

ปัจจัยที่มีผลต่อระยะเวลาการให้ยาละลายลิ่มเลือดในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันในโรงพยาบาลชลบุรี

ทิพย์มาศ พบสุข พ.บ.*

บทคัดย่อ

งานวิจัยจัดทำเพื่อศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อความล่าช้าในการให้ยาละลายลิ่มเลือดผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลัน ในโรงพยาบาลชลบุรี ซึ่งข้อแนะนำผู้ป่วยควรได้รับยาละลายลิ่มเลือดภายใน 60 นาทีตั้งแต่ผู้ป่วยเดินทางมาถึงโรงพยาบาล ผลการศึกษาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลัน ที่ได้รับการรักษาโดยได้ยาละลายลิ่มเลือด ตั้งแต่เดือน 1 กรกฎาคม พ.ศ. 2560 ถึงวันที่ 30 มิถุนายน พ.ศ. 2562 โดยมีการเก็บข้อมูลของผู้ป่วยอย่างละเอียด เช่น อายุ เพศ โรคประจำตัว น้ำหนัก ความดัน ระดับน้ำตาลในเลือด เป็นต้น การวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อความล่าช้าในการให้ยาละลายลิ่มเลือดด้วย multivariable regression โดยค่า P value < 0.5 จากผู้ป่วยทั้งหมด 227 คน พบว่ามีผู้ป่วย 175 คน (77.1%) ที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำภายใน 60 นาทีหลังจากมาถึงโรงพยาบาล และ 52 คน (22.9%) ที่ได้รับยาล่าช้ามากกว่า 60 นาที ระยะเวลาเฉลี่ยที่ผู้ป่วยมาถึงโรงพยาบาลจนได้รับยาคือ 47 นาที อายุเฉลี่ยของผู้ป่วย 61 ปี (IQR, 51-73) โดยจากการวิเคราะห์พบว่าผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวหัวใจเต้นผิดจังหวะมีโอกาสได้รับยาล่าช้ามากกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีถึง 2.7 เท่า และผู้ป่วยที่นำส่งโดยระบบสาธารณสุขมีโอกาสได้ยาเร็วกว่าผู้ป่วยที่เดินทางมาเองถึง 3.1 เท่า และนอกจากนี้หากวิเคราะห์ถึงขั้นตอนตั้งแต่ผู้ป่วยเข้ามารับการรักษาในโรงพยาบาล พบว่า หากล่าช้าที่การเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองที่เพิ่มมากขึ้น 1 นาที จะทำให้ระยะเวลาการให้ยาเพิ่มขึ้น 0.99 เท่า ระยะเวลาที่รยงานแพทย์ประจำบ้านและแพทย์ประสาทวิทยาที่เพิ่มมากขึ้น 1 นาที ทำให้ระยะเวลาการให้ยาเพิ่มขึ้น 0.87 เท่า และระยะเวลาของการยินยอมให้ยาที่เพิ่มมากขึ้น 1 นาที ทำให้ระยะเวลาการให้ยาเพิ่มขึ้น 0.96 เท่า

โรคหลอดเลือดสมองตีบจำเป็นต้องได้รับยาละลายลิ่มเลือดให้ได้เร็วที่สุดและปลอดภัยที่สุด ซึ่งผู้ป่วยทุกรายที่เข้ามารับการรักษา จะได้รับการรักษาผ่านทางช่องทางพิเศษ (Fast track) ไม่ว่าจะเดินทางมาเองหรือได้รับการส่งต่อจากโรงพยาบาลชุมชน แม้ว่าจะมีระบบการทำงานอย่างชัดเจนแล้วก็ตาม ยังพบปัจจัยบางอย่างที่มีผลต่อระยะเวลาการล่าช้าในการรักษาอยู่บ้าง ซึ่งจากการศึกษาครั้งนี้จะทำให้มีการพัฒนาและปรับปรุงกระบวนการดังกล่าว เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการดูแลผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันมากยิ่งขึ้น

คำสำคัญ : โรคหลอดเลือดสมองตีบ, ปัจจัยการล่าช้า, โรงพยาบาลชลบุรี

Factor delaying Intravenous Thrombolytic Treatment with Acute Ischemic Stroke Patients in Chonburi Hospital

Thippamas Pobsuk M.D.*

Abstract

In acute ischemic stroke patients, AHA/ASA guideline recommends a door-to-needle time (DNT) of less than of 60 minutes from the time patients arrives at the emergency department to receive thrombolytic treatment. The purpose of this descriptive study is to explore the factors that result in in-hospital delay of thrombolytic treatment, rt-PA, in acute ischemic stroke patients at Chonburi hospital. All patients with acute ischemic stroke that were treated with intravenous thrombolysis, 0.9 mg/kg alteplase, at Chonburi hospital from 1 July 2017 to 30 June 2019 were included. Medical record was retrospectively reviewed by a neurologist. Data of consecutive stroke patients were

* หน่วยประสาทวิทยา แผนกอายุรกรรม โรงพยาบาลชลบุรี

* Division of Neurology, Department of Medicine, Chonburi Hospital

collected. Age, sex, other comorbidities, body weight, blood pressure, blood sugar, presence of early ischemic change on CT, the clinical location of the stroke, arrival time during regular work hours, arrival mode (private vehicle and ambulance) and stroke severity on admission as measured with the national institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score were extracted. Data analyses was done by multivariable logistic regression model to identify independent predictors of a delayed DNT. $P < 0.5$ was considered statistically significant. A total of 227 patients were included in the study. Of those, 175 patients (77.1%) were treated within 60 minutes and 52 patients (22.9%) had a DNT > 60 minutes. The overall median DNT was 47 minutes (interquartile range, 40-58). The median age was 61 years (interquartile range, 51-73). Patients with atrial fibrillation are 2.7 times more likely to have a delayed DNT compared to patients without any comorbidities. In addition, patients who arrived by private transport are 3.1 times more likely to have delayed DNT compared to walk-in patients when controlled for the remaining time before thrombolytic treatment and ASPECT score. Moreover, a delay in any of the steps tended to cause delay in other steps as well. For example, a 1-minute delay in the door-to-lab time caused a 0.7 times increased in DNT; a 1-minute delay in the door-to-CT time caused a 0.99 times increased in DNT; a 1-minute delay in the door-to-medical resident/neurologist caused 0.87 increased in DNT; a 1-minute delay in the door-to-consent time caused a 0.96 increased in DNT.

The delay in the DNT can be caused by a delay in many steps in the process from patient arrival to consultation, neuroimaging, and treatment, etc. Identifying the details of each step, the limitations in each individual hospital, and finding an efficient way to carry out the treatment are the key to achieving a timely thrombolytic treatment in acute ischemic stroke patients.

Keywords : Ischemic stroke, Factor delaying, thrombolysis

บทนำ

โรคหลอดเลือดสมองเป็นโรคที่พบบ่อยทั่วโลก โดยพบว่าอัตราการเสียชีวิตภายใน 30 วันสูงถึง 19%¹ และสำหรับในประเทศไทยแล้ว โรคหลอดเลือดสมองถือเป็นสาเหตุที่ก่อให้เกิดความทุพพลภาพ (disability-adjusted life year) มากที่สุดถึง 77%² และยังมีแนวโน้มสูงมากขึ้นเรื่อยๆ อย่างต่อเนื่องทั้งในประเทศไทยและทั่วโลกเอง

National Institute of Neurological Disorders and stroke (NINDS) and American Heart Association (AHA) แนะนำยาเพียงตัวเดียวที่ได้รับการยอมรับเป็นมาตรฐานได้แก่ Tissue-type plasminogen activator (rtPA)³ สำหรับผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันที่เข้ามารับการรักษาภายในระยะเวลา 4.5 ชั่วโมงหลังจากมีอาการ และไม่มีข้อห้ามของการให้ยาดังกล่าว ประโยชน์ของยาขึ้นกับระยะเวลาเป็นอย่างมาก ซึ่งระยะเวลาจากเวลาที่คนไข้เดินทางมาถึงโรงพยาบาลจนกระทั่งได้ยาละลายลิ่มเลือด (door-to-needle time) ควรจะอยู่ภายใน 60 นาที^{3,4} ซึ่งหลายงานวิจัยได้มีการแสดงให้เห็นว่าเมื่อผู้ป่วยได้รับการรักษาอย่างทันที่ทั้งที่ภายใน 60 นาที จะมีผลลัพธ์ของการรักษาที่ดี โดยมีความเสี่ยงเรื่องของเลือดออกใน cerebellum⁵ และอัตราการเสียชีวิตต่ำลง⁶

ในปี พ.ศ. 2562 American Heart Association (AHA) แนะนำว่าระยะเวลาตั้งแต่ผู้ป่วยมาถึงโรงพยาบาลจนกระทั่งได้รับยาละลายลิ่มเลือด (Door-to-needle time) ควรจะอยู่ใน

ระยะเวลา 45 นาที ในมากกว่า 50% ของผู้ป่วยที่ต้องได้รับยาละลายลิ่มเลือดทั้งหมด⁷

The American Heart Association's Get with the Guidelines (GTWG) stroke แนะนำเรื่องระยะเวลาในการดูแลรักษาคนไข้ ดังนี้ รับการดูแลและวินิจฉัยโดยแพทย์และพยาบาลประจำห้องฉุกเฉินภายใน 10 นาที แจ้งแพทย์ระบบประสาทภายใน 15 นาที ได้รับการตรวจวินิจฉัยโดยการเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองภายใน 25 นาที ได้รับผลอ่านเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองภายใน 45 นาที และผู้ป่วยควรได้รับยาละลายลิ่มเลือดภายในระยะเวลา 60 นาทีหลังจากเข้ามารับการรักษาในโรงพยาบาลตามลำดับ⁸ ซึ่งบางรายงานพบว่าจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาภายใน 60 นาทีมีเพียง 30% ของผู้ป่วยทั้งหมด และถึงแม้มีการพัฒนาระบบการดูแลผู้ป่วย จัดช่องทางเร่งด่วนพิเศษ (Fast track) และปรับปรุงประสิทธิภาพในการรักษาก็ยังมีจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาภายใน 60 นาทีเพิ่มขึ้นเพียง 50% ของผู้ป่วยทั้งหมด⁹

มีเหตุปัจจัยหลายอย่างที่ทำให้เข้ามาก่อความล่าช้าในการให้ยา ปัจจัยต่าง ๆ อาจแบ่งเป็น ปัจจัยจากตัวผู้ป่วยเอง ปัจจัยจากการบริหารจัดการในโรงพยาบาล ปัจจัยจากญาติผู้ดูแล รวมทั้งปัจจัยจากผู้ทำการรักษา เช่น ระยะเวลาในการคัดกรองโรค การวินิจฉัย การตัดสินใจการรักษา ซึ่งกระบวนการเหล่านี้ล้วนก่อให้เกิดความล่าช้าได้ทั้งสิ้น^{10,11} ซึ่งปัจจัยเหล่านี้มีความแตกต่างกันไปตามแต่ละงานวิจัย

งานวิจัยฉบับนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อทำการศึกษาระยะยาวที่มีผลต่อความล่าช้าของการให้ยาลดคลอโรฟิลล์ในโรงพยาบาลชลบุรี และอัตราการเกิดความล่าช้าของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลัน เพื่อพัฒนาระบบเร่งด่วนพิเศษ (Fast track) ลดอัตราการเสียชีวิตและทุพพลภาพ และนำไปสู่การรักษาพยาบาลที่มีประสิทธิภาพยิ่งขึ้นต่อไปสำหรับผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลัน

วัตถุประสงค์และวิธีการ

การศึกษาแบบพรรณนาโดยการเก็บข้อมูลย้อนหลัง (retrospective descriptive study) จากเวชระเบียนโดยแพทย์ประสาทวิทยา เก็บข้อมูลในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันที่ได้รับการรักษาด้วยยาลดคลอโรฟิลล์และไม่พบข้อห้ามของการให้ยา ผู้ป่วยทุกคนได้รับการรักษาด้วยยาลดคลอโรฟิลล์ด้วยวิธีการที่เป็นมาตรฐาน ขนาดยาลดคลอโรฟิลล์ที่ใช้คือ 0.9 mg/kg เก็บข้อมูลตั้งแต่เดือนกรกฎาคม 2560 ถึงมิถุนายน 2562

เครื่องมือที่ใช้ในการเก็บรวบรวมข้อมูล ได้แก่ แบบบันทึกข้อมูลการดูแลผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลัน ซึ่งประกอบด้วยข้อมูลส่วนตัวของผู้ป่วย ได้แก่ อายุ เพศ โรคประจำตัว น้ำหนักตัว ข้อมูลด้านการรักษา ได้แก่ ความดันโลหิต ระดับน้ำตาลในเลือด ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองเบื้องต้น ตำแหน่งของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองตีบ ช่วงเวลาที่ผู้ป่วยมาถึงโรงพยาบาล ระบบการนำส่งผู้ป่วย ความรุนแรงของอาการตามการประเมินของโรคหลอดเลือดสมองตีบ (NIHSS score)

นอกจากนี้ยังมีการเก็บข้อมูลระยะเวลาในการรักษาคนไข้ตามขั้นตอนต่าง ๆ ดังต่อไปนี้ ระยะเวลาที่ผู้ป่วยเข้ามารับการรักษาจนกระทั่งได้รับการดูแลโดยแพทย์หรือพยาบาลที่ห้องฉุกเฉิน (Door-to-ER) เวลาที่ได้เจาะเลือด (Door-to-lab) เวลาที่ได้เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ทางสมอง (Door-to-CT brain) เวลาที่แจ้งแพทย์ประจำบ้าน (Door-to-Resident medicine) เวลาที่ปรึกษาแพทย์เฉพาะทาง (Door-to-Neurologist) เวลาที่แพทย์แจ้งแผนการรักษาและญาติตัดสินใจยินยอมการรักษา (Door-to-consent) และเวลาที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาลดคลอโรฟิลล์ (Door-to-needle time)

ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบในโรงพยาบาลชลบุรี จะได้รับการรักษาผ่านช่องทางเร่งด่วน (Fast track) โดยแพทย์ประจำบ้านจะเป็นผู้ลงมาประเมินผู้ป่วยเบื้องต้น หลังจากนั้นจะโทรประสานงานกับประสาทแพทย์ทางโทรศัพท์ประจำวันได้ตลอด

24 ชั่วโมง โดยวิเคราะห์แบ่งแพทย์ประสาทวิทยาตามประสบการณ์ทำงานที่แตกต่างกัน คือ 20 ปี 10 ปี และ 5 ปีตามลำดับ

ผู้ป่วยได้รับการแบ่งเป็นสองกลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับยาทันเวลา (Door-to-needle time < 60 minutes) และกลุ่มที่ได้รับยาล่าช้า (Door-to-needle time ≥ 60 min)

วิเคราะห์ข้อมูลด้วยโปรแกรมสถิติสำเร็จรูป STATA (version 15.1) โดยนำเสนอข้อมูลเป็นจำนวน เปอร์เซ็นต์ ค่ามัธยฐาน พิสัยระหว่างควอไทล์ ส่วนการวิเคราะห์หาปัจจัยที่มีผลต่อความล่าช้า ใช้สถิติ multivariate logistic regression ในการวิเคราะห์ โดยทำการคัดเลือกตัวแปร ที่ P Value < 0.1 จากการศึกษาแบบ univariate logistic regression หลังจากนั้นจะพิจารณาปัจจัยที่มีผลต่อ Door-to-needle time ที่ P Value < 0.05 การศึกษานี้ผ่านการพิจารณารับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์โรงพยาบาลชลบุรี จังหวัดชลบุรี (IRB 49/62/R/h3)

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันและได้รับการรักษาด้วยยาลดคลอโรฟิลล์ทางหลอดเลือดดำ รวมทั้งได้รับการดูแลที่เป็นมาตรฐานตั้งแต่เดือนกรกฎาคม 2560 ถึง มิถุนายน 2562 ระยะเวลารวมทั้งสิ้น 2 ปี จำนวนทั้งหมด 227 ราย โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็นสองกลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ได้รับยาล่าช้า คือ ระยะเวลาตั้งแต่ผู้ป่วยมาถึงโรงพยาบาลจนกระทั่งการให้ยาลดคลอโรฟิลล์ (Door-to-needle time) มากกว่า หรือเท่ากับ 60 นาที และกลุ่มที่ได้รับยาทันเวลา คือ ระยะเวลาตั้งแต่ผู้ป่วยมาถึงโรงพยาบาลจนกระทั่งการให้ยาลดคลอโรฟิลล์ (Door-to-needle time) น้อยกว่า 60 นาที พบว่ากลุ่มที่ได้รับยาทันเวลา มี 175 คน (77.1%) และกลุ่มที่ได้รับยาล่าช้า มี 52 คน (22.9%) ระยะเวลาที่ผู้ป่วยมาถึงโรงพยาบาลจนกระทั่งได้รับการรักษาด้วยยาลดคลอโรฟิลล์มีค่ามัธยฐาน 47 นาที (IQR, 40-58) ค่ามัธยฐานของอายุผู้ป่วย 61 ปี (IQR, 51-73) โรคประจำตัวที่เสี่ยงต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดที่พบมากที่สุด คือความดันโลหิตสูง (43.6%) รองลงมาได้แก่ เบาหวาน (24.7%) หัวใจเต้นผิดจังหวะ (19.4%) และไขมันโลหิตสูง (16.3%) ตามลำดับ สำหรับคะแนนความรุนแรงของอาการ (NIHSS score) ค่ามัธยฐาน คือ 10 (IQR, 6-16) ตำแหน่งของหลอดเลือดสมองที่พบบ่อยคือ left cortical area พบถึง 73% ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยและการได้รับยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำของผู้ป่วย

ข้อมูลทั่วไป	ผู้ป่วยทั้งหมด (จำนวน 227 คน)	ผู้ป่วยได้รับยา ไม่ล่าช้า (จำนวน 175 คน)	ผู้ป่วยได้รับยาล่าช้า (จำนวน 52 คน)	P value
อายุ, ปี, Median (IQR)	61 (51-73)	60 (51-71)	64 (53-75)	0.36
เพศ, จำนวน (%)				0.81
เพศชาย	112 (49.3)	88 (50.3)	24 (46.2)	
เพศหญิง	115 (50.7)	87 (49.7)	28 (53.9)	
โรคประจำตัว				
เบาหวาน	56 (24.7)	48 (27.4)	8 (15.4)	0.08
ความดันโลหิตสูง	99 (43.6)	79 (45.1)	20 (38.5)	0.39
ไขมันโลหิตสูง	37 (16.3)	28 (16)	9 (17.3)	0.82
หัวใจเต้นผิดจังหวะ	44 (19.4)	25 (14.3)	19 (36.5)	<0.001
น้ำหนักตัว, กิโลกรัม, Median (IQR)	62 (52-70)	62 (52-70)	63 (52-70)	0.99
ระยะเวลาที่เหลือก่อนให้ยา, ชั่วโมง, Median (IQR)	2.2 (1.5-3)	2.2 (1.4-2.5)	2.4 (2-3.3)	0.02
ตำแหน่งของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองตีบ				0.68
Left cortical	73 (32.2)	52 (29.7)	21 (40.4)	
Posterior circulation	4 (1.8)	3 (1.7)	1 (1.9)	
Right cortical	54 (23.8)	44 (25.1)	10 (19.2)	
Small vessel Left	55 (24.2)	44 (25.1)	11 (21.2)	
Small vessel right	41 (18.1)	32 (18.3)	9 (17.3)	
การประเมินผลเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง (Aspect score), Median (IQR)	10 (9-10)	10 (9-10)	9.5 (9-10)	0.04
ระบบการนำส่งผู้ป่วย				<0.001
รถส่วนตัว	72 (31.7)	45 (25.7)	27 (51.9)	
ส่งต่อจากโรงพยาบาลชุมชน	154 (67.8)	130 (74.3)	24 (46.2)	
หอบผู้ป่วย	1 (0.4)	0 (0)	1 (1.9)	
ความรุนแรงของอาการสมองตีบ NIHSS, Median (IQR)	10 (6-16)	10 (6-16)	9.5 (6.5-16.5)	0.54
ความแข็งแรงของกล้ามเนื้อ (Motor power), Median (IQR)	2 (1-3)	2 (1-3)	2 (1-3.5)	0.79
ความดันโลหิต Systolic, mmHg, Median (IQR)	153 (138-173)	153 (137-173)	154 (141-170)	0.71
ความดันโลหิต Diastolic , mmHg, Median (IQR)	93 (82-104)	93 (82-103)	94 (81.5-107)	0.82
ระดับน้ำตาลในเลือด, mg%, Median (IQR)	115 (99-151)	114 (98-151)	115 (105-152)	0.34

เมื่อวิเคราะห์ข้อมูลของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำล่าช้าเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาทันเวลา จากตารางที่ 2 พบว่าปัจจัยที่มีผลต่อความล่าช้า ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวหัวใจเด่นผิดปกติหะ มีโอกาสเกิดความล่าช้ามากกว่ากลุ่มที่ไม่มีโรคหัวใจเด่นผิดปกติหะถึง 2.7 เท่า และปัจจัยอีกอย่างที่มีผลคือ ระบบการนำส่งผู้ป่วย พบว่า หากเดิน

ทางด้วยรถยนต์ส่วนตัวจะมีโอกาสได้รับยาช้ากว่าผู้ป่วยที่ได้รับการส่งต่อจากโรงพยาบาลชุมชนถึง 3.1 เท่า อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อควบคุมปัจจัยด้วยระยะเวลาที่เหลือก่อนการให้ยา และการประเมินผลการเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองด้วยคะแนน (ASPECT score)

ตารางที่ 2 ปัจจัยที่มีผลต่อความล่าช้าของการให้ยาละลายลิ่มเลือด

ข้อมูลทั่วไป	Univariable analysis OR (95%CI)	P Value	Multivariable analysis aOR (95%CI)	P Value
อายุ >60 ปี	1.43 (0.75-2.71)	0.27		
เพศ				
เพศชาย	Ref			
เพศหญิง	1.18 (0.63-2.19)	0.60		
โรคประจำตัว				
เบาหวาน	0.48 (0.21-1.10)	0.11		
ความดันโลหิตสูง	0.76 (0.40-1.43)	0.39		
ไขมันโลหิตสูง	1.09 (0.48-2.51)	0.82		
หัวใจเด่นผิดปกติหะ	3.45 (1.71-7.0)	0.001	2.70 (1.26-5.75)	0.01
น้ำหนักผู้ป่วย, กิโลกรัม	0.99 (0.97-1.02)	0.77		
ระยะเวลาที่เหลือก่อนให้ยา >120 นาที	1.92 (0.94-3.92)	0.07	1.17 (0.53-2.56)	0.70
ช่วงระยะเวลาที่ผู้ป่วยมาถึงโรงพยาบาล				
เวรเช้า	Ref			
เวรบ่าย	1.10 (0.57-2.13)	0.77		
เวรดึก	1.63 (0.59-4.46)	0.35		
ตำแหน่งของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองตีบ				
Left cortical	1.43 (0.59-3.51)	0.43		
Right cortical	0.81 (0.21-2.21)	0.68		
Small vessel Left	0.88 (0.33-2.39)	0.82		
Small vessel right	Ref			
การประเมินผลเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง (Aspect score)	2.13 (1.13-3.98)	0.02	1.83 (0.93-3.62)	0.08
ระบบการนำส่งผู้ป่วย				
รถส่วนตัว	Ref		Ref	
ส่งต่อจากโรงพยาบาลชุมชน	3.37 (1.77- 6.40)	<0.001	3.10 (1.54-6.23)	0.002
ความรุนแรงของอาการสมองตีบ (NIHSS: point)	1.43 (0.75-2.76)	0.27		
ความแข็งแรงของกล้ามเนื้อ (Motor power 0-V)	1.03 (0.83-1.28)	0.76		
ความดันโลหิต Systolic \geq 153 mmHg	1.22 (0.65-2.27)	0.53		
ความดันโลหิต Diastolic \geq 103 mmHg	1.71 (0.87-3.31)	0.11		

จาก GET with the guidelines (GTWG-stroke) แนะนำการดูแลผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันที่มาภายใน 4.5 ชั่วโมงตั้งที่ได้กล่าวไปข้างต้น ข้อมูลจากตารางที่ 3 แสดงการวิเคราะห์ ลำดับในการดูแลผู้ป่วยแต่ละขั้นตอน ตั้งแต่การวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ การเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ การรายงานแพทย์ประจำบ้านอายุรกรรม การแจ้งผลต่อแพทย์ประสาทวิทยา การแจ้งผลเพื่อขอความยินยอมจากผู้ป่วยหรือญาติ จนกระทั่งเวลาที่ผู้ป่วยได้รับยา พบว่า ทุกระยะเวลาที่เพิ่มขึ้น จะมีผลต่อความล่าช้าของการให้ยา (Door-to-needle time) จากตารางที่ 3 พบว่า ระยะเวลาที่วิเคราะห์ห้องปฏิบัติการเพิ่มขึ้น 1 นาที จะทำให้ระยะเวลาการให้ยาเพิ่มขึ้น 0.7 เท่า ระยะเวลาที่ทำการเอกซเรย์ที่เพิ่มมากขึ้น 1 นาที ทำให้ระยะเวลาการให้ยาเพิ่มขึ้น 0.99 เท่า ระยะเวลาที่รายงานแพทย์ประจำบ้านและแพทย์ประสาทวิทยาที่เพิ่มมากขึ้น 1 นาที ทำให้ระยะเวลาการให้ยาเพิ่มขึ้น 0.87 เท่า และระยะเวลาของการยินยอมให้ยาที่เพิ่มมากขึ้น 1 นาที ทำให้ระยะเวลาการให้ยาเพิ่มขึ้น 0.96 เท่า ซึ่งจะเห็นได้ว่า ระยะเวลาที่ทำการเอกซเรย์มากขึ้นมีผลต่อระยะเวลาของการให้ยามากที่สุด

ตารางที่ 3 ระยะเวลาของการดูแลผู้ป่วยตามขั้นตอนเทียบกับระยะเวลาการให้ยาละลายลิ่มเลือด

Door to the time	Univariate	
	Coefficient (95%CI)	P
Door to Lab	0.70 (0.22-1.16)	0.004
Door to CT	0.99 (0.71-1.27)	<0.001
Door to Resident med	0.87 (0.70-1.05)	<0.001
Door to Neurologist	0.87 (0.72-0.99)	<0.001
Door to consent	0.96 (0.92-1.05)	<0.001

นอกจากนี้ ยังได้ทำการวิเคราะห์ เรื่องประสิทธิภาพการทำงานของประสาทแพทย์ทั้งสามคน พบว่าระยะเวลาประสิทธิภาพการทำงานที่ต่างกัน ไม่มีผลต่อความล่าช้าของการให้ยาอย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 ความแตกต่างของประสาทแพทย์ทั้งสามคน

ประสาทแพทย์	Door to needle time ≥ 60 min	P-value
คนที่ 1 (N=48)	11 (22.9)	0.98
คนที่ 2 (N=91)	21 (23.1)	
คนที่ 3 (N=88)	20 (22.7)	

อย่างไรก็ตามงานวิจัย ได้ทำการศึกษาและวิเคราะห์เพิ่มเติมตามเกณฑ์ที่ AHA/ASA guideline 2019 แนะนำว่าควรมีผู้ได้รับยาละลายลิ่มเลือดภายใน 45 นาทีมากกว่า 50% ของผู้ป่วยที่ได้ยาละลายลิ่มเลือดทั้งหมด โดยหากใช้ระยะเวลาตั้งแต่

ผู้ป่วยมาที่โรงพยาบาลจนกระทั่งการให้ยาละลายลิ่มเลือด (Door-to-needle time) มากกว่า หรือเท่ากับ 45 นาที และกลุ่มที่ไม่ล่าช้า คือ ระยะเวลาตั้งแต่ผู้ป่วยมาที่โรงพยาบาลจนกระทั่งการให้ยาละลายลิ่มเลือด (Door-to-needle time) น้อยกว่า 45 นาที พบปัจจัยที่มีผลต่อการให้ยาได้แก่ ความดันโลหิต systolic คือความดันโลหิต Systolic สูงกว่า 157 mmHg จะมีโอกาสได้ยาช้าลง 2.1 เท่า และปัจจัยร่วมที่ไม่ว่าจะวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติที่ตัดกลุ่มล่าช้ามากกว่า 45 หรือมากกว่า 60 นาทีก็จะพบผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวหัวใจเต้นผิดจังหวะอยู่ร่วมด้วยเสมอ

วิจารณ์

ความล่าช้าในการให้ยาละลายลิ่มเลือดในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลัน ที่มีระยะเวลา Door-to-needle time มากกว่า 60 นาทีทำให้เกิดผลเสียต่อผู้ป่วยและลดประสิทธิภาพในการรักษา โดยมีหลายปัจจัยที่ส่งผลต่อความล่าช้า ทั้งปัจจัยจากคนไข้เอง ปัจจัยจากแพทย์ หรือ ปัจจัยจากระบบการรักษาในโรงพยาบาล¹² โดยแต่ละงานวิจัยมีปัจจัยที่ทำให้เกิดความล่าช้าแตกต่างกัน เช่น ภาวะความรุนแรง neurological deficit อายุมาก ความดันโลหิตสูง มีบางรายงานกล่าวว่า การลดระยะเวลาการให้ยาละลายลิ่มเลือดทุก ๆ 15 นาที จะสามารถลดอัตราการเสียชีวิตได้ถึง 5% งานวิจัยฉบับนี้มีความตั้งใจที่จะพัฒนาการให้ยาละลายลิ่มเลือดให้เร็วขึ้นในโรงพยาบาลชลบุรี ด้วยการศึกษานักวิจัยภายในโรงพยาบาลเองเพื่อนำมาปรับปรุงแก้ไขพัฒนาระบบภายในโรงพยาบาลให้ดียิ่งขึ้นไป และงานวิจัยครั้งนี้ยังไม่เคยมีการรายงานเรื่องของปัจจัยความล่าช้ามาก่อนในโรงพยาบาลและในเขตสุขภาพที่ 6

ในงานวิจัยนี้ มีผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบร้อยละ 77 ได้รับยาละลายลิ่มเลือดภายใน 60 นาที ซึ่งใกล้เคียงกับเป้าหมายของ Brain Attack Coalition สำหรับหน่วยงานในโรงพยาบาลขนาดใหญ่ คือควรมีผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาภายใน 60 นาที ถึง 80% ของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบทั้งหมด¹³

ในการศึกษานี้ ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ เป็นสาเหตุหลักของความล่าช้า ซึ่งสามารถเกิดได้จาก 2 ประเด็น ประเด็นแรกคือสาเหตุจากข้อมูลเรื่องโรคประจำตัว และประเด็นที่สองคือสาเหตุมาจากการรักษาโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะที่มีการรับประทานยาต้านการแข็งตัวของเลือดอยู่ ซึ่งทำให้ต้องเพิ่มระยะรอคอยผลเลือด INR ซึ่งมีผลต่อความล่าช้าของการให้ยา ไม่ว่าจะเป็นภายใน 45 นาทีหรือ 60 นาที อย่างไรก็ตามข้อผิดพลาดของการเก็บข้อมูลคือไม่มีการบันทึกเวชระเบียนว่าสาเหตุที่ทำให้การให้ยาละลายลิ่มเลือดล่าช้า เกิดจากตัวโรคที่ทำให้แพทย์ต้องระมัดระวัง หรือ จากการที่คนไข้รับประทานยาละลายลิ่มเลือดทำให้ต้องเพิ่มระยะรอคอยผลเลือด INR

โรคความดันโลหิตสูง เป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้เกิดความล่าช้าของการให้ยาลดไขมันเลือดในหลายงานวิจัย งานวิจัยหนึ่งรายงาน¹⁴ ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบถึง 77.3% มีความดันโลหิตสูงมากกว่า 185/110 mmHg ซึ่งเป็นข้อห้ามหลักของการให้ยาลดไขมันเลือด การจัดการผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูงต้องมีการให้ยาเพื่อลดความดัน ซึ่งต้องมียาระยะเวลารอคอย ทั้งเรื่องการเตรียมยา การให้ยา และการติดตามผลของการให้ยา เพื่อควบคุมระดับความดันโลหิตให้อยู่ในระดับปลอดภัยที่สามารถให้ยาลดไขมันเลือดได้น้อยกว่าหรือเท่ากับ 185/110 mmHg ซึ่งทำให้ผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูงมีความเสี่ยงต่อการได้ยาล่าช้า ในงานวิจัยนี้ได้มีการคำนวณว่าหากความดันโลหิต systolic มากกว่า 157 มม.ปรอท จะมีผลต่อความล่าช้าของการให้ยา การปรับปรุงกระบวนการดังกล่าวทำได้หลายทางไม่ว่าจะเป็นการให้ยาลดความดันโลหิตตั้งแต่โรงพยาบาลชุมชน หรือในผู้ป่วยที่เดินทางมาเองให้ได้รับการดูแลเรื่องของความดันโลหิตตั้งแต่ต้นที่ได้เข้ามารับการรักษาที่โรงพยาบาล เพื่อลดระยะเวลาการรอคอยของการออกฤทธิ์ของยา ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้ที่ได้มีการบอกปัจจัยเรื่องของความดันโลหิตสูงว่าทำให้เกิดความล่าช้าของการให้ยา แต่ไม่ได้มีการคำนวณว่าความดันเท่าไรถึงจะทำให้เกิดความล่าช้า¹⁵

นอกจากนี้ยังพบว่า เรื่องของระบบการนำส่ง หากเป็นคนที่นำส่งจากโรงพยาบาลชุมชนด้วยระบบบริการการแพทย์ จะทำให้ผู้ป่วยได้รับยาลดไขมันเลือดทางหลอดเลือดดำที่รวดเร็วกว่าผู้ป่วยที่มาเองซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาของ Fonarow และคณะก่อนหน้านี้^{16,17} เนื่องจากทางโรงพยาบาลจังหวัดที่รื้อรับผู้ป่วย ทราบข้อมูลของผู้ป่วยผ่านทางศูนย์ refer มาก่อนหน้า และเมื่อมาถึงโรงพยาบาลจังหวัด สามารถเคลื่อนย้ายผู้ป่วยไปทำเอกซเรย์สมองได้อย่างทันท่วงที อีกทั้งมีระบบการตรวจผลเลือดจากโรงพยาบาลชุมชนมาแล้ว นอกจากนี้โรงพยาบาลชุมชนบางแห่งได้ทำเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองเรียบร้อยแล้ว ซึ่งสามารถทำให้ลดระยะเวลาและนำไปสู่กระบวนการรักษาขั้นตอนถัดไป ทำให้สามารถให้ยาลดไขมันเลือดได้ภายในเวลา 60 นาที

จากรายงานวิจัยก่อนหน้านี้มีการรายงานเรื่องของความรุนแรงของอาการตามการประเมินของโรคหลอดเลือดสมองตีบ (NIHSS score) ว่าเป็นปัจจัยที่ทำให้เกิดความล่าช้ามากที่สุด¹² คือถ้าคะแนนความรุนแรงมากกว่า 24 หรือน้อยกว่า 7 จะทำให้การตัดสินใจในการให้ยาล่าช้า ซึ่งไม่พบจากผลงานวิจัยนี้ อาจเนื่องมาจากว่าความต่างของคะแนนความรุนแรงระหว่างสองกลุ่มไม่ต่างกันมาก อาจเนื่องจากผู้ป่วยในการศึกษานี้มีคะแนนความรุนแรงของโรคหลอดเลือดสมองตีบไม่มาก จึงทำให้ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติระหว่าง 2 กลุ่ม

ระยะเวลาที่ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาล จนกระทั่งได้ทำเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ทางสมอง (Door to CT brain) เป็นปัจจัยที่มีผลต่อความล่าช้าในการให้ยาลดไขมันเลือดทางหลอดเลือดดำมากที่สุดเมื่อเทียบกับเหตุอื่น ๆ ไม่ว่า

จะเป็นระยะถึงห้องปฏิบัติการทางผลเลือด ระยะถึงขั้นตอนพบประสาทแพทย์ ซึ่งข้อมูลมีความสอดคล้องกับการงานวิจัยก่อนหน้านี้¹⁸ สาเหตุที่ทำให้ระยะเวลาของเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ที่โรงพยาบาลชลบุรี มีผลต่อการให้ยาลดไขมันเลือด เนื่องจากไม่มีเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองที่ห้องฉุกเฉิน ทำให้ต้องเคลื่อนย้ายผู้ป่วยและทำให้ระยะเวลาจากการที่ผู้ป่วยเข้ามารับการรักษาจนถึงระยะเวลาเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ทางสมองนานขึ้น ดังนั้นวิธีการแก้ไขปัญหาคือมีการคัดกรองที่ด่านหน้าสำหรับผู้ป่วยที่สงสัยว่าเป็นโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลัน หรือหากเป็นผู้ป่วยที่ได้รับการส่งต่อและประสานงานเรียบร้อยแล้ว ควรให้มีการติดต่อประสานงานไปยังห้องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ได้เลย นอกจากนี้เพื่อให้ระยะเวลาที่ใช้ในการรักษาทั้งหมดลดลง การเตรียมความพร้อมของผู้ป่วยก่อนที่จะเข้ารับการรักษา การทำบัตรผู้ป่วย การแจ้งแผนกรังสีวิทยา ทีมคณะดูแลทั้งพยาบาลและแพทย์ ต้องพร้อมที่ห้องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ แพทย์ประจำบ้านพร้อมเพื่อทำการตรวจคัดกรองเบื้องต้นรวมทั้งประเมิน NIHSS เพื่อดูความรุนแรงของโรคหลอดเลือดสมองตีบ พยาบาลใช้ระยะเวลาในการเก็บส่วนประกอบของเลือด เพื่อลดระยะเวลาการรอคอยผลเลือดของผู้ป่วย ซึ่งการจัดการแบบนี้จะพบว่าสามารถลดระยะเวลาในการรอคอยได้ทั้งหมดประมาณ 10 นาที

ข้อจำกัดของการวิจัยครั้งนี้ ข้อที่หนึ่ง การเก็บข้อมูลเป็นแบบการเก็บข้อมูลย้อนหลังสำหรับคนที่ได้รับการรักษาด้วยยาลดไขมันเลือดได้อย่างทันท่วงที แต่ไม่ได้มีการเก็บข้อมูลที่ผู้ป่วยได้รับวินิจฉัยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันและมาถึงโรงพยาบาลภายใน 4.5 ชั่วโมง แต่ไม่ได้รับการรักษาด้วยยาลดไขมันเลือด ทำให้ขาดข้อมูลบางส่วนที่อาจเป็นปัจจัยบางอย่างที่มีผลต่อการเข้าถึงการรับการรักษา ข้อที่สอง การเก็บข้อมูลนั้นไม่ได้เก็บข้อมูลก่อนที่ผู้ป่วยจะมาโรงพยาบาล เช่นระยะเวลาก่อนมีอาการ การใช้บริการทางการแพทย์ฉุกเฉิน (EMS) อาจทำให้ไม่ได้ข้อมูลที่อาจจะเป็นปัจจัยบางอย่างของความล่าช้าร่วมด้วย ข้อที่สาม การเก็บข้อมูลจากหลักฐานทางการแพทย์ อาจมีความคลาดเคลื่อนของข้อมูลจากการบินที่¹⁶

สรุป

โรคหลอดเลือดสมองตีบจำเป็นต้องได้รับยาลดไขมันเลือดให้เร็วที่สุดและปลอดภัยที่สุด ซึ่งผู้ป่วยทุกรายที่เข้ามารับการรักษา จะได้รับการรักษาผ่านทางช่องทางพิเศษ (Fast track) ไม่ว่าจะเดินทางมาเองหรือได้รับการส่งต่อจากโรงพยาบาลชุมชน แม้ว่าจะมีระบบการทำงานอย่างชัดเจนในหลักการแล้วก็ตาม ยังพบปัจจัยบางอย่างที่มีผลต่อระยะเวลาการล่าช้าในการรักษาอยู่บ้าง ซึ่งจากการศึกษาครั้งนี้จะทำให้มีการพัฒนาและปรับปรุงกระบวนการดังกล่าว เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการดูแลผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันมากยิ่งขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Anderson CS. Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. *The Lancet Neurology* 2003;2(1):43-53.
2. Grysiwicz RA, Thomas K, Pandey DK. Epidemiology of ischemic and hemorrhagic stroke: incidence, prevalence, mortality, and risk factors. *Neurologic clinics* 2008;26(4):871-95, vii.
3. McCoy CE, Langdorf MI, Lottipour S. American Heart Association/American Stroke Association deletes sections from 2018 stroke guidelines. *West J Emerg Med* 2018;19(6):947-51.
4. Saver JL. Time is brain--quantified. *Stroke* 2006;37(1):263-6.
5. Advani R, Naess H, Kurz MW. The golden hour of acute ischemic stroke. *Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine* 2017;25(1):54.
6. Ebinger M, Kunz A, Wendt M, Rozanski M, Winter B, Waldschmidt C, et al. Effects of golden hour thrombolysis: a Prehospital Acute Neurological Treatment and Optimization of Medical Care in Stroke (PHANTOM-S) substudy. *JAMA neurology* 2015;72(1):25-30.
7. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2019;50(12):e344-418.
8. Albers GW, Bates VE, Clark WM, Bell R, Verro P, Hamilton SA. Intravenous tissue-type plasminogen activator for treatment of acute stroke: the Standard Treatment with Alteplase to Reverse Stroke (STARS) study. *Jama* 2000;283(9):1145-50.
9. Fonarow GC, Zhao X, Smith EE, Saver JL, Reeves MJ, Bhatt DL, et al. Door-to-needle times for tissue plasminogen activator administration and clinical outcomes in acute ischemic stroke before and after a quality improvement initiative. *JAMA* 2014;311(16):1632-40.
10. Fonarow GC, Smith EE, Saver JL, Reeves MJ, Hernandez AF, Peterson ED, et al. Improving door-to-needle times in acute ischemic stroke: the design and rationale for the American Heart Association/American Stroke Association's Target: Stroke initiative. *Stroke* 2011;42(10):2983-9.
11. Van Schaik SM, Scott S, de Lau LML, Van den Berg-Vos RM, Kruijff ND. Short door-to-needle times in acute ischemic stroke and prospective identification of its delaying factors. *Cerebrovasc Dis Extra* 2015;5(2):75-83.
12. Mikulik R, Kadlecova P, Czlonkowska A, Kobayashi A, Brozman M, Svigelj V, et al. Factors influencing in-hospital delay in treatment with intravenous thrombolysis. *Stroke* 2012;43(6):1578-83.
13. Alberts MJ, Hademenos G, Latchaw RE, Jagoda A, Marler JR, Mayberg MR, et al. Recommendations for the establishment of primary stroke centers. Brain Attack Coalition. *Jama* 2000;283(23):3102-9.
14. Appleton JP, Sprigg N, Bath PM. Blood pressure management in acute stroke. *Stroke and Vascular Neurology* 2016;1(2):72-82.
15. Mowla A, Doyle J, Lail NS, Rajabzadeh-Oghaz H, Deline C, Shirani P, et al. Delays in door-to-needle time for acute ischemic stroke in the emergency department: a comprehensive stroke center experience. *Journal of the neurological sciences* 2017;376:102-5.
16. Fonarow GC, Smith EE, Saver JL, Reeves MJ, Bhatt DL, Grau-Sepulveda MV, et al. Timeliness of tissue-type plasminogen activator therapy in acute ischemic stroke: patient characteristics, hospital factors, and outcomes associated with door-to-needle times within 60 minutes. *Circulation* 2011;123(7):750-8.
17. Tai YJ, Weir L, Hand P, Davis S, Yan B. Does a 'code stroke' rapid access protocol decrease door-to-needle time for thrombolysis? *Internal medicine journal* 2012;42(12):1316-24.
18. Sauser K, Levine DA, Nickles AV, Reeves MJ. Hospital variation in thrombolysis times among patients with acute ischemic stroke: the contributions of door-to-imaging time and imaging-to-needle time. *JAMA neurology* 2014;71(9):1155-61.