

บทความพิเศษ

# Childhood Stroke Classification and Role of Anticoagulant

ภริณี สุวรรณภักดี, ชาครินทร์ ฌ บางช้าง และ ชาญชัย ไตรวารี

กองกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

โรคหลอดเลือดสมองในเด็ก (cerebrovascular disease: CVD) เป็นสาเหตุที่สำคัญของการเสียชีวิตและภาวะทุพพลภาพในเด็ก WHO ได้กำหนดคำนิยามของ CVD ไว้ว่าเป็นกลุ่มอาการที่ประกอบด้วย ภาวะของ neurological deficit ที่เกิดขึ้นเฉียบพลัน และมีอาการอยู่นานกว่า 24 ชั่วโมง โดยมีสาเหตุมาจากหลอดเลือด (vascular origin)

โรคหลอดเลือดสมองในเด็กแตกต่างกับโรคหลอดเลือดสมองในผู้ใหญ่หลายด้านทั้ง สาเหตุการเกิด อาการและอาการแสดง และการพยากรณ์โรค กล่าวคือ โรคหลอดเลือดสมองในผู้ใหญ่เกิดจาก ภาวะหลอดเลือดแดงแข็งตัว (atherosclerosis) เป็นส่วนใหญ่ ส่วนโรคหลอดเลือดสมองในเด็กนั้น สาเหตุที่พบบ่อยเกิดจากความผิดปกติของหัวใจ หลอดเลือด และการแข็งตัวของ

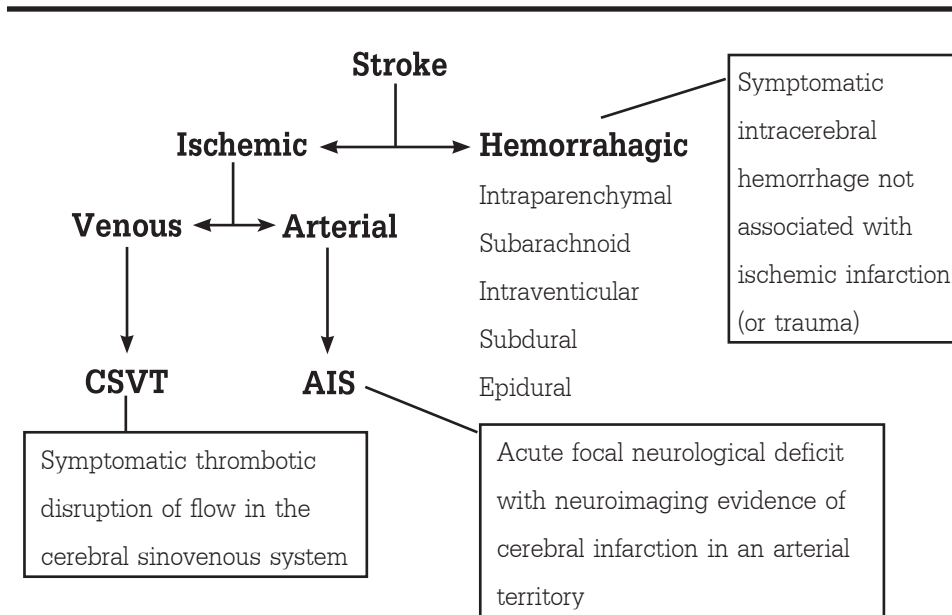
เลือด สามารถแบ่งโรคหลอดเลือดสมองในเด็กเป็น 2 กลุ่ม (รูปที่ 1) ได้แก่ หลอดเลือดในสมองตีบตัน (ischemic stroke) และ หลอดเลือดในสมองแตก (hemorrhagic stroke) โดยพบอุบัติการณ์แตกต่างกันระหว่าง กลุ่มเด็กแรกเกิด (อายุน้อยกว่า 28 วัน) และ เด็กโต (อายุ 30 วัน - 18 ปี) ในบทความนี้จะเน้นถึงกลุ่มของโรคหลอดเลือดสมองในเด็กที่เกิดจากสาเหตุของหลอดเลือดในสมองตีบตัน ในช่วงอายุเด็กโต

**พยาธิกำเนิดของโรคหลอดเลือดสมองตีบตัน (pathogenesis)**

ในกลุ่มของโรคหลอดเลือดสมองตีบตันในเด็ก (ischemic stroke) แบ่งตามพยาธิกำเนิดเป็น 2 กลุ่มใหญ่ (ตารางที่ 1) คือ

1. เส้นเลือดแดงในสมองตีบตัน (arterial ischemic stroke : AIS)

## Stroke Classification in Children



รูปที่ 1 การจำแนกโรคหลอดเลือดสมองในเด็ก

ตารางที่ 1 ความแตกต่างระหว่าง CSVT และ AIS

ลักษณะ	CSVT*	AIS*
Occlusion	Venous	Arterial
Flow	Slow	Rapid
Result of occlusion	Obstruction to blood outflow	Obstruction to blood inflow
Thrombotic process	Local, gradual, fluctuation, "red" clot, RBC rich/platelet poor	Local/embolic, rapid, "white" clot, platelet rich
Tissue damage	Congestion	Ischemic
Evolution	Hours-days	Minutes-hours
Clinical picture	Diffuse/focal	Usually Focal

\* CSVT = Cerebral sinovenous thrombosis; AIS = Arterial ischemic stroke

2. โพรงเส้นเลือดดำในสมองอุดตัน (cerebral sinovenous thrombosis : CSVT)

**เส้นเลือดแดงในสมองตีบตัน (arterial ischemic stroke : AIS) ระบาดวิทยา**

อุบัติการณ์ของผู้ป่วย AIS พบ 3.3 รายต่อประชากร 100,000 ราย<sup>1</sup> และด้วยความเจริญก้าวหน้าของเทคนิค neuroimaging ทำให้อุบัติการณ์ของผู้ป่วย AIS ในปัจจุบันเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ โดยพบอุบัติการณ์ในช่วง 10 ปีที่ผ่านมาเป็นผู้ป่วย AIS 2-6 คน ต่อประชากร 100,000 คน<sup>2</sup>

ในประเทศไทยมีการศึกษาของ พงษ์ศักดิ์ และคณะ<sup>3</sup> ในช่วงปี พ.ศ. 2522-2540 ศึกษาในผู้ป่วยที่มีอาการหลอดเลือดสมอง 68 ราย พบว่า 38 รายเกิดจากสาเหตุหลอดเลือดในสมองตีบตันและการศึกษาของ ณรงค์ และคณะ<sup>4</sup> ในช่วงปี พ.ศ. 2538 - 2549 ในผู้ป่วย 109 ราย พบว่ามีสาเหตุจากหลอดเลือดในสมองตีบตัน 35 ราย (32%) ปัจจัยเสี่ยงที่พบมากที่สุด คือ ความผิดปกติของหัวใจ (17%) และความผิดปกติของระบบเลือด (17%)

### สาเหตุและปัจจัยเสี่ยง

ผู้ป่วยเด็กโรคหลอดเลือดสมองตีบตันนั้นประมาณครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยไม่พบปัจจัยเสี่ยงที่ชัดเจน อย่างไรก็ตาม ปัจจัยเสี่ยงที่พบในเด็ก (สรุปตารางที่ 2) มีหลากหลาย ในผู้ป่วยบางคนมีปัจจัยเสี่ยงมากกว่า 1 ปัจจัย ปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญและพบได้บ่อย ได้แก่

#### 1. ความผิดปกติของหัวใจ (cardiac disorders)

เป็นปัจจัยเสี่ยงที่พบได้บ่อยที่สุดพบได้ถึงร้อยละ 25 ของผู้ป่วยเด็ก AIS<sup>5</sup> ความผิดปกติของหัวใจนั้นทำให้เกิดภาวะหลอดเลือดสมองตีบตันได้หลายกลไก อาทิ cardiogenic emboli ที่เคลื่อนตัวไปอุดตันหลอดเลือดในสมองพบในผู้ป่วยที่มีพยาธิสภาพของหัวใจ เช่น arrhythmia, valvular heart disease,

intracardiac septal defect, rheumatic heart disease, cardiac rhabdomyoma เป็นต้น หรือ การเกิด thrombosis จากเลือดที่ข้นกว่าปกติในผู้ป่วยโรคหัวใจชนิดเขียว เป็นที่น่าสนใจว่า ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่ไม่ทราบสาเหตุ (cryptogenic stroke) เมื่อตรวจ echocardiography และ intravenous saline injection พบอุบัติการณ์ของ patent foramen ovale (PFO) ถึงร้อยละ 40-50<sup>6</sup>

#### 2. ความผิดปกติของเลือด (hematologic disorders)

ในต่างประเทศปัจจัยเสี่ยงที่พบบ่อยในกลุ่มนี้คือ sickle cell disease ซึ่งพบอุบัติการณ์มากในผู้ป่วยผิวดำ มีโอกาสเกิดโรคหลอดเลือดสมองสูงถึง 200 เท่าของประชากรทั่วไป สำหรับปัจจัยเสี่ยงของประเทศไทยนั้น ปัจจัยเสี่ยงที่พบบ่อยเกิดจากภาวะที่มีแนวโน้มในการแข็งตัวของเลือดง่ายผิดปกติ (hypercoagulable state) เช่น ในผู้ป่วย protein C, antithrombin III หรือ protein S deficiency, ผู้ป่วย Factor V Leiden mutation, ผู้ป่วย antiphospholipid syndrome เป็นต้น โดยพบว่าในกลุ่มของผู้ป่วย protein C deficiency มีแนวโน้มเกิดซ้ำของภาวะหลอดเลือดสมองตีบตันได้สูง ปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ เช่น polycythemia, thrombocytosis ก็พบว่าสัมพันธ์กับการเกิด AIS เช่นกัน

#### 3. ความผิดปกติของหลอดเลือด (vascular disorders)

อาทิ arterial dissection, transient cerebral arteriopathy (TCA), moyamoya syndrome fibromuscular dysplasia และ vasculitis

arterial dissection มักพบในผู้ป่วยเด็กชายที่มีประวัติได้รับอุบัติเหตุของบริเวณใบหน้าและลำคอมาก่อน ทำให้เกิดการฉีกขาดของชั้นผนังหลอดเลือด และมีเลือดเซาะก่อให้เกิดการอุดตันในเส้นเลือด

ตารางที่ 2 สาเหตุและปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองตีบตันในเด็ก<sup>15</sup>

<b>Heart disease</b>	<b>Metabolic</b>
Congenital heart disease	Mitochondrial disorders
Rheumatic heart disease	Homocystinuria
Cardiomyopathy	Fabry disease
Bacterial endocarditis	Dyslipemias
Dysrhythmias	<b>Vasculopathies</b>
<b>Hematologic disorders</b>	Moyamoya syndrome
Hemoglobinopathies (SCD)	Fibrovascular dysplasia
Polycythemia	Neurocutaneous disorders
Thrombocytosis	<b>Vasculitis</b>
Leukemia/lymphoma	Connective tissue diseases
<b>Coagulopathies</b>	Henoch-Schonlein purpura
Decreased protein C/S activity	Polyarteritis nodosa
Antithrombin III deficiency	Kawasaki disease
Antiphospholipid syndrome	<b>Hypertension</b>
Lupus anticoagulant	<b>Infection</b>
Factor V Leiden mutation	Meningitis
Disseminated intravascular coagulation	Varicella
Oral contraceptives	HIV
<b>Trauma</b>	<b>Idiopathic</b>
Posttraumatic arterial dissection	

Abbreviations : HIV = human immunodeficiency virus; SCD = sickle cell disease

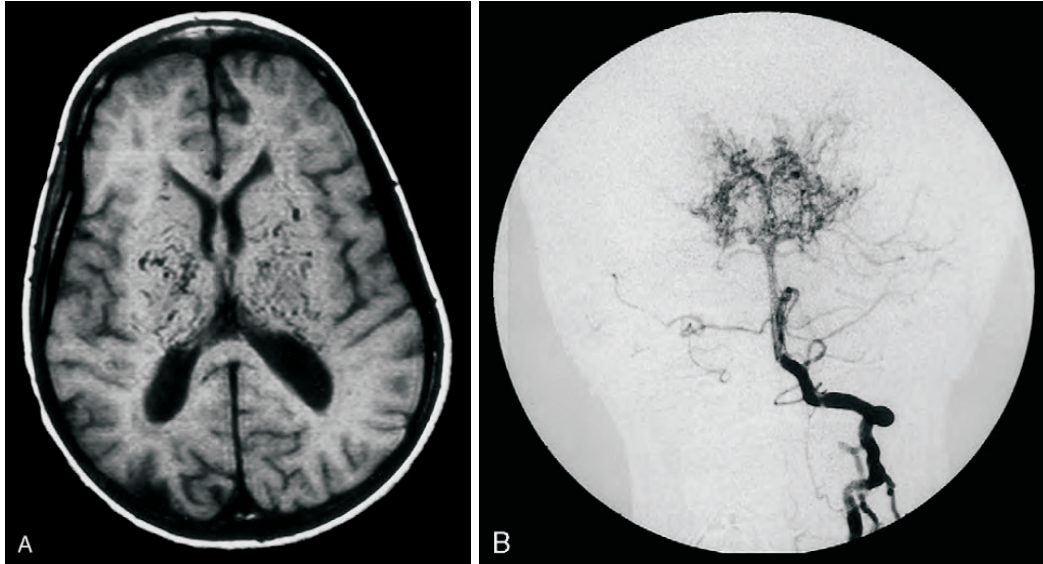
*Transient cerebral arteriopathy (TCA)* คือภาวะที่มีการตีบแคบเฉพาะส่วนของบริเวณส่วนปลายของ internal carotid artery และบริเวณส่วนต้นของ anterior หรือ middle cerebral artery ทำให้สมองขาดเลือดเป็นระยะเวลาหนึ่ง และหายกลับเป็นปกติได้ภายใน 6 เดือน สาเหตุยังไม่ทราบชัดเจน แต่พบว่าร้อยละ 44 ของผู้ป่วยจะมีประวัติการติดเชื้อ varicella zoster นำมาก่อนภายในระยะเวลา 1 ปี เรียกภาวะนี้ว่า post-varicella arteriopathy<sup>7</sup>

*Moyamoya disease* คือ ภาวะ chronic, progressive, noninflammatory vasculopathy เกิดจากการอุดตันของ internal carotid artery ในส่วน carotid siphon ทำให้มี new collateral vascular network เชื่อมระหว่าง internal carotid และ external carotid artery เมื่อตรวจด้วย angiography จะเห็นเป็นลักษณะคล้ายกลุ่มหมอกควัน (puff of smoke) (รูปที่ 2) ในผู้ป่วยบาง

โรค เช่น Down syndrome, Neurofibromatosis, Sickle cell disease มีโอกาสเกิด secondary moyamoya ได้บ่อย เรียกว่า moyamoya syndrome

*Fibromuscular dysplasia (FMD)* เป็นภาวะที่มีความผิดปกติของหลอดเลือดขนาดกลางและเล็ก ที่ไม่ทราบสาเหตุชัดเจน แต่มีลักษณะที่สำคัญจาก angiography คือ typical string of beads appearance

*Vasculitis* คือ กลุ่มของหลอดเลือดอักเสบ พบว่าเกิดตามหลังการติดเชื้อได้บ่อย โดยเฉพาะเป็นภาวะแทรกซ้อนจาก meningitis, encephalitis มีรายงานว่ามีการติดเชื้อ varicella, HIV, mycoplasma pneumoniae และ parvovirus B19 สัมพันธ์กับการเกิด AIS ในเด็ก นอกจากนี้โรคเกี่ยวกับ collagen vascular เช่น systemic lupus erythematosus (SLE), mixed



**รูปที่ 2** A, T2-weighted MR image showing bilateral thalamic flow voids ของผู้ป่วย moyamoya disease. B, Angiogram แสดงลักษณะ near-complete occlusion of both posterior cerebral arteries และ collateral vessels ที่มีลักษณะที่เรียกว่า “puff of smoke”

connective tissue disease หรือการใช้ยา cocaine ก็มีบทบาทต่อการเกิด AIS จากหลอดเลือดอักเสบ ด้วยเช่นกัน

ปัจจัยอื่นๆ ที่พบได้แต่น้อย คือ metabolic disorders (Homocystinuria, MELAS, Fabry disease) ควรคำนึงถึงในกรณีที่มีประวัติครอบครัวเป็นโรคหลอดเลือดสมอง และผู้ป่วยมีลักษณะ atypical presentation

#### อาการและอาการแสดง

อาการและอาการแสดงของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองในเด็ก ขึ้นอยู่กับหลายปัจจัย ดังนี้

**อายุ:** เด็กโตจะมาด้วยอาการของ focal neurologic deficit ที่พบบ่อยที่สุดคือ hemiplegia ในขณะที่เด็กทารกจะมีอาการซึม ซัก หยุดหายใจ โดยมักจะไม่มีอาการของ focal neurologic deficit

**สาเหตุ:** ในโรคหลอดเลือดสมองที่เกิดจาก emboli จะแสดงอาการเฉียบพลัน ในขณะที่หากเกิดจาก thrombosis จะเริ่มแสดงอาการแบบ ค่อยเป็นค่อยไป

**ขนาดและตำแหน่งของรอยโรค:** ผู้ป่วยที่มีรอยโรคของหลอดเลือดสมองส่วนหน้า จะมีอาการแขน ขา อ่อนแรง ซัก พูดไม่ชัด ปวดศีรษะ และมีการเปลี่ยนแปลงของระดับความรู้สึกตัว ส่วนผู้ป่วยที่มีรอยโรคของหลอดเลือดสมองส่วนหลังจะมีอาการเดินเซ เวียนศีรษะ บ้านหมุน อาเจียน เป็นต้น

#### การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ

จุดมุ่งหมายหลักของการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการในผู้ป่วย

หลอดเลือดสมอง คือ

1. การตรวจเพื่อหาตำแหน่งรอยโรค อาศัยการตรวจภาพถ่ายรังสีเป็นหลัก
2. การตรวจหาปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรค

#### การตรวจภาพถ่ายรังสี

การตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (MRI brain) โดยเฉพาะเทคนิคการตรวจ diffusion-weighted imaging (DWI) เป็นการตรวจที่มีความไวและแม่นยำสูง สามารถตรวจพบรอยโรคหลอดเลือดสมองตีบตันได้อย่างรวดเร็ว ถือเป็น gold standard การตรวจเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง (CT brain) เบื้องต้นเพื่อดูว่ามีภาวะเลือดออกในสมองหรือไม่ จะช่วยในการวางแผนการรักษา ส่วนการส่งตรวจเพื่อหาความผิดปกติของเส้นเลือด (vascular imaging) เช่น magnetic resonance angiography (MRA), C'T angiography (CTA) ใช้เพื่อหา dissection, stenosis, thrombosis ของเส้นเลือด ในกรณีที่มีความผิดปกติของเส้นเลือดขนาดเล็ก หรือส่งสัย arterial dissection แต่ตรวจ MRI และ MRA ผลปกติ การส่งตรวจ angiography จะช่วยในการวินิจฉัย

#### การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

แนวทางในการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการในปัจจุบันยังไม่ชัดเจน การซักประวัติเพื่อหาปัจจัยเสี่ยงที่จำเพาะในผู้ป่วยแต่ละบุคคล จะมีส่วนช่วยในการเลือกส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ การส่งตรวจควรครอบคลุมปัจจัยเสี่ยงที่พบบ่อย (ตารางที่ 3) เช่น ความผิดปกติ

**ตารางที่ 3** การตรวจทางห้องปฏิบัติการหาปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองตีบตันในเด็ก

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ	โรค
<b>เลือด</b> : activated protein C resistance, antiphospholipid antibodies, apolipoproteins, cholesterol, complete blood count, blood culture, erythrocyte sedimentation rate, factor V, free protein S, lactic acid, Leiden mutation, lupus anticoagulant, protein C, serum homocysteine, triglycerides	Bacterial endocarditis Homocystinuria Hypercoagulable state Hyperlipidemia Leukemia Lupus erythromatosus MELAS Polycythemia Sickle cell anemia Vasculitis
<b>ปัสสาวะ</b> : cocaine, urinalysis	Cocaine abuse, Homocystinuria, Nephritis, Nephrosis
<b>หัวใจ</b> : echocardiography, electrocardiogram, intravenous saline injection	Bacterial endocarditis Congenital heart disease Mitral valve prolapse Rheumatic heart disease
<b>Brain</b> : Arteriography, magnetic resonance imaging	Arterial dissection Arterial thrombosis Arteriovenous malformation Fibromuscular hypoplasia Moyamoya disease Vasculitis

ของหัวใจ แนะนำตรวจ echocardiography ในผู้ป่วย AIS ทุก ราย รวมถึงส่งตรวจ intravenous saline injection เพื่อเพิ่มโอกาสในการวินิจฉัยโรค PFO ที่มีขนาดเล็กด้วย นอกจากนี้ควรตรวจหาความผิดปกติของระบบเลือด โดยเฉพาะภาวะที่มีแนวโน้มในการแข็งตัวของเลือดง่ายผิดปกติ ส่วนความผิดปกติของหลอดเลือดต้องอาศัยการตรวจ vascular imaging ดังที่กล่าวไปข้างต้น

### โพรงเส้นเลือดดำในสมองอุดตัน

**(cerebral sinovenous thrombosis : CSVT)**

#### ระบาดวิทยา

อุบัติการณ์ของโพรงเส้นเลือดดำในสมองอุดตัน พบได้น้อยกว่าเส้นเลือดแดงในสมองตีบตัน จากการศึกษาของ The Canadian Pediatric Ischemic Stroke Registry พบประมาณ 0.67 ต่อ

ประชากร 100,000 รายต่อปี<sup>6</sup> จะพบอุบัติการณ์สูงขึ้นในเด็กผู้ชาย ตำแหน่งที่พบบ่อย คือ superior sagittal sinus (55%), lateral sinuses (51%) และ straight sinus (24%) ประมาณครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยจะมีรอยโรคมากกว่าหนึ่งแห่ง

#### สาเหตุและปัจจัยเสี่ยง

ปัจจัยที่พบบ่อย คือ ภาวะที่มีการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ (prothrombotic disorders) นอกจากนี้ยังเกิดได้จาก ภาวะสูญเสียน้ำ (dehydration) การติดเชื้อบริเวณส่วนศีรษะและลำคอ รวมถึง การได้รับยาที่เป็น procoagulant drugs เช่น L-asparaginase, ยาคุมกำเนิด เป็นต้น

#### อาการและอาการแสดง

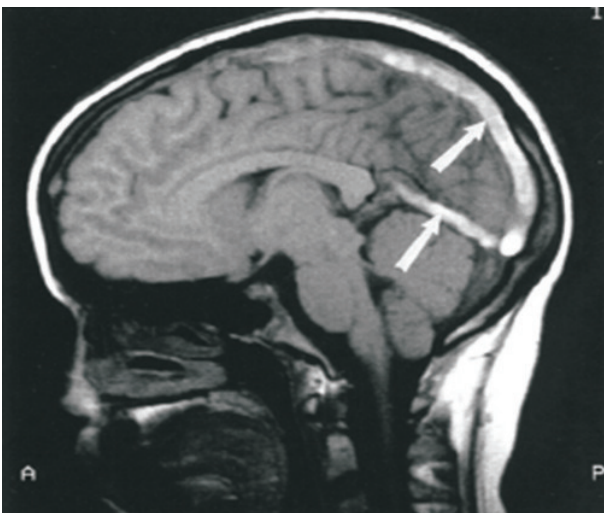
เนื่องจากโพรงเส้นเลือดดำในสมองอุดตัน จะส่งผลกระทบต่อ venous drainage ทำให้เกิดภาวะความดันในสมองสูง สมองบวม

จนถึงมีเลือดออกในสมองหรือสมองขาดเลือดได้ ดังนั้น อาการและอาการแสดงของผู้ป่วย ส่วนใหญ่จะมาด้วยอาการปวดศีรษะรุนแรง การลดลงของระดับความรู้สึกตัว ชัก hemiparesis, cranial nerve palsies

### การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ

การตรวจภาพถ่ายรังสีที่สำคัญ คือ การตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (MRI brain) (รูปที่ 3) และ MR venography (MRV) ถือเป็น gold standard แต่หากไม่สามารถตรวจได้ การตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง (CT brain) และ CT venography ก็สามารถให้ข้อมูลเพียงพอในการวินิจฉัย ส่วนการวินิจฉัยเพื่อหาสาเหตุทาง prothrombotic disorders ของ CSVT นั้น แบ่งได้เป็นกลุ่มความผิดปกติของ Plasma - based เช่น การขาดของ protein C, protein S, antithrombin หรือการเพิ่มขึ้น lipoprotein (a) และกลุ่มความผิดปกติของ DNA - based เช่น Factor V leiden เป็นต้น

ทั้งนี้การตรวจพบ sinoveous thrombosis นั้น ขึ้นอยู่กับลักษณะของประชากรและวิธีการตรวจทางห้องปฏิบัติการในแต่ละโรงพยาบาลด้วย โดยมีการศึกษาจากประเทศเยอรมันพบว่าผู้ป่วยที่มีชนิดความผิดปกติของ Thrombophilia มากกว่าหรือเท่ากับ 2 ตัว จะมีโอกาสเกิดลิ่มเลือดอุดตันเร็วขึ้นหรือมีโอกาสที่รอยโรคจะกลับมาเป็นใหม่ได้อีก สำหรับการตรวจคัดกรอง Thrombophilia ที่มีลิ่มเลือดอุดตันในสมองในเด็กนิยมจะตรวจหลังจากเกิดลิ่มเลือดอุดตัน อย่างน้อยหลังจากเริ่มการรักษา 3 - 6 เดือน หรือหยุด



รูปที่ 3 T1-weighted MR image แสดง clot ใน superior sagittal sinus และ straight sinus ของผู้ป่วย cerebral venous thrombosis (ลูกศรชี้)

oral anticoagulant แล้ว

### แนวทางการรักษาและป้องกันโรค

เนื่องจากการรักษาโรคเส้นเลือดแดงในสมองตีบตันและโพรงเส้นเลือดดำในสมองอุดตันมีแนวทางการรักษาใกล้เคียงกัน ผู้เขียนจึงขอรวมไว้ด้วยกัน ดังนี้

**1. การรักษาประคับประคอง (supportive treatment)** รักษาปัจจัยอื่นๆ ที่จะทำให้โรคเลวลง เช่น infection, fever, seizure, hypo/hyperglycemia, hypotension เป็นต้น ส่วนในโรค CSVT นั้นจำเป็นที่ต้องให้ hydration เพียงพอเพื่อป้องกันไม่ให้เกิด clot ขึ้นอีก

### 2. การรักษาด้วยยา (guidelines for antithrombotic therapy in childhood stroke)

ในปัจจุบัน unfractionated heparin (UFH) ยังเป็นยา anticoagulant ที่เป็นนิยมในช่วงแรกของการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน โดยเฉพาะในหน่วยเวกวิฤติเนื่องจากมี half - life สั้นและสามารถจะ reverse ได้โดย protamine sulfate อย่างไรก็ตามผู้ป่วยต้องมี venous access ที่ดีตลอดจนระดับ antithrombin ควรอยู่ในเกณฑ์ปกติ สำหรับภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ UFH อาจทำให้เกิดภาวะเลือดออกและหรือ heparin induced thrombocytopenia (HIT) ได้ สำหรับ Low molecular weight heparin (LMWH) นั้น สามารถใช้ได้ทั้งในระยะเริ่มแรกของการเกิดลิ่มเลือดอุดตันและในระยะยาว สำหรับข้อดีของยากลุ่มนี้คือ สามารถฉีดได้ทางใต้ผิวหนัง สำหรับ coumadin จะนิยมใช้ในระยะเวลาหลังจากเปลี่ยนจากการใช้ UFH หรือ LMWH อย่างน้อย 5-7 วัน หลังจากเริ่มมีลิ่มเลือดอุดตัน

ปัญหาการใช้ยาตัวนี้ในเด็กคือการติดตามผลระดับของยาเป็นไปด้วยความลำบาก โดยเฉพาะเด็กที่อายุน้อยกว่า 1 ปี เนื่องจากมีความแปรปรวนของยา ตามประเภทอาการที่รับประทาน ยาปฏิชีวนะ การใช้ยากันชัก เป็นต้น

ทั้งนี้ผู้เขียนได้รวบรวมและสรุป ขนาดของยาและการปรับขนาดยา ของ LMWH และ coumadin ตามตารางที่ 4 และ 5

สำหรับแนวทางการรักษาลิ่มเลือดอุดตันในเส้นเลือดสมองในเด็กจะขอแบ่งเป็น 2 กลุ่ม และโดยอ้างอิงแนวทางการรักษาตามระดับของลักษณะงานวิจัยตาม McMaster Grading System ซึ่งประกอบด้วย

**Grade 1** : Large, well-designed randomized controlled clinical trials

ตารางที่ 4 แสดงขนาดยา และการติดตามระดับของยา LMWH

Enoxaparin			Tinzaparin		
<b>Treatment</b>			<b>Treatment and Prophylaxis</b>		
อายุ	ขนาดของยาที่เริ่มต้น	ขนาดของยาที่สูงสุด	อายุ	ขนาดของยาที่เริ่มต้น	
≤ 2 เดือน	1.5 มก./กก./ครั้ง ฉีดใต้ผิวหนังทุก 12 ชั่วโมง	3 มก./กก./ครั้ง	0 - 2 เดือน	275 ยูนิต/กก./ทุก 24 ชั่วโมง	
> 2 เดือน	1 มก./กก./ครั้ง ฉีดใต้ผิวหนังทุก 12 ชั่วโมง	2 มก./กก./ครั้ง	2 เดือน - 1 ปี	250 ยูนิต/กก./ทุก 24 ชั่วโมง	
			1 ปี - 5 ปี	240 ยูนิต/กก./ทุก 24 ชั่วโมง	
			5 ปี - 10 ปี	200 ยูนิต/กก./ทุก 24 ชั่วโมง	
			10 ปี - 18 ปี	175 ยูนิต/กก./ทุก 24 ชั่วโมง	
<b>Prophylaxis</b>			<b>แนวทางการปรับขนาด LMWH</b>		
อายุ	ขนาดของยาที่เริ่มต้น	ขนาดของยาที่สูงสุด	Anti - factor Xa (ยูนิต / มล.)	การเปลี่ยนขนาดยา	ระยะเวลาที่ควรติดตามผล
≤ 2 เดือน	0.75 มก./กก./ครั้ง ฉีดใต้ผิวหนังทุก 12 ชั่วโมง หรือ 1.5 มก./กก./ครั้ง ทุก 24 ชั่วโมง	10 มก./ครั้ง	< 0.35	เพิ่มขนาดยา 25%	ตรวจระดับ Anti - factor ครั้งต่อไปวันรุ่งขึ้น
			0.35 - 0.49	เพิ่มขนาดยา 10%	ตรวจระดับ Anti - factor ครั้งต่อไปวันรุ่งขึ้น
			0.5 - 1	ไม่ต้องปรับยา	ตรวจระดับ Anti - factor ครั้งต่อไป 1 สัปดาห์
> 2 เดือน	0.5 มก./กก./ครั้ง ฉีดใต้ผิวหนังทุก 12 ชั่วโมง หรือ 1 มก./กก./ครั้ง ฉีดใต้ผิวหนังทุก 24 ชั่วโมง	30 มก./ครั้ง ทุก 12 ชั่วโมง หรือ 40มก./ครั้ง ทุก 24 ชม. รวมถึงผู้ป่วยที่มี ภาวะอ้วน	1.01 - 1.5	ลดขนาดยา 20%	ตรวจระดับ Anti - factor ครั้งต่อไปวันรุ่งขึ้น
			1.6 - 2.0	หยุดยาค้างครั้งถัดไป	ตรวจระดับ Anti - factor ครั้งต่อไปวันรุ่งขึ้น และปรับยาลง 30%

ตารางที่ 5 แสดงขนาดยา และการติดตามระดับยา Coumadin

<p>Coumadin</p> <p>เริ่มให้หลังจากเริ่ม UFH หรือ LMWH 5 - 7 วัน</p> <p>Loading dose : 0.2 มก./กก./วัน</p> <p>(ขนาดยาสูงสุดไม่ควรเกิน 10 มก.)</p> <p>ทั้งนี้ในผู้ป่วย Fontan operation หรือมีความผิดปกติ</p> <p>ควรเริ่มยาที่ขนาด 0.1 มก./กก./วัน</p> <p>ตรวจระดับ INR ที่วันที่ 3 - 4</p> <p>หลังจากได้ยา Coumadin</p> <p>ควรรักษาระดับ INR ให้ได้ 2 - 3</p> <p>จะพิจารณาให้ Vitamin K 5 หรือ 10 mg</p> <p>เป็น antidote ในกรณีที่ INR ≥ 9 เท่านั้น</p> <p>ในกรณีที่ INR &gt; 3 - 8.9 ให้พิจารณาจากตารางด้านขวามือ</p>	<p>แนวทางการปรับขนาด Coumadin ในระยะสั้นหลังจากเริ่มให้ Loading dose</p> <p>ถ้า INR อยู่ระหว่าง 1.1 - 1.3 ให้ยาขนาดเดิม</p> <p>ถ้า INR อยู่ระหว่าง 1.4 - 3.0 ลดยาลง 50%</p> <p>ถ้า INR อยู่ระหว่าง 3.1 - 3.5 ลดยาลง 25%</p> <p>ถ้า INR มากกว่า 3.5 ให้หยุดยาค้างครั้งรุ่งขึ้นจนกระทั่ง INR &lt; 3.5 แล้วจึงลดยาลง 50%</p>
	<p>แนวทางการปรับขนาด Coumadin ในระยะยาว</p> <p>ถ้า INR อยู่ระหว่าง 1.1 - 1.4 เพิ่มขนาดยา 20%</p> <p>ถ้า INR อยู่ระหว่าง 1.5 - 1.7 เพิ่มขนาดยา 10%</p> <p>ถ้า INR อยู่ระหว่าง 1.8 - 3.2 ไม่ต้องปรับยา</p> <p>ถ้า INR อยู่ระหว่าง 3.3 - 3.5 ลดขนาดยา 10%</p> <p>ถ้า INR มากกว่า 3.5 ให้หยุดยาค้างครั้งรุ่งขึ้น จนกระทั่ง INR &lt; 3.5 แล้วจึงลดยาลง 20%</p>

**Grade 2** : Small, or not-so-well-designed controlled clinical trials

**Grade 3** : Non-randomized prospective cohort studies

**Grade 4** : Non-randomized historical cohort studies, case control studies

**Grade 5** : Case series

**Grade 6** : Expert opinion

## 1. กลุ่มลิ่มเลือดอุดตันในเส้นเลือดดำ (Cerebral Sinovenous Thrombosis)

ในปัจจุบันการรักษา CSVT ในเด็กนิยมให้เริ่มการรักษาด้วย UFH หรือ LMWH ในกรณีผู้ป่วยที่ไม่มีเลือดออกในสมองโดยการรักษาประมาณ 3 เดือน<sup>9</sup> (Grade 3) หลังจากนั้นประเมินด้วย CT Venogram หรือ MRV ถ้าพบว่าไม่มี clot หลงเหลือให้พิจารณาหยุดยา แต่ถ้ายังมีลิ่มเลือดหลงเหลืออยู่จึงพิจารณาให้ต่อเนื่องไปอีก 3 เดือน จึงทำการประเมินซ้ำอีกครั้งหนึ่ง สำหรับในกรณีที่มีเลือดออกในสมองพิจารณาไม่เริ่มยา anticoagulants แต่พิจารณาติดตามผลของก้อนเลือดในระยะเวลาประมาณ 7-10 วัน (Grade 4) ถ้าพบว่าเลือดออกในสมองลดลงรวมกับการมีลิ่มเลือดอุดตันเพิ่มขึ้นอาจจะพิจารณาให้ anticoagulants ได้ ทั้งนี้ต้องพิจารณาเป็นรายๆ ไป

กรณีผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวเช่น nephrotic syndrome, SLE ซึ่งโรคยังไม่สงบ (active) อยู่หรือได้รับยา L-asparaginase ในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวอาจจะพิจารณาให้ยา prophylactic anticoagulant เช่น LMWH วันละครั้ง (Grade 4) สำหรับการพิจารณาทำการผ่าตัด (surgical decompression)<sup>10</sup> หรือให้ยาในกลุ่ม trombolysis จะพิจารณาในกรณีที่ไม่มีตอบสนองต่อการรักษาด้วย UFH หรือ LMWH เท่านั้น

## 2. กลุ่มลิ่มเลือดอุดตันในเส้นเลือดแดง (Arterial Ischemic Stroke)

สำหรับการรักษา AIS นั้นแนะนำให้เริ่มรักษาด้วย UFH หรือ LMWH เป็นเวลา 7 วัน แล้วตามด้วย aspirin (1-5 มก./กก./วัน) หรือ LMWH<sup>11</sup> ขึ้นอยู่กับ condition ของผู้ป่วยดังต่อไปนี้

### 2.1 กลุ่มที่พิจารณาให้ aspirin

2.1.1 กลุ่ม idiopathic (ไม่ทราบสาเหตุ)

2.1.2 กลุ่ม cerebral arteriopathy เช่น post-varicella, moyamoya, vasculitis เป็นต้น

2.1.3 กลุ่ม congenital heart disease เช่น patent foramen ovale

2.1.4 กลุ่ม sickle cell disease

2.1.5 กลุ่มที่มี complete occlusion ของ cerebral artery

### 2.2 กลุ่มที่พิจารณาให้ LMWH/coumadin

2.2.1 กลุ่มผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของระบบ anticoagulant system เช่น protein C, protein S เป็นต้น

2.2.2 กลุ่มผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของ arterial dissection

2.2.3 กลุ่มผู้ป่วยที่ได้ยา aspirin ก่อนหน้านี้

2.2.4 กลุ่ม congenital heart disease ที่เห็นลิ่มเลือดชัดเจน ในห้องหัวใจ (intra cardiac clot)

2.2.5 กลุ่มที่มี non- occlusion ของ cerebral artery โดยพิจารณาจาก angiogram

โดยในกลุ่มที่ 2.2 จะพิจารณาให้ LMWH หรือ coumadin อย่างน้อย 3-6 เดือน (Grade 4) แล้วเปลี่ยนเป็น aspirin สำหรับในกลุ่มที่ 2.1 จะพิจารณาให้ aspirin (1-5 มก./กก./วัน) เป็นระยะเวลา 2 ปี (Grade 3) โดยระหว่างที่ผู้ป่วยได้รับ aspirin เป็นเวลา 2 ปี และพบว่ามีอาการของโรคกลับมาเป็นใหม่ (recurrence) จะพิจารณาให้ยาต้านเกร็ดเลือดชนิดอื่นเช่น clopidogel<sup>12</sup> หรือพิจารณาให้ LMWH หรือ coumadin โดยพิจารณาเป็นรายๆ ไป (Grade 4)

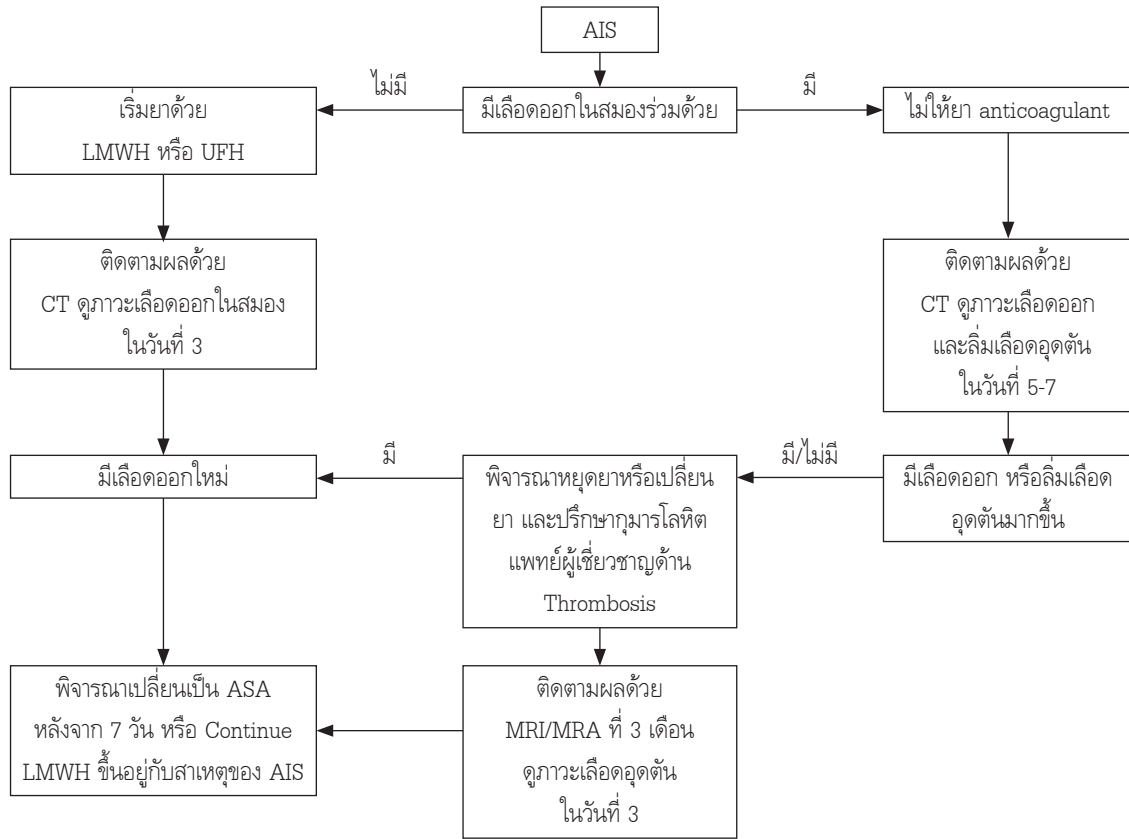
ทั้งนี้ผู้เขียนได้รวบรวมและสรุป แนวทางการดูแลผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มนี้ ตามรูปที่ 4 และ 5

### การพยากรณ์โรค

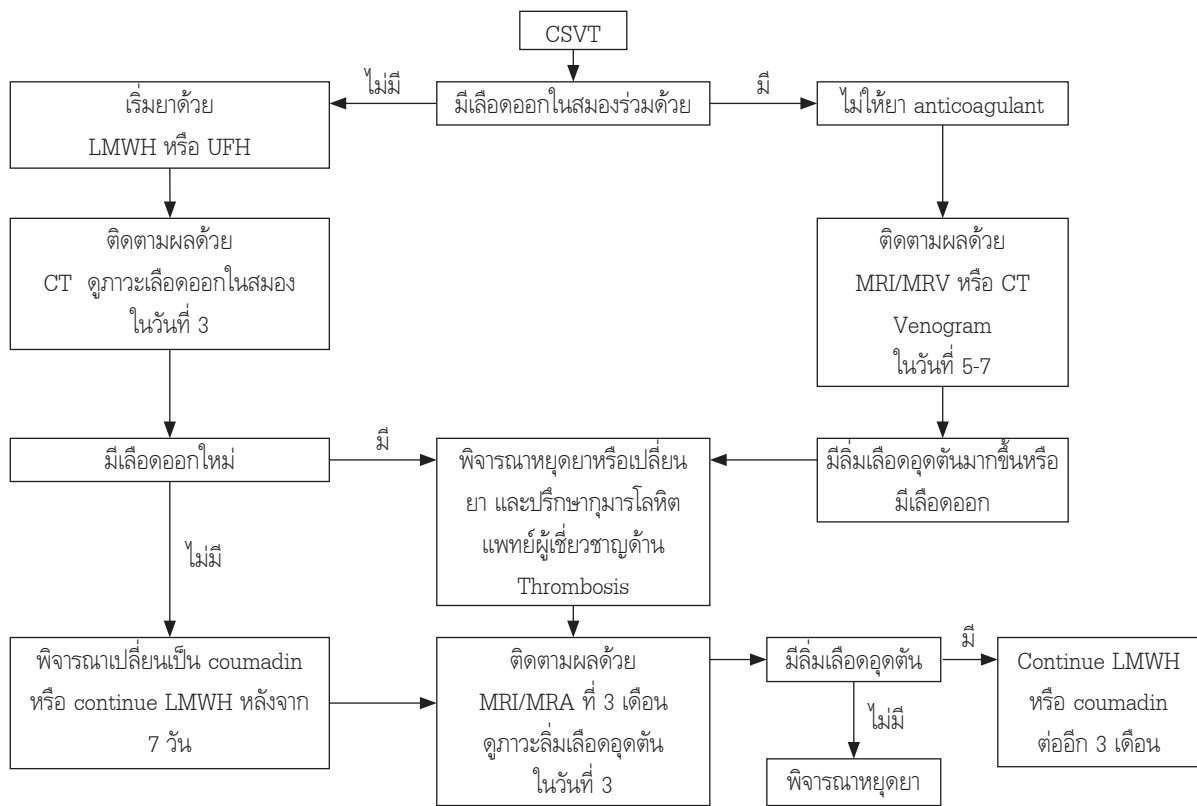
การพยากรณ์โรคของผู้ป่วย AIS และ CSVT นั้น ขึ้นกับสาเหตุ วิธีการรักษา และระยะเวลาในการติดตาม พบว่า ผู้ป่วย AIS 35% จะหายเป็นปกติร้อยละ 55 จะมีปัญหาการเรียนรู้และการเคลื่อนไหว และมีผู้ป่วยร้อยละ 10 ที่เสียชีวิต<sup>13</sup> ปัจจัยที่บอกการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี คือ clinical presentation (coma, seizure), underlying cause (เช่น moyamoya, arterial dissection), size of infarct (ขนาดใหญ่) ผู้ป่วย AIS มีโอกาสเกิดซ้ำได้ร้อยละ 6-30 หากมีหลายปัจจัยเสี่ยงจะยังมีโอกาสเกิดซ้ำมากขึ้น<sup>14</sup>

ส่วนผู้ป่วย CSVT ร้อยละ 51 จะหายเป็นปกติร้อยละ 39 จะมีปัญหาทางระบบประสาท และผู้ป่วยประมาณร้อยละ 10 จะเสียชีวิต ผู้ป่วย CSVT มีโอกาสเกิดซ้ำได้ประมาณร้อยละ 17<sup>13</sup> และหากมีอาการชัก หรือมีหลักฐานของ venous infarction จะเป็นปัจจัย





รูปที่ 4 แสดงแนวทางการรักษา AIS



รูปที่ 5 แนวทางการรักษา CSVT

ที่บอกถึงการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี

### บทสรุป

โรคหลอดเลือดสมองในเด็กเป็นโรคที่พบได้ไม่บ่อย แต่เป็นสาเหตุที่สำคัญของการเสียชีวิตและทุพพลภาพ การให้การวินิจฉัยที่แม่นยำและรวดเร็วจะช่วยเหลือผู้ป่วยได้ การศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับปัจจัยเสี่ยง แนวทางการตรวจทางห้องปฏิบัติการ วิธีการรักษา ตลอดจนการติดตามผู้ป่วยที่เป็นระบบและมีประสิทธิภาพ ยังเป็นสิ่งที่จำเป็นต้องติดตามต่อไปในอนาคต

### เอกสารอ้างอิง

- Lynch JK, Hirtz DG, DeVeber G, Nelson KB. Report of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke workshop on perinatal and childhood stroke. *Pediatrics* 2002;109:116-23.
- DeVeber G. In: pursuit of evidence-based treatments for paediatric stroke: the UK and Chest guidelines. *Lancet Neurol* 2005;4:432-6.
- Visudhiphan P, Chiemchanya S, Wattanasirichaigoon D. Strokes in Thai children: etiology and outcome. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1996;27:801-5.
- Auvichayapat N, Tassniyom S, Hantragool S, Auvichayapat P. The etiology and outcome of cerebrovascular diseases in Northeastern Thai children. *J Med Assoc Thai* 2007;90:2058-62.
- DeVeber G. Risk factors for childhood stroke: little folks have different strokes! *Ann Neurol* 2003;53:149-50.
- Wu LA, Malouf JF, Dearani JA, et al. Patent foramen ovale in cryptogenic stroke: current understanding and management options. *Arch Intern Med* 2004;164:950-6.
- Losudo G, Giacchino R, Castagnola E, et al. Cerebrovascular disease and varicella in children. *Brain Dev* 2006;28:366-70.
- DeVeber G, Andrew M, Adams C, et al. Cerebral sinovenous thrombosis in children. *N Engl J Med* 2001;345:417-23.
- Kenet G, Kirkham K, Niederstadt T, et al. European collaborative paediatric database on cerebral venous thrombosis: risk factors for recurrent venous thromboembolism. *Lancet Neurol* 2007;6:573-5.
- Keller E, Pangalu A, Fandino J, et al. Decompressive craniectomy in severe cerebral venous and dural sinus thrombosis. *Acta Neurochir Suppl* 2005;94:177-83.
- Stratner R, Kumik K, Heller C, et al. Aspirin versus low-dose low-molecular-weight heparin: antithrombotic therapy in pediatric ischemic stroke patients; a prospective follow-up study. *Stroke* 2001;32:2554-8.
- Soman T, Rafay MF, Hune S, et al. The risks and safety of clopidogrel in pediatric arterial ischemic stroke. *Stroke* 2006;37:1120-2.
- Lynch JK. Cerebrovascular disorders in children. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2004;4:129-38.
- Lanthier S, Carmant L, David M, et al. Stroke in children: the coexistence of multiple risk factors predicts poor outcome. *Neurology* 2000;54:371-8.
- Lopez-Vicente M, Ortega-Gutierrez S, Amlie-Lefond C, Torbey MT. Diagnosis and management of pediatric arterial ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2010;19:175-83.