateral primary sensory cortex, ตามลำดับ. (B) แสดง N20 หายไป ในผู้ป่วยที่ได้รับบาดเจ็บจาก การขาดเลือดและออกซิเจนอย่างรุนแรง หลังภาวะหัวใจหยุดเต้น. (ดัดแปลงจาก Chiota NA, Freeman WD, Barrett KM. Continuum 2011;17:1094-118)⁽¹⁴⁾

สำหรับการตรวจ EEG ในผู้ป่วยหลังภาวะหัวใจหยุดเต้น หากตรวจพบลักษณะ Generalized suppression ที่น้อยกว่าหรือเท่ากับ 20 ไมโครโวลต์, ลักษณะ burst-suppression ร่วมกับ generalized epileptiform activity, หรือ generalized periodic complexes ที่อยู่บน flat background จะช่วยบ่งบอกถึงพยากรณ์โรคที่ไม่ดีแม้ยังไม่มีหลักฐานจากการศึกษาที่ชัดเจนนัก (3% FPR, 95% CI: 0.9 to 11)⁽¹⁾ นอกจากนี้พบว่า การติดตามเป็นระยะ (serial EEG) หรือต่อเนื่อง (continuous EEG) จะทำให้ได้ความถูกต้องและแม่นยำเพิ่มขึ้นกว่าการตรวจครั้งเดียว (single EEG)⁽¹⁵⁾ โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย TTM ซึ่งมักได้รับยาในกลุ่ม sedative หรือ กลุ่ม paralytic ทำให้บดบังอาการชักของผู้ป่วย หรืออาจเกิดภาวะ nonconvulsive status epilepticus การตรวจแบบ serial หรือ continuous EEG ช่วยวินิจฉัยภาวะชักและให้การรักษาที่เหมาะสมได้ ล่าสุดมีการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่า continuous EEGs monitoring ระหว่างการรักษาด้วย TTM หลังภาวะหัวใจหยุดเต้น ช่วยบ่งบอกการพยากรณ์โรคได้ โดยลักษณะของ EEG ที่บ่งชี้ถึงการพยากรณ์โรคที่ไม่ดีคือ ลักษณะ nonreactive background และ epileptiform discharge⁽¹⁶⁾



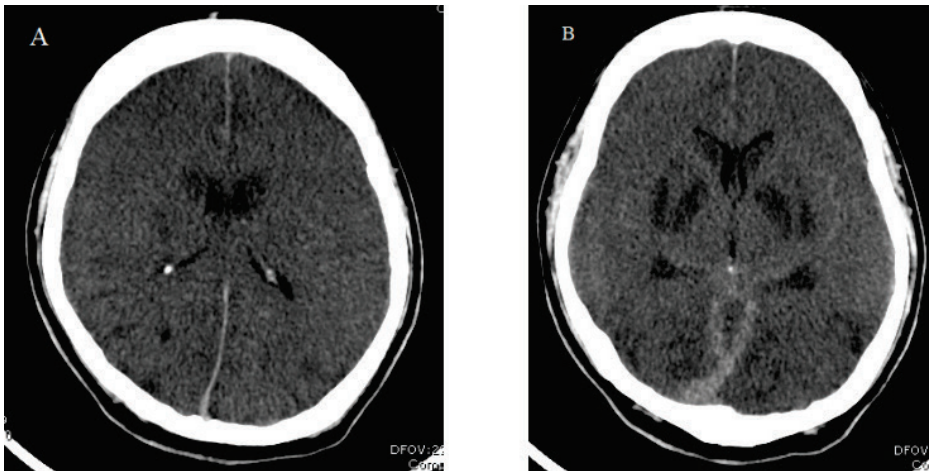
รูปที่ 7.3 Burst suppression pattern ที่บันทึกจาก continuous EEG โดยพบการกระจายตัวของ spikes/polyspikes ทุกทั้งสองซีกของสมอง สลับกับการแบนราบเหมือนถูกกด (suppression) โดยมีช่วงเวลาระหว่าง 0.5 ถึง 1 วินาที (ดัดแปลงจาก Howard RS, Holmes PA, Koutroumanidis MA. Practical neurology 2011;114-18)⁽¹⁷⁾

4. การตรวจหาวิธีวิทยาาระบบประสาท (Neuroimaging studies)

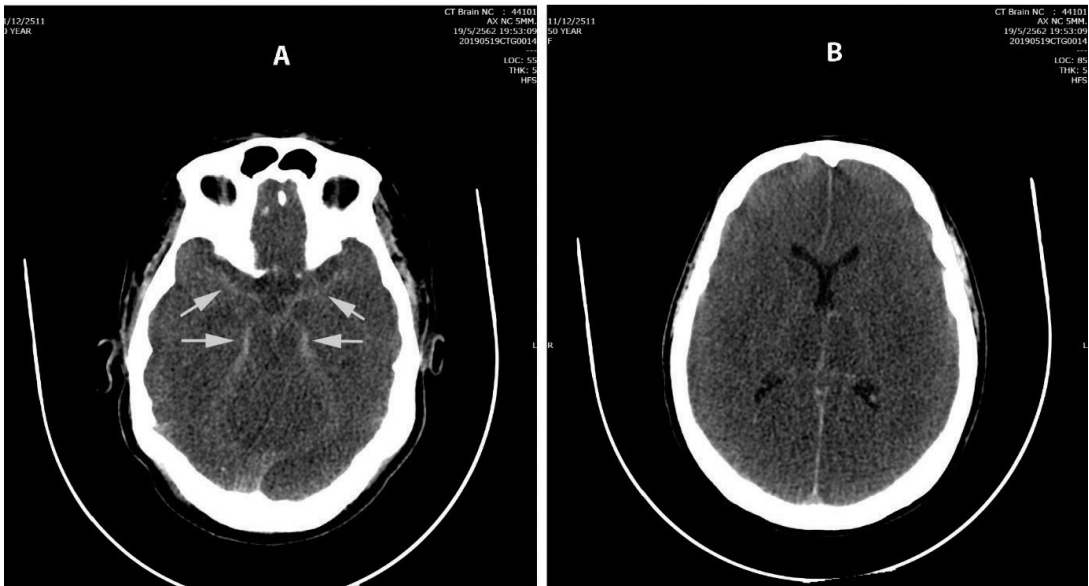
การเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (computer tomography, CT) สมอง มีความสำคัญเพื่อช่วยหาสาเหตุของการเกิดภาวะหัวใจหยุดเต้น เช่น ภาวะเลือดออกในสมอง นอกจากนี้ยังช่วยบอกตำแหน่งและความรุนแรงของสมองจากการขาดเลือดและขาดออกซิเจนหลังภาวะหัวใจหยุดเต้น โดยพบว่าการทำ CT จะแสดงให้เห็นความผิดปกติได้หลายลักษณะ ได้แก่ diffuse cerebral edema with effacement of the basal cisterns and sulci, loss of cortical gray-white differentiation, bilateral hypodensities involving the deep gray nuclei or the arterial border zones⁽¹⁸⁾ ซึ่งมักตรวจไม่พบความผิดปกติดังกล่าวทันทีหลังเกิดภาวะหัวใจหยุดเต้น จะเริ่มเห็นความผิดปกติประมาณวันที่ 3 (ดังแสดงในรูปที่ 7.4) มีการศึกษาพบว่าถ้าอัตราส่วนระหว่าง gray matter ต่อ white matter signal intensity วัดโดยหน่วย Hounsfield มีค่าต่ำ จะบ่งบอกถึงโอกาสที่ผู้ป่วยจะเสียชีวิต⁽¹⁹⁾ และเมื่อใช้ร่วมกับตัวชี้วัดอื่นๆ ทางคลินิกพบว่ามี 100% positive predictive value ใน

การเกิดภาวะทุพพลภาพและเสียชีวิต⁽²⁰⁾ ลักษณะที่สำคัญอย่างหนึ่งที่มีมักจะตรวจพบด้วย CT ในผู้ป่วยหลังภาวะหัวใจหยุดเต้นที่มี cerebral edema รุนแรง คือ pseudo-subarachnoid hemorrhage ซึ่งอาจจะทำให้แปรผลผิดเป็น subarachnoid hemorrhage ได้ ดังแสดงในรูปที่ 7.5⁽²¹⁻²³⁾

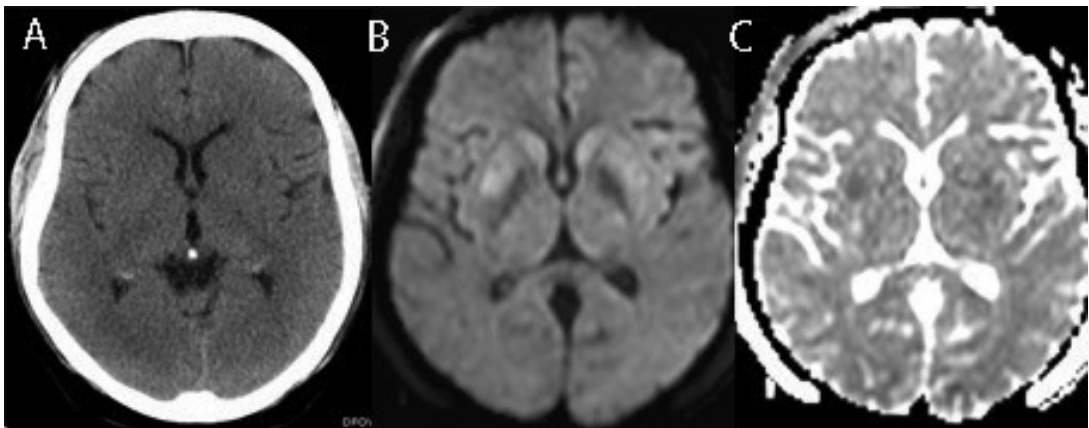
ส่วนการตรวจวินิจฉัยด้วย MRI brain หลังเกิดภาวะหัวใจหยุดเต้น มีการทำน้อยกว่า CT brain เนื่องจากข้อจำกัดหลายอย่าง เช่น ระยะเวลาในการตรวจ MRI ใช้เวลานาน, ไม่สะดวกในผู้ป่วยมีอาการหนักต้องใส่เครื่องช่วยหายใจ และเป็นข้อห้ามในผู้ป่วยใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจ เป็นต้น อย่างไรก็ตามมีการศึกษาพบว่าการตรวจวินิจฉัยด้วย MRI โดยเฉพาะ diffusion weighted imaging (DWI) และ fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) images ซึ่งจะตรวจพบ hyperintensity ที่มีจะเริ่มต้นที่ basal ganglia, caudate, striatum และ thalamus ตามด้วย cortex, subcortical white matter, cerebellum และ hippocampus โดย MRI จะมีความไวในการตรวจพบสิ่งผิดปกติมากกว่า CT (ดังแสดงในรูปที่ 7.6)^(7, 24, 25) การตรวจพบลักษณะดังกล่าวจะบ่งชี้ถึงการพยากรณ์โรคไม่ดีในผู้ป่วยหลังภาวะหัวใจหยุดเต้น⁽²⁴⁾ แต่ก็มีรายงานผู้ป่วย 4 รายจาก 20 รายที่ตรวจพบลักษณะดังกล่าวหลังการรักษาด้วย TTM กลับมีผลลัพธ์ทางคลินิกดี⁽²⁶⁾ นอกจากนี้มีการตรวจ MR spectroscopy และ PET scan เพื่อช่วยพยากรณ์โรค แต่ยังเป็นเพียงการศึกษาจำนวนไม่มาก ยังไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจนถึงเกณฑ์การใช้ในทางคลินิก^(27, 28)



รูปที่ 7.4 Axial CT images demonstrating diffuse cerebral edema with sulcal effacement and loss of gray-white matter differentiation (A) and bilateral hypodensities of the deep gray nuclei (B).



รูปที่ 7.5 แสดง noncontrast CT brain ในผู้ป่วยหญิง อายุ 50 ปี หลังหัวใจหยุดเต้น ที่มีภาวะ hypoxic-ischemic encephalopathy และ cerebral edema รุนแรง พบลักษณะ pseudo-subarachnoid hemorrhage (ลูกศร) ในภาพ A และ diffuse cerebral edema with sulcal effacement and loss of lenticular nuclei differentiation ในภาพ B



รูปที่ 7.6 CT brain ในผู้ป่วยหลังภาวะหัวใจหยุดเต้น 5 วัน ยังไม่พบสิ่งผิดปกติที่ชัดเจน (A) แต่ MRI เริ่มพบ DWI hyperintensity ที่บริเวณ putamen ทั้งสองฝั่ง (B) ยืนยันด้วยการพบ ADC hypointensity ที่ตำแหน่งเดียวกัน



5. การตรวจทางชีวเคมี (Biochemical markers)

จากการศึกษาพบว่ามีการตรวจพบหลายชนิดหลังจากสมองเข้าสู่กระแสเลือดและน้ำเลี้ยงสมองและไขสันหลัง (cerebrospinal fluid, CSF) ภายหลังจากภาวะหัวใจหยุดเต้น เช่น neuron-specific enolase (NSE), S100, creatine kinase brain isoenzyme (CKBB) และ neurofilament protein โดย NSE เป็น isoenzyme ของ glycolytic pathway พบได้ทั้งใน central และ peripheral neurons ซึ่งระดับ NSE ในเลือดมีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของการบาดเจ็บของสมอง⁽²⁹⁾ ในกรณีผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจหยุดเต้น ค่า NSE ในเลือด สามารถนำมาใช้ในการพยากรณ์โรคได้ โดยหากค่า NSE ในเลือด มากกว่า 33 ไมโครกรัมต่อลิตร เมื่อเจาะตรวจเลือดที่เวลา 24 และ 72 ชั่วโมงหลังหัวใจหยุดเต้น จะบ่งบอกถึงพยากรณ์โรคที่ไม่ดี (0% FPR, 95% CI: 0% to 3%)⁽²⁾ อย่างไรก็ตามจากการศึกษาในปัจจุบันพบว่าในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย TTM ต้องใช้ระดับ NSE ในเลือด ที่สูงขึ้นโดยอาจสูงมากกว่า 80 ไมโครกรัมต่อลิตร เพื่อให้ค่า FPR เท่ากับศูนย์⁽³⁰⁾ ระดับของ lactate ในเลือดที่ 1 ชั่วโมงหลัง return of spontaneous circulation (ROSC) สามารถนำมาใช้พยากรณ์โรคได้ โดยผู้ป่วยที่มีระดับ lactate ที่สูงกว่า 10.24 mmol/L จะมีโอกาสเสียชีวิตระหว่างการรักษาในโรงพยาบาลสูง⁽³¹⁾ สำหรับระดับ S100 ในเลือด ซึ่งเป็น calcium-binding astroglial protein มีการศึกษาพบว่าใช้ในการพยากรณ์โรคหลังภาวะหัวใจหยุดเต้นได้ไม่ดี (median FPR = 2%: range 0% to 54%)⁽³²⁻³⁵⁾ เช่นเดียวกับ creatine kinase brain isoenzyme (CKBB), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), procalcitonin และ neurofilament protein ซึ่งต้องมีการศึกษาถึงประโยชน์ในการนำมาใช้ติดตามเพื่อพยากรณ์โรคต่อไป⁽³⁶⁻³⁹⁾

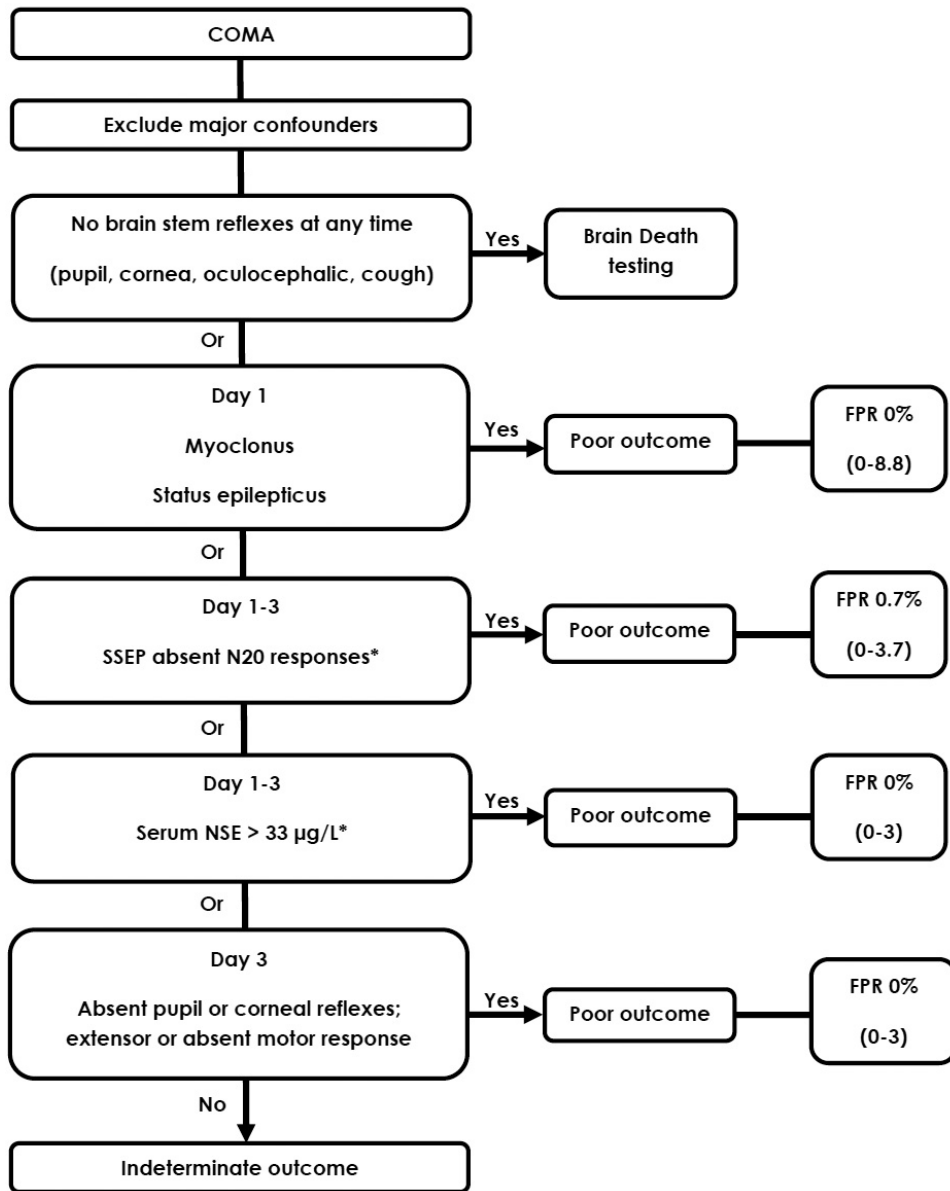
นอกจากที่กล่าวมาแล้ว มีการตรวจติดตามทางระบบประสาทภายหลังจากภาวะหัวใจหยุดเต้นอย่างอื่นอีก ได้แก่ การติดตามความดันในสมอง (intracranial pressure, ICP) หลังภาวะหัวใจหยุดเต้น สมองจะเกิด cytotoxic edema ทำให้ ICP สูงขึ้น ผลที่ตามมาคือแรงดันกำซาบเลือดของสมอง (cerebral perfusion pressure, CPP) ลดลง สมองเกิดการตายเพิ่มขึ้น พบว่าเมื่อ ICP มากกว่า 20 มิลลิเมตรปรอท สัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่สูงขึ้น⁽⁴⁰⁾ แต่ปัจจุบันยังไม่มีการทำในผู้ป่วยหลังหัวใจหยุดเต้นทุกรายเนื่องจากยังไม่มีข้อมูลเพียงพอในการบ่งบอกพยากรณ์โรค

การเปลี่ยนแปลงของระบบประสาทอัตโนมัติ (autonomic nervous system) ที่ประเมินด้วย Heart rate variability (HRV) ระหว่างการรักษาด้วย TTM อาจนำมาใช้ในการพยากรณ์ผลลัพธ์ทางคลินิกในผู้ป่วย post-cardiac arrest ได้ โดยผู้ป่วยที่มีการเปลี่ยนแปลงของ HRV ที่ชัดเจนและมีนัยสำคัญทางสถิติจะมีผลลัพธ์ทางคลินิกที่ดีกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของ HRV หรือมีการเปลี่ยนแปลงของ HRV ที่ไม่ชัดเจนและไม่มีความนัยสำคัญทางสถิติ^(41, 42) เช่นเดียวกับการเปลี่ยนแปลงของอัตราการเต้นของหัวใจ (Heart rate, HR) ที่อัตราการเต้นจะลดลงอย่างชัดเจนในผู้ป่วยที่มีผลลัพธ์ทางคลินิกที่ดีระหว่างการรักษาด้วย TTM^(43, 44) อย่างไรก็ตามการจะนำทั้ง HRV หรือ HR มาใช้

ในการพยากรณ์ผลลัพธ์ทางคลินิกอย่างเป็นทางการเป็นมาตรฐานยังต้องการข้อมูลเพิ่มเติมที่หนักแน่นกว่าที่มีในปัจจุบัน

6. บทสรุป

แนวทางให้การพยากรณ์ผลลัพธ์ทางคลินิกในผู้ป่วยหลังภาวะหัวใจหยุดเต้นที่ไม่ได้รับการรักษาด้วย TTM แสดงในรูปที่ 7.7 การตรวจติดตามผู้ป่วยหลังภาวะหัวใจหยุดเต้นมีหลายวิธีซึ่งควรใช้ประกอบกัน เพื่อช่วยในการรักษาที่เหมาะสมและช่วยพยากรณ์โรคได้อย่างถูกต้อง โดยเฉพาะอย่างยิ่งในปัจจุบันมีการรักษาด้วย TTM ให้แก่ผู้ป่วย ทำให้การพยากรณ์โรคเปลี่ยนแปลงไปในทางที่ดีขึ้น จึงควรเลื่อนกำหนดเวลาที่ใช้กำหนดการพยากรณ์โรคออกไป และใช้เกณฑ์การพยากรณ์โรคอย่างระมัดระวังมากยิ่งขึ้น



รูปที่ 7.7 Decision algorithm for use in prognostication of comatose survivors after CPR ในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษาด้วย TTM (ดัดแปลงจาก Wijdicks EFM et al. Neurology 2006;67; 203-10)⁽¹⁾

เอกสารอ้างอิง

1. Wijdicks EFM, Hijdra A, Young GB, Bassetti CL, Wiebe S. Practice Parameter: Prediction of outcome in comatose survivors after cardiopulmonary resuscitation (an evidence-based review). *Neurology* 2006;67:203-10.
2. Zandbergen EGJ, Hijdra A, Koelman JHTM, et al. Prediction of poor outcome within the first 3 days of postanoxic coma. *Neurology* 2006;66:62-8.
3. Peberdy MA, Callaway CW, Neumar RW, et al. Part 9: post-cardiac arrest care: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2010;122:S768-86.
4. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med* 2002;346:557-63.
5. Hypothermia after Cardiac Arrest Study G. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2002;346:549-56.
6. Rossetti AO, Oddo M, Logroscino G, Kaplan PW. Prognostication after cardiac arrest and hypothermia: a prospective study. *Annals of neurology* 2010;67:301-7.
7. De Georgia M, Raad B. Prognosis of coma after cardiac arrest in the era of hypothermia. *Continuum* 2012;18:515-31.
8. Al Thenayan E, Savard M, Sharpe M, Norton L, Young B. Predictors of poor neurologic outcome after induced mild hypothermia following cardiac arrest. *Neurology* 2008;71:1535-7.
9. Dragancea I, Rundgren M, Englund E, Friberg H, Cronberg T. The influence of induced hypothermia and delayed prognostication on the mode of death after cardiac arrest. *Resuscitation*.
10. Zandbergen EG, Koelman JH, de Haan RJ, Hijdra A. SSEPs and prognosis in postanoxic coma: only short or also long latency responses? *Neurology* 2006;67:583-6.
11. Tiainen M, Kovala TT, Takkunen OS, Roine RO. Somatosensory and brainstem auditory evoked potentials in cardiac arrest patients treated with hypothermia. *Critical care medicine* 2005;33:1736-40 10.097/01.CCM.0000171536.63641.D9.
12. Leithner C, Ploner CJ, Hasper D, Storm C. Does hypothermia influence the predictive value of bilateral absent N20 after cardiac arrest? *Neurology* 2010;74:965-9.
13. Grundmann S, Busch HJ. Neurologic prognosis after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2009;361:1999; author reply-2000.
14. Chiota NA, Freeman WD, Barrett KM. Hypoxic-ischemic brain injury and prognosis after cardiac arrest. *Continuum* 2011;17:1094-118.

15. Young GB. The EEG in Coma. *Journal of Clinical Neurophysiology* 2000;17:473-85.
16. Crepeau AZ, Rabinstein AA, Fugate JE, et al. Continuous EEG in therapeutic hypothermia after cardiac arrest: Prognostic and clinical value. *Neurology* 2013;80:339-44.
17. Howard RS, Holmes PA, Koutroumanidis MA. Hypoxic-ischaemic brain injury. *Practical neurology* 2011;11:4-18.
18. Kjos BO, Brant-Zawadzki M, Young RG. Early CT findings of global central nervous system hypoperfusion. *AJR American journal of roentgenology* 1983;141:1227-32.
19. Torbey MT, Selim M, Knorr J, Bigelow C, Recht L. Quantitative analysis of the loss of distinction between gray and white matter in comatose patients after cardiac arrest. *Stroke* 2000;31:2163-7.
20. Torbey MT, Geocadin R, Bhardwaj A. Brain arrest neurological outcome scale (BrANOS): predicting mortality and severe disability following cardiac arrest. *Resuscitation* 2004;63:55-63.
21. You JS, Park S, Park YS, Chung SP. Pseudo-subarachnoid hemorrhage. *The American journal of emergency medicine* 2008;26:521 e1-2.
22. Phan TG, Wijdicks EF, Worrell GA, Fulgham JR. False subarachnoid hemorrhage in anoxic encephalopathy with brain swelling. *J Neuroimaging* 2000;10:236-8.
23. Given CA, Burdette JH, Elster AD, Williams DW. Pseudo-Subarachnoid Hemorrhage: A Potential Imaging Pitfall Associated with Diffuse Cerebral Edema. *American Journal of Neuroradiology* 2003;24:254-6.
24. Wijdicks EFM, Campeau NG, Miller GM. MR Imaging in Comatose Survivors of Cardiac Resuscitation. *American Journal of Neuroradiology* 2001;22:1561-5.
25. Howard RS, Holmes PA, Koutroumanidis MA. Hypoxic-ischaemic brain injury. *Practical neurology* 2011;11:4-18.
26. Jarnum H, Knutsson L, Rundgren M, et al. Diffusion and perfusion MRI of the brain in comatose patients treated with mild hypothermia after cardiac arrest: a prospective observational study. *Resuscitation* 2009;80:425-30.
27. Martin GB, Paradis NA, Helpert JA, Nowak RM, Welch KM. Nuclear magnetic resonance spectroscopy study of human brain after cardiac resuscitation. *Stroke* 1991;22:462-8.
28. Schaafsma A, de Jong BM, Bams JL, Haaxma-Reiche H, Pruijm J, Zijlstra JG. Cerebral perfusion and metabolism in resuscitated patients with severe post-hypoxic encephalopathy. *J Neurol Sci* 2003;210:23-30.
29. Almaraz AC, Bobrow BJ, Wingerchuk DM, Wellik KE, Demaerschalk BM. Serum Neuron Specific Enolase to Predict Neurological Outcome After Cardiopulmonary Resuscitation: A Critically Appraised Topic. *The Neurologist* 2009;15:44-8 10.1097/NRL.0b013e318191f810.

30. Reisinger J, Hollinger K, Lang W, et al. Prediction of neurological outcome after cardiopulmonary resuscitation by serial determination of serum neuron-specific enolase. *European heart journal* 2007;28:52-8.
31. Lee DH, Cho IS, Lee SH, et al. Correlation between initial serum levels of lactate after return of spontaneous circulation and survival and neurological outcomes in patients who undergo therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Resuscitation* 2015;88:143-9.
32. Tiainen M, Roine RO, Pettila V, Takkunen O. Serum neuron-specific enolase and S-100B protein in cardiac arrest patients treated with hypothermia. *Stroke* 2003;34:2881-6.
33. Pfeifer R, Borner A, Krack A, Sigusch HH, Surber R, Figulla HR. Outcome after cardiac arrest: predictive values and limitations of the neuroproteins neuron-specific enolase and protein S-100 and the Glasgow Coma Scale. *Resuscitation* 2005;65:49-55.
34. Shinozaki K, Oda S, Sadahiro T, et al. S-100B and neuron-specific enolase as predictors of neurological outcome in patients after cardiac arrest and return of spontaneous circulation: a systematic review. *Crit Care* 2009;13:R121.
35. Wojtczak-Soska K, Lelonek M. S-100B protein: An early prognostic marker after cardiac arrest. *Cardiology journal* 2010;17:532-6.
36. Tirschwell DL, Longstreth WT, Jr., Rauch-Matthews ME, et al. Cerebrospinal fluid creatine kinase BB isoenzyme activity and neurologic prognosis after cardiac arrest. *Neurology* 1997;48:352-7.
37. Rosen H, Karlsson JE, Rosengren L. CSF levels of neurofilament is a valuable predictor of long-term outcome after cardiac arrest. *J Neurol Sci* 2004;221:19-24.
38. Chaturvedi M, Kaczmarek L. MMP-9 Inhibition: a Therapeutic Strategy in Ischemic Stroke. *Molecular neurobiology* 2013.
39. Stammet P, Devaux Y, Azuaje F, et al. Assessment of procalcitonin to predict outcome in hypothermia-treated patients after cardiac arrest. *Critical care research and practice* 2011;2011:631062.
40. Gueugniaud PY, Garcia-Darenes F, Gaussorgues P, Bancalari G, Petit P, Robert D. Prognostic significance of early intracranial and cerebral perfusion pressures in post-cardiac arrest anoxic coma. *Intensive Care Med* 1991;17:392-8.
41. Jantanukul A, Muengtaweepongsa S, Suwanprasert K. Suppression of autonomic drive determined by nonlinear HRV analysis in therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Biomedical Engineering International Conference (BMEiCON), 2013 6th; 2013 23-25 Oct. 2013. p.1-4.*
42. Muengtaweepongsa S, Jantanukul A, Suwanprasert K. Should the heart rate including the heart rate variability be important prognosticators in cardiac arrest? *Resuscitation* 2016;98:E15-E.

43. Thomsen JH, Hassager C, Bro-Jeppesen J, et al. Sinus bradycardia during hypothermia in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest - a new early marker of favorable outcome? *Resuscitation* 2015;89:36-42.
44. Heart rate may predict survival, brain function in comatose cardiac arrest survivors. *ScienceDaily*. (Accessed November 17, 2014, at www.sciencedaily.com/releases/2014/10/141020090318.htm.)

การดูแลผู้ป่วยหมดสติ (Approach to Patients with Coma)

1. บทนำ

สติสัมปชัญญะที่สมบูรณ์ประกอบด้วยการรับรู้ถึงตัวเองและสิ่งแวดล้อม⁽¹⁾ ระดับการรู้สติที่ปกติ (ตื่นรู้ตัว) ขึ้นกับการกระตุ้นของสมองใหญ่ (cerebral hemispheres) ข้างใดข้างหนึ่งไปที่เซลล์ประสาทที่อยู่บริเวณระบบควบคุมการตื่นตัว (reticular activating system; RAS) ที่บริเวณก้านสมองส่วนบน โดยทั้งสองส่วนนี้และส่วนที่เชื่อมต่อของสองส่วนนี้ต้องยังคงอยู่ดีเพื่อเป็นการคงระดับความรู้สึกตัวเอาไว้⁽²⁾ การใช้คำนิยามเฉพาะเพื่อบรรยายระดับของความรู้สึก ได้แก่ “alert,” “drowsy,” “stuporous,” หรือ “comatose” เป็นคำนิยามที่นิยมใช้กันแพร่หลาย เนื่องจากช่วยลดความสับสนและช่วยในการสื่อสารให้เข้าใจมากขึ้น ควรหลีกเลี่ยงการใช้คำที่มีความหมายกำกวม เช่น “lethargic” หรือ “obtunded,” เพราะขาดความแม่นยำการสื่อความหมาย ทำให้เกิดการเข้าใจผิดได้บ่อย, Drowsiness คือการหลับไม่ลึก กระตุ้นให้ตื่นได้ง่าย และสามารถคงระดับการตื่นรู้ตัวอยู่ได้ในช่วงสั้นๆ, Stupor คือภาวะที่เกือบจะกระตุ้นให้รู้สติไม่ได้ ต้องการการกระตุ้นที่รุนแรงและกระตุ้นซ้ำๆ เพื่อให้เห็นการตอบสนอง, ผู้ป่วยในภาวะ coma จะมีลักษณะเหมือนหลับ ไม่มีการตอบสนองใดๆ ต่อสิ่งกระตุ้นภายนอก ไม่สามารถตอบสนองต่อสิ่งเร้าจากภายใน และไม่สามารถมีปฏิกิริยาโต้ตอบต่อสิ่งแวดล้อมต่างๆ ได้⁽³⁾

2. สาเหตุของภาวะไม่รู้สติตัว (Coma)

รอยโรคในสมองคือสาเหตุหลักของภาวะไม่รู้สติตัวและสามารถแบ่งตามพยาธิวิทยาได้เป็น 3 แบบ คือ

แบบที่ 1 คือความเสียหายเป็นบริเวณกว้างของสมองใหญ่ทั้ง 2 ข้าง จากภาวะขาดเลือด อับัติเหตุ หรือการอักเสบ/ติดเชื้อ ฯลฯ

แบบที่ 2 คือการกีดการทำงานของสมองจากภายนอก เช่น ยา สารพิษ หรือการขาดออกซิเจน หรือจากภายใน อย่างภาวะทางเมตาบอลิก เช่น ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ ของเสียในร่างกายคั่ง ภาวะตับวาย หรือภาวะแคลเซียมในเลือดสูง

แบบที่ 3 คือรอยโรคที่ก้านสมองจากสาเหตุใดๆ ก็ตามที่ทำให้เกิดความเสียหายที่บริเวณ RAS ที่มาจากทั้งรอยโรคปฐมภูมิบริเวณก้านสมองส่วนบน และรอยโรคทุติยภูมิจากสมองใหญ่⁽⁴⁻⁶⁾ สาเหตุหลักของภาวะ coma ดังแสดงตามรูปที่ 8.1

สาเหตุของภาวะไม่รู้สึกรู้ตัว (coma) สามารถแบ่งได้เป็น 2 กลุ่มตามรูปแบบการรักษา

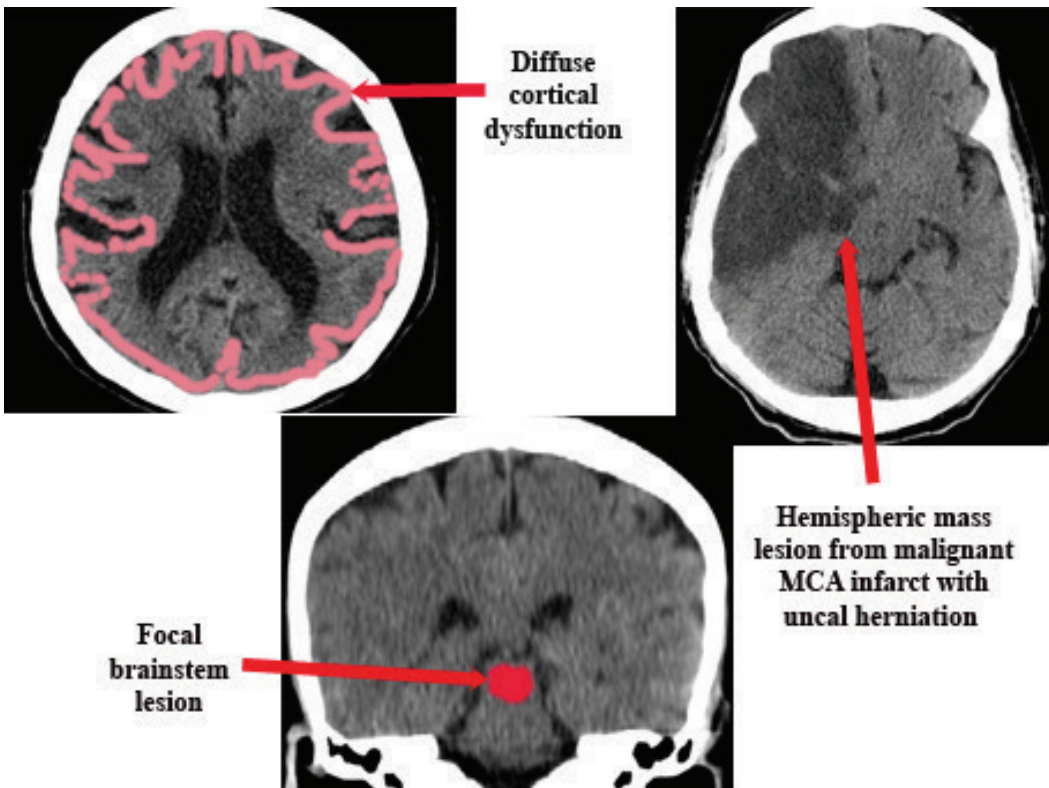
ภาวะ coma ที่มีความผิดปกติในโครงสร้างของสมอง ซึ่งอาจต้องใช้การรักษาด้วยการผ่าตัด (structural or surgical coma) ประกอบด้วย กลุ่มการบาดเจ็บของสมอง (traumatic brain injury) ประเภทต่างๆ ได้แก่ เลือดออกบนเยื่อหุ้มสมองชั้น dura (epidural hematoma) เลือดออกใต้เยื่อหุ้มสมองชั้น dura (subdural hematoma) การบาดเจ็บของใยประสาทแบบกระจาย (diffuse axonal injury) การฟกช้ำในเนื้อสมอง (cerebral contusion) และการบาดเจ็บแบบแทงทะลุศีรษะ (penetrating head injury), ภาวะเลือดออกใต้เยื่อหุ้มสมองชั้น arachnoid (subarachnoid hemorrhage; SAH), เลือดออกในช่องน้ำเลี้ยงสมอง (intraventricular hemorrhage), เลือดออกในเนื้อสมองบริเวณ posterior fossa หรือ ก้านสมองบริเวณ pons หรือบริเวณเหนือ tentorium เช่น putamen, thalamus หรือบริเวณกลีบสมองสมอง, ภาวะสมองขาดเลือดบริเวณกว้าง เช่น middle cerebral artery (MCA) infarction แบบรุนแรงที่มีภาวะสมองบวมกดเบียดมาที่ midbrain หรือภาวะสมองขาดเลือดที่มีผลกระทบต่อระบบ RAS เช่น tip of basilar syndrome ที่มี thalamus 2 ข้างและ midbrain ส่วนบนขาดเลือด, ความผิดปกติของหลอดเลือดขนาดเล็กทั่วๆ ไป (Thrombotic thrombocytopenic purpura; TTP, scrub typhus และ cerebral malaria), เนื้องอกสมอง (glioblastoma multiforme ที่มีอาการกดเบียด และมะเร็งที่แพร่กระจายในสมองหลายจุด) และความผิดปกติที่พบได้ไม่บ่อยนัก เช่น osmotic demyelination syndrome

ภาวะ coma ที่มีสาเหตุทางอายุรกรรมหรือเมตาบอลิก (medical or metabolic coma) ที่การผ่าตัดไม่ใช่หลักสำคัญในการรักษา ได้แก่ การได้รับยาเกินขนาด (โดยเฉพาะ benzodiazepines, barbiturates, opioids และ tricyclic agents), กลุ่มโรคติดเชื้อ เช่น ภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด (sepsis) เยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อแบคทีเรีย และสมองอักเสบจากเชื้อไวรัส, ความผิดปกติทางต่อมไร้ท่อ (hypoglycemic reaction, diabetic ketoacidosis, hyperosmolar coma, myxedema และ hyperthyroidism) ปฏิกริยาจากสารพิษ (carbon monoxide poisoning, alcohol poisoning, acetaminophen overdose และ ethylene glycol poisoning) ผลข้างเคียงจากยา (Reye's syndrome, neuroleptic malignant syndrome, central anticholinergic syndrome, serotonin syndrome และ

isoniazid intoxication) ภาวะขาดวิตามินและสารอาหาร (thiamine deficiency หรือ Wernicke's encephalopathy และ niacin deficiency หรือ pellagra) ภาวะการมีอุณหภูมิร่างกายต่ำที่มีพยาธิสภาพ (pathologic hypothermia) และภาวะ coma จากภาวะผิดปกติทางจิต (psychogenic coma: conversion disorder, depression และ catatonia)⁽⁷⁻¹⁰⁾

เนื่องสาเหตุของภาวะ coma มีหลากหลาย และบางครั้งก็สร้างความลำบากในการวินิจฉัย การมองหาสาเหตุที่สามารถรักษาให้กลับมาเป็นปกติหรือดีขึ้นได้ หรือ reversible causes ทั้งหลาย จึงเป็นประโยชน์อย่างยิ่งต่อผู้ป่วย ทำให้การรักษาทันที่ และไม่ทำให้ผู้ป่วยเสียโอกาส⁽¹¹⁾ การบาดเจ็บที่ศีรษะ (traumatic brain injury, TBI) เป็นสาเหตุของภาวะ coma ที่บ่อยที่สุดในเด็ก⁽¹²⁾ การติดเชื้อในระบบประสาทส่วนกลางยังคงเป็นสาเหตุที่พบบ่อยที่สุดของ ภาวะ coma ที่นอกเหนือ การบาดเจ็บที่ศีรษะในผู้ป่วยเด็ก ในช่วงสองทศวรรษล่าสุด ถึงแม้ว่าจะมีความก้าวหน้าของการรักษา โรคติดเชื้อเป็นอย่างมากแล้วก็ตาม^(13, 14)

สาเหตุของภาวะ coma แสดงในตารางที่ 8.1



รูปที่ 8.1 สาเหตุหลักของภาวะ coma

ตารางที่ 8.1 สาเหตุของภาวะ coma

Structural or Surgical coma	Metabolic or Medical coma
<p>Trauma:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Subdural injury - Epidural injury - Diffuse axonal injury - Brain contusions - Penetrating head injury 	<p>Drug overdose:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Benzodiazepines, barbiturates, opioids, tricyclic agents
<p>Intracranial hemorrhage:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Subarachnoid hemorrhage - Intraventricular hemorrhage - Intracerebral hemorrhage Posterior fossa (pontine, cerebellar) Supratentorial (basal ganglia, lobar) 	<p>Infectious:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sepsis - Bacterial meningitis - Encephalitis (e.g., herpes simplex, arboviral infection)
<p>Ischemic stroke:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Large middle cerebral artery infarction with brain herniation - Brainstem stroke involving bilateral rostral pons or midbrain - “<i>Top of the basilar</i>” syndrome with bilateral infarction of thalami and rostral midbrain 	<p>Endocrine disorders:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hypoglycemic reaction - Diabetic ketoacidosis - Hyperosmolar coma - Myxedema - Hyperthyroidism
<p>Diffuse microvascular abnormality:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Thrombotic thrombocytopenic purpura - Scrub Typhus - Cerebral malaria 	<p>Metabolic abnormalities:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hyponatremia - Hypernatremia - Uremia - Hepatic encephalopathy - Hypertensive encephalopathy - Hypomagnesemic pseudocoma
<p>Tumor:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Glioblastoma multiforme with herniation - Multiple metastatic lesions 	<p>Toxic reactions:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Carbon monoxide poisoning - Alcohol poisoning - Acetaminophen overdose - Ethylene glycol poisoning

ตารางที่ 8.1 สาเหตุของภาวะ coma (ต่อ)

Structural or Surgical coma	Metabolic or Medical coma
<p>Other disorders:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Osmotic demyelination syndrome (central pontine myelinolysis) 	<p>Medication side effects:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Reye's syndrome - Neuroleptic malignant syndrome - Central anticholinergic syndrome - Serotonin syndrome - Isoniazid intoxication
	<p>Deficiency states</p> <ul style="list-style-type: none"> - Thiamine deficiency (Wernicke's encephalopathy) - Niacin deficiency (pellagra)
	<p>Pathologic Hypothermia</p>
	<p>Psychogenic coma</p> <ul style="list-style-type: none"> - Conversion disorder - Depression - Catatonia

3. แนวทางการดูแลผู้ป่วยที่ไม่รู้สึกตัว

การประเมินเบื้องต้น

การประเมินเบื้องต้นเพื่อให้มั่นใจว่าทางเดินหายใจของผู้ป่วยนั้นโล่งดีและผู้ป่วยไม่ได้อยู่ในภาวะช็อกถือว่ามีความจำเป็นอย่างมาก ถ้าเริ่มหายใจตื้น หายใจลำบาก หรือเสียงต่อการสำลักกับอาเจียนที่ออกมา ควรใส่ท่อช่วยหายใจทางหลอดลมทันที ซึ่งต่างกับผู้ป่วยที่หายใจได้ปกติที่ใช้การหายใจทางช่องปากและลำคอกก็เพียงพอ ถ้ามีภาวะความดันโลหิตต่ำ การใส่สายสวนเส้นเลือดดำใหญ่ พร้อมทั้งให้สารน้ำ หรืออาจให้ร่วมกับยากระตุ้นความดันด้วยนั้นมีความจำเป็นที่จะต้องทำตั้งแต่เริ่มแรก ปริมาณออกซิเจนในเลือด (oxygen saturation) ควรคงไว้ให้มากกว่าร้อยละ 94 การให้การรักษาที่ครอบคลุมสาเหตุที่แก้ไขได้ในผู้ใหญ่ โดยไม่ต้องรอผลตรวจต่างๆ เช่น ให้ Thiamine 100 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำ ตามด้วย 50% Glucose 50 มิลลิลิตร ทางหลอดเลือดดำ อาจทำให้ผู้ป่วยดีขึ้นอย่างรวดเร็วในกรณีที่ผู้ป่วยมีภาวะขาด thiamine หรือ hypoglycemia โดยไม่ก่อให้เกิดผลข้างเคียงใดๆจากการรักษาถึงแม้จะไม่มีสาเหตุดังกล่าว และอาจจะให้ Naloxone 0.4 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำร่วมด้วยในกรณีที่สงสัยภาวะ opiate intoxication การให้ Flumazenil 1 ถึง 10



มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำอาจจะมีประโยชน์ในกรณีที่มีสงสัยยา Benzodiazepine เกินขนาด ถ้ามีการชักเกิดขึ้นนั้น มีความจำเป็นที่จะต้องเฝ้าระวังและคุมการชักให้ดี ความผิดปกติทางเมตาบอลิกที่ต้องแก้อย่างฉุกเฉิน เช่น น้ำตาลในเลือดต่ำ ค่าโพแทสเซียมในเลือดที่สูงหรือต่ำมากเกินไป ควรได้รับการแก้ไขโดยเร็ว ในรายของผู้ป่วยที่มีแรงดันในกะโหลกศีรษะสูง การลดแรงดันในกะโหลกศีรษะอาจจะทำให้ผู้ป่วยสามารถตื่นขึ้นมาได้ทันที^(9, 15)

4. จุดที่สำคัญในการตรวจผู้ป่วยที่ไม่รู้สึกตัว

4.1 การซักประวัติ

การซักประวัติผู้ป่วยที่ไม่รู้สึกตัวจะค่อนข้างมีจำกัด ดังนั้นแหล่งข้อมูลที่ดีในการที่จะได้ประวัติคือญาติ เพื่อน หรือผู้เห็นเหตุการณ์ รายละเอียดของประวัติที่ควรได้ คืออาการเริ่มต้นของภาวะ coma (ทันที หรือค่อยเป็นค่อยไป) อาการที่เพิ่งเกิดก่อนมีภาวะ coma (ปวดศีรษะ ชิมเศร้า มีอาการอ่อนแรงเฉพาะจุด และอาการเวียนศีรษะแบบ vertigo) การได้รับบาดเจ็บที่เพิ่งเกิดได้ไม่นาน ความเจ็บป่วยที่มีอยู่เดิม (เบาหวาน ภาวะยูเรียในเลือดสูง และโรคหัวใจ) โอกาสที่จะได้รับยาต่างๆ (ยานอนหลับ และยาทางจิตเวช)^(16, 17)

4.2 การตรวจร่างกายทั่วไป

สัญญาณชีพเป็นสิ่งสำคัญ อาการแสดงที่สำคัญบางอย่างอาจจะช่วยหาสาเหตุของอาการไม่รู้สึกตัวได้ หลักฐานของอุบัติเหตุนำไปสู่การนึกถึง traumatic brain injury ได้ อาการแสดงของโรคทางกายที่จับพลงหรือเรื้อรังอาจจะสัมพันธ์กับภาวะ coma ที่เกิดจากสาเหตุทางเมตาบอลิก หลักฐานของการใช้ยา เช่น รอยเข็ม หรือกลิ่นแอลกอฮอล์ บ่งชี้ถึงภาวะพิษจากยา การตรวจอาการแสดงคอแข็ง (nuchal rigidity) ควรหลีกเลี่ยงจนกว่าจะแยกเรื่องการบาดเจ็บที่คอออกไปได้⁽¹⁸⁾

ถ้าพบหัวใจเต้นช้า จะทำให้นึกถึงภาวะที่มีการปิดกั้นการนำไฟฟ้าของหัวใจบางชนิด การมีชีพจรเต้นช้าร่วมกับการหายใจที่ผิดปกติ และความดันโลหิตสูงบ่งถึงแรงดันในกะโหลกศีรษะที่สูง, ความดันโลหิตต่ำอาจบ่งได้ถึงภาวะช็อก ติดเชื้อในกระแสเลือด ภาวะพิษจากแอลกอฮอล์หรือบาร์บิทูเรต (barbiturate) กล้ามเนื้อหัวใจตาย เลือดออกภายในร่างกาย การฉีกขาดของหลอดเลือดโป่งพอง การได้รับบาดเจ็บของสมองเป็นบริเวณกว้าง หรือโรคแอดดิสัน (Addison's disease; ภาวะพร่องฮอร์โมนสเตียรอยด์เรื้อรัง) เป็นต้น, ความดันโลหิตที่สูงมากบ่งถึงโรคทางสมองจากความดันโลหิตสูง (hypertensive encephalopathy) กลุ่มอาการทางสมองด้านหลังขม (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome; PRES) แรงดันในกะโหลกศีรษะสูง หรือเลือดออกในกะโหลกศีรษะปริมาณมาก เป็นต้น⁽¹⁸⁾

การมีไข้เป็นหลักฐานหนึ่งที่ยังบอกถึงการติดเชื้อจนกว่าจะพิสูจน์ได้ว่าเป็นไข้จากอย่างอื่น การมีไข้ที่สูงมากร่วมกับผิวหนังมักจะสัมพันธ์กับภาวะฮีทสโตรก (heat stroke) หรือภาวะพิษจากยาที่มีฤทธิ์ต้านโคลิเนอร์จิก (anticholinergic drugs) ภาวะการมีอุณหภูมิร่างกายต่ำที่มีพยาธิสภาพ (pathologic hypothermia) บ่งถึงระบบไหลเวียนโลหิตล้มเหลว ภาวะพิษจากแอลกอฮอล์หรือบาร์บิทูเรต ภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานน้อยผิดปกติ (myxedema) การสัมผัสต่อความเย็นและการจมน้ำ เป็นต้น⁽¹⁷⁾

กลิ่นจากลมหายใจอาจช่วยในการวินิจฉัยโรค แอลกอฮอล์สามารถได้กลิ่นได้ง่ายจากลมหายใจ⁽¹⁹⁾ กลิ่นเหม็นแบบอับๆ (musty fetor) จากลมหายใจบ่งถึงภาวะ coma จากโรคตับได้⁽²⁰⁾ กลิ่นที่คล้ายปัสสาวะจากลมหายใจบ่งถึงโรคทางสมองจากภาวะยูเรียในเลือดสูง⁽²¹⁾ กลิ่นคล้ายผลไม้เน่าบ่งถึงภาวะเลือดเป็นกรดในผู้ป่วยเบาหวาน (diabetic ketoacidosis; DKA)⁽²²⁾ กลิ่นอัลมอนต์บ่งถึงภาวะพิษจากไซยาไนด์⁽²³⁾ กลิ่นกระเทียมบ่งถึงภาวะพิษจากสารหนู (arsenic) ยาฆ่าแมลง เซเลเนียม (selenium) หรือเทลลูเรียม (thallium)⁽²⁴⁾

อย่างไรก็ตามการดูลักษณะภายนอกและผิวหนังอย่างละเอียดอาจมีประโยชน์ การพบรอยช้ำบริเวณรอบๆ ศีรษะและลำคออาจบ่งถึงการได้รับบาดเจ็บของสมองจากอุบัติเหตุ, การมีน้ำไขสันหลังไหลออกจากหูหรือจมูกและมีเลือดออกบริเวณรอบเข่าตาอาจจะสัมพันธ์กับกะโหลกศีรษะแตก⁽⁹⁾, ภาวะโลหิตจางอย่างมากบ่งถึงการมีเลือดออกภายในร่างกาย, ภาวะตัวเหลืองตาเหลืองร่วมกับอาการแสดงของโรคตับบ่งถึงระยะก่อน coma ของโรคตับ, อาการตัวเขียวสัมพันธ์กับภาวะออกซิเจนในเลือดต่ำ⁽²¹⁾, ผื่นแดงเป็นจุดๆ มักจะพบในการติดเชื้อ meningococcus การติดเชื้อ staphylococcus ในกระแสเลือด ลิ้นหัวใจอักเสบติดเชื้อ และโรค Rocky mountain spotted fever⁽²⁵⁾, ผิวสีแดงแบบเชอร์รี่ (cherry-red coloration) บ่งบอกถึงภาวะพิษจากก๊าซคาร์บอน มอนอกไซด์⁽²¹⁾, รอยโรคที่เป็นตุ่มน้ำขนาดใหญ่พบได้ในภาวะพิษจากบาร์บิทูเรต⁽⁹⁾, ภาวะเส้นเลือดฝอยขยายตัวร่วมกับการมีหน้าแดงตาแดงบ่งถึงภาวะติดเชื้อแอลกอฮอล์, การมีหน้าบวมบ่งถึงภาวะไทรอยด์ต่ำผิดปกติ, เหงื่อออกมากบ่งถึงภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำหรือภาวะช็อก, ผิวแห้งพบได้ในภาวะเลือดเป็นกรดในผู้ป่วยเบาหวานและภาวะยูเรียในเลือดสูง⁽²²⁾, การเสียชีวิตของผิวหนังบ่งชี้ถึงภาวะขาดน้ำ เป็นต้น

4.3 การตรวจร่างกายทางระบบประสาท

เนื่องจากผู้ป่วยที่ไม่รู้สึกตัวนั้นไม่สามารถเข้าใจและทำตามคำสั่งได้ การตรวจร่างกายทางระบบประสาทของผู้ป่วยที่ไม่รู้สึกตัวจึงต้องตัดแปลงจากการตรวจในผู้ป่วยที่รู้สึกตัวดี จุดประสงค์แรกของการตรวจทางระบบประสาทคือการแยกว่าเกิดจากรอยโรคของเนื้อสมองหรือจากความผิดปกติทางเมตาบอลิก หรืออาจจะเกิดจากทั้งสองสาเหตุ โดยมีอยู่ 2 ลักษณะที่จะให้น้ำหนักเป็นอย่างมากว่า

เกิดจากรอยโรคของเนื้อสมอง คือการตอบสนองแบบอสมมาตรของร่างกายระหว่างซีกขวาและซ้าย และปฏิกิริยาการตอบสนอง (reflex) ที่ผิดปกติที่จำเพาะกับบริเวณก้านสมอง^(26, 27)

4.3.1 The Glasgow Coma Scale (GCS)

Glasgow Coma Scale นั้นในเบื้องต้นออกแบบมาเพื่อใช้ในการประเมินการบาดเจ็บของสมอง (traumatic brain injury) อย่างไรก็ตาม GCS ก็ได้แสดงให้เห็นว่ามีประโยชน์ในภาวะ coma หลากหลายรูปแบบ ระดับคะแนน 13-15 แสดงถึงภาวะ coma ที่รุนแรงน้อย ระดับคะแนน 9-12 แสดงถึงภาวะ coma ที่รุนแรงปานกลาง และระดับคะแนนที่น้อยกว่าหรือเท่ากับ 8 แสดงถึงภาวะ coma ที่รุนแรงมาก⁽²⁸⁻³⁰⁾ GCS ที่ใช้ในผู้ใหญ่ เด็กอายุน้อยกว่า 5 ปี และเด็กอายุมากกว่า 5 ปีได้แสดงไว้ในตารางที่ 8.2

ตารางที่ 8.2 Glasgow coma scale

องค์ประกอบ	คะแนน	ผู้ใหญ่	เด็กอายุน้อยกว่า 5 ปี	เด็กอายุมากกว่า 5 ปี
การเคลื่อนไหว	6	ทำตามคำสั่งได้	ขยับแขนขาเองตามปกติ	ทำตามคำสั่งได้
	5	บิดโดนตำแหน่งที่เจ็บ	บิดโดนเหนือหัวตาเวลากระตุ้นให้เจ็บ (>9 เดือน)	บิดโดนตำแหน่งที่เจ็บ
	4	ชักแขนขาหนีเมื่อเจ็บ	ชักแขนขาหนีเมื่อกดฐานเล็บ	ชักแขนขาหนีเมื่อเจ็บ
	3	แขนงอเข้าหาลำตัว	แขนงอเมื่อกระตุ้นให้เจ็บที่เหนือหัวตา	แขนงอเข้าหาลำตัว
	2	แขนเหยียดแนบลำตัว	แขนเหยียดเมื่อกระตุ้นให้เจ็บที่เหนือหัวตา	แขนเหยียดแนบลำตัว
	1	ไม่มีการเคลื่อนไหว	ไม่มีการเคลื่อนไหว	ไม่มีการเคลื่อนไหว
การพูด	5	พูดคุยรู้เรื่อง	พูดหรือส่งเสียงได้ปกติตามอายุ	พูดคุยรู้เรื่อง
	4	พูดคุยได้แต่สับสน	พูดน้อยกว่าปกติ หรือร้องกวน	พูดคุยได้แต่สับสน
	3	พูดคุยได้เป็นคำๆ	ร้องให้ต่อความเจ็บปวด	พูดคุยได้เป็นคำๆ
	2	ส่งเสียงไม่เป็นคำพูด	เสียงครางต่อความเจ็บปวด	ส่งเสียงไม่เป็นคำพูด
	1	ไม่มีเสียงพูด	ไม่ตอบสนองต่อความเจ็บปวด	ไม่มีเสียงพูด
การลืมตา	4	ลืมตาได้เอง	ลืมตาได้เอง	ลืมตาได้เอง
	3	ลืมตาเมื่อเรียก	ลืมตาเมื่อได้ยินเสียง	ลืมตาเมื่อได้ยินเสียง
	2	ลืมตาเมื่อเจ็บ	ลืมตาเมื่อเจ็บ	ลืมตาเมื่อเจ็บ
	1	ไม่ลืมตา	ไม่ลืมตา	ไม่ลืมตา

ดัดแปลงจาก McClintic MM, Horrall SD. Coma. In: Stone CK, Humphries RL, editors. CURRENT Diagnosis & Treatment: Emergency Medicine, 8e⁽¹⁵⁾

4.3.2 การตอบสนองของรูม่านตา

ในภาวะ coma ทางเมตาบอลิก รูม่านตาคจะมีขนาดเล็กและสมมาตร โดยมีปฏิกิริยาต่อแสงที่ปกติและมีการหดขยายของรูม่านตาเป็นจังหวะ (hippus phenomenon), รูม่านตาขยายและไม่หดต่อแสงข้างเดียวนั้นบ่งบอกถึงการกดของเส้นประสาทคู่ที่ 3 ด้านเดียวกับตาข้างนั้น โดยเฉพาะจากภาวะ uncal herniation, รูม่านตาขนาดปานกลางแต่ไม่ตอบสนองต่อแสงทั้ง 2 ข้างบ่งถึงรอยโรคที่ midbrain, รูม่านตาขนาดเท่าหัวเข็มและตอบสนองต่อแสงเพียงเล็กน้อยบ่งบอกถึงรอยโรคที่ pontine tegmentum, ภาวะพิษจาก opioids ทำให้เกิดรูม่านตาขนาดเล็กเท่าหัวเข็มเช่นเดียวกัน ในขณะที่ภาวะพิษจาก atropine ทำให้รูม่านตาขยายและไม่ตอบสนองต่อแสง^(31, 32)

4.3.3 การเคลื่อนไหวของลูกตา

การเคลื่อนไหวของลูกตาที่ไม่เท่ากัน 2 ข้างในผู้ป่วย coma มักบ่งชี้ไปทางสาเหตุจากความผิดปกติในโครงสร้างของสมอง (structural) มากกว่าทางเมตาบอลิก, การเคลื่อนไหวลูกตาแบบ Roving บ่งถึงภาวะไม่รู้สึกรู้ตัวที่ไม่รุนแรงที่เกิดจากสาเหตุทางเมตาบอลิกที่เกิดจาก diffuse cortical dysfunction, การที่ลูกตาเขออกด้านข้างและเอียงลงล่างเล็กน้อยบ่งชี้ถึงความผิดปกติของเส้นประสาทสมองคู่ที่ 3 ด้านเดียวกับที่มีอาการ, ลูกตาเขเข้าในบ่งชี้ถึงความผิดปกติของเส้นประสาทสมองคู่ที่ 6 ด้านเดียวกับที่มีอาการ, รอยโรคที่สมองใหญ่ทำให้ตาทั้ง 2 ข้างกลอกไปทางด้านที่มีรอยโรค (ตามองฟอง lesion; look at the lesion) ในขณะที่รอยโรคบริเวณ pons ทำให้ตาทั้ง 2 ข้างกลอกไปด้านตรงข้ามกับรอยโรค (look away from lesion)⁽³³⁾

4.3.4 ปฏิกริยาระหว่างลูกตาและศีรษะ (Oculo-cephalic reflexes) หรือปฏิกริยา ลูกตาดูกตา (doll's eye movement)

การตอบสนองที่ปกติของปฏิกริยาระหว่างลูกตาและศีรษะคือการเคลื่อนไหวของลูกตาทั้ง 2 ข้างไปด้านตรงข้ามกับการหันศีรษะ ผู้ป่วยที่รู้สึกตัวดีจะไม่มีปฏิกริยาแบบตาดูกตานี้เกิดขึ้นเนื่องจากปฏิกริยานี้ได้ถูกระงับไว้ ถ้าผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะไม่รู้สึกรู้ตัวไม่มีปฏิกริยานี้ หมายถึงรอยโรคต้องเกิดในบริเวณขาเข้าหรือขาออกของวงจรปฏิกริยานี้ ซึ่งขาเข้าของวงจรได้แก่ หูชั้นใน เส้นประสาทสมองคู่ที่ 8 และตัวรับรู้ตำแหน่งของข้อต่อบริเวณคอ ขาออกของวงจรประกอบด้วยเส้นประสาทสมองคู่ที่ 3, 4 และ 6 และกล้ามเนื้อที่เลี้ยงด้วยเส้นประสาทเหล่านี้ ผู้ป่วย coma ที่มีรอยโรคบริเวณ pons ส่วนล่าง และ medulla ส่วนบน ซึ่งเป็นทางเชื่อมระหว่างวงจรขาเข้าและขาออก ปฏิกริยาแบบตาดูกตาจะไม่ปรากฏ และเพื่อเป็นการหลีกเลี่ยงการได้รับบาดเจ็บที่ไขสันหลังบริเวณคอ การตรวจนี้ไม่ควรทำจนกว่าจะมั่นใจว่าไม่พบการบาดเจ็บที่กระดูกสันหลังส่วนคอ^(31, 34)



4.3.5 ปฏิกริยาระหว่างหูชั้นในและลูกตา (Vestibulo-ocular reflexes)

การฉีดน้ำเย็นเข้าหูด้านหนึ่งจะทำให้ตาทั้ง 2 ข้างกลอกมาด้านที่ฉีดน้ำเข้าไปและเกิดตากระตุก (nystagmus) เป็นด้านตรงข้ามนาน 1-2 นาที ส่วนการใช้น้ำร้อนจะให้ผลตรงกันข้าม นั่นคือตาถลอกไปด้านตรงข้ามแต่ตากระตุกมาด้านเดียวกับที่ฉีดน้ำ การฉีดน้ำเย็นเข้าหูทั้ง 2 ข้างพร้อมกันจะทำให้ตามองลงและตากระตุกขึ้นด้านบน ส่วนการใช้น้ำร้อนจะให้ผลตรงกันข้าม การที่ไม่มีการตอบสนองแบบนี้หรือมีการตอบสนองที่ผิดปกติไปนั้นบ่งบอกถึงการทำงานที่ผิดปกติของก้านสมอง⁽³⁵⁾ สาเหตุของ coma ทางเมตาบอลิกที่มีผลต่อก้านสมองมักจะทำให้ปฏิกริยาระหว่างหูชั้นในและลูกตา (Vestibulo-ocular reflexes) สูญเสียไป ในขณะที่ตัวโรคในเนื้อสมองของก้านสมองเองนั้นมักจะทำให้การตอบสนองที่ผิดปกติ เช่น ตาเข้ไม่เท่ากันในแนวตั้ง (skew deviation) หรือตอบสนองแบบไม่สมมาตร การตรวจเหล่านี้มีประโยชน์ในการทำนายผลของพยาธิสภาพที่จะเกิดกับผู้ป่วย coma โดยการตอบสนองที่ผิดปกติบ่งถึงพยากรณ์โรคที่ไม่ดี ส่วนการตอบสนองแบบปกติบ่งบอกถึงพยากรณ์โรคที่ดี⁽²¹⁾

4.3.6 ปฏิกริยาของกระจกตา (Corneal reflex)

การใช้สำลีที่สะอาดทำให้เป็นชิ้นเล็กๆ บางๆ สัมผัสอย่างแผ่วเบาไปที่กระจกตาจะทำให้เกิดการกะพริบตาข้างเดียวกันและรวมไปถึงด้านตรงกันข้าม (การตอบสนองร่วมกัน; consensual response) โดยปฏิกริยานี้ยังคงอยู่จนกว่าผู้ป่วยจะเข้าสู่ภาวะไม่รู้สีกตัวที่ลึกมาก, การเสียปฏิกริยาของกระจกตาทั้ง 2 ข้างในขณะที่อยู่ในภาวะไม่รู้สีกตัวที่ไม่รุนแรงแสดงว่าน่าจะเป็นผลจากยาหรือการใช้ยาเฉพาะที่บริเวณตาทั้ง 2 ข้าง, การเสียปฏิกริยาของกระจกตาข้างเดียวบ่งถึงรอยโรคแบบ focal^(18, 21)

4.3.7 ระบบกล้ามเนื้อและการเคลื่อนไหว

ระบบกล้ามเนื้อและการเคลื่อนไหวถูกประเมินได้จากการตรวจปฏิกริยาของเส้นเอ็น (deep tendon reflexes) ความรู้สึกต้านแรงต่อการเคลื่อนไหวของแขนขาโดยผู้ตรวจ และการตรวจกำลังกล้ามเนื้อจากท่าทางและการเคลื่อนไหวเฉพาะส่วนที่ตอบสนองต่อความเจ็บ การเคลื่อนไหวของแขนขาจะแสดงออกมาเมื่อถูกกระตุ้นด้วยความเจ็บปวดด้วยการกดปากกาไปที่ฐานเล็บ การหยิกไปที่แขนขา และการกดไปที่กระดูกกลางอก ซึ่งผู้ตรวจจะสังเกตได้ว่ามี การตอบสนองของแขนขาหรือไม่หลังจากการกระตุ้นด้วยความเจ็บปวด การตอบสนองด้านการเคลื่อนไหวสามารถระบุตำแหน่งของรอยโรคได้ โดยแขนขาต้านที่อ่อนแรงจะไม่เคลื่อนไหวตอบสนองต่อความเจ็บปวด ซึ่งเป็นหลักฐานที่แสดงถึงการอ่อนแรงครึ่งซีก การเคลื่อนไหวของแขนขาต้านเดียวบ่งถึงรอยโรคที่สมองใหญ่หรือก้านสมอง การยกแขนขาต้านที่สงสัยว่าอ่อนแรงแล้วปล่อยให้ตกลงมา แล้วตกลงเหมือนโดนถ่วงลงมา บ่งชี้ถึงการอ่อนแรงครึ่งซีกหรือเฉพาะแขนหรือขานั้น การเคลื่อนไหวหรือตอบสนองที่ไม่เท่า

กันระหว่างข้าง ป่งบอกถึงรอยโรคในเนื้อสมองในบริเวณสมองใหญ่หรือก้านสมอง แต่การเคลื่อนไหวที่เท่าๆ กันบ่งถึงรอยโรคที่กระจายทั่วๆ (metabolic encephalopathy) การตอบสนองแบบ decorticate (ท่าแขนหุบเข้าใน งอข้อศอก งอและคว้าข้อมือ สะโพกและเข่าเหยียด) แสดงถึงรอยโรคที่อยู่เหนือต่อ red nucleus การตอบสนองแบบ decerebrate (ท่าเหยียดแขนแขนหุบเข้าในและบิดเข้าหาตัว และเหยียดขา) แสดงถึงรอยโรคที่อยู่ใต้ต่อ red nucleus และนานๆ ครั้งก็อาจพบได้ในความผิดปกติทางเมตาบอลิกอย่างรุนแรง การอ่อนแรงทั้งตัวโดยไม่ตอบสนองต่อความเจ็บปวดมักจะบ่งถึงการกดระบบประสาทส่วนกลางอย่างรุนแรงจากการได้ยาเกินขนาด⁽³⁶⁾

4.3.8 ระบบการหายใจ

การหายใจเร็ว (hyperventilation) บ่งชี้ถึงรอยโรคที่ midbrain หรือบริเวณส่วนบนของ pons มักพบได้ในโรคทางเมตาบอลิก เช่น ภาวะ coma จากโรคตับ ไตวายเรื้อรัง เบาหวาน และในระยะแรกของการมีความดันในกะโหลกศีรษะสูง ในขณะที่การหายใจช้า (hypoventilation) แสดงถึงรอยโรคที่ medulla หรือส่วนบนของไขสันหลังส่วนคอ มักพบได้ในกรณีที่ได้รับยาเกินขนาด และระยะท้ายของการเกิดสมองบวมกดเบียด การหายใจแบบ Cheyne-Stroke บ่งถึงรอยโรคที่ diencephalon มักพบได้ในภาวะสมองบวมกดเบียดจากแนวกลาง (central transtentorial herniation) และภาวะโพรงสมองคั่งน้ำแบบมีการอุดตัน (obstructive hydrocephalus) การหายใจแบบ ataxic (การหายใจแบบไม่เป็นจังหวะโดยตลอด) มักจะบ่งถึงการทำงานที่ผิดปกติของก้านสมองทั้งสิ้น⁽³⁷⁾

5. การวินิจฉัย

การส่งตรวจต่างๆ ดังที่ได้กล่าวต่อไป มีความสำคัญที่ผู้ตรวจต้องพึงระลึกเอาไว้เสมอว่าสามารถให้ความสำคัญตามหลักฐานและข้อสงสัยทางคลินิกและพยาธิวิทยา เพื่อการวินิจฉัยสาเหตุของภาวะไม่รู้สึกรู้ตัว ในกรณีที่สงสัยไปในทางรอยโรคเฉพาะที่ การส่งตรวจที่แนะนำ ได้แก่ ภาพรังสีของกะโหลกศีรษะ ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์/คลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าของสมอง ภาพรังสีของโพรงสมอง คลื่นไฟฟ้าสมอง คลื่นไฟฟ้าหัวใจ การ monitor การทำงานของหัวใจ การฉีดสีหลอดเลือดสมอง (angiography) ส่วนในกรณีที่สงสัยรอยโรคที่กระจายอยู่ทั่ว (diffuse lesion) การส่งตรวจที่แนะนำ ได้แก่ การตรวจน้ำไขสันหลัง ระดับน้ำตาลในเลือด การตรวจความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด (CBC) ระดับเกลือแร่แคลเซียม โซเดียม โพแทสเซียม แมกนีเซียม ค่าก๊าซในหลอดเลือดแดงและค่าความเป็นกรด ค่าการทำงานของตับและไต ระดับยาในร่างกาย การส่งตรวจค่าทางเมตาบอลิกอื่นๆ และการเพาะเชื้อในเลือด⁽³⁷⁾

6. การรักษา

A (airway; ทางเดินหายใจ), B (breathing; การหายใจ), C (circulation; การไหลเวียนโลหิต), D (disability; ความผิดปกติ) เป็นแนวทางการฟื้นคืนชีพที่ควรนำมาประยุกต์ใช้กับผู้ป่วย coma และการทำให้ทางเดินหายใจเปิดโล่งคือสิ่งที่สำคัญเป็นอันดับหนึ่ง การทำให้ทางเดินหายใจเปิดโล่งนั้น รวมถึงการจัดผู้ป่วยให้อยู่ในท่าตะแคงข้าง ดูดเสมหะ ใส่ท่อช่วยหายใจทางหลอดลมและใช้เครื่องช่วยหายใจ ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถป้องกันตัวเองจากภาวะสำลัก ภาวะขาดออกซิเจนหรือภาวะหายใจช้า โดยต้องเจาะดูค่าก๊าซในหลอดเลือดแดง ร่วมกับ monitor ระดับความอึดตัวของออกซิเจนในเลือด ถ้ามีภาวะช็อกต้องรีบรักษาโดยทันที ควรเปิดเส้นเลือดดำเพื่อให้สารน้ำ และเพื่อเจาะดูระดับน้ำตาลในเลือด ระดับยา ค่าเกลือแร่ ค่าการทำงานของตับและไต การตรวจปัสสาวะเพื่อดูค่าน้ำตาลและค่าคีโตนอาจมีประโยชน์ ถ้าผู้ป่วยยังไม่กลับมามีชีวิตต้องประเมินผู้ป่วยซ้ำ และต้องเคลื่อนย้ายผู้ป่วยไปยังหอผู้ป่วยวิกฤติเพื่อการดูแลรักษาอย่างใกล้ชิดในช่วงที่วิกฤติ แต่ไม่ว่าผู้ป่วยจะอยู่ในหอผู้ป่วยธรรมดาหรือหอผู้ป่วยวิกฤติ ความต้องการที่จะได้รับการรักษาอย่างเนื่องและระดับความสำคัญของผู้ป่วยก็ยังคงเหมือนเดิม^(38, 39)

6.1 การรักษาจากระบบการหายใจ

การคงทางเดินหายใจให้เปิดโล่งและให้การช่วยหายใจที่เพียงพอเป็นสิ่งสำคัญ ควรนำพันปลอมออกและจัดบันทึกถึงตำแหน่งของฟันที่หลุดไป การใส่สายอาหารทางจมูกในช่วงแรกจะทำให้สามารถเอาอาหารที่ค้างอยู่ในกระเพาะออกได้ และลดความเสี่ยงในการสำลัก การใส่ oropharyngeal airway ช่วยป้องกันไม่ให้ลิ้นไปอุดกั้นทางเดินหายใจ และเป็นช่องทางที่ไว้ให้ผู้ป่วยหายใจเข้าออกได้ และยังมีประโยชน์ในการดูดเสมหะออกจากหลอดลม ท่านอนตะแคงเป็นท่าที่แนะนำร่วมกับระดับศีรษะของเตียงยกสูงขึ้น 10-30 องศา เมื่อการจัดทำเพื่อเปิดทางเดินหายใจไม่เป็นผล จึงมีความจำเป็นที่จะต้องใส่ท่อช่วยหายใจทางหลอดลมและช่วยดูดเสมหะ เพื่อปกป้องทางเดินหายใจจากการสำลักและความเสี่ยงต่อการติดเชื้อที่จะตามมา ถ้าภาวะไม่รู้สึกรู้ตัวยังคงอยู่อย่างยาวนานและยังต้องการอุปกรณ์เพื่อช่วยหายใจ อาจต้องพิจารณาทำการเจาะคอ (tracheostomy) การทำกายภาพบำบัดเพื่อกระตุ้นการขยายตัวของปอด ช่วยขับเสมหะ และช่วยป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อน การ monitor ระดับความอึดตัวของออกซิเจนในเลือดจะช่วยเพิ่มประสิทธิภาพของการรักษาด้วยออกซิเจน การเปลี่ยนรูปแบบของการหายใจอาจช่วยบอกถึงการเกิดภาวะหายใจล้มเหลว หรือความผิดปกติจากศูนย์ควบคุมการหายใจในสมอง^(37, 40)

6.2 การรักษาด้านระบบการไหลเวียนโลหิต

การเปลี่ยนของค่าความดันโลหิตต้องดูถึงความสัมพันธ์ของอัตราเร็วของชีพจร ความแรงของชีพจร และผลต่างของความดันตัวบนและความดันตัวล่าง ความดันโลหิตต่ำ หัวใจเต้นเร็วและชีพจรเบาบางชี้ถึงภาวะปริมาณน้ำในเลือดน้อย ผลของการที่ไม่ได้เคลื่อนไหวนำสามารถทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงการทำงานของระบบหัวใจและหลอดเลือด โดยทำให้เพิ่มการทำงานของหัวใจและเลือดย้ายจากขามาที่บริเวณทรวงอกและศีรษะ เกิดความเสี่ยงหลอดเลือดดำอุดตันทั้งในขาและในปอดจากการที่ไม่ได้เคลื่อนไหวนำ การใส่ถุงน่องต้านการเกิดลิ่มเลือดอุดตันสามารถพิจารณานำมาใช้ได้ การใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดจะช่วยลดความเสี่ยงในการเกิดภาวะหลอดเลือดดำอุดตันได้^(41, 42)

6.3 สารอาหารและน้ำ

การเฝ้าระวังการเปลี่ยนแปลงของค่าเกลือแร่และเมตาบอลิกเป็นสิ่งสำคัญ การเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมงมีความสำคัญที่จะช่วยประเมินความต้องการโปรตีนของร่างกาย การที่ไม่ได้เคลื่อนไหวนำนั้นเปลี่ยนแปลงระดับการควบคุมของน้ำตาลและอินซูลิน จึงมีการให้อินซูลินทางหลอดเลือดดำเพื่อคงระดับน้ำตาลในเลือดให้อยู่ในช่วงระหว่าง 4-7 mmol/l การให้อาหารทางสายจุมักเป็นวิธีที่นิยมใช้และแนะนำให้ใช้ในระยะสั้น การดูแลร่วมกับนักโภชนาการจะช่วยให้การประเมินและวางแผนในการให้สารอาหารที่เพียงพอต่อผู้ป่วย^(36, 43)

6.4 การรักษาด้านระบบทางเดินอาหาร

การถ่ายเหลวอาจเป็นผลจากการที่ร่างกายรับการให้อาหารผ่านทางเดินอาหารไม่ไหว ส่วนการให้อาหารระบายนั้นต้องการในกรณีที่จะช่วยการขับถ่าย การดูการทำงานของลำไส้ผ่านทางบันทึกการพยาบาลก็จะช่วยในการประเมินถึงความจำเป็นในการให้การรักษา การเตรียมลำไส้ด้วยยาเหน็บหรือหรือยาสวนทวารอาจมีความจำเป็น การล้างกันคือการรักษาที่ค่อนข้างรุนแรงแต่ก็อาจจำเป็นในบางครั้ง⁽⁴⁴⁾

6.5 การรักษาด้านระบบทางเดินปัสสาวะและอวัยวะเพศ

ผู้ป่วยที่ไม่รู้สึกตัวมักมีภาวะปัสสาวะคั่ง ดังนั้นอาจพิจารณาใส่สายสวนปัสสาวะ⁽⁴⁵⁾

6.6 การรักษาสุขอนามัยและผิวหนัง

แรงกดจากการที่ไม่ได้เคลื่อนไหวยังคงเป็นสาเหตุสำคัญของการเกิดแผลที่ผิวหนัง ทำทางที่ถูกต้อง การพลิกตัวสม่ำเสมอ และการใช้ที่นอนลดแรงกดทับจะช่วยลดความเสี่ยงนี้ การกลั่น



ปัสสาวะไม่ได้ เหงื่อออก ขาดสารอาหาร ความอ้วน และอายุที่เยอะล้วนมีผลต่อการเกิดแผลกดทับ ดังนั้นจึงมีอุปกรณ์ในการช่วยประเมิน (Waterlow scale) ที่ควรนำมาใช้ช่วยประเมินความเสี่ยงในช่วงแรก⁽⁴⁶⁾ ในการประเมินดวงตา เพื่อหาดูภาวะการอักเสบระคายเคือง กระจกตาแห้ง แผลถลอก และการบวม การทำความสะอาดอย่างนุ่มนวลด้วยผ้าก๊อชและน้ำเกลือ 0.9% ก็เพียงพอ น้ำตาเทียมสามารถนำมาหยอดเพื่อช่วยให้ตาชุ่มชื้นได้ และแนะนำให้ทำความสะอาดที่เยื่อจมูกอย่างนุ่มนวลด้วยผ้าก๊อชและน้ำเปล่า โดยบริเวณรูหูก็เช็ดด้วยผ้าก๊อชและน้ำเปล่าเช่นกัน⁽⁴⁷⁾

7. บทสรุป

เส้นทางควบคุมระดับความรู้สึกตัวในสมองนั้นถูกสร้างมาอย่างดี รอยโรคที่มีผลต่อเส้นทางนี้จะทำให้ระดับความรู้สึกตัวเปลี่ยนแปลงไป โดยสาเหตุของภาวะไม่รู้สึกตัวนั้นสามารถแบ่งออกได้เป็นทางโครงสร้างของเนื้อสมอง/อาจต้องรักษาด้วยการผ่าตัด และทางเมตาบอลิก/รักษาทางอายุรกรรม แม้ว่ามีข้อจำกัดมากมายในการที่จะได้ข้อมูลทางคลินิกในผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะไม่รู้สึกตัว แต่การซักประวัติ การตรวจร่างกายทั่วไปและทางระบบประสาท และการส่งตรวจต่างๆ เพื่อช่วยในการวินิจฉัยคือกุญแจในการวินิจฉัยถึงสาเหตุที่ทำให้เกิดภาวะไม่รู้สึกตัว จึงแนะนำให้มีการดูแลรักษาแบบองค์รวม อันรวมถึงการฟื้นคืนชีพและการรักษาให้ครอบคลุมในทุกระบบซึ่งจะป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อนได้

เอกสาร์อ้งอจ

1. Morin A. Levels of consciousness and self-awareness: A comparison and integration of various neurocognitive views. *Consciousness and cognition* 2006;15:358-71.
2. Parvizi J, Damasio A. Consciousness and the brainstem. *Cognition* 2001;79:135-60.
3. Newman JB, Banks WP, Baars BJ. *Essential Sources in the Scientific Study of Consciousness*. Cambridge, Mass: A Bradford Book; 2003.
4. Terlouw C, Bourguet C, Deiss V. Consciousness, unconsciousness and death in the context of slaughter. Part I. Neurobiological mechanisms underlying stunning and killing. *Meat Science* 2016;118:133-46.
5. Blumenfeld H. Chapter 1 - Neuroanatomical Basis of Consciousness. *The Neurology of Consciousness (Second Edition)*. San Diego: Academic Press; 2016:3-29.
6. Ropper AH. Coma. In: Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Loscalzo J, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 19e. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2015.
7. Hemphill JI JC. Chapter 60 - Disorders of Consciousness in Systemic Diseases A2 - Aminoff, Michael J. In: Josephson SA, ed. *Aminoff's Neurology and General Medicine (Fifth Edition)*. Boston: Academic Press; 2014:1243-61.
8. "Coma". *Britannica Academic, Encyclopædia Britannica*, 2016. (Accessed 3 Dec 2017, at academic.eb.com/levels/collegiate/article/coma/24905.)
9. Simon RP, Aminoff MJ, Greenberg DA. Coma. *Clinical Neurology*, 10e. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2017.
10. Kemp WL, Burns DK, Brown TG. Chapter 11. Neuropathology. *Pathology: The Big Picture*. New York, NY: The McGraw-Hill Companies; 2008.
11. Edlow JA, Rabinstein A, Traub SJ, Wijdicks EFM. Diagnosis of reversible causes of coma. *The Lancet* 2014;384:2064-76.
12. Trubel HK, Novotny E, Lister G. Outcome of coma in children. *Curr Opin Pediatr* 2003;15:283-7.
13. Wong CP. Current topic: Incidence, aetiology, and outcome of non-traumatic coma: a population based study. *Archives of Disease in Childhood* 2001;84:193-9.
14. Seshia SS, Bingham WT, Kirkham FJ, Sadanand V. Nontraumatic coma in children and adolescents: diagnosis and management. *Neurologic clinics* 2011;29:1007-43.
15. McClintic MM, Horrall SD. Coma. In: Stone CK, Humphries RL, eds. *CURRENT Diagnosis & Treatment: Emergency Medicine*, 8e. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2017.

16. Zammit C, Choi KE, Rosengart A. Principles of Neurosciences Critical Care. In: Oropello JM, Pastores SM, Kvetan V, eds. Critical Care. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2016.
17. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. Confusion, Stupor, and Coma. Harrison's Manual of Medicine, 19e. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2016.
18. Durcan L. Coma and Disorders of Consciousness. In: McKean SC, Ross JJ, Dressler DD, Scheurer DB, eds. Principles and Practice of Hospital Medicine, 2e. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2017.
19. Mihic SJ, Koob GF, Mayfield J, Harris RA. Ethanol. In: Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC, eds. Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13e. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2017.
20. Ghany MG, Hoofnagle JH. Approach to the Patient with Liver Disease. In: Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Loscalzo J, eds. Harrison's Principles of Internal Medicine, 19e. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2015.
21. Ropper AH, Samuels MA, Klein JP. Chapter 17. Coma and Related Disorders of Consciousness. Adams and Victor's Principles of Neurology, 10e. New York, NY: The McGraw-Hill Companies; 2014.
22. Masharani U. Diabetes Mellitus & Hypoglycemia. In: Papadakis MA, McPhee SJ, Rabow MW, eds. Current Medical Diagnosis & Treatment 2018. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2017.
23. Olson KR. Poisoning. In: Papadakis MA, McPhee SJ, Rabow MW, eds. Current Medical Diagnosis & Treatment 2017. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2016.
24. Olson KR, Anderson IB, Benowitz NL, et al. Comprehensive Evaluation and Treatment. Poisoning & Drug Overdose, 7e. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2017.
25. Santistevan J, Long B, Koyfman A. Rash Decisions: An Approach to Dangerous Rashes Based on Morphology. The Journal of Emergency Medicine 2017;52:457-71.
26. Tan J, Fedi M. Clinical approach to comatose patients. Anaesthesia & Intensive Care Medicine 2016;17:607-10.
27. Greer DM, Yang J, Scripko PD, et al. Clinical examination for prognostication in comatose cardiac arrest patients. Resuscitation 2013;84:1546-51.
28. Barlow P. A practical review of the Glasgow Coma Scale and Score. The surgeon: journal of the Royal Colleges of Surgeons of Edinburgh and Ireland 2012;10:114-9.
29. Sternbach GL. The Glasgow Coma Scale¹¹ Medical Classics is coordinated by George Sternbach, MD, of Stanford University Medical Center, Stanford, California. The Journal of Emergency Medicine 2000;19:67-71.

30. Teasdale G, Maas A, Lecky F, Manley G, Stocchetti N, Murray G. The Glasgow Coma Scale at 40 years: standing the test of time. *The Lancet Neurology* 2014;13:844-54.
31. Bajekal R, Bari F. Eye signs in anaesthesia and intensive care medicine. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine* 2017;18:44-6.
32. Wilhelm H. Chapter 16 - Disorders of the pupil. In: Kennard C, Leigh RJ, eds. *Handbook of Clinical Neurology*: Elsevier; 2011:427-66.
33. Berger JR. Chapter 13: Coma. Demos Medical Publishing, LLC.; 2009:213-27.
34. Pullen RL, Jr. Clinical do's & don'ts. Checking for oculocephalic reflex. *Nursing* 2005;35:24.
35. Rzewnicki I, Łebkowski W, Kordecki JK. Evaluation of vestibulo-ocular reflex in patients with damage to the central nervous system (GCS score 5-3). *Advances in Medical Sciences* 2015;60:107-11.
36. Howard RS. Coma and brainstem death. *Medicine* 2012;40:500-6.
37. Cooksley T, Holland M. The management of coma. *Medicine* 2017;45:115-9.
38. Traub SJ, Wijdicks EF. Initial Diagnosis and Management of Coma. *Emergency Medicine Clinics of North America* 2016;34:777-93.
39. Wijdicks EFM. Chapter 8-Management of the comatose patient. In: Wijdicks EFM, Kramer AH, eds. *Handbook of Clinical Neurology*: Elsevier; 2017:117-29.
40. Seder DB, Bösel J. Chapter 2-Airway management and mechanical ventilation in acute brain injury. In: Wijdicks EFM, Kramer AH, eds. *Handbook of Clinical Neurology*: Elsevier; 2017:15-32.
41. Diango D, Moghomaye M, Maiga Y, et al. Coma in the elderly: Etiological factors, management, and prognosis in the department of anesthesia and intensive care. *Anesthesia: Essays & Researches* 2011;5:153-7.
42. Goswami A, Spencer R. Cardiovascular system: critical incidents. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine* 2017;18:219-23.
43. McDougall M. Nutritional support in the critically ill. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine* 2015;16:171-3.
44. Bruno M-A, Laureys S, Demertzi A. Chapter 17 - Coma and disorders of consciousness. In: Bernat JL, Beresford HR, eds. *Handbook of Clinical Neurology*: Elsevier; 2013:205-13.
45. Han JH, Wilber ST. Altered Mental Status in Older Patients in the Emergency Department. *Clinics in Geriatric Medicine* 2013;29:101-36.
46. Kottner J, Dassen T. Pressure ulcer risk assessment in critical care: Interrater reliability and validity studies of the Braden and Waterlow scales and subjective ratings in two intensive care units. *International Journal of Nursing Studies* 2010;47:671-7.

47. Hoshijima H, Kuratani N, Takeuchi R, et al. Effects of oral hygiene using chlorhexidine on preventing ventilator-associated pneumonia in critical-care settings: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Dental Sciences* 2013;8:348-57.

Index

A

activated factor VII 87
Acute Stroke Management 35, 61
Addison's disease 204
Alberta Stroke Programme Early CT Score (ASPECTS) 42
alert 199
Alexander Monro 125, 156
amyloid- β peptides 81
aneurysmal obliteration 105, 111
aneurysmal subarachnoid hemorrhage (aSAH) 98
Apixaban 37, 58
apnea test 178, 179, 180
apoptosis 5, 81, 148, 150, 155, 157
Aspirin 35, 47, 55, 56
ATPases 148, 155
Atrial Fibrillation 28, 32, 50, 53, 57, 58,
auto-feedback temperature regulated
machine 145
Autophagocytosis 156
Autoregulation 155

B

Barbiturates 181
Bedside Shivering Assessment Score (BSAS) 146, 147
Blood Brain Barrier 148
Brain death 177
Brain-Hypothermia (B-HYPO) Study 158

C

Cardioembolic mechanism 25
Carotid artery stenosis 32
Causative Classification System (CCS) 25

Cerebral Amyloid Angiopathy 81, 99
cerebral blood flow 126, 129, 155, 156
cerebral herniation 126, 128
cerebral perfusion pressure 106, 126, 128,
129, 156, 192
cerebral salt wasting 111
cerebral scintigraphy 180
cerebrospinal fluid 125, 126, 127, 135, 156,
192
CHA₂DS₂-VASc score 28, 31
CHADS₂ score 28, 31
Charcot-Bouchard aneurysm 81
Cheyne-Stroke 209
Cilostazol 55, 56
Cincinnati Pre-hospital Stroke Screening 38,
39, 40
Clazosentan 109
Clopidogrel 55, 56
cold caloric stimulation 180
coma 88, 89, 105, 126, 153, 158, 177, 180,
185, 186, 194, 200-210
confidential interval 185
Cool Kid Trial 159
Core (ischemic) 7, 46
corneal reflex 178, 180, 185, 186, 208
corticosteroid 87
cough reflex 178, 180
Critical Care Management of Acute Ischemic
Stroke 47
Cryptogenic/Undetermined mechanism 25

D

Dabigatran 57, 58
Decerebrate 105, 186, 209
Decompressive Craniectomy 86, 134

Decorticate 209

Delayed Cerebral Ischemia 106, 107

diabetic ketoacidosis 200, 202, 205

doll's eye movement 207

drowsy 105, 199

E

Early Mobilization 60

Edoxaban 37, 58

electrocerebral silence 179

Embolic Stroke with Undetermined Source
(ESUS) 25

endonucleases phospholipases 155

endovascular coiling 105

endovascular method 144, 154, 160

endovascular treatment 35, 45, 46, 49, 154

epidural bolt 127

esmolol 106

excitatory amino acid neurotransmitter 148

Excitotoxicity 4, 148

Extended-Release Dipyridamole plus
Aspirin 55

Extracorporeal Membrane Oxygenation 152

extraventricular drainage 88, 132

F

false positive rate 185

fibrinoid necrosis 81

Flumazenil 203

free radical 6, 148, 149, 150, 157

G

gag reflex 178, 180

George Kellie 125, 156

Glutamate 4, 57, 148

Glycerol 87

gradient echo 84

GRASPS score 50

H

heat stroke 205

Hemorrhage After Thrombolysis (HAT)
score 49

hemorrhagic transformation 49, 51

High Sensitivity C-reactive Protein 35

Holistic Stroke Approach 61

Hunt and Hess scale 104, 105

Hydrocephalus 49, 88, 109, 110, 111, 127,
131, 132, 209

Hypercapnia 129

Hypercoagulability 34

Hyperhomocysteinemia 34

hypertonic saline 111, 130, 132,

hyperventilation 104, 132, 209

Hypoglycemia 203

Hyponatremia 111, 133, 202

Hypoventilation 209

hypoxic-ischemic cascade 148, 149

hypoxic-ischemic encephalopathy 150, 177

I

ICH score 88, 89, 90

Inducible nitric oxide synthase 156

in-hospital cardiac arrest 150

Intra-arterial Vasodilator Infusion Therapy 109

intracerebral hemorrhage 3, 36, 50, 80, 83,
86, 202

intracranial pressure 88, 125, 126, 129, 137,
156, 192

intracranial pressure monitoring 126

intravenous thrombolytic therapy 35

Ischemic Brain Edema 47

Ischemic cascade 4, 6, 148, 149, 157, 161

Ischemic stroke 3, 26, 36, 47, 51, 61, 80, 202

L

Labetalol 106
Large vessel mechanism 25
Lindegaard ratio 107

M

Malignant infarction of the middle cerebral artery 134
Mannitol 132
mean arterial pressure 126, 129, 156
measured serum osmolarity 132
medical coma 202, 203
medical management of cerebral edema 48
medulla oblongata 178
metabolic coma 200
Metabolic syndrome 33
microaneurysmal formation 81
Migraine 34
Mitochondrial injury 5, 6, 149
Monro-Kellie doctrine 125, 156
Moyamoya 84
Multicenter Stroke Survey (MSS)
 score 49
multidisciplinary team 46
musty fetor 205
myxedema 200, 202, 205

N

Naloxone 203
National Acute Brain Injury Study Hypothermia (NABISH) 158
neurometabolic cascade 155, 156, 157
Neuroprotection 156
Nicardipine 106
noncommunicating hydrocephalus 132
Nonmodifiable risk factors 26

nonshockable rhythm 152, 153, 161
non-traumatic subarachnoid hemorrhage 98
Non-vitamin K Antagonist (NOAC) 57

O

obstructive hydrocephalus 49, 88, 209
oculo-cephalic reflexes 207
osmolal gap 132
osmotic demyelinating syndrome 133
osmotic diuretics 132
out-of hospital cardiac arrest 150

P

parenchymal fiberoptic monitor 127
Patent Foramen Ovale 32, 53, 57
Penumbra (ischemic) 5, 7, 45, 46
perihematoma hypodensity rim 81, 83
perimesencephalic SAH 99
physical inactivity 33
pneumothorax 179
post-cardiac arrest syndrome 145
Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome; PRES 204
primary prevention of ischemic stroke 26, 61
prophylactic transluminal balloon angioplasty 109
Propofol 133
pulsatile index 127
pupillary light reflex 185, 186

R

reactive oxygen species 155
rebleeding 105, 106, 111
recanalization therapy 49
recombinant tissue plasminogen activator 35, 88, 154
reperfusion damage 148, 150

restore of spontaneous circulation 150

reticular activating system 199

reverberating flow 179, 180

Rewarming 143, 147, 159, 186

Rivaroxaban 37, 58

S

saccular aneurysm 98, 99

Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke (SITS) 50

symptomatic intracerebral hemorrhage (SICH) risk score 50

secondary stroke prevention 57

SEDAN score 50, 51

sedentary 54

selective brain cooling 146

shivering 144, 146, 147

shockable rhythm 151, 152, 153, 161

Sickle Cell Disease 33, 99

Small vessel mechanism 25

Sodium-Potassium ATPase pumps 148

Sodium-Potassium pump 155

spot sign score 90, 91

stroke fast track 38

Stroke Rehabilitation 59, 61

Stroke syndrome 5, 62

Stroke Unit 35, 46, 47

structural coma 200

stuporous 199

subarachnoid hemorrhage 3, 82, 85, 98, 99, 100, 101, 177, 190, 191, 200, 202

surface method 145, 160

surgical clipping 105

surgical coma 200

symptomatic hemorrhagic transformation 49

T

Targeted Temperature Management 88, 133, 142, 186

Thiamine 201, 203

Ticlopidine 55

TOAST classification 25

Traumatic Brain Injury 142, 155, 157, 177, 200, 201, 204, 206

traumatic subarachnoid hemorrhage 98

Triflusal 56

triple-H 108

V

Vasospasm 106, 107, 109, 111

ventricular fibrillation 151

ventricular tachycardia 151

vestibulo-ocular reflex 180, 208

volume contraction 111

W

Warfarin 28, 36, 38, 40, 53, 57, 58

Waterlow scale 212

well-documented and modifiable risk factors 27

World Federation of Neurological Surgeons Scale 104, 105

X

Xanthochromia 103

ก

- กระแสการไหลเวียนเลือดในสมอง 126
- กลไกตามลำดับขั้นของการขาดเลือด 6
- กลุ่มอาการ Anterior Cerebral Artery 12
- กลุ่มอาการ Anterior Choroidal Artery 12
- กลุ่มอาการ Anterior Inferior Cerebellar Artery 16
- กลุ่มอาการ Internal Carotid Artery 5
- กลุ่มอาการ Middle Cerebral Artery 10
- กลุ่มอาการ Posterior Cerebral Artery 7, 21
- กลุ่มอาการ Posterior Inferior Cerebellar Artery 15
- กลุ่มอาการ Superior Cerebellar Artery 18
- กลุ่มอาการเตือนการขาดเลือดของแคปซูล 23
- กลุ่มอาการเตือนการขาดเลือดของพอนส์ 23, 24
- กลุ่มอาการทางสมองด้านหลังขวม 204
- กลุ่มอาการที่เกิดจากการอุดตันหรือตีบแคบของหลอดเลือดเบซิลาร์ 20
- กลุ่มอาการเมตาบอลิก 33
- กลุ่มอาการลาควินาร์ 24
- กลุ่มอาการสมองขาดเลือด 5
- การยับยั้งยื้อผู้ป่วยในระยะเฉียบพลัน 60
- การเคลื่อนไหวของลูกตา 207
- การจัดการฉุกเฉินภูมิเป้าหมาย 142
- การใช้ยาคุมกำเนิดแบบรับประทาน 34
- การใช้อุปกรณ์หุ่นยนต์ช่วยการฟื้นฟูสภาพในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง 61
- การดูแลรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองอุดตันระยะเฉียบพลัน 35, 61
- การตอบสนองของรูมันตา 207
- การป้องกันการสำลัก 60
- การป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน 51, 57, 61
- การป้องกันก่อนเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน 26
- การผ่าตัดในผู้ป่วยที่มีสมองส่วน cerebellum ขาดเลือด 49
- การผ่าตัดเปิดกะโหลกศีรษะ 35, 37, 48, 134
- การเฝ้าสังเกตความดันในกะโหลกศีรษะ 126
- การฟื้นฟูสภาพผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน 59
- การไม่ออกกำลังกาย 33, 53
- การรักษาด้วยการใส่สายสวนลากก้อนเลือดจากหลอดเลือดแดง 45
- การรักษาภาวะสมองขวมที่ไม่ใช่การผ่าตัด 48
- การรับผู้ป่วยไว้ดูแลในหอผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง 35, 46
- การศึกษา DAWN 46
- การศึกษา DEFUSE 3 46
- การศึกษา ESCAPE 45
- การศึกษา EXTEND-IA 45
- การศึกษา MR CLEAN 45
- การศึกษา REVASCAT 46
- การศึกษา SWIFT PRIME 45
- การใส่ท่อระบายน้ำเลี้ยงสมอง 88, 109, 110, 127, 132
- การใส่ท่อสลักเหล็กเข้าไปในช่องว่างเหนือเยื่อหุ้มสมองชั้นดورا 127
- การใส่สายวัดความดันในกะโหลกศีรษะในเนื้อสมอง 127
- การให้การฟื้นฟูสภาพในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองเมื่อพ้นระยะเฉียบพลัน 60
- การให้การฟื้นฟูสภาพในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองระยะเฉียบพลัน 60
- การให้ยาด้านการแข็งตัวของเลือดเพื่อป้องกันการปฐมภูมิและทุติยภูมิโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน 57
- การให้ยาด้านเกล็ดเลือดเพื่อป้องกันการปฐมภูมิและทุติยภูมิโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน 55
- การให้ยาสลายก้อนเลือดทางหลอดเลือดดำ 35, 38, 39, 49
- การให้ยาแอสไพริน (Aspirin) ภายใน 48 ชั่วโมงหลังเริ่มมีอาการ 35, 47

การให้ระบายนมหายใจเกิน 132
 การให้ฮอร์โมนทดแทนในภาวะ
 หลังหมดประจำเดือน 32

ข

ข้อบ่งชี้และข้อห้ามของการให้ยาละลายก้อนเลือด
 ทางหลอดเลือดดำด้วยยา rtPA 36
 ไชมันโนเลือดสูง 27, 28, 52, 54

ค

ความดันการกำซาบในสมอง 126, 128, 129
 ความดันในกะโหลกศีรษะ 48, 85, 88, 100, 125,
 126, 127, 128, 129, 131, 132, 133, 134,
 135, 142, 150, 154, 156, 157, 158, 159,
 160, 161, 209
 ความดันโลหิตสูง 24, 27, 30, 51, 52, 54, 80,
 81, 82, 83, 85, 91, 104, 108, 110, 157,
 204
 ความผิดปกติของการหายใจขณะนอนหลับ 34
 ค่ากลางของความดันเลือด 126

ช

ช่องว่างออกซิโมเลล 132

ท

ทฤษฎีของมอนโรเคลลี 125
 ทางด่วนโรคหลอดเลือดสมอง 38, 40, 43
 ทีมสหสาขาวิชาชีพ 46, 47

ห

น้ำเกลือเข้มข้น 111, 132, 133
 น้ำเลี้ยงสมองและไขสันหลัง 135

บ

บาร์บิจูเรตส์ 133
 เบาหวาน 27, 30, 36, 37, 38, 52, 54, 204,
 205, 209

ป

ประสาทวิทยาวิกฤติของภาวะสมองขาดเลือด
 เจียบพลัน 47
 โปรโปฟอล 133

ภ

ภาวะน้ำในโพรงน้ำเลี้ยงสมองคั่ง 109, 110
 ภาวะเนื้องอก 54
 ภาวะพร่องฮอร์โมนสเตียรอยด์เรื้อรัง 204
 ภาวะเลือดแข็งตัวง่ายผิดปกติ 34, 35, 54
 ภาวะเลือดออกซ้ำ 105, 106
 ภาวะเลือดออกใต้ชั้นเยื่อหุ้มสมองชั้นกลาง 98, 99,
 110, 131
 ภาวะเลือดออกในสมอง 27, 43, 47, 82, 84, 86,
 87, 88, 89, 90, 91, 142, 189
 ภาวะเลือดออกแปรรูป 49, 50
 ภาวะไลโปโปรตีนชนิดเอสสูง 34
 ภาวะสมองขาดเลือดภายหลัง 106
 ภาวะสมองได้รับบาดเจ็บ 142, 177
 ภาวะสมองตาย 177, 178, 179, 180, 181, 182
 ภาวะสมองบวมหลังการขาดเลือด 47
 ภาวะหลอดเลือดสมองหดตัว 106
 ภาวะหลังหัวใจหยุดเต้น 150, 161
 ภาวะไฮโมซิสติอินในเลือดสูง 34

ม

แมนนิทอล 132
 ไมเกรน 26, 34

ย

ยอร์ช เคลลี 125
 ยาขับปัสสาวะกลุ่มออสโมติก 132
 ยาช่วยเสริมการฟื้นฟูสภาพในผู้ป่วย
 โรคหลอดเลือดสมอง 61

ร

ระดับออสโมลาริตีในเลือด 132

รูรั่วระหว่างผนังหัวใจห้องบน 32, 53, 54

โรคหลอดเลือดสมอง 3, 4, 5, 23, 25, 26, 28,
29, 32, 33, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41,
42, 43, 44, 45, 46, 47, 49, 51, 52, 53,
54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 80, 98,
130, 160, 161

โรคหลอดเลือดสมองอุดตัน 5, 23, 25, 26, 27,
28, 32, 33, 35, 46, 47, 51, 52, 54, 57,
58, 59, 61, 161

โรคอ้วน 32, 53

ส

สูบบุหรี่ 28, 30, 34, 52, 54, 80, 99

ท

หลอดเลือดแดงใหญ่แคโรติคตีบแคบ 5, 32, 52

หัวใจห้องบนเต้นระริก 28, 53, 57, 58

อ

อเล็กซานเดอร์ มอนโร 125



โรคหลอดเลือดสมอง และประสาทวิทยาวิกฤติ

โรคหลอดเลือดสมองเป็นโรคที่พบบ่อยในเวชปฏิบัติ มีองค์ความรู้ใหม่ๆ เกี่ยวข้องกับการบริหารจัดการโรคนี้ เกิดขึ้นอย่างสม่ำเสมอ จำเป็นที่แพทย์เวชปฏิบัติต้องเข้าใจและเรียนรู้เพื่อนำไปใช้ปฏิบัติได้อย่างถูกต้องและเหมาะสม ส่วนภาวะวิกฤติทางสมองพบในผู้ป่วยภาวะวิกฤติเกือบทุกราย หากเข้าใจถึงหลักการและพื้นฐานของประสาทวิทยาแล้ว จะสามารถนำไปประยุกต์ใช้กับผู้ป่วยใน ICU และผู้ป่วยที่มีภาวะวิกฤติอื่นๆ ได้

สมบัติ มุ่งทวิพงษา

- พ.บ., คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล
- วท.ม. อายุรศาสตร์, คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล
- ว.ว., คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล
- Certificate of Clinical Fellowship in Cerebrovascular and Critical Care Neurology (Saint Louis University, St. Louis, Missouri, USA)

ปัจจุบันเป็นรองศาสตราจารย์ประจำหน่วยประสาทวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

ISBN 978-616-314-601-4



9 786163 146014

ราคา 240 บาท
หมวดแพทยศาสตร์

<http://www.thammasatpress.tu.ac.th>