

# ผลการรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบระยะเฉียบพลันที่ได้รับ การรักษาด้วยยา Recombinant Tissue Plasminogen Activator ทางหลอดเลือดดำของโรงพยาบาลชลบุรี

ธัชมาย์ สมิตะสิริ พ.บ.\* , วิฑูรย์ จันทรโรทัย พ.บ.\*

## บทคัดย่อ

เป็นการศึกษาย้อนหลังเชิงพรรณนา กลุ่มประชากรคือผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบระยะเฉียบพลันที่เริ่มมีอาการภายใน 4.5 ชั่วโมงที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือด rt-PA ทางหลอดเลือดดำและเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลชลบุรีตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ.2561 ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ.2562 การศึกษาหลักคือผลการรักษาในระยะสั้นหลังได้รับยา IV rt-PA โดยใช้การเปลี่ยนแปลงของ NIHSS score ก่อนและหลังการรักษา ผลการรักษาระยะยาวและอัตราการตายที่ 90 วันโดยใช้การเปลี่ยนแปลงของ mRS score การศึกษารองคือศึกษาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับผลการรักษาระยะยาวและอัตราการตายที่ 90 วัน

โรงพยาบาลชลบุรีมีการให้ยา IV rt-PA ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบระยะเฉียบพลัน ในช่วงปีพ.ศ.2561-2562 จำนวน 294 คน (12.9%) มีผลการรักษาที่ดีขึ้นในระยะสั้น 24.8% มีผลการรักษาที่ดีในระยะยาวที่ 90 วัน (mRS score=0-1) 32.4% มีอัตราการตายที่ 90 วัน 17.2% โดยปัจจัยที่สัมพันธ์กับการรักษาที่ดีในระยะยาวที่ 90 วันคืออายุที่ต่ำกว่า 60 ปี (RR=1.51, 95%CI=1.03-2.21) อายุต่ำกว่า 45 ปี (RR=2.01, 95%CI=1.29-3.13) และการมีภาวะ atrial fibrillation (RR=0.37, 95%CI=0.22-0.62) ส่วนปัจจัยที่สัมพันธ์กับอัตราการตายที่ 90 วันคือการมีภาวะ atrial fibrillation (RR=2.70, 95%CI=1.63-4.45) และ door-to-needle time ที่มากกว่า 45 นาที (RR=1.86, 95%CI=1.09-3.18) และมากกว่า 60 นาที (RR=2.35, 95%CI=1.43-3.88)

ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบระยะเฉียบพลันที่เริ่มมีอาการภายใน 4.5 ชั่วโมงที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือด rt-PA ทางหลอดเลือดดำในโรงพยาบาลชลบุรีมีผลการรักษาใกล้เคียงกับมาตรฐานทั่วไป อย่างไรก็ตามยังคงต้องทำการศึกษาเพิ่มเติมและพัฒนาให้ดียิ่งขึ้นในอนาคตเพื่อประสิทธิภาพในการดูแลรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ต่อไป

**คำสำคัญ :** โรคหลอดเลือดสมองตีบระยะเฉียบพลัน, ยาละลายลิ่มเลือด, recombinant tissue Plasminogen Activator (rt-PA), The National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score, modified Rankin scale (mRS) score

## Outcomes of Acute Ischemic Stroke Patients Treated with Intravenous Recombinant Tissue Plasminogen Activator in Chonburi Hospital

Thachamai Smitasiri M.D.\* , Witoon Jantararotai M.D.\*

## Abstract

This was a retrospective descriptive study. Patients were acute ischemic stroke treated with intravenous recombinant tissue Plasminogen Activator (IV rt-PA) in Chonburi Hospital between January 2018 and December 2019. Main outcomes of this study were short-term outcome by using NIHSS score, long-term outcome and

\* กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลชลบุรี

\* Department of Medicine, Chonburi hospital

mortality by using mRS score at 90 days. Secondary outcome was association between patient factors and long-term outcomes of treatment.

There were 294 patients (12.9%) treated with IV rt-PA in Chonburi Hospital. Improved short-term outcome was 24.8%. Long-term outcome at 90 days after IV rt-PA was 32.4% for good outcome (mRS score 0-1) and 17.2% for mortality. Factors associated with good outcome at 90 days were age below 60-year-old (RR=1.51, 95%CI=1.03-2.21), age below 45-year-old (RR=2.01, 95%CI=1.29-3.13) and atrial fibrillation (RR=0.37, 95%CI=0.22-0.62). Factors associated with mortality at 90 days were atrial fibrillation (RR=2.70, 95%CI=1.63-4.45), door-to-needle time more than 45 minutes (RR=1.86, 95%CI=1.09-3.18) and more than 60 minutes (RR=2.35, 95%CI=1.43-3.88).

The treatment outcomes and mortality of acute ischemic stroke patients treated with IV rt-PA in Chonburi Hospital do not distinctively different from other studies. However, further study is needed to improve efficacy of acute ischemic stroke management.

**Keywords :** Acute ischemic stroke, Fibrinolysis, recombinant tissue Plasminogen Activator (rt-PA), The National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score, modified Rankin scale (mRS) score

## บทนำ

โรคหลอดเลือดสมองตีบที่ทำให้เกิดสมองขาดเลือด (Ischemic Stroke) เป็นโรคทางอายุรกรรมที่เป็นปัญหาสำคัญทางสาธารณสุขทั้งในระดับประเทศไทย<sup>1</sup> ระดับภูมิภาค<sup>2</sup> และระดับโลก เป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดความพิการและเสียชีวิตเป็นอันดับสองของโลก มีผู้ป่วยรายใหม่ประมาณ 13 ล้านคนต่อปี<sup>3</sup> โดยประเทศไทยมีความชุกของโรคอยู่ที่ 122 คนต่อประชากร 100,000 คน<sup>1</sup> อัตราตายประมาณ 30 รายต่อประชากร 100,000 คนหรือมากกว่า 50,000 คนต่อปีและมีผู้ป่วยรายใหม่ประมาณ 250,000 คนต่อปี<sup>4</sup> และมีแนวโน้มว่าจำนวนผู้ป่วยด้วยโรคนี้สูงขึ้นเรื่อยๆ โดยสาเหตุของโรคเกิดจากการตีบหรืออุดตันของหลอดเลือดแดงที่สมอง ส่งผลให้เลือดไปเลี้ยงสมองลดลง ทำให้เกิดสมองตายจากการขาดเลือดตามมา จนมีผลกระทบต่อการทำงานของสมองส่วนนั้นๆ ผู้ป่วยมักจะมีปัจจัยเสี่ยงคือ โรคความดันโลหิตสูง โรคไขมันในเลือดผิดปกติ โรคเบาหวาน โรคหัวใจห้องบนเต้นพลิ้ว (Atrial Fibrillation) โรคลิ้นหัวใจผิดปกติ การสูบบุหรี่ เป็นต้น

ในปัจจุบัน การรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบระยะเฉียบพลันที่มาถึงสถานพยาบาลภายใน 4.5 ชั่วโมงนับจากเวลาที่เกิดอาการ (Onset) หรือช่วงเวลาสุดท้ายที่พบเห็นผู้ป่วยเป็นปกติ (Last-seen-normal) สามารถให้การรักษาด้วยการให้ยาละลายลิ่มเลือด (thrombolytic drug) คือยา recombinant tissue Plasminogen Activator (rt-PA) ทางหลอดเลือดดำเป็นการรักษามาตรฐานในปัจจุบันหากไม่มีข้อห้ามในการให้ยาตามแนวทางการรักษาของสมาคมโรคหลอดเลือดสมองแห่งประเทศไทย<sup>5, 6</sup>

ในอดีตได้มีการศึกษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองโดย

วัดผลการรักษาโดยใช้เกณฑ์หลายประเภท เกณฑ์ที่นิยมใช้วัดผลมากที่สุดคือ The National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score เพื่อประเมินความรุนแรงของโรค และ modified Rankin Scale (mRS) score ประเมินความพิการโดยรวม (Global disability) โดยการศึกษาส่วนใหญ่วัดผลการรักษาที่ดีที่สุดที่คะแนน mRS 0-1<sup>7</sup> เกณฑ์อื่น ๆ ที่มีใช้ เช่น Barthel Index<sup>8</sup> แต่ละการศึกษาก็จะวัดผลที่ระยะเวลาต่าง ๆ กัน<sup>9-12</sup> ผลระยะสั้นก็อาจจะวัดผลหลังได้รับยาละลายลิ่มเลือด 24 ชั่วโมงหรือเมื่อจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล<sup>13</sup> ส่วนผลการรักษาระยะยาวทั่วไปนิยมใช้ระยะเวลาที่ 90 วันหรือ 3 เดือน<sup>13</sup>

จากการศึกษาในอดีตพบว่าผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบระยะเฉียบพลันที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือด rt-PA ทางหลอดเลือดดำมีผลการรักษาที่ดีประเมินที่ระยะเวลา 3 เดือนอยู่ที่ประมาณ 30-40%<sup>13-15</sup> ลดอัตราตายของผู้ป่วยได้ 0.56 เท่า ลดอัตราการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลซ้ำ 0.65 เท่า และมีสามารถดำรงชีวิตโดยไม่จำเป็นต้องพึ่งพาผู้อื่นสูงกว่า 1.42 เท่าเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา rt-PA<sup>16</sup> แต่ก็มีภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นได้หลังได้รับยา เช่น ภาวะเลือดออกในสมองประมาณ 2-7%<sup>15, 17, 18</sup> และเสียชีวิตประมาณ 7%

จากการศึกษาในประเทศไทยรวบรวมข้อมูลจากหลายโรงพยาบาลทั่วประเทศพบว่าผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเพียง 1-3% เท่านั้นที่ได้รับยา IV rt-PA<sup>1, 19, 20</sup> แยกเป็น 9.1% ในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัย, 1.8% ในโรงพยาบาลศูนย์หรือโรงพยาบาลทั่วไป, และ 0.4% ในโรงพยาบาลชุมชน โดยภาพรวมมีผลการรักษาที่ดี (mRS score 0-1) ประมาณ 25-30%<sup>19</sup>

โรงพยาบาลชลบุรีเป็นโรงพยาบาลสังกัดกระทรวงสาธารณสุขเพียงแห่งเดียวในจังหวัดชลบุรีที่สามารถให้ยาละลายลิ่มเลือดเพื่อรักษาโรคหลอดเลือดสมองตีบระยะ

เนียบพลันได้ การดูแลรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบระยะเฉียบพลันที่ได้รับยา IV rt-PA จะเริ่มตั้งแต่ที่ห้องฉุกเฉินเมื่อซักประวัติและตรวจร่างกายแล้วสงสัยโรคหลอดเลือดสมองตีบระยะเฉียบพลันที่เกิดอาการภายใน 4.5 ชั่วโมง จะประกาศ Stroke Fast Track มีการปรึกษาแพทย์อายุรกรรมและแพทย์อายุรกรรมระบบประสาททันที เพื่อมาประเมินอาการและอาการแสดง พร้อมส่งตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองแบบไม่ฉีดสี (non-contrast CT brain) เพื่อแยกภาวะเลือดออกในสมอง เมื่อประเมินผู้ป่วยแล้วมีข้อบ่งชี้และไม่ห้ามในการให้ยา rt-PA ก็จะให้ยา rt-PA ขนาด 0.9 mg/kg (สูงสุดไม่เกิน 90 mg) โดยแบ่ง 10% ให้ซ้ำๆ ทางหลอดเลือดดำใน 1 นาที และ 90% ที่เหลือให้ทางหลอดเลือดดำใน 1 ชั่วโมง หลังจากนั้นจะรับผู้ป่วยเข้ารับการรักษาด่วนในหอผู้ป่วยวิกฤตโรคหลอดเลือดสมอง (ICU Stroke) มีการประเมินอาการและสัญญาณชีพเป็นระยะ เมื่อครบ 24 ชั่วโมง ทำ non-contrast CT brain ซ้ำ ถ้าไม่มีภาวะแทรกซ้อนก็จะให้การรักษาโรคหลอดเลือดสมองตามสาเหตุต่อไป ในกรณีที่ภาวะแทรกซ้อน เช่น ภาวะสมองบวมหรือมีเลือดออกในสมอง จะปรึกษาประสาทศัลยแพทย์เพื่อร่วมประเมินและให้การรักษอย่างเหมาะสม

ระหว่างที่ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลชลบุรี จะมีการร่วมดูแลจากสหสาขาวิชาชีพ ได้แก่ แพทย์ พยาบาล เกสเซอร์ กายภาพบำบัด มีจุดประสงค์ดูแลผู้ป่วยให้รอด้านเพื่อให้กลับไปมีคุณภาพชีวิตที่ดีที่สุดเท่าที่จะเป็นไปได้ มีการประเมิน NIHSS score, mRS score, Barthel index ตอนแรกรับผู้ป่วยและตอนที่จำหน่ายผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาล ก่อนจำหน่ายก็จะประสานศูนย์ดูแลผู้ป่วยต่อเนื่อง เพื่อติดตามเยี่ยมบ้านเป็นระยะและมีการประเมิน mRS score หรือ Barthel index ตอนที่เยี่ยมบ้านเพื่อติดตามผลการดูแลรักษาด้วย ด้านแพทย์ก็จะนัดผู้ป่วยมาแผนกผู้ป่วยนอกเพื่อติดตามอาการภายใน 2 สัปดาห์แรกและนัดติดตามอาการตามสมควรต่อไป

สำหรับผู้ป่วยที่ส่งต่อจากโรงพยาบาลชุมชน ก่อนส่งต่อก็จะมีประสานมาที่อายุรแพทย์โรงพยาบาลชลบุรีก่อน ถ้าสงสัยโรคหลอดเลือดสมองตีบระยะเฉียบพลันและอยู่ในช่วงเวลาที่สามารถให้ยาละลายลิ่มเลือดได้ ก็จะส่งต่อผู้ป่วยมารพ.ชลบุรีและเข้าระบบการรักษา Stroke Fast Track ในลักษณะเดียวกัน

โรงพยาบาลชลบุรีให้การดูแลรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบระยะเฉียบพลัน (Acute ischemic stroke) มากกว่า 1,000 คนต่อปี และมีการให้ยา rt-PA เพื่อรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบระยะเฉียบพลันตามข้อบ่งชี้ประมาณ 100-150 คนต่อปี ผู้วิจัยจึงเก็บข้อมูลเพื่อวิเคราะห์ผลการรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบระยะเฉียบพลันที่ได้ยา rt-PA และเข้า

ระบบการรักษาในโรงพยาบาลชลบุรีดังที่ได้กล่าวไปแล้ว โดยการศึกษาหลักจะดูผลการรักษาที่ดีคือ mRS score 0-1 และการเสียชีวิตที่ระยะเวลา 3 เดือน รวมถึงศึกษาแนวโน้มเกี่ยวกับปัจจัยต่าง ๆ ที่อาจเกี่ยวข้อง เช่น เพศ อายุ โรคประจำตัว ระยะเวลานับจากตอนที่ผู้ป่วยมาถึงโรงพยาบาลจนถึงตอนที่รับยาละลายลิ่มเลือด (Door-to-needle time) เป็นต้น เพื่อเป็นข้อมูลพื้นฐานในการศึกษาเชิงวิเคราะห์ในอนาคตและปรับปรุงการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบระยะเฉียบพลันให้ดียิ่งขึ้นต่อไป

### วิธีการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังเชิงพรรณนา (Retrospective descriptive study) กลุ่มประชากรคือผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบระยะเฉียบพลันที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือด rt-PA ทางหลอดเลือดดำภายใน 4.5 ชั่วโมงหลังจากเกิดอาการ (Onset) หรือเวลาสุดท้ายที่พบเห็นคนไข้เป็นปกติก่อนจะมีการ (Last-seen-normal) และรับไว้เป็นผู้ป่วยในหอผู้ป่วยวิกฤตโรคหลอดเลือดสมองโรงพยาบาลชลบุรีตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ.2561 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ.2562 จำนวน 294 คน แต่ติดตามผลการรักษาที่ระยะเวลา 90 วันไม่ได้จำนวน 4 คน จึงมีจำนวนประชากรตัวอย่างในการวิเคราะห์ผลการรักษาทั้งสิ้น 290 คน (98.6%)

จากเวชระเบียนผู้ป่วยในประกอบไปด้วยข้อมูลพื้นฐาน ได้แก่ เพศ อายุ โรคประจำตัว ระยะเวลา นับจากตอนที่คนไข้มาถึงโรงพยาบาลจนถึงตอนที่รับยาละลายลิ่มเลือด (Door-to-needle time) สาเหตุของโรคหลอดเลือดสมองตีบและภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้น ส่วนผลการรักษาจะประเมินความรุนแรงของอาการโดยใช้ NIHSS (The National Institutes of Health Stroke Scale) score ก่อนและหลังได้รับยา IV rt-PA เป็นเกณฑ์วัดผลการรักษาในระยะสั้น โดยผลการรักษาที่ดีขึ้น (Improved outcome) จะใช้เกณฑ์ NIHSS score ลดลง 8 คะแนนขึ้นไปหรือเท่ากับ 0<sup>20</sup> ส่วนผลการรักษาในระยะยาวจะประเมินจาก modified Rankin Scale (mRS) score ที่ประเมินความสามารถในการทำกิจกรรมต่างๆ ในชีวิตประจำวันใน 3 ช่วงเวลาคือแรกรับเข้าโรงพยาบาล ตอนจำหน่ายจากออกโรงพยาบาลและตอนติดตามเยี่ยมบ้านผู้ป่วยที่ระยะเวลาประมาณ 90 วันหรือ 3 เดือนโดยศูนย์การดูแลผู้ป่วยต่อเนื่องของโรงพยาบาลชลบุรีและโรงพยาบาลชุมชนหรือโทรศัพท์สอบถามจากคนไข้หรือญาติโดยผู้เก็บข้อมูลเอง ผลการรักษาที่ดี (Good outcome) ที่ระยะเวลา 90 วันจะใช้เกณฑ์ mRS score ที่ 0-1 คะแนน

การศึกษาหลักของงานวิจัยนี้คือ ผลการรักษาและการเสียชีวิตของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบระยะเฉียบพลันที่

ได้รับยาละลายลิ่มเลือด rt-PA ทางหลอดเลือดดำในระยะสั้นที่ 24 ชั่วโมงหลังได้รับยาและผลการรักษาในระยะยาวที่ 90 วัน การศึกษารองของงานวิจัยนี้ คือ เปรียบเทียบปัจจัยต่าง ๆ ว่ามีความเสี่ยงสัมพัทธ์ (Relative risk) ต่อผลการรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบระยะเฉียบพลันที่ได้รับยา rt-PA อย่างไร การวิเคราะห์ข้อมูล ในส่วนข้อมูลเชิงคุณภาพที่เป็นลักษณะของประชากร เช่น อายุ เพศ โรคประจำตัว ภาวะแทรกซ้อน NIHSS score, mRS score และอัตราการตายจะใช้จำนวนและร้อยละในการวิเคราะห์โดยใช้โปรแกรม Microsoft Excel นำเสนอในรูปแบบตารางและแผนภูมิ ส่วนการวิเคราะห์เปรียบเทียบผลของการรักษาแบ่งตามปัจจัยต่าง ๆ จะนำเสนอโดยใช้ relative risk และ 95% confidence interval คำนวณโดยใช้โปรแกรม SPSS

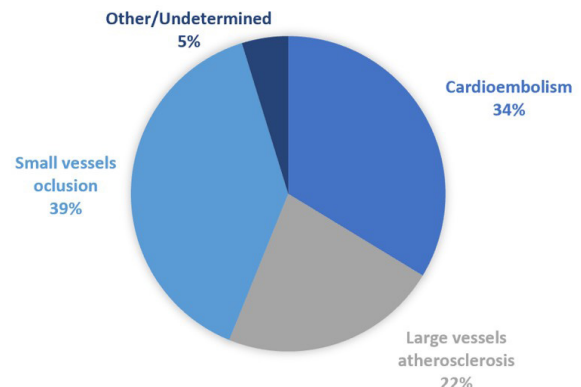
**ผลการศึกษา**

**ตารางที่ 1** ข้อมูลพื้นฐาน(Baseline Demographic Data) และอาการทางคลินิก(Clinical characteristics) ของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบระยะเฉียบพลันที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือด rt-PA ทางหลอดเลือดดำ

Demographic Data or Clinical Characteristics	N (%) N <sub>total</sub> = 294
<b>เพศ</b>	
ชาย	148 (50.3)
หญิง	146 (49.7)
<b>อายุ (ปี)</b>	
18 - 44	33 (11.2)
45 - 60	106 (36.1)
61 - 79	119 (40.5)
≥ 80	36 (12.2)
Mean ± S.D.	61.7 ± 14.7
<b>โรคร่วม</b>	
Diabetes mellitus	92 (31.3)
Hypertension	189 (64.3)
Dyslipidemia	73 (24.8)
Atrial fibrillation	93 (31.6)
Previous ischemic stroke	14 (4.8)
<b>NIHSS ก่อน IV rt-PA</b>	
< 5	35 (11.9)
5 - 14	168 (57.1)
15 - 24	81 (27.6)
25 - 42	10 (3.4)

Demographic Data or Clinical Characteristics	N (%) N <sub>total</sub> = 294
<b>NIHSS หลัง IV rt-PA</b>	
< 5	128 (43.5)
5 - 14	97 (33.0)
15 - 24	22 (7.5)
25 - 42	47 (16.0)
ผลการรักษาที่ดีที่สุด: NIHSS ลดลงมากกว่าหรือเท่ากับ 8 หรือ NIHSS เท่ากับ 0 ที่ 24 ชั่วโมง หลัง IV rt-PA	73 (24.8)
<b>Door-to-needle time (minutes)</b>	
≤ 45	142 (48.3)
45-60	95 (32.3)
> 60	57 (19.4)
Mean ± S.D.	49.7 ± 17.1
<b>สาเหตุ</b>	
Cardioembolism	99 (33.7)
Large vessels atherosclerosis	66 (22.4)
Small vessels occlusion	115 (39.1)
Other/Undetermined	14 (4.8)
<b>ภาวะแทรกซ้อน</b>	
Intracerebral hemorrhage	36 (12.2)
Gastrointestinal hemorrhage	2 (0.7)
Urological hemorrhage	1 (0.3)
Death in hospital	27 (9.2)

**แผนภูมิที่ 1** สาเหตุของโรคหลอดเลือดสมองตีบระยะเฉียบพลันของผู้ป่วยที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือด rt-PA ทางหลอดเลือดดำ แบ่งตาม TOAST classification



ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบระยะเฉียบพลันที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลชลบุรีตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ.2561 จนถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ.2562 มีจำนวนทั้งสิ้น 2,273 คน ได้รับยาละลายลิ่มเลือด rt-PA ทางหลอดเลือดดำ 294 คนคิดเป็น 12.9% โดยแบ่งตามปีพ.ศ.2561 ได้ 11.5% (134/1162) และปีพ.ศ. 2562 ได้ 14.4% (160/1111)

ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบระยะเฉียบพลันที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือด rt-PA ทางหลอดเลือดดำจำนวน 294 คน เป็นเพศชาย 148 คน และเพศหญิง 146 คน ผู้ป่วยมีช่วงอายุตั้งแต่ 18 ปีถึง 95 ปี อายุเฉลี่ย 61.7 ปี สัดส่วนผู้ป่วยในแต่ละช่วงอายุแสดงในตารางที่ 1 จำนวนผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 45 ปีมีจำนวน 33 คน (11.2%) และผู้ป่วยที่สูงอายุมากกว่า 80 ปีจำนวน 36 คน (12.2%) ดังแสดงในตารางที่ 1

โรคร่วมที่พบในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบระยะเฉียบพลันที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือด rt-PA ทางหลอดเลือดดำจำนวน 294 คนพบว่าเป็นโรคเบาหวาน 92 คน (13.3%) โรคความดันโลหิตสูง 189 คน (64.3%) โรคไขมันในเลือดผิดปกติ 73 คน (24.8%) โรคหัวใจห้องบนเต้นพลิ้ว (Atrial fibrillation) 93 คน (31.6%) และผู้ที่เคยเป็นโรคหลอดเลือดสมองตีบมาก่อน (Previous ischemic stroke) 14 คน (4.8%) ดังแสดงในตารางที่ 1

ความรุนแรงของอาการของโรคหลอดเลือดสมองตีบระยะเฉียบพลันประเมินด้วย NIHSS score ก่อนได้รับยาละลายลิ่มเลือด rt-PA ทางหลอดเลือดดำ จำนวนผู้ป่วยที่มีอาการน้อย (NIHSS <5) 35 คน (11.9%) อาการปานกลาง (NIHSS 5-14) 168 คน (57.1%) อาการรุนแรง (NIHSS 15-24) 81 คน (27.6%) อาการรุนแรงมาก (NIHSS 25-42) 10 คน (3.4%) และภายหลังได้รับยาละลายลิ่มเลือด rt-PA ทางหลอดเลือดดำที่ 24 ชั่วโมง จำนวนผู้ป่วยที่มีอาการน้อย (NIHSS <5) เพิ่มขึ้นเป็น 128 คน (43.5%) อาการปานกลาง (NIHSS 5-14) 97 คน (33.0%) อาการรุนแรง (NIHSS 15-24) 22 คน (7.5%) อาการรุนแรงมาก (NIHSS 25-42) 47 คน (16.0%) โดยมีผู้ที่อาการดีขึ้นคือ NIHSS ลดลงมากกว่าหรือเท่ากับ 8 หรือ NIHSS เท่ากับ 0 ที่ 24 ชั่วโมงหลังได้รับยา IV rt-PA จำนวน 73 คน (24.8%) ดังแสดงในตารางที่ 1

ระยะเวลาที่ผู้ป่วยมาถึงโรงพยาบาลจนถึงตอนที่ได้รับยา IV rt-PA (Door-to-Needle Time) โดยเฉลี่ยใช้เวลา 49.7 นาที มีใช้เวลาน้อยกว่า 45 นาที 142 คน (48.3%) ใช้เวลา 45-60 นาที 95 คน (32.3%) และใช้เวลามากกว่า 60 นาที 57 คน (19.4%) ดังแสดงในตารางที่ 1

สาเหตุของโรคหลอดเลือดสมองตีบระยะเฉียบพลันในผู้ป่วยที่ได้รับยา IV rt-PA โดยแบ่งสาเหตุตาม TOAST classi-

fication มีสาเหตุจากลิ่มเลือดจากหัวใจ (Cardioembolism) 99 คน (33.7%) สาเหตุจากหลอดเลือดแดงขนาดใหญ่แข็ง (Large vessels atherosclerosis) 66 คน (22.4%) สาเหตุจากหลอดเลือดขนาดเล็กตีบตัน (Small vessels occlusion) 115 คน (39.1%) และสาเหตุอื่น ๆ หรือหาสาเหตุไม่พบ 14 คน (4.8%) ดังแสดงในตารางที่ 1 และแผนภูมิที่ 1

ภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญหลังจากได้รับยาละลายลิ่มเลือด rt-PA ทางหลอดเลือดดำ ได้แก่ ภาวะเลือดออกในสมอง 36 คน (12.2%) ภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร 2 คน (0.7%) และเสียชีวิตด้วยสาเหตุใดก็ตามขณะรักษาตัวอยู่ในโรงพยาบาล 27 คน (9.2%) ดังแสดงในตารางที่ 1

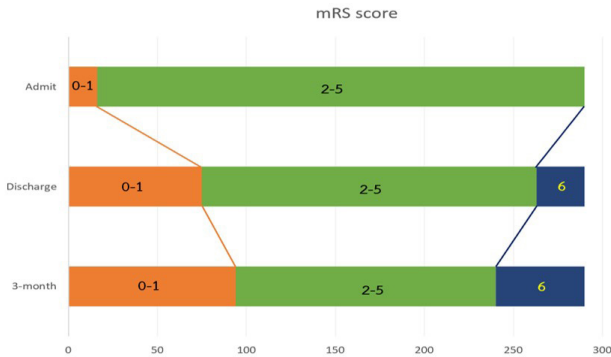
ผลการรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบระยะเฉียบพลันที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือด rt-PA ทางหลอดเลือดดำ ประเมินโดยใช้ modified Rankin Scale (mRS) score ใน 3 ช่วงเวลาคือแรกเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล ตอนจำหน่ายผู้ป่วยกลับบ้านและที่ระยะเวลา 90 วันหลังได้รับยา IV rt-PA โดยติดตามผลการรักษาผู้ป่วยที่ 90 วันจำนวน 290 คน พบว่าผลการรักษาที่ดี คือ mRS score 0-1 เพิ่มขึ้นจาก 16 คน (5.5%) เมื่อแรกรับเป็น 75 คน (25.8%) เมื่อจำหน่ายผู้ป่วยกลับบ้านและเพิ่มขึ้นเป็น 94 คน (32.4%) เมื่อติดตามผู้ป่วยที่ระยะเวลา 90 วัน และมีผู้เสียชีวิตที่ระยะเวลา 90 วันหลังได้รับการรักษา 50 คนหรือคิดเป็นอัตราการตาย 17.2% ดังตารางที่ 2 และแผนภูมิที่ 2

**ตารางที่ 2** ผลการรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบระยะเฉียบพลันที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือด rt-PA ทางหลอดเลือดดำ ประเมินโดยใช้ modified Rankin Scale (mRS) score

ผลการรักษา	N (%)		
	N <sub>total</sub> = 290		
	Admit	Discharge	3-month
<b>mRS score</b>			
0	2 (0.7)	21 (7.2)	40 (13.8)
1	14 (4.8)	54 (18.6)	54 (18.6)
2	37 (12.8)	42 (14.5)	43 (14.8)
3	80 (27.6)	48 (16.6)	32 (11.0)
4	107 (36.9)	52 (17.9)	36 (12.4)
5	50 (17.2)	46 (15.9)	35 (12.1)
6	0 (0)	27 (9.3)	50 (17.2)
<b>ผลการรักษาที่ดี</b> (mRS score 0-1)	16 (5.5)	75 (25.8)	94 (32.4)
<b>เสียชีวิต</b> (mRS score 6)	0 (0)	27 (9.3)	50 (17.2)



**แผนภูมิที่ 2** ผลการรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบระยะเฉียบพลันที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือด rt-PA ทางหลอดเลือดดำประเมินโดยใช้ modified Rankin Scale (mRS) score



**ตารางที่ 3** ผลการรักษาที่ดี (Good outcome) ของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบระยะเฉียบพลันที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือด rt-PA ทางหลอดเลือดดำจากการติดตามที่ระยะเวลา 90 วัน โดยเปรียบเทียบตามปัจจัยต่าง ๆ

ปัจจัย	Good outcome % (n)	Relative risk	95% CI
<b>เพศ</b>			
ชาย	31.9 (46/144)	1	
หญิง	32.9 (48/146)	1.03	0.74 – 1.44
<b>อายุ</b>			
≥ 80	11.1 (4/36)	0.42	0.16 – 1.11
61 – 79	26.5 (31/117)	1	
45 – 60	40.0 (42/105)	1.51*	1.03 – 2.21*
18 – 45	53.1 (17/32)	2.01*	1.29 – 3.13*
<b>โรคร่วม</b>			
Diabetes mellitus	33.7 (31/92)	1.06	0.75 – 1.51
Hypertension	28.5 (53/186)	0.72	0.52 – 1.01
Dyslipidemia	32.9 (29/73)	1.33	0.94 – 1.88
Atrial fibrillation	15.1 (14/93)	0.37*	0.22 – 0.62*
<b>Door-to-needle time</b>			
≤ 45 minutes	33.1 (47/142)	1.04	0.75 – 1.45
> 45 minutes	31.8 (47/148)	1	
≤ 60 minutes	33.3 (78/234)	1.17	0.74 – 1.83
> 60 minutes	28.6 (16/56)	1	

การศึกษาปัจจัยที่อาจสัมพันธ์กับผลการรักษาที่ดีที่ระยะเวลา 90 วันของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบระยะเฉียบพลันที่ได้รับยา IV rt-PA ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มผู้ป่วยเพศหญิงมีผลการรักษาที่ดี 1.03 เท่าเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยเพศชายอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 3

เมื่อเปรียบเทียบปัจจัยเรื่องอายุพบว่ากลุ่มผู้ป่วยสูงอายุ 80 ปีขึ้นไป มีผลการรักษาที่ดีที่ 90 วันหลังได้รับการรักษาต่ำกว่ากลุ่มที่มีอายุระหว่าง 61-79 ปี 0.42 เท่าอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนกลุ่มที่มีอายุระหว่าง 45-60 ปีมีผลการรักษาที่ดีสูงกว่ากลุ่มที่มีอายุระหว่าง 61-79 ปี 1.51 เท่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติและกลุ่มที่มีอายุน้อยระหว่าง 18-44 ปี มีผลการรักษาที่ดีสูงกว่ากลุ่มที่มีอายุระหว่าง 61-79 ปี 2.01 เท่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 3

จากการศึกษาเปรียบเทียบปัจจัยโรคร่วม (Comorbidity) ของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบที่ได้รับยา IV rt-PA ต่อผลการรักษาที่ดีที่ 90 วัน พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีโรคเบาหวานมีผลการรักษาที่ดี 1.06 เท่าเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เป็นโรคเบาหวานอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ สำหรับกลุ่มผู้ป่วยที่มีโรคความดันโลหิตสูงมีผลการรักษาที่ดีต่ำกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีโรคความดันโลหิตสูง 0.72 เท่าอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนกลุ่มผู้ป่วยที่มีโรคไขมันในเลือดผิดปกติมีผลการรักษาที่ดี 1.33 เท่าเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เป็นโรคเบาหวานอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติและเมื่อพิจารณาจากกลุ่มผู้ป่วยที่มีโรคหัวใจห้องบนเต้นพลิ้ว (Atrial fibrillation) พบว่ามีผลการรักษาที่ดีต่ำกว่าถึง 0.37 เท่าเมื่อเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เป็นโรคหัวใจห้องบนเต้นพลิ้วอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 3

การศึกษาเปรียบเทียบระยะเวลาห่างจากผู้ป่วยถึงโรงพยาบาลจนได้รับยา IV rt-PA (Door-to-needle time) ต่อผลการรักษาที่ดีที่ 90 วัน พบว่าเมื่อเปรียบเทียบกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาภายใน 45 นาทีกับกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้เวลานานกว่า 45 นาที พบว่ามีผลการรักษาที่ดี 1.04 เท่าอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ และเมื่อเปรียบเทียบกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาภายใน 60 นาทีกับกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้เวลานานกว่า 60 นาที พบว่ามีผลการรักษาที่ดี 1.17 เท่าอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน ดังแสดงในตารางที่ 3

**ตารางที่ 4** อัตราตายของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบระยะเฉียบพลันที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือด rt-PA ทางหลอดเลือดดำจากการติดตามที่ระยะเวลา 90 วัน โดยเปรียบเทียบตามปัจจัยต่างๆ

ปัจจัย	อัตราตาย % (n)	Relative risk	95% CI
<b>เพศ</b>			
ชาย	13.8 (20/144)	1	
หญิง	20.5 (30/146)	1.48	0.88 - 2.48
<b>อายุ</b>			
≥ 80	23.4 (11/36)	1.37	0.71 - 2.63
61 - 79	17.1 (20/117)	1	
45 - 60	15.2 (16/105)	0.89	0.49 - 1.63
18 - 45	9.4 (3/32)	0.55	0.17 - 1.73
<b>โรคร่วม</b>			
Diabetes mellitus	17.4 (16/92)	1.01	0.59 - 1.74
Hypertension	20.4 (38/186)	1.77	0.97 - 3.24
Dyslipidemia	16.4 (12/73)	0.94	0.52 - 1.70
Atrial fibrillation	30.1 (28/93)	2.70*	1.63 - 4.45*
<b>Door-to-needle time</b>			
≤ 45 minutes	12.0 (17/142)	1	
> 45 minutes	22.3 (33/148)	1.86*	1.09 - 3.18*
≤ 60 minutes	13.7 (32/234)	1	
> 60 minutes	32.1 (18/56)	2.35*	1.43 - 3.88*

การศึกษาปัจจัยที่อาจสัมพันธ์กับการเสียชีวิตที่ระยะเวลา 90 วันของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบที่ได้รับยา IV rt-PA ในโรงพยาบาลชลบุรี ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มผู้ป่วยเพศหญิงมีอัตราตาย 1.48 เท่าเทียบกับกลุ่มเพศชายอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 4

เมื่อเปรียบเทียบปัจจัยเรื่องอายุพบว่ากลุ่มผู้ป่วยสูงอายุ 80 ปีขึ้นไป มีอัตราตายที่ระยะเวลา 90 วันสูงกว่ากลุ่มที่มีอายุระหว่าง 61-79 ปี 1.37 เท่าอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนกลุ่มที่มีอายุระหว่าง 45-60 ปีมีอัตราตายต่ำกว่ากลุ่มที่มีอายุระหว่าง 61-79 ปี 0.89 เท่าอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติและกลุ่มที่มีอายุน้อยระหว่าง 18-44 ปีมีอัตราตายต่ำกว่ากลุ่มที่

มีอายุระหว่าง 61-79 ปี 0.55 เท่าอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 4

จากการศึกษาเปรียบเทียบปัจจัยโรคร่วม (Comorbidity) ของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบที่ได้รับยา IV rt-PA ต่อการเสียชีวิตที่ระยะเวลา 90 วันพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีโรคเบาหวานมีอัตราตาย 1.01 เท่าเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เป็นโรคเบาหวานอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ สำหรับกลุ่มผู้ป่วยที่มีโรคความดันโลหิตสูงมีอัตราตายสูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีโรคความดันโลหิตสูง 1.77 เท่าอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนกลุ่มผู้ป่วยที่มีโรคไขมันในเลือดผิดปกติมีอัตราตาย 0.94 เท่าเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เป็นโรคเบาหวานอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ และเมื่อพิจารณาในกลุ่มผู้ป่วยที่มีโรคหัวใจห้องบนเต้นพลิ้ว (Atrial fibrillation) พบว่ามีอัตราตายสูงกว่าถึง 2.70 เท่าเมื่อเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เป็นโรคหัวใจห้องบนเต้นพลิ้วอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 4

การศึกษาเปรียบเทียบระยะเวลาห่างจากผู้ป่วยถึงโรงพยาบาลจนได้รับยา IV rt-PA (Door-to-needle time) ต่อการเสียชีวิตที่ 90 วัน พบว่าเมื่อเปรียบเทียบกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาภายใน 45 นาทีกับกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้เวลานานกว่า 45 นาที พบว่ากลุ่มที่ใช้เวลานานกว่า 45 นาทีมีอัตราตายสูงกว่า 1.86 เท่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และเมื่อเปรียบเทียบกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาภายใน 60 นาทีกับกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้เวลานานกว่า 60 นาที พบว่ากลุ่มที่ใช้เวลานานกว่า 60 นาทีมีอัตราตายสูงกว่าถึง 2.35 เท่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 4

## วิจารณ์

ระหว่าง 1 มกราคม พ.ศ.2561 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2562 ที่โรงพยาบาลชลบุรีมีการให้ยาละลายลิ่มเลือด rt-PA ทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบระยะเฉียบพลัน 12.9% เมื่อเทียบกับโรงพยาบาลศูนย์/ทั่วไปในประเทศไทยที่ 1.8%<sup>19</sup> โดยมีผลการรักษาระยะสั้นที่ดีขึ้นจาก NIHSS score ที่ลดลง 8 คะแนนขึ้นไปหรือ NIHSS score เท่ากับ 0 อยู่ที่ 24.8% ซึ่งน้อยกว่าการศึกษาของแพทย์หญิงนิจศรี ชาญณรงค์ สุวรรณเวลาและคณะ<sup>20</sup> สำหรับผลการรักษาในระยะยาวที่ 90 วันของโรงพยาบาลชลบุรีมีผลการรักษาที่ดีคือ mRS score เท่ากับ 0-1 อยู่ที่ 32.4% ซึ่งถือว่าใกล้เคียงกับหลายการศึกษาทั้งของประเทศไทยและของต่างประเทศ<sup>13-15, 19, 21-23</sup>

เมื่อพิจารณาการเสียชีวิตที่ระยะเวลา 90 วันของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือด rt-PA ทางหลอดเลือดดำของโรงพยาบาลชลบุรีอยู่ที่ 17.2% เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบในอดีตพบอัตราตาย 17.9%<sup>17</sup> หรือการศึกษาของคณะแพทยศาสตร์

มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์พบอัตราการตาย 12%<sup>22,23</sup> หรือการศึกษาของโรงพยาบาลตราดพบอัตราการตาย 16.9%<sup>21</sup> ซึ่งมีความใกล้เคียงกัน

ภาวะแทรกซ้อนหลังการได้รับยา rt-PA ทางหลอดเลือดดำที่สำคัญที่สุดคือภาวะเลือดออกในสมอง การศึกษานี้พบ 12.2% ถือว่าสูงกว่ามากเมื่อเทียบกับการศึกษาในต่างประเทศ อยู่ที่ประมาณ 2-7%<sup>15,17,18</sup> แต่ต่ำกว่าการศึกษาของแพทย์หญิงพรภัทร ธรรมสโรชที่พบประมาณ 18%<sup>24</sup> สาเหตุหนึ่งที่เคยมีผู้เสนอแนวคิดไว้ก็คือขนาดยา rt-PA ที่ใช้รักษาในผู้ป่วยแถบเอเชียตะวันออกเฉียงใต้จะต้องลดขนาดลงจากเดิม มีการศึกษาของประเทศไต้หวัน โดยแบ่งผู้ป่วย 2 กลุ่ม กลุ่มแรกใช้ยา rt-PA ขนาดต่ำลงคือ 0.72 mg/kg เทียบกับกลุ่มที่ใช้ยาขนาดปกติ 0.9 mg/kg พบว่ามีภาวะเลือดออกในสมอง อัตราตาย และภาวะ

ฟุ้งฟิงในกลุ่มที่ใช้ยาขนาด 0.72 mg/kg ต่ำกว่ากลุ่มที่ใช้ยาขนาดปกติอย่างมีนัยสำคัญเฉพาะกลุ่มย่อยที่อายุมากกว่า 70 ปี<sup>25</sup> อย่างไรก็ตามยังไม่เคยมีการศึกษาเปรียบเทียบขนาดยาที่ต่ำลงต่อผลการรักษาในประเทศไทย

โดยสรุป เมื่อเปรียบเทียบผลการรักษาและภาวะแทรกซ้อนผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบระยะเฉียบพลันที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือด rt-PA ทางหลอดเลือดดำในโรงพยาบาลชลบุรีกับผลการรักษาในอดีต ในแง่ของ door-to-needle time ถือว่าให้ยาได้เร็วเมื่อเทียบกับการศึกษาอื่น ส่วนผลการรักษาที่ดีที่ 90 วันจะเห็นว่าสัดส่วนของผลการรักษาที่ดีมีน้อยกว่าผลการรักษาในอดีต ภาวะเลือดออกในสมองมีสัดส่วนใกล้เคียงหรือสูงกว่าบางการศึกษา และอัตราการตายที่ 90 วันน้อยกว่าเมื่อเทียบกับการศึกษาก่อนหน้านี้ ดังแสดงในตารางที่ 5

**ตารางที่ 5** เปรียบเทียบผลการรักษาและภาวะแทรกซ้อนผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบระยะเฉียบพลันที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือด rt-PA ทางหลอดเลือดดำกับผลการรักษาในอดีตในแง่ของ door-to-needle time ผลการรักษาที่ดี (Good Outcome) ภาวะเลือดออกในสมอง (Intracerebral hemorrhage) และอัตราการตาย (Mortality) ที่ 90 วัน

ข้อมูล	NINDS <sup>(13)</sup> (1995)	จุฬาลงกรณ์ <sup>(20)</sup> (2006)	ธรรมศาสตร์ <sup>(23)</sup> (2011)	ตราด <sup>(21)</sup> (2019)	เอเชีย <sup>(15)</sup> (2011)	ชลบุรี
Mean door-to-needle time (minutes)	N/A	72.6	54	72.4	N/A	49.7
ผลการรักษาที่ดี (mRS 0-1) ที่ 90 วัน (%)	39	46.8	42	39	38.3	32.4
ภาวะเลือดออกในสมอง (%)	11.0	11.8	15	13.6	4.6	12.2
อัตราการตายที่ 90 วัน (%)	17.0	N/A	14	16.9	N/A	17.2

จากการศึกษาปัจจัยที่สัมพันธ์กับผลการรักษาที่ 90 วันในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบระยะเฉียบพลันที่ได้รับยา rt-PA ทางหลอดเลือดดำจะเห็นว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอายุในช่วง 45-79 ปี (76%) เมื่อเปรียบเทียบในแต่ละกลุ่มอายุพบว่าในกลุ่มที่อายุ 45-60 ปีและน้อยกว่า 45 ปีมีผลการรักษาที่ดีกว่ากลุ่มที่อายุ 60-79 ปีอย่างมีนัยสำคัญ ส่วนผู้ป่วยที่อายุ 80 ปีขึ้นไป ผลการรักษาที่ดีไม่ต่างจากกลุ่ม 60-79 ปีอย่างมีนัยสำคัญ ส่วนอัตราการตายไม่ได้ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ แต่เคยมีการศึกษาเปรียบเทียบปัจจัยเรื่องอายุกับผลการรักษากลับพบว่าผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 80 ปีมีอัตราการตายสูงกว่ากลุ่มที่อายุน้อยกว่า 80 ปี 3.2 เท่าอย่างมีนัยสำคัญ<sup>26</sup> ซึ่งอาจจะต้องมีการศึกษาในประชากรกลุ่มใหญ่ขึ้น

เมื่อศึกษาปัจจัยโรคประจำตัวที่อาจสัมพันธ์กับการ

รักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบระยะเฉียบพลันที่ได้รับยา rt-PA ทางหลอดเลือดดำพบว่าปัจจัยที่มีผลอย่างมีนัยสำคัญคือภาวะหัวใจห้องบนเต้นพลิ้วหรือ Atrial fibrillation ซึ่งผลการรักษาที่ดีต่ำกว่า 0.37 เท่าและเสียชีวิตมากกว่า 2.70 เท่าที่ 90 วันเมื่อเทียบกับผู้ที่ไม่เป็นโรคอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่โรคประจำตัวอื่นไม่ได้แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ สาเหตุอาจเป็นเพราะว่าผู้ป่วยที่มีภาวะ Atrial fibrillation จะเกิด ischemic stroke แบบ cardioembolism ซึ่งมักจะทำให้สมองขาดเลือดเป็นบริเวณกว้างกว่าสาเหตุอื่น แต่จากหลายการศึกษาก็พบว่านอกจากภาวะ atrial fibrillation ก็ยังมีโรคเบาหวานที่สัมพันธ์กับผลการรักษาอย่างมีนัยสำคัญ<sup>27</sup> ดังนั้นจึงต้องมีการป้องกันแบบปฐมภูมิ (Primary prevention) ก่อนที่จะเป็นโรค โดยการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด



(Anticoagulant) ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะ atrial fibrillation หรือมี intracardiac thrombus ถ้าไม่มีข้อห้าม รวมถึงรณรงค์และให้สุศึกษาเพื่อลดความเสี่ยงที่จะเป็นโรคเบาหวาน ความดันโลหิตสูง โรคไขมันในเลือดผิดปกติ งดการสูบบุหรี่ เป็นต้น เพื่อลดอุบัติการณ์ของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองตีบอีกทางหนึ่งด้วย

อีกปัจจัยหนึ่งที่สัมพันธ์กับการรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบระยะเฉียบพลันที่ได้รับยา rt-PA ทางหลอดเลือดดำคือระยะเวลาห่างจากผู้ป่วยถึงโรงพยาบาลจนได้รับยา IV rt-PA (Door-to-needle time) ซึ่งจากการศึกษาที่โรงพยาบาลชลบุรีมีค่าเฉลี่ยของ door-to-needle time 49.7 ใกล้เคียงกับหลายการศึกษาในประเทศไทยก่อนหน้านี้อย่างมีนัยสำคัญ<sup>20,23</sup> มีการศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกาการรวบรวมผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบระยะเฉียบพลันที่ได้รับยา IV rt-PA ตั้งแต่ปีพ.ศ.2549-2559 มากกว่า 60,000 คน พบว่ามีค่าเฉลี่ย door-to-needle time อยู่ที่ 65 นาทีและเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่มี door-to-needle มากกว่า 45 นาทีและ 60 นาทีก็พบว่าเพิ่มอัตราการตายและอัตราการนอนโรงพยาบาลซ้ำในภายใน 1 ปีอย่างมีนัยสำคัญ<sup>28</sup> สอดคล้องกับผลการศึกษานี้ที่พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มี door-to-needle time มากกว่า 45 นาทีและ 60 นาทีเพิ่มอัตราการตายที่ 90 วัน 1.86 เท่าและ 2.35 เท่าตามลำดับอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังนั้นจึงควรจะให้ยาละลายลิ่มเลือดให้เร็วที่สุดเท่าที่เป็นไปได้ มีการศึกษาในโรงพยาบาลชลบุรีพบว่าปัจจัยที่ทำให้เกิดความล่าช้าในการให้ยา IV rt-PA มีอยู่หลายขั้นตอน ตั้งแต่ส่งทำ non-contrast CT brain การปรึกษาแพทย์ประจำบ้าน และแพทย์ประสาทวิทยา หรือขั้นตอนในการเตรียมยา เป็นต้น<sup>29</sup> ซึ่งต้องทำการศึกษาและพัฒนาให้มีประสิทธิภาพในการให้ยาที่ดียิ่งขึ้น

## สรุป

โรงพยาบาลชลบุรีมีการให้ยาละลายลิ่มเลือด rt-PA ทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบระยะเฉียบพลันในช่วงปีพ.ศ.2561-2562 จำนวน 294 คนคิดเป็น 12.9% ของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบทั้งหมด มีผลการรักษาที่ดีขึ้นในระยะสั้น 24.8% มีผลการรักษาที่ดีในระยะยาวที่ 90 วัน 32.4% มีอัตราการตายที่ 90 วัน 17.2% โดยปัจจัยที่สัมพันธ์กับการรักษาที่ดีในระยะยาวที่ 90 วันคืออายุที่ต่ำกว่า 60 ปีและการไม่มีภาวะ atrial fibrillation และปัจจัยที่สัมพันธ์กับอัตราการตายที่ 90 วันคือการมีภาวะ atrial fibrillation และ door-to-needle time ที่มากกว่า 45-60 นาที อย่างไรก็ตามยังคงต้องทำการศึกษาเพิ่มเติมและพัฒนาประสิทธิภาพในการดูแลรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ให้ดียิ่งขึ้นต่อไป

## เอกสารอ้างอิง

1. Kongbunkiat K, Kasemsap N, Thepsuthammarat K, Tiamkao S, Sawanyawisuth K. National data on stroke outcomes in Thailand. *J Clin Neurosci* 2015;22:493-7.
2. Jeyaraj D, Vasantha P, Pamidimukkala V, Sylaja P, Jagaralpuudi M. Stroke and thrombolysis in developing countries. *Int J Stroke* 2007;2:17-26.
3. Lindsay MP, Norving B, Sacco RL, Brainin M, Hacke W, Martins S, et al. World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet 2019. *Int J Stroke* 2019;14(8):806-17.
4. Suwanwela NC. Stroke epidemiology in Thailand. *J Stroke* 2014;16(1):1-7.
5. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. 2018 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for health-care professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2018;49(3):e46-e110.
6. Dharmasaroja P, Ratanakorn D, Nidhinandana S, Singhara Na Ayudhaya S, Churojana A, Suwatcharangkoon S, et al. 2019 Thai guidelines of endovascular treatment in patients with acute ischemic stroke. *J Thai Stroke Soc* 2019;18:52-75.
7. Weisscher N, Vermeulen M, Roos YB, de Haan RJ. What should be defined as good outcome in stroke trials; a modified Rankin score of 0-1 or 0-2? *J Neurol* 2008;255(6):867-74.
8. McArthur K, Fan Y, Pei Z, Quinn T. Optimising outcome assessment to improve quality and efficiency of stroke trials. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2014;14(1):101-11.
9. Muret W, Rudd A, Wolfe CDA, Douiri A. Long-term survival after intravenous thrombolysis for ischemic stroke: a propensity score-matched cohort with up to 10-year follow-up. *Stroke* 2018;49(3):607-13.
10. Schmitz ML, Simonsen CZ, Hundborg H, Christensen H, Ellemann K, Geisler K, et al. Acute ischemic stroke and long-term outcome after thrombolysis: nationwide propensity score-matched follow-up study. *Stroke* 2014;45(10):3070-2.

11. Stefanovic Budimkic M, Pekmezovic T, Beslac-Bumbasirevic L, Ercegovic M, Berisavac I, Stanarcevic P, et al. Long-term prognosis in ischemic stroke patients treated with intravenous thrombolytic therapy. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2017;26(1):196-203.
12. Susanne S, Martin G, Jobst R, Wolf-Dieter H. One-year follow-up in acute stroke patients treated with rtPA in clinical routine. *Stroke* 2000;31:1552-4.
13. Mouradian M, Senthilselvan A, Jickling G, McCombe J, Emery D, Dean N, et al. Intravenous rt-PA for acute stroke: comparing its effectiveness in younger and older patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;76:1234-7.
14. Hill MD, Buchan AM, Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study I. Thrombolysis for acute ischemic stroke: results of the Canadian alteplase for stroke effectiveness study. *CMAJ* 2005;172(10):1307-12.
15. Sharma VK, Ng KW, Venketasubramanian N, Saqqur M, Teoh HL, Kaul S, et al. Current status of intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in Asia. *Int J Stroke* 2011;6(6):523-30.
16. Betts KA, Hurley D, Song J, Sajeev G, Guo J, Du EX, et al. Real-world outcomes of acute ischemic stroke treatment with intravenous recombinant tissue plasminogen activator. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2017;26(9):1996-2003.
17. Jonathan E, Kennedy R, Patrick L, Lisa B, Gregory A, Erich B, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2014;384:1929-35.
18. Turc G, Isabel C, Calvet D. Intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke. *Diagn Interv Imaging* 2014;95(12):1129-33.
19. Nilanont Y, Nidhinandana S, Suwanwela NC, Hanchaiphiboolkul S, Pimpak T, Tatsanavivat P, et al. Quality of acute ischemic stroke care in Thailand: a prospective multicenter countrywide cohort study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014;23(2):213-9.
20. Suwanwela NC, Phanthumchinda K, Likitjaroen Y. Thrombolytic therapy in acute ischemic stroke in Asia: the first prospective evaluation. *Clin Neurol Neurosurg* 2006;108(6):549-52.
21. ทศนีย์ จินตกานนท์. ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันด้วย Recombinant Tissue-type Plasminogen Activator. วารสารศูนย์การศึกษาแพทยศาสตร์คลินิก โรงพยาบาลพระปกเกล้า 2019;36(3):227-35.
22. Dharmasaroja PA, Dharmasaroja P, Muengtawepongsa S. Outcomes of Thai patients with acute ischemic stroke after intravenous thrombolysis. *J Neurol Sci* 2011;300(1-2):74-7.
23. Muengtawepongsa 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(1):42-6.
24. Dharmasaroja PA, Muengtawepongsa S, Pataraarchachai J, Dharmasaroja P. Intracerebral hemorrhage following intravenous thrombolysis in Thai patients with acute ischemic stroke. *J Clin Neurosci* 2012;19(6):799-803.
25. Chao A, Hsu H, Chung C, Liu C, Chen C, Teng M, et al. Outcomes of thrombolytic therapy for acute ischemic stroke in Chinese patients, The Taiwan thrombolytic therapy for acute ischemic stroke (TTT-AIS) Study. *Stroke* 2010;41:885-90.
26. Mouradian MS, Senthilselvan A, Jickling G, McCombe JA, Emery DJ, Dean N, et al. Intravenous rt-PA for acute stroke: comparing its effectiveness in younger and older patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76(9):1234-7.
27. Demchuk A, Tanne DH, MD, Kasner S, Hanson S, Grond M, Levine S. Predictors of good outcome after intravenous tPA for acute ischemic stroke. *Neurology* 2001;57:474-80.
28. Man S, Xian Y, Holmes DN, Matsouaka RA, Saver JL, Smith EE, et al. Association between thrombolytic door-to-needle time and 1-year mortality and readmission in patients with acute ischemic stroke. *JAMA* 2020;323(21):2170-84.
29. ทิพย์มาศ พบสุข. ปัจจัยที่มีผลต่อระยะเวลาการให้ยาละลายลิ่มเลือดในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันในโรงพยาบาลชลบุรี. วารสารโรงพยาบาลชลบุรี 2020;45(3):191-8.