

รายงานวิจัย

Research Articles

ผลลัพธ์ทางคลินิกของการรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลัน
ด้วยยาละลายลิ่มเลือด Recombinant Tissue Plasminogen Activator ทางหลอดเลือดดำ
Clinical Outcomes of Intravenous Recombinant Tissue Plasminogen Activator
Therapy in Acute Ischemic Stroke Patients

ชญาณิน ศรีสุข*

Chayanin Srisuk*

*กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลสมเด็จพระเจ้าตากสินมหาราช จังหวัดตาก 63000

*Department of Internal Medicine, Somdejprajaotaksinmaharaj Hospital, Tak 63000

Corresponding author email address: ninnyclinic@hotmail.com

Received: November 25, 2022

Revised: February 19, 2023

Accepted: February 22, 2023

Abstract

The treatment of acute ischemic stroke (AIS) with intravenous recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) is standard practice. This retrospective cohort study compared clinical outcomes in AIS patients who either received or not received rt-PA. Data were collected from medical and electronic records of the patients in the Stroke Ward at Somdejprajaotaksinmaharaj Hospital from January 2017-December 2021. Of the 1,635 patients, 901 were male, and their mean age was 65 years. Efficacy at 24 hours in the rt-PA-treated group was decreased by more than 4 points in neurologic NIHSS score, significantly greater than the non-rt-PA-treated group [48% and 12%, respectively ($p < 0.001$)]. At three months after AIS, 70% of patients in the rt-PA group were significantly able to live independently compared to 39% in the other group ($p < 0.001$). However, the mortality within three months was similar in both groups (3.8% vs 4.3%). The incidence of 24-hour intracerebral hemorrhage was significantly higher in the rt-PA group than in the non-rt-PA group (6% and 0.6%, respectively; $p < 0.001$). The symptomatic intracerebral hemorrhage in both groups was not different. In conclusion, the treatment of AIS patients with intravenous rt-PA injection within 4.5 hours after symptoms onset is an effective and safe method.

Keywords: acute ischemic stroke (AIS), intravenous recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA), clinical outcomes

Buddhachinaraj Med J 2023;40(1):2-11.

บทคัดย่อ

การรักษารักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลัน (AIS) ด้วยยาละลายลิ่มเลือด recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) ทางหลอดเลือดดำเป็นวิธีรักษามาตรฐาน การศึกษาข้อมูลผู้ป่วยย้อนหลังจากเวชระเบียนแล้วเก็บข้อมูลใหม่ไปข้างหน้าครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบผลลัพธ์ทางคลินิกระหว่างการได้รับและไม่ได้รับยา rt-PA ในผู้ป่วย AIS ที่มารับการรักษา ณ หอผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง โรงพยาบาลสมเด็จพระเจ้าตากสินมหาราชระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2560 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2564 พบผู้ป่วย AIS ทั้งหมด 1,635 ราย เป็นเพศชาย 901 ราย มีอายุเฉลี่ย 65 ปี ประสิทธิภาพที่ 24 ชั่วโมงในกลุ่มที่ได้รับยา rt-PA มีคะแนนประเมินทางระบบประสาท NIHSS ลดลงมากกว่า 4 คะแนนมากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา rt-PA อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [ร้อยละ 48 และร้อยละ 12 ตามลำดับ ($p < 0.001$)] และ ณ 3 เดือน หลังเกิดโรคพบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา rt-PA สามารถดำรงชีวิตได้อย่างอิสระมากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [ร้อยละ 70 และร้อยละ 39 ตามลำดับ ($p < 0.001$)] ส่วนด้านความปลอดภัย พบผู้เสียชีวิตที่ 3 เดือนทั้ง 2 กลุ่มในสัดส่วนที่ใกล้เคียงกัน (ร้อยละ 3.8 และร้อยละ 4.3) กลุ่มที่ได้รับยา rt-PA พบการเกิดเลือดออกในสมองมากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [ร้อยละ 6 และร้อยละ 0.6 ตามลำดับ ($p < 0.001$)] สัดส่วนภาวะเลือดออกในสมองที่มีอาการทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกัน สรุปได้ว่าการรักษารักษาผู้ป่วย AIS ด้วยการฉีดยาละลายลิ่มเลือด rt-PA เข้าหลอดเลือดดำภายใน 4.5 ชั่วโมงหลังเกิดอาการเป็นวิธีรักษาที่มีประสิทธิผลและปลอดภัย

คำสำคัญ : โรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลัน, ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ, ผลลัพธ์ทางคลินิก
พุทธชินราชเวชสาร 2566;40(1):2-11.

บทนำ

โรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลัน (acute ischemic stroke: AIS) เป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญ เนื่องจากเป็นสาเหตุสำคัญอันดับต้น ๆ ของการพิการและการเสียชีวิตในประชากรประเทศไทย ซึ่งประมาณร้อยละ 70-75 ของโรคหลอดเลือดสมองทั้งหมดเป็นชนิดสมองขาดเลือดจากการอุดตันของหลอดเลือดจากลิ่มเลือด รวมถึงผลผลิตทางชีวเคมีอื่นๆ ทำให้เกิดภาวะหลอดเลือดแข็งตัว (atherosclerosis), โรคหลอดเลือดขนาดเล็ก (microvascular disease), ภาวะลิ่มเลือดจากหัวใจ (cardiac embolism) และลิ่มเลือดจากจุดกำเนิดอื่นที่ไม่ใช่หัวใจ ได้แก่ systemic circulation degrade หากลิ่มเลือดนั้นเคลื่อนที่ไปตามระบบไหลเวียนไปที่สมองส่งผลให้หลอดเลือดในสมองอุดตัน เป็นผลให้สมองขาดออกซิเจนและน้ำตาลส่งผลให้เซลล์สมองตายในที่สุด¹ อาการแสดงของโรคหลอดเลือดสมอง ได้แก่ อาการชาหรืออ่อนแรงที่แขนหรือขาอย่างกะทันหัน ใบหน้าเบี้ยว พูดหรือเข้าใจคำพูดลำบาก สับสน มีปัญหาด้านการทรงตัว และสูญเสียการมองเห็น เป็นต้น อาการ

มักไม่เฉพาะเจาะจง แต่อาการดังกล่าวจะเกิดขึ้นอย่างทันทีทันใดและดำเนินโรคในระยะเวลาอันสั้น² โรคหลอดเลือดสมองเป็นภาวะเร่งด่วนทางคลินิกที่ต้องรีบให้การรักษา ปัจจุบันการให้ยาละลายลิ่มเลือด recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) ทางหลอดเลือดดำภายใน 4.5 ชั่วโมงเป็นวิธีรักษามาตรฐาน³ แต่ข้อมูลจากรายงานหลายการศึกษาพบว่าการให้ยา rt-PA มีผลข้างเคียงที่อันตรายคือภาวะเลือดออกในสมอง (intracerebral hemorrhage: ICH) เป็นเหตุให้ผู้ป่วยเสียชีวิตและพิการในเวลาต่อมา⁴

ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันที่ได้รับการรักษาด้วยยา rt-PA สามารถเพิ่มโอกาสการฟื้นตัวจนผู้ป่วยสามารถดำรงชีพออย่างอิสระภายในเวลา 3 เดือน หลังเกิดโรคได้ถึงร้อยละ 35 ซึ่งมากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา rt-PA ที่เพิ่มโอกาสการฟื้นตัวเพียงร้อยละ 23 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁵ เป้าหมายของการให้ยา rt-PA นั้นเพื่อให้เลือดไหลเวียนมาเลี้ยงสมองบริเวณที่ขาดเลือดได้ในระยะเวลาอันรวดเร็วและช่วยลด

ความเสียหายต่อเนื้อสมอง ตลอดจนลดภาวะทุพพลภาพในระยะยาว เพื่อให้ผู้ป่วยสามารถฟื้นตัวกลับมาสู่ภาวะปกติมากที่สุด⁶ ดังนั้นการเข้าถึงการรักษาและการคัดเลือกผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันเพื่อให้ยา rt-PA ในเวลาที่กำหนดจึงเป็นเรื่องสำคัญและเร่งด่วน โรงพยาบาลสมเด็จพระเจ้าตากสินมหาราชได้จัดตั้งระบบบริการ stroke fast tract (SFT) ตั้งแต่วันที่ พ.ศ. 2553 และพบว่ามีความสนใจจำนวนผู้ป่วยที่มาได้รับการรักษาภายใน 4.5 ชั่วโมงเพิ่มขึ้นทุกปี โดยระหว่างปี พ.ศ. 2560 ถึง ปี พ.ศ. 2564 พบผู้ป่วย 203, 288, 303, 324 และ 344 รายตามลำดับ การวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบผลลัพธ์ทางคลินิกจากการได้รับยาและไม่ได้รับยา rt-PA ในการรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันทั้งด้านประสิทธิผลและความปลอดภัยจากการใช้ยา เพื่อเป็นข้อมูลประกอบการจัดทำแนวทางการพัฒนาการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันต่อไป

วัสดุและวิธีการ

การศึกษานี้เป็นการศึกษาข้อมูลผู้ป่วยย้อนหลังจากเวชระเบียนแล้วเก็บข้อมูลใหม่ไปข้างหน้า (retrospective cohort study) ศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาในหอผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองโรงพยาบาลสมเด็จพระเจ้าตากสินมหาราช ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2560 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2564 (ระยะเวลา 5 ปี) ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลัน [ไม่ใช่ภาวะหลอดเลือดสมองขาดเลือดชั่วคราว (transient ischemic attack) ซึ่งเป็นภาวะที่เกิดความผิดปกติทางสมองอย่างเฉียบพลันจากสมองขาดเลือดชั่วคราว โดยผู้ป่วยมักมาด้วยอาการแขนขาอ่อนแรงร่วมกับอัมพาตของใบหน้าในข้างเดียวกัน ปัจจุบันกำหนดระยะเวลาที่มีอาการไม่เกิน 24 ชั่วโมง⁷ ที่มีอายุมากกว่า 18 ปี และมีอาการภายใน 24 ชั่วโมง ซึ่งมีข้อมูลที่สืบค้นได้ครบถ้วนโดยรวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยในและฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์

การศึกษานี้แบ่งผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับยา rt-PA (กลุ่มที่ 1) และกลุ่มที่ไม่ได้รับยา rt-PA (กลุ่มที่ 2)

โดย **กลุ่มที่ 1** ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันที่มีอาการไม่เกิน 4.5 ชั่วโมง มีข้อบ่งชี้และไม่มีความขัดแย้งในการให้ยา rt-PA โดยขนาดยา rt-PA ที่ให้คือ 0.9 มิลลิกรัม/กิโลกรัม (ไม่เกิน 90 มิลลิกรัม) ให้ทางหลอดเลือดดำใน 60 นาทีตามแนวทางการรักษาเฉพาะโรค โดยมีแพทย์สาขาประสาทวิทยาและพยาบาลเฉพาะทางโรคหลอดเลือดสมองเฝ้าระวังสังเกตอาการทางคลินิกและสัญญาณชีพ หลังได้รับยา rt-PA 24 ชั่วโมงผู้ป่วยจะได้รับการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง (CT scan) ทุกรายเพื่อดูภาวะแทรกซ้อนจากภาวะเลือดออกในสมอง ส่วน **กลุ่มที่ 2** ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันที่มีอาการตั้งแต่ 4.5 ชั่วโมง แต่ไม่เกิน 24 ชั่วโมง และมีข้อห้ามในการให้ยา rt-PA⁷ ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะได้รับการรักษาตามแนวทางการรักษามาตรฐานโดยเฝ้าระวังสังเกตอาการทางคลินิกและสัญญาณชีพ รวมทั้งจะได้รับการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองหากระดับความรู้สึกตัวเปลี่ยนแปลงหรือคะแนน NIHSS เพิ่มขึ้น ทั้งนี้

Modified Rankin scale (mRS) เป็นการประเมินระดับความพิการของผู้ป่วยหลังจากเป็นโรคหลอดเลือดสมอง มีคะแนน 7 ระดับ โดยคะแนน 0 หมายถึง ไม่มีอาการผิดปกติ, คะแนน 1 หมายถึง พบมีอาการหรือความผิดปกติในการทำงานของระบบประสาท แต่ยังสามารถประกอบกิจกรรมต่าง ๆ ได้อย่างไร้ข้อจำกัด, คะแนน 2 หมายถึง มีความพิการเพียงเล็กน้อย คือ มีข้อจำกัดในการทำงานหรือการมีส่วนร่วมในสังคม แต่สามารถทำกิจวัตรประจำวันได้อย่างอิสระ, คะแนน 3 หมายถึง มีความพิการปานกลาง สามารถเดินได้ ทำกิจวัตรประจำวันส่วนตัวได้ แต่ต้องการความช่วยเหลือเล็กน้อยในกิจกรรมทั่วไป, คะแนน 4 หมายถึง มีความพิการค่อนข้างมาก ไม่สามารถทำกิจวัตรประจำวันส่วนตัวได้โดยลำพัง, คะแนน 5 หมายถึง มีความพิการรุนแรง นอนติดเตียง ต้องการผู้ดูแลตลอดเวลา, คะแนน 6 หมายถึง เสียชีวิต⁸

The National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) เป็นเครื่องมือประเมินสภาวะของระบบประสาทและความรุนแรงของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองเฉียบพลัน โดยให้คะแนนผู้ป่วยตั้งแต่แรกเริ่มและประเมินซ้ำอีกครั้ง

ก่อนจำหน่ายจากตึกผู้ป่วยด้วยการประเมินด้านต่าง ๆ 11 ด้าน รวมคะแนนทั้งหมดแล้วนับเป็นคะแนน NIHSS มีคะแนนสูงสุด 42 คะแนนและคะแนนต่ำสุดคือ 0 คะแนน โดยคะแนน 0 หมายถึง ปกติ และคะแนนที่มากขึ้น หมายถึงความบกพร่อง/ความรุนแรงของโรคที่มากขึ้น NIHSS จำแนกเป็น 4 ระดับ ดังนี้ คะแนน 0-5 หมายถึง minor stroke, คะแนน 6-10 หมายถึง moderate stroke, คะแนน 11-15 หมายถึง severe stroke และคะแนน มากกว่า 15 หมายถึง very severe stroke⁹

ข้อห้ามในการให้ยา rt-PA¹⁰ ได้แก่

1. ความดันโลหิตช่วงก่อนให้การรักษาสอง
2. มีประวัติเลือดออกในสมอง
3. ตรวจพบเนื้องอกในสมอง
4. มีประวัติบาดเจ็บที่ศีรษะรุนแรงภายใน 3 เดือน
5. มีประวัติได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือด
6. ได้รับยา heparin ภายใน 48 ชั่วโมงและมีค่า partial-thromboplastin time ผิดปกติ
7. มีปริมาณเกล็ดเลือดน้อยกว่า 100,000/ลูกบาศก์ มิลลิเมตร
8. CT brain พบ hypodensity ที่เกิดจากการอุดตันของหลอดเลือด middle cerebral artery (MCA) มากกว่า 1/3 distribution
9. ระดับน้ำตาลในเลือดน้อยกว่า 50 มิลลิกรัม/เดซิลิตร (2.7mmol/L)
10. มีประวัติผ่าตัดเนื้อสมอง (intracerebral) หรือเนื้อไขสันหลัง (intraspinial) ภายใน 3 เดือน
11. มีภาวะเลือดออกของอวัยวะภายใน active internal bleeding
12. มีประวัติสงสัยภาวะ subarachnoid hemorrhage
13. มีประวัติการเจาะเลือดในตำแหน่งที่ไม่สามารถห้ามเลือดได้ (arterial at noncompressible) ภายใน 7 วัน

Clinical Outcomes: ผลลัพธ์ทางคลินิก แบ่งเป็นผลลัพธ์ทางคลินิกด้านประสิทธิผลของยา rt-PA ใน 24 ชั่วโมงโดยประเมินคะแนน NIHSS ที่ลดลงมากกว่าหรือเท่ากับ 4 คะแนนและผลลัพธ์ด้านประสิทธิผลของยา rt-PA ณ เวลา 3 เดือนด้วยคะแนน mRS โดยแบ่ง mRS เป็น 2 กลุ่ม คือ คะแนน mRS 0-2 หมายถึง ผู้ป่วยสามารถทำกิจวัตรได้อย่างอิสระ ไม่มีภาวะพึ่งพา

คือ เป็นผลลัพธ์ที่ดี (favorable outcome) และคะแนน mRS 3-6 เป็นผลลัพธ์ที่ไม่ดี ส่วนคะแนน mRS 0-1 หมายถึงสามารถทำกิจกรรมต่าง ๆ ได้เหมือนเดิมไม่มีข้อจำกัดคือเป็นผลลัพธ์ที่ดีมาก (good outcome)¹⁰

ผลลัพธ์ทางคลินิกด้านความปลอดภัยโดยประเมินจากการเสียชีวิตภายใน 3 เดือนและการเกิดภาวะเลือดออกในสมองที่เป็นสาเหตุทำให้อาการทางคลินิกเลวลงหรือเสียชีวิต (symptomatic ICH: sICH) โดย sICH หมายถึง ภาวะเลือดออกในสมองที่ยืนยันด้วยผล CT scan ร่วมกับมีคะแนน NIHSS เพิ่มขึ้นมากกว่าเดิม 4 คะแนนภายใน 24 ชั่วโมงแรกที่สามารถนำไปสู่การเสียชีวิต¹¹

ข้อมูลการศึกษา ได้แก่ ข้อมูลส่วนบุคคลและข้อมูลทางคลินิก ประกอบด้วยเพศ อายุ โรคประจำตัว/ปัจจัยเสี่ยง (ความดันโลหิตสูง เบาหวาน โรคหัวใจ หัวใจเต้นพลิ้ว ไขมันในเลือดสูง สูบบุหรี่) คะแนน mRS และคะแนน NIHSS ณ สัปดาห์ที่ 1 และ 3 เดือนหลังป่วย หลังจากตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูล ระบรหัสบันทึกเลขคอมพิวเตอร์ วิเคราะห์ด้วยโปรแกรมสถิติสำเร็จรูป นำเสนอข้อมูลเป็นค่าความถี่ ค่าร้อยละ ค่าเฉลี่ย ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน และค่ามัธยฐาน (Q1, Q3) เปรียบเทียบข้อมูลระหว่างกลุ่มที่ได้รับและไม่ได้รับยา rt-PA ด้วยการทดสอบ Chi-square, Fisher's exact, Independent t และ Mann-Whitney U กำหนดนัยสำคัญทางสถิติที่ 0.05 ทั้งนี้ การวิจัยนี้ได้ผ่านการพิจารณารับรองจากคณะกรรมการการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลสมเด็จพระเจ้าตากสินมหาราช ตามหนังสือรับรองเลขที่ 19/2565 ลงวันที่ 18 พฤศจิกายน พ.ศ. 2565

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันที่เข้ารับการรักษแบบผู้ป่วยใน ณ โรงพยาบาลสมเด็จพระเจ้าตากสินมหาราชระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2560 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2564 (ระยะเวลา 5 ปี) มีจำนวนทั้งสิ้น 1,635 ราย เป็นกลุ่มที่ได้รับยา rt-PA และไม่ได้รับยา rt-PA 444 ราย (ร้อยละ 27.2) และ 1,191 ราย (ร้อยละ 72.8) ตามลำดับ ผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยา rt-PA และไม่ได้รับยา rt-PA เป็นเพศชาย

247 ราย (ร้อยละ 55.6) และ 654 ราย (ร้อยละ 54.9) ตามลำดับ ($p = 0.795$) มีอายุเฉลี่ย 65.12 ปี และ 64.96 ปีตามลำดับ ($p = 0.828$) พบว่าเป็นโรคความดันโลหิตสูง 237 ราย (ร้อยละ 53.4) และ 618 ราย (ร้อยละ 51.9) ตามลำดับ ($p = 0.592$) โดยพบว่ามีภาวะหัวใจเต้นพลิ้ว 50 ราย (ร้อยละ 11.3) และ 71 ราย (ร้อยละ 6.0) ตามลำดับ ($p < 0.001$) พบผู้ป่วยสูบบุหรี่ 193 ราย (ร้อยละ 43.5) และ 53 ราย (ร้อยละ 38.0) ตามลำดับ ($p = 0.046$) ทั้งนี้ ค่ามัธยฐาน (Q1, Q3) ของคะแนน NIHSS แกร็บเท่ากับ 6 (5, 8) และ 5 (4, 7) ตามลำดับ ($p < 0.001$) ค่ามัธยฐาน (Q1, Q3) ของคะแนน NIHSS ณ 3 เดือนหลังป่วยเท่ากับ 3 (2, 4) และ 3 (2, 5) ตามลำดับ ($p < 0.001$) โดยพบคะแนน NIHSS แกร็บเท่ากับ 6-10 คะแนนในกลุ่มที่ได้รับและไม่ได้รับยา rt-PA 203 ราย (ร้อยละ 45.7) และ 328 ราย (ร้อยละ 27.5) ตามลำดับ อีกทั้งพบคะแนน NIHSS แกร็บเท่ากับ 0-5 คะแนนในกลุ่มที่ได้รับและไม่ได้รับยา rt-PA 165 ราย (ร้อยละ 37.2) และ 721 ราย (ร้อยละ 60.5) ตามลำดับ ($p < 0.001$) ดูรายละเอียดในตารางที่ 1

ประสิทธิผลของการรักษาภายใน 24 ชั่วโมงของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันกลุ่มที่ได้รับและไม่ได้รับยา rt-PA พบว่าคะแนน NIHSS ลดลง

มากกว่า 4 คะแนนในเวลา 24 ชั่วโมง 211 ราย (ร้อยละ 47.5) และ 145 ราย (ร้อยละ 12.2) ตามลำดับ ($p < 0.001$) ส่วนประสิทธิผลของการรักษา ณ เวลา 3 เดือนของกลุ่มที่ได้รับและไม่ได้รับยา rt-PA พบว่าผู้ป่วยสามารถดำรงชีวิตได้อย่างอิสระ 311 ราย (ร้อยละ 70.1) และ 465 ราย (ร้อยละ 39.0) ตามลำดับ ($p < 0.001$) ส่วนผลลัพธ์ด้านความปลอดภัยของกลุ่มที่ได้รับและไม่ได้รับยา rt-PA พบว่ามีผู้ป่วยเสียชีวิตภายใน 3 เดือน 17 ราย (ร้อยละ 3.8) และ 51 ราย (ร้อยละ 4.3) ตามลำดับ ($p = 0.683$) ซึ่งผู้ป่วยที่เสียชีวิตมีคะแนน NIHSS มากกว่า 15 คะแนนในกลุ่มที่ได้รับและไม่ได้รับยา rt-PA 8 ราย (ร้อยละ 47.0) และ 28 ราย (ร้อยละ 54.9) ตามลำดับ ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันพบภาวะเลือดออกในสมอง 28 ราย (ร้อยละ 6.3) และ 7 ราย (ร้อยละ 0.6) ตามลำดับ ($p < 0.001$) ซึ่งมีคะแนน NIHSS มากกว่า 15 คะแนนในกลุ่มที่ได้รับและไม่ได้รับยา rt-PA 18 ราย (ร้อยละ 64.3) และ 6 ราย (ร้อยละ 85.7) ตามลำดับ อีกทั้งพบภาวะเลือดออกในสมองที่มีอาการ 2 ราย (ร้อยละ 0.5) และ 4 ราย (ร้อยละ 0.3) ตามลำดับ ($p = 0.733$) ซึ่งมีคะแนน NIHSS มากกว่า 15 คะแนนทุกราย ดูรายละเอียดในตารางที่ 2

ตารางที่ 1 ข้อมูลส่วนบุคคลและข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลัน (n = 1,635)

ข้อมูลส่วนบุคคล/ทางคลินิก	จำนวน (ร้อยละ)/ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD/ค่ามัธยฐาน (Q1, Q3)		p-value
	ได้รับยา rt-PA (n = 444)	ไม่ได้รับยา rt-PA (n = 1,191)	
เพศ			0.795 ^a
ชาย	247 (55.6)	654 (54.9)	
หญิง	197 (44.4)	537 (45.1)	
อายุ (ปี)	65.12 $\pm$ 13.31	64.96 $\pm$ 13.16	0.828 ^b
โรคร่วม/ปัจจัยเสี่ยง			
ความดันโลหิตสูง	237 (53.4)	618 (51.9)	0.592 ^a
เบาหวาน	98 (22.1)	292 (24.5)	0.302 ^a
ไขมันในเลือดสูง	124 (27.9)	334 (28.0)	0.963 ^a
โรคหัวใจขาดเลือด	7 (1.6)	25 (2.1)	0.498 ^c
หัวใจเต้นพลิ้ว	50 (11.3)	71 (6.0)	< 0.001 ^a
สูบบุหรี่	193 (43.5)	453 (38.0)	0.046 ^a
คะแนน NIHSS (ค่าต่ำสุด-ค่าสูงสุด)			
แรกเริ่ม (2-26)	6 (5, 8)	5 (4, 7)	< 0.001 ^d
ณ 3 เดือนหลังป่วย (0-42)	3 (2, 4)	3 (2, 5)	< 0.001 ^d
คะแนน NIHSS แรกเริ่มจำแนกตามระดับคะแนน			< 0.001 ^a
0-5 (minor stroke)	165 (37.2)	721 (60.5)	
6-10 (moderate stroke)	203 (45.7)	328 (27.5)	
11-15 (severe stroke)	29 (6.5)	57 (4.8)	
> 15 (very severe stroke)	47 (10.6)	85 (7.1)	

rt-PA: recombinant tissue plasminogen activator, NIHSS: The National Institute of Health Stroke Scale

^aChi-squared test, ^bIndependent *t*-test, ^cFisher's exact test, ^dMann-Whitney U test

ตารางที่ 2 ผลลัพธ์ทางคลินิกของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลัน (n = 1,635)

ผลลัพธ์ทางคลินิก	จำนวน (ร้อยละ)		p-value
	ได้รับยา rt-PA (n = 444)	ไม่ได้รับยา rt-PA (n = 1,191)	
ผลลัพธ์ใน 24 ชั่วโมง			
NIHSS ลดลง ≥ 4 คะแนน	211 (47.5)	145 (12.2)	< 0.001 ^a
ผลลัพธ์ ณ 3 เดือน			
ผลลัพธ์ที่ดี (mRS 0-2)	311 (70.1)	465 (39.0)	< 0.001 ^a
ผลลัพธ์ที่ดีมาก (mRS 0-1)	193 (43.5)	105 (8.8)	< 0.001 ^a
ผลลัพธ์ด้านความปลอดภัย			
การเสียชีวิตภายใน 3 เดือน	17 (3.8)	51 (4.3)	0.683 ^a
คะแนน NIHSS ตามระดับคะแนน			
0-5 (minor stroke)	0	0	
6-10 (moderate stroke)	3 (17.7)	8 (15.7)	
11-15 (severe stroke)	6 (35.3)	15 (29.4)	
> 15 (very severe stroke)	8 (47.0)	28 (54.9)	
ภาวะเลือดออกในสมอง (ICH)*	28 (6.3)	7 (0.6)	< 0.001 ^b
คะแนน NIHSS ตามระดับคะแนน			
0-5 (minor stroke)	0	0	
6-10 (moderate stroke)	3 (10.7)	0	
11-15 (severe stroke)	7 (25.0)	1 (14.3)	
> 15 (very severe stroke)	18 (64.3)	6 (85.7)	
ภาวะเลือดออกในสมองที่มีอาการ*	2 (0.5)	4 (0.3)	0.733 ^b
คะแนน NIHSS ตามระดับคะแนน			
0-5 (minor stroke)	0	0	
6-10 (moderate stroke)	0	0	
11-15 (severe stroke)	0	0	
> 15 (very severe stroke)	2 (100.0)	4 (100.0)	

rt-PA: recombinant tissue plasminogen activator, NIHSS: The National Institute of Health Stroke Scale,

mRS: modified Rankin Scale, ICH: intracerebral hemorrhage

^aChi-squared test, ^bFisher's exact test

*ภายใน 24 ชั่วโมง

วิจารณ์

ผลการศึกษาทางคลินิกในด้านประสิทธิผลและความปลอดภัยในการใช้ยา rt-PA รักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันครั้งนี้พบว่ากลุ่มที่ได้ยา rt-PA เกือบครึ่งมีคะแนน NIHSS score ลดลงมากกว่าหรือกับ 4 ใน 24 ชั่วโมงมากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ยา rt-PA อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งแตกต่างจากผลการศึกษาของ The Nation institute Neurological Disorders and Stroke (NINDS) study group ซึ่งใช้คะแนนการประเมิน NIHSS เช่นเดียวกัน แต่พบว่าการเกิดผลลัพธ์ที่ดีจากการรักษาที่ 24 ชั่วโมงไม่ต่างกันระหว่างกลุ่มที่ได้และไม่ได้รับยา rt-PA¹² ทั้งนี้ อาจเนื่องจากผู้ป่วยที่ได้รับยา rt-PA ในการศึกษานี้มีอาการทางระบบประสาทเรื้อรังที่ผู้ป่วยที่ได้รับยา rt-PA ในการศึกษาของ NIND study group โดยมีค่ามัธยฐานคะแนน NIHSS เท่ากับ 6 และ 14 ตามลำดับ ซึ่งอาจเนื่องจากผู้ป่วยกว่า 4 ใน 5 ของการศึกษานี้ อยู่ในกลุ่ม mild to moderate NIHSS เมื่อแรกรับ อันเป็นปัจจัยเสริมให้เกิดผลลัพธ์ที่ดีจากการใช้ยา rt-PA¹³ โดยผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันที่ได้รับยา rt-PA ถึงเกือบ 3 ใน 4 มีโอกาสฟื้นตัวจนสามารถดำรงชีวิตอย่างอิสระใน 3 เดือน อีกทั้งจำนวนผู้ป่วยเสียชีวิตภายใน 3 เดือนไม่แตกต่างกัน น่าจะแสดงว่ายา rt-PA ช่วยลดความพิการ แต่ไม่ช่วยลดการเสียชีวิต อีกทั้งผู้ป่วยที่ได้รับยา rt-PA เกือบครึ่งมีผลการรักษา ณ 3 เดือนในระดับดีมาก (mRS 0-1) ซึ่งสอดคล้องกับหลายผลการศึกษาทั้งในประเทศไทยและต่างประเทศ อันเป็นผลมาจากประสิทธิผลของยา rt-PA ในการฟื้นฟูความสามารถในการช่วยเหลือตนเองและลดความทุพพลภาพได้อย่างรวดเร็ว¹⁴

กลุ่มที่ได้รับยา rt-PA เกิดภาวะเลือดออกในสมองมากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา rt-PA อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่อัตราการเกิดภาวะเลือดออกในสมองที่มีอาการไม่ต่างกัน และใกล้เคียงกับผลการศึกษาในประเทศไทย¹⁵

ซึ่งกลุ่มที่ได้รับยา rt-PA เกิดภาวะเลือดออกในสมองค่อนข้างสูงนั้นเป็นผลข้างเคียงของยา rt-PA⁴ ทั้งอาจเนื่องจากผู้ป่วยมารับการรักษาในระยะเวลาที่ใกล้จะครบ 4.5 ชั่วโมงและเกินครึ่งเป็นผู้ป่วยกลุ่ม severe stroke มีคะแนน NIHSS ตั้งแต่ 15 คะแนนขึ้นไป อนึ่ง การวิจัยครั้งนี้ใช้ระยะเวลาของการเกิดโรคเป็นตัวกำหนดการแบ่งกลุ่มการรักษาทำให้เกิดความลำเอียง (selective bias) ในการรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันทั้ง 2 กลุ่ม เนื่องจากระยะเวลาที่เกิดโรคเป็นปัจจัยที่สำคัญของการใช้ยา rt-PA รวมทั้งข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยในและฐานข้อมูลผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันที่เข้ามารับบริการของโรงพยาบาลสมเด็จพระเจ้าตากสินมหาราชนั้นผู้ป่วยร้อยละ 46 มารับการรักษาไม่ทันในช่วงเวลา 4.5 ชั่วโมงแรกจึงไม่สามารถได้รับการรักษาในระบบ stroke fast tract ได้ทันเวลาที่กำหนด นั่นคือการรักษาในช่วงแรกที่เหมาะสม การเฝ้าระวัง การส่งเสริมสุขภาพและป้องกันโรค โดยเฉพาะการสร้างความตระหนักถึงอาการและความรุนแรงของโรค (stroke alert/awareness) ของประชาชน จะทำให้สามารถเพิ่มโอกาสการเข้าถึงยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ rt-PA ซึ่งเป็นการรักษามาตรฐาน ช่วยลดภาวะความพิการของผู้ป่วยได้ รวมถึงได้รับการรักษาที่รวดเร็ว ทันเวลา และปลอดภัย แต่ข้อมูลจากรายงานหลายการศึกษาพบว่า การให้ยา rt-PA มีผลข้างเคียงที่อันตรายคือภาวะเลือดออกในสมอง เป็นเหตุให้ผู้ป่วยเสียชีวิตและพิการในเวลาต่อมา⁴

ข้อมูลที่น่าสนใจสรุปได้ว่าการรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันด้วยการฉีดยาละลายลิ่มเลือด rt-PA ทางหลอดเลือดดำภายใน 4.5 ชั่วโมงหลังเกิดอาการเป็นวิธีรักษาที่มีประสิทธิผลและปลอดภัย อย่างไรก็ตาม ยังต้องศึกษาเพิ่มเติมและพัฒนากระบวนการ stroke fast tract ในการดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้ให้มีคุณภาพที่ดียิ่งขึ้นต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Prasat Neurological Institute. Clinical Practice Guideline for ischemic stroke. Bangkok, Thailand: Prasat Neurological Institute; 2019.
2. Demaerschalk BM, Kleindorfer DO, Adeoye OM, Demchuk AM, Fugate JE, Grotta JC, 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(2):581–641.
3. Emberson J, Lees KR, Lyden P, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, 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 Lond Engl* 2014;384(9958):1929–35.
4. Muchada M, Rodriguez-Luna D, Pagola J, Flores A, Sanjuan E, Meler P, et al. Impact of time to treatment on tissue-type plasminogen activator–induced recanalization in acute ischemic stroke. *Stroke* 2014;45(9):2734–8.
5. Jintaganon T. The effectiveness and safety of thrombolysis with recombinant tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke. *J Prapokklao Hosp Clin Med Educat Center* 2019;36(3):227–35.
6. Biose IJ, Oremosu J, Bhatnagar S, Bix GJ. Promising cerebral blood flow enhancers in acute ischemic stroke. *Transl Stroke Res* [Internet]. 2022 Nov 17 [cited 2023 Feb 6]; Available from: <https://doi.org/10.1007/s12975-022-01100-w>
7. วิทยาลัยแพทยจุฬาราชมนตรีแห่งประเทศไทย. แนวทางการรักษาและให้ยาละลายลิ่มเลือดสำหรับโรคหลอดเลือดสมองเฉียบพลันภายนอกโรงพยาบาลและห้องฉุกเฉิน ปี 2563. [Internet]. 2022 Nov 17 [cited 2023 Feb 6]; Available from: https://drive.google.com/file/d/1qBLX_RtKKqsp0r6_mtG8bhHX5UzJyAWA/view?fbclid=IwAR3v830eVWm-zt6m819aAAM4NQFN97A9IsqgFjWjKh7SmA52M1wWcoXW_D4
8. Bruno A, Close B, Switzer JA, Hess DC, Gross H, Nichols FT, et al. Simplified modified Rankin Scale questionnaire correlates with stroke severity. *Clin Rehabil* 2013;27(8):724–7.
9. Hoffman H. What is The NIH Stroke Scale (NIHSS)? Saebo [Internet]. 2017 [cited 2023 Feb 6]. Available from: <https://www.saebo.com/blog/nih-stroke-scale-nihss/>
10. Bill O, Zufferey P, Faouzi M, Michel P. Severe stroke: patient profile and predictors of favorable outcome. *J Thromb Haemost* 2013;11(1):92–9.
11. Nisar T, Hanumanthu R, Khandelwal P. Symptomatic intracerebral hemorrhage after intravenous thrombolysis: predictive factors and validation of prediction models. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2019;28(11):104360.
12. Siegler JE, Boehme AK, Kumar AD, Gillette MA, Albright KC, Martin-Schild S. What change in the National Institutes of Health Stroke Scale should define neurologic deterioration in acute ischemic stroke?. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013;22(5):675–82.

13. Mehrpour M, Afrakhte M, Shojaei SF, Sohrabi A, Ashayeri R, Esmaeili S, et al. Factors predicting the outcome of intravenous thrombolysis in stroke patients before rt-PA administration. *Casp J Intern Med* 2019; 10(4):424–30.
14. Lyden P. Using the National Institutes of Health Stroke Scale: a cautionary tale. *Stroke* 2017;48(2):513-9.
15. Watcharasaksilp K. The outcome of thrombolytic therapy for acute ischemic stroke after extended treatment from 3 to 4.5 hours in MaharajNakorn Chiang Mai Hospital. *Chiang Mai Med J* 2015;54(2): 71-80.