

Factors predicting the functional outcome of intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke at Somdejprabuddhalertla hospital

Jiraporn Boontho, MD*

**Thai Board of Internal Medicine, Division of Medicine, Somdejprabuddhalertla Hospital, Samutsongkhram 75000 Thailand*

Abstract

Background: The use of recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) has been the standard of care for treatment of acute ischemic stroke for several years. The treatment outcomes for thrombolytic patients were variable. Factors that predicting the functional outcome were inconclusive.

Objectives: To determine which factors were predicting good and poor outcome of intravenous thrombolysis in stroke patients.

Methodology: This study was retrospective descriptive study in 135 patients who were diagnosed as acute ischemic stroke and received rt-PA treatment in Somdejprabuddhalertla hospital from December 2013 to December 2020. The set of statistical processes for this study were Student's t test, Chi-square and multivariable logistic regression model.

Results: From 135 patients who were eligible for this study. The prevalence of good outcome (mRS 0-2) was 85 patients (63%), the prevalence of poor outcome (mRS 5-6) 18 patient (13.3%), death rate 5.9%. Factors that predicting the good outcome were NIHSS < 8 (OR 13.9, p-value < 0.01, 95% CI 4.02-48.24) and early improvement (OR 18.63, p-value < 0.01, 95% CI 2.06-16.86). Factors that predicting the poor outcome were atrial fibrillation (OR 26, p-value < 0.01, 95% CI 2.8-24.6) and early worsening (OR 26.71, p-value < 0.01, 95% CI 4.75-150)

Conclusions: The factors that predicting the good outcome were NIHSS < 8 and early improvement. The factors that predicting the poor outcome were atrial fibrillation and early worsening.

Keywords: Acute ischemic stroke, rt-PA (recombinant tissue plasminogen activator), Clinical outcome. (J Thai Stroke Soc. 2021;20(2):5-15)

Corresponding author: **Jiraporn Boontho, MD** (Email: Jira-nong555@hotmail.com)

Received 8 February 2021 Revised 19 May 2021 Accepted 8 July 2021

ปัจจัยที่มีผลต่อผลการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือด ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลัน ในโรงพยาบาลสมเด็จพระพุทธเลิศหล้า

พญ.จิราพร บุญโท*

*ว.อายุรศาสตร์ กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลสมเด็จพระพุทธเลิศหล้า สมุทรสงคราม 75000 ประเทศไทย

บทคัดย่อ

บทนำ การรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันด้วยยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำถือเป็นมาตรฐานของการรักษาในปัจจุบัน ผลของการรักษาจะแตกต่างกันในแต่ละคนซึ่งมีทั้งผลการรักษาที่ดีและไม่ดี ปัจจัยที่มีผลต่อผลการรักษายังไม่ทราบแน่ชัด

วัตถุประสงค์ เพื่อศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลัน ณ โรงพยาบาลสมเด็จพระพุทธเลิศหล้า

วิธีการศึกษา เป็นการศึกษาย้อนหลังเชิงพรรณนา ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดระหว่างเดือนธันวาคม 2556 ถึง ธันวาคม 2563 วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้ Student's t test, Chi-square และ multiple logistic regression เพื่อหาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์อย่างอิสระกับผลการรักษา good outcome (mRS 0-1) และ poor outcome (mRS 5-6) ที่ 3 เดือน

ผลการศึกษา ผู้ป่วยจำนวน 135 คนมีผลการรักษา good outcome จำนวน 85 คน (63%) มีผลการรักษา poor outcome จำนวน 18 (13.3%) อัตราการเสียชีวิตร้อยละ 5.9 พบว่า ปัจจัยที่มีผลต่อ good outcome คือ คะแนน NIHSS < 8 (OR 13.9, p-value < 0.01, 95% CI 4.02-48.24) และ early improvement (OR 18.63, p-value < 0.01, 95% CI 2.06-16.86) และปัจจัยที่มีผลต่อ poor outcome คือ Atrial fibrillation (OR 26, p-value < 0.01 95% CI 2.8-24.6) และ early worsening (OR 26.71, p-value < 0.01, 95% CI 4.75-150)

สรุป การศึกษานี้พบ NIHSS < 8 และ early improvement มีความสัมพันธ์กับ good outcome และ atrial fibrillation, early worsening มีความสัมพันธ์กับ poor outcome ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาในอดีต

คำสำคัญ: โรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลัน, ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือด, ผลลัพธ์ทางคลินิก (J Thai Stroke Soc. 2021;20(2):5-15)

บทนำ (introduction)

โรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันเป็นปัญหาอันดับต้นๆ ของโลก ส่งผลต่อภาวะทุพพลภาพ และการเสียชีวิตการรักษาโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตัน ในปัจจุบันพบว่าการรักษาด้วยการให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำนั้น เป็นการรักษาที่ได้รับการยอมรับอย่างเป็นทางการว่ามีประโยชน์ โดยมีการอ้างอิงมาจากงานวิจัย The National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) Study⁴ ที่ได้ตีพิมพ์ในปี ค.ศ. 1995 ว่าการให้ยา recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) ทางหลอดเลือดดำภายใน 3 ชั่วโมง หลังจากเกิดอาการผิดปกติสามารถช่วยให้อาการทางคลินิกที่ 3 เดือน ดีขึ้นได้ ต่อมาในปี ค.ศ. 2008 ได้มีงานวิจัย The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) III⁵ ทำการศึกษาโดยการให้ยาละลายลิ่มเลือดในช่วง 3-4.5 ชั่วโมง หลังเกิดอาการผิดปกติพบว่า ทำให้อาการทางคลินิกของผู้ป่วยดีขึ้นเช่นกัน นำไปสู่คำแนะนำในการรักษาที่ได้รับการเผยแพร่โดย the American Heart Association and American Stroke Association (AHA/ ASA) ในปี ค.ศ. 2009, ค.ศ. 2013 และ 2018 เป็นลำดับ⁶⁻⁸

ผลลัพธ์ของการให้ยา rt-PA จากการศึกษาทั่วไปพบว่าผู้ป่วยอาการดีขึ้นร้อยละ 31-50 เทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้ยา ในขณะที่ภาวะแทรกซ้อนเลือดออกในสมองรุนแรงพบร้อยละ 6.4⁴ ปัจจัยที่มีผลต่อผลการรักษาจะแตกต่างกันในแต่ละคน ข้อมูลพื้นฐานและปัจจัยเสี่ยงโรคหลอดเลือดสมองมีผลต่อผลลัพธ์ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่ได้ยา rt-PA จากการศึกษาก่อนหน้านี้มีการรายงานไว้ว่า โรคความดันโลหิตสูง เบาหวาน ไขมันในเลือดสูง โรคหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด atrial fibrillation ไม่ได้มีผลต่อ functional outcome⁹⁻¹¹ ส่วนในอีกการศึกษาพบว่าไขมันในเลือดสูง น้ำตาลในเลือดสูง⁹ โรคหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด atrial fibrillation¹³ มีความสัมพันธ์กับ functional outcome ในบางการศึกษาพบว่า เชื้อชาติเป็นปัจจัยสำคัญต่อ stroke outcome¹²⁻¹³ การมี MCA cord sign ใน CT brain พบว่ามีผลต่อ poor outcome และ large infarction¹⁴ การศึกษาในประเทศไทยพบว่า เพศหญิง

และอาการที่แย่งเร็ว⁶ รวมถึงการมาโรงพยาบาลล่าช้า⁵ ทำให้เกิดผลลัพธ์ที่ไม่ดี

โรงพยาบาลสมเด็จพระพุทธเลิศหล้าเป็นโรงพยาบาลทั่วไปขนาด 310 เตียงได้เปิดให้บริการ Stroke Fast Track และได้มีการรักษาด้วยยา rt-PA มาตั้งแต่เดือนธันวาคม พ.ศ. 2556 จนถึงปัจจุบันผลของการรักษาในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันที่ได้รับยา rt-PA ผู้วิจัยได้เคยศึกษารวบรวมและตีพิมพ์ในวารสาร⁴ ซึ่งผลของการรักษาจะแตกต่างกันในแต่ละคนมีทั้งผลการรักษาที่ดีและไม่ดี งานวิจัยนี้จัดทำขึ้นเพื่อศึกษาว่าปัจจัยใดบ้างมีผลต่อผลการรักษาที่ดีและไม่ดี (good และ poor outcome) ที่ 3 เดือน

วิธีการศึกษา

การศึกษานี้เป็น retrospective review โดยศึกษาเวชระเบียน และเก็บข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันที่ได้รับการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือด ได้แก่ เพศ อายุ ประวัติการเจ็บป่วยในอดีต ประวัติ Stroke risk factors เช่น โรคความดันโลหิตสูง, เบาหวาน, ไขมันในเลือดสูง, ประวัติสูบบุหรี่ ข้อมูลแรกเริ่ม เช่น ค่าความดันโลหิต, ค่าน้ำตาลในเลือดแรกเริ่ม, ค่า NIHSS, ระยะเวลาที่เริ่มมีอาการ เวลาที่มาถึงโรงพยาบาล, เวลาที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือด, ค่าผลเลือดแรกเริ่ม รวมถึงผลเอกซเรย์สมอง โดยดู MCA cord sign ผลของการรักษาประเมินโดยใช้ mRS ที่ 3 เดือน ภาวะแทรกซ้อน เช่น เลือดออกในสมองอ้างอิงคำจำกัดความจาก ECASS III⁵ อัตราการเสียชีวิต เก็บข้อมูลระหว่าง ธันวาคม พ.ศ. 2556 จนถึง กันยายน พ.ศ. 2563 และติดตามผลการรักษาต่อจนถึง ธันวาคม 2563 งานวิจัยนี้ไม่ได้รับเงินสนับสนุนใดๆ ซึ่งได้ผ่านการอนุญาตจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ รพ.สมเด็จพระพุทธเลิศหล้า เลขที่โครงการวิจัย 004/2563

เกณฑ์การคัดเลือกเข้า (Inclusion criteria)

ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลัน และได้รับยาละลายลิ่มเลือด rt-PA ที่โรงพยาบาลสมเด็จพระพุทธเลิศหล้าในช่วงระหว่างเดือนธันวาคม 2556 ถึงเดือนกันยายน 2563 ตาม

ข้อบ่งชี้และไม่มีข้อห้ามของการให้ยาละลายลิ่มเลือด (rt-PA)

เกณฑ์การคัดออก (exclusion criteria)

ผู้ป่วยที่ทบทวนวินิจฉัยโรคแล้วไม่เข้ากับโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันหรือผู้ป่วยที่เก็บข้อมูลได้ไม่สมบูรณ์

นิยามที่ใช้ในการศึกษา

- early worsening คือคะแนน NIHSS เพิ่มขึ้นมากกว่า 4 แต้ม จากแรกรับภายในเวลา 24 ชั่วโมง หลังจากเกิดอาการผิดปกติ

- early improvement คืออาการทางคลินิก ดีขึ้นอย่างชัดเจนมีโดยมีคะแนน NIHSS 0-4 แต้ม ที่เวลา 24 ชั่วโมง หลังจากเกิดอาการผิดปกติ

การวิเคราะห์ข้อมูล

โดยรวบรวมข้อมูลดังกล่าวใน case record แล้วนำมาวิเคราะห์ทางสถิติด้วยโปรแกรม SPSS โดย Demographic data ที่เป็น Continuous data ใช้ค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน ส่วน Demographic data ที่เป็น Categorical data ใช้ค่าความถี่และจำนวน ค่า Prevalence เป็นร้อยละ โดยนับจากจำนวนคนที่ good outcome (mRS score 0-2) และ poor outcome (mRS Score 5-6) วิเคราะห์ข้อมูลความแตกต่างด้วย Student's t test สำหรับ Continuous data ใช้ Chi-square test สำหรับ Categorical data กำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.05$ ต่อจากนั้นทำการวิเคราะห์ขั้นสุดท้ายโดยนำปัจจัยที่มีค่า $p < 0.05$ มาวิเคราะห์ โดยใช้ multiple logistic regression เพื่อหาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์อย่างอิสระอีกที โดยงานวิจัยนี้แยกวิเคราะห์เป็น 2 ส่วน ส่วนแรกเรียกว่า good outcome analysis ศึกษาว่าปัจจัยใดบ้างที่มีผลต่อ good outcome (mRS 0-2) ที่ 3 เดือน เมื่อเทียบกับกลุ่ม non-good outcome (mRS 3-6) และส่วนที่สองเรียกว่า poor outcome analysis โดยวิเคราะห์ว่า ปัจจัยใดบ้างมีความสัมพันธ์กับ poor outcome (mRS 5-6) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่ม non-poor outcome (mRS 0-4) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติโดยทั้งสองส่วนทำการวิเคราะห์ทางสถิติดังกล่าวข้างต้นแยกกันในกลุ่มประชากรเดียวกัน

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันที่มา รับการรักษาในโรงพยาบาลสมเด็จพระพุทธเลิศหล้า ระหว่างเดือนธันวาคม 2556 ถึงเดือนกันยายน 2563 เก็บรวบรวมผู้ป่วยและคัดสรรตาม inclusion/exclusion criteria แล้วพบว่า มีผู้ป่วยเข้าเกณฑ์การ วิจัยจำนวน 135 คน อายุเฉลี่ย 64.6 ± 12.7 ปี เป็น เพศชาย 82 คน (60.7%) พบโรคประจำตัว ความดัน โลหิตสูง (hypertension) จำนวน 94 คน (69.6%) โรคเบาหวาน (diabetes mellitus) จำนวน 40 คน (29.6%) โรคไขมันในเลือดสูง (dyslipidemia) จำนวน 48 คน (29.6%) โรคหลอดเลือดหัวใจตีบ (coronary artery disease) จำนวน 5 คน (3.7%) โรคหัวใจ เต้นผิดจังหวะ (atrial fibrillation) จำนวน 29 คน (21.5%) โรคไตเรื้อรัง (chronic kidney disease) จำนวน 6 คน (4.4%) ประวัติโรคหลอดเลือดสมองเดิม (history of old CVA) จำนวน 5 คน (3.7%) ประวัติ โรคลิ้นหัวใจ 3 คน (2.2%) โรค hyperthyroid 2 คน (1.5%) ประวัติสูบบุหรี่ (smoking) จำนวน 26 คน (19.3%) ประวัติดื่มสุรา 14 คน (10.4%) ประวัติใช้ยา ด้านเกล็ดเลือด 9 คน (6.7%) ตรวจร่างกายแรกพบ พบว่ามีค่าความดันซิสโตลิก (systolic blood pressure) เฉลี่ย 160.5 ± 33.7 mmHg ค่าความดันไดแอสโตลิก (diastolic blood pressure) เฉลี่ย 92.8 ± 13.9 mmHg คะแนน NIHSS แรกรับเฉลี่ย 11.3 ± 6.0 ผลการตรวจ ค่าน้ำตาลแรกพบ (blood glucose) เฉลี่ย 138.7 ± 64 mg/dl ผลเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองพบ MCA cord sign 16.9% door to needle time เฉลี่ย 64.5 ± 27.3 นาที onset to needle time เฉลี่ย 152.3 ± 54.1 นาที พบ large-artery atherosclerosis subtype มากที่สุด ร้อยละ 48.9% เป็น anterior circulation ถึงร้อยละ 96.3, Intracranial hemorrhage (ICH) ร้อยละ 4.4 คะแนน mRS แรกรับเฉลี่ย 3.64 ± 0.9 คะแนน Modified Rankin Score (mRS) ที่ 3 เดือนเฉลี่ย 2 ± 1.8 มี good outcome (mRS 0-2) ร้อยละ 63 มี poor outcome (mRS 5-6) ร้อยละ 13.3 และอัตราการ เสียชีวิตที่ 3 เดือน เท่ากับร้อยละ 5.9 ดังแสดง ในตารางที่ 1

ตารางที่ 1. Baseline characteristics of thrombolytics patient

Baseline Characteristic	n=135(%)
Age- yr (mean±SD)	64.6±12.7
Sex	
Male	82(60.7)
Female	53(39.3)
Hypertension	94(69.6)
Diabetes Mellitus	40(29.6)
Dyslipidemia	48(35.6)
Chronic kidney disease	6(4.4)
Coronary artery disease	5(3.7)
Atrial fibrillation	29(21.5)
Hyperthyroid	2(1.5)
History of old CVA	5(3.7)
History of valvular heart disease	3(2.2)
Smoking	26(19.3)
Alcoholism	14(10.4)
Mean systolic blood pressure±SD	160.5±33.7
Mean diastolic blood pressure±SD	92.8±13.9
Blood glucose (mg/dl) ±SD	138.7±64
Antiplatelet use	9(6.7)
Door to needle time- min, mean ± SD	64.5 ±27.3
Onset to needle time-min, mean±SD	152.3 ± 54.1
Circulation	
Anterior	130(96.3)
Posterior	5(3.7)
Both	0
Median initial NIHSS±SD	11.3± 60
mRS at 3 months, mean (SD)	2± 1.8
Median initial MRS±SD	3.64±0.9
Early Improvement*	64(47.4)
Early worsening**	14(10.4)
MCA cord sign from CT brain	22(16.9)
Intracranial Hemorrhage (ICH)***	6(4.4)

Baseline Characteristic	n=135 (%)
Symptomatic intracranial hemorrhage	4(2.96)
Asymptomatic intracranial hemorrhage	2(1.48)
Good outcome at 3 months (mRS 0-2)	85(63)
Poor outcome at 3 months (mRS 5-6)	18(13.3)
Death at 3 months	8(5.9)

**Early improvement was defined by marked, clinical improvement or complete recovery at 24 h (NIHSS 0-4 at 24 h).*

**Early worsening was defined by an increase in NIHSS ≥ 4 from baseline within 24 hours after index event*

****The ECASS III (European Cooperative Acute Stroke Study III) definition of symptomatic intracranial hemorrhage was any hemorrhage with neurologic deterioration, as indicated by an NIHSS score that was higher by 4 points or more than the value at baseline or the lowest value in the first 7 days, or any hemorrhage leading to death. In addition, the hemorrhage must have been identified as the predominant cause of the neurologic deterioration*

ในการวิเคราะห์ส่วนที่เป็น good outcome analysis เพื่อหาปัจจัยที่สัมพันธ์กับ good outcome (mRS 0-2) เมื่อเปรียบเทียบกับ non-good outcome (mRS 3-6) ที่ 3 เดือน โดยใช้ Univariate analysis พบว่า ผู้ป่วยกลุ่มที่มี good outcome (mRS 0-2) มีอายุเฉลี่ยน้อยกว่า ($p<0.01$) โรคประจำตัวความดันโลหิตสูงน้อยกว่า ($p<0.04$) ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจรั่วน้อยกว่า ($p<0.01$) mean prestroke mRS น้อยกว่า ($p<0.01$) mean initial NIHSS น้อยกว่า ($p<0.01$) พบ dense artery sign น้อยกว่า ($p<0.01$) mean ASPECT score สูงกว่า ($p<0.01$) mean NIHSS น้อยกว่า ($p<0.01$) และพบว่า NIHSS < 8 มากกว่า ($p<0.01$) early improvement มากกว่า ($p<0.01$) early worsening น้อยกว่า ($p<0.01$) symptomatic intracranial hemorrhage น้อยกว่า ($p<0.01$) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ในการวิเคราะห์ส่วนที่เป็น poor outcome analysis เพื่อหาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับ poor outcome (mRS 5-6) เมื่อเปรียบเทียบกับ non-poor outcome (mRS 0-4) ที่ 3 เดือน พบว่า ผู้ป่วยกลุ่มที่มี poor outcome อายุเฉลี่ยมากกว่า ($p<0.01$) โรคหัวใจเต้นผิดจังหวะมากกว่า ($p<0.01$) ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจรั่วน้อยกว่า ($p<0.01$) mean prestroke mRS มากกว่า ($p<0.01$) mean initial

NIHSS มากกว่า ($p<0.01$) และพบว่า NIHSS ≥ 15 มากกว่า ($p<0.01$) dense artery sign มากกว่า ($p<0.01$) early worsening มากกว่า ($p<0.01$) mean ASPECT score น้อยกว่า ($p<0.01$) early improvement น้อยกว่า ($p<0.01$) กลุ่มผู้ป่วยที่มี non-poor outcome อย่างมีนัยสำคัญตามสถิติตามที่แสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2. Characteristics of thrombolytic patients with good and poor outcome in univariate analysis

Character	Good outcome analysis			Poor outcome analysis		
	Good	Non-good	P value	Poor	Non-poor	P value
	(mRS 0-2) N=85 (%)	(mRS 3-6) N=50 (%)		(mRS 5-6) N=18 (%)	(mRS 2-6) N=117 (%)	
Mean age(years) ±SD	61.49±11.8	69.84 ±12.4	< 0.01	73.06±13.7	63.28±12.03	< 0.01
Female	31(36)	22(44)	0.39	10(55)	43(36)	0.13
Hypertension	54(63)	40(80)	0.04	16(88)	78(66)	0.06
Diabetes mellitus	24(28)	16(32)	0.64	7(38)	33(28)	0.36
Atrial fibrillation	4(4.7)	25(50)	< 0.01	16 (88)	13(11)	< 0.01
Hyperthyroidism	1 (1)	1(2)	0.70	1(5)	1(0.8)	0.12
Dyslipidemia	27(31)	21(42)	0.23	8(44)	40(34)	0.40
Valvular heart disease	0(0)	4(8)	0.02	3(16)	1(0.8)	0.01
Chronic kidney disease	2(2)	4(8)	0.12	2(11)	4(0.3)	0.14
Coronary artery disease	1(1)	4(8)	0.43	1(5)	4(0.3)	0.66
Previous cerebral infarction	4(5)	1(2)	0.42	0(0)	5(4)	0.37
Alcoholism	12(14)	2(4)	0.06	2(11)	12(10)	0.91
Smoking	20(24)	6(12)	0.10	3(16)	24(20)	0.35
Mean SBP±SD	159.26±30.37	162.52±39.13	0.59	167.89±43.7	159.32±32.0	0.32
Mean DBP±SD	94.53±19.04	89.92 ±21.17	0.19	88. 94±16.9	93.42±20.3	0.38
Blood glucose (mg/dl) ± SD	142.05±70.43	133.1±51.6	0.44	147.41±56.8	137.48±65.2	0.56
LDL± SD	127.2± 48.38	31.84± 49.53	0.63	127.43±49.6	129.11±48.7	0.90
Mean prestroke mRS±SD	3.14±0.83	4.5±0.51	< 0.01	4.72±0.46	3.48±0.93	< 0.01
Mean initial NIHSS±SD	8.84±4.99	15.54 ±5.42	< 0.01	16.63±5.8	10.47±5.68	< 0.01
Initial NIHSS ≥ 15	12(14)	27(54)	< 0.01	12(66)	27(23)	< 0.01
Initial NIHSS < 8	40(47)	3(6)	< 0.01	0(0)	43(36)	< 0.01
Onset to needle time (min)±SD	152.9±53.2	151.3±50.0	0.87	153.5±45.3	152.17±48.7	0.93
MCA sign	3(3)	19(38)	< 0.01	11(61)	8(6)	< 0.01

Character	Good outcome analysis			Poor outcome analysis		
	Good	Non-good	P value	Poor	Non-poor	P value
	(mRS 0-2) N=85 (%)	(mRS 3-6) N=50 (%)		(mRS 5-6) N=18 (%)	(mRS 2-6) N=117 (%)	
Mean ASPECT score±SD	9.75±0.45	8.12 ±0.86	< 0.01	7.5±0.6	9.2±0.85	< 0.01
ASPECT score ≤7	0(0)	7(14)	0.02	6(33)	1(0.8)	< 0.01
Early improvement	62(72)	2(4)	< 0.01	0(0)	66(56)	< 0.01
Early worsening	1(1)	13(26)	< 0.01	11(61)	3(2)	< 0.01
Symtomatic ICH	0(0)	4(8)	0.01	2(11)	2(1.7)	0.18

เมื่อนำปัจจัยที่มีค่า $p < 0.05$ จาก univariate analysis ข้างต้นมาวิเคราะห์ต่อแบบ multivariate analysis โดยใช้ multiple logistic regression model ในการวิเคราะห์ good outcome analysis พบว่า NIHSS < 8 (OR 13.9, $p < 0.01$, 95% CI 4.02-48.24) early improvement (OR 18.63, $p < 0.01$, 95% CI 2.06-16.86) มีความสัมพันธ์โดยตรงกับ

good outcome (mRS 0-2) ในการวิเคราะห์ poor outcome analysis พบว่า โรคหัวใจเต้นผิดจังหวะ (OR 26, $p < 0.01$, 95% CI 2.8-24.6) และ early worsening (OR 26.71, $p < 0.01$, 95% CI 4.75-150) มีความสัมพันธ์โดยตรงกับ poor outcome (mRS 5-6) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3. Final multiple logistic regression analysis regarding association of characteristics variables with the good and poor outcomes at 3 months

Characteristics	Odd ratio (OR)	P-value	95% CI
<u>Good outcome analysis</u>			
Initial NIHSS < 8	13.9	< 0.01	4.02-48.24
Early improvement	18.63	< 0.01	2.06-16.86
<u>Poor outcome analysis</u>			
Atrial fibrillation	26	< 0.01	2.8-24.6
Early worsening	26.71	< 0.01	4.75-150

วิจารณ์ผลการศึกษา

จากการศึกษาพบว่า การให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันมีผลการรักษาที่ดี (mRS score 0-2) ที่ 3 เดือน จำนวน 85 คน (63%) และมีผลการรักษาที่ไม่ดี (mRS score 5-6) ที่ 3 เดือนจำนวน 18 คน (13.3%) ซึ่งจากการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันที่ได้รับยาละลาย

ลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำมีผลลัพธ์ที่ดีร้อยละ 31-50 เทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้ยา⁴ จากการศึกษา ECASS III⁵ พบว่า การรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันภายใน 3-4.5 ชั่วโมง เมื่อติดตามผลการรักษาพบผู้ป่วยที่มี mRS 0-1 เท่ากับร้อยละ 54.2 มีอัตราการเสียชีวิตอยู่ที่ร้อยละ 7.7 ส่วนในการศึกษานี้พบผู้ป่วยที่มี mRS 0-2 เท่ากับร้อยละ 63 มีอัตราการเสียชีวิตเท่ากับ

ร้อยละ 5.9 อาจเป็นเพราะประสบการณ์ในการให้ยามากขึ้นและการดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้มีการพัฒนามากว่าในอดีต ในหลายด้านจึงทำให้ผลการรักษาในปัจจุบันดีขึ้น

ในการศึกษาจาก good outcome analysis วิเคราะห์ข้อมูลขั้นสุดท้ายพบว่า early improvement มีความสัมพันธ์อย่างอิสระกับ good outcome (mRS 0-2) แม้ว่าคำจำกัดความไม่ได้มีการตกลงอย่างเป็นทางการชัดเจนแต่ในอดีตมีงานวิจัยพบว่า early improvement มีความสัมพันธ์กับการเกิด recanalization และพบว่า มีความสัมพันธ์กับ good outcome¹⁶⁻¹⁹ เช่นเดียวกับงานวิจัยนี้และยังพบว่า NIHSS < 8 มีผลต่อ good outcome (mRS 0-2) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สำหรับ poor outcome analysis วิเคราะห์ข้อมูลขั้นสุดท้ายนี้พบว่า โรคหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด atrial fibrillation มีผลต่อ poor outcome (OR 4.5, $p < 0.01$, 95% CI 1.8-11.2) ส่วนในอีกการศึกษาพบว่า โรคหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด atrial fibrillation มีความสัมพันธ์กับ poor functional outcome²⁰ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษานี้ การพบ MCA cord sign ใน CT brain มีผลต่อ poor outcome ($p < 0.01$) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่า MCA cord sign ใน CT brain มีผลต่อ poor outcome และ large infarction¹⁴ จากการศึกษาพบ MCA cord sign 22 ราย และพบว่าทุกรายมีโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด atrial fibrillation ซึ่งอาจจะส่งผลให้เกิด large infarction และส่งผลให้การรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดได้ผลไม่ดี ดังนั้นการตรวจคัดกรองภาวะ atrial fibrillation รวมถึงการได้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดตามข้อบ่งชี้จึงมีความสำคัญมาก ส่วน early worsening มีความสัมพันธ์กับ poor outcome อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จากข้อมูลงานวิจัยในอดีตทั้งในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำหรือในกลุ่มผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบที่ไม่ได้เจาะจงว่าจะได้รับการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดหรือไม่²¹⁻²² พบว่าล้วนมีความสัมพันธ์ต่อผลการรักษาที่ไม่ดีเช่นเดียวกับการวิจัยครั้งนี้

สรุปผลการวิจัย

การศึกษาครั้งนี้แสดงให้เห็นว่าการให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันมีผลลัพธ์ที่ดี (mRS score 0-2) จำนวน 85 คน (63%) ปัจจัยที่มีผลต่อผลลัพธ์ที่ดี (mRS score 0-2) ที่มีนัยสำคัญทางสถิติคือ คะแนน NIHSS แกร็บน้อยกว่า 8 และ early improvement และมีผลลัพธ์ที่ไม่ดี (mRS score 5-6) จำนวน 18 คน (13.3%) ปัจจัยที่มีผลต่อผลลัพธ์ที่ไม่ดี (mRS score 5-6) คือ ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ (atrial fibrillation) และ early worsening และพบอัตราการเสียชีวิตเท่ากับร้อยละ 5.9

ข้อดีของการศึกษานี้ทำให้ทราบถึงลักษณะของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบในโรงพยาบาลสมเด็จพระพุทธเลิศหล้า ผลลัพธ์ของการให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำและปัจจัยที่มีผลต่อผลลัพธ์ที่ดีและไม่ดีในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ ผลที่ได้นำไปใช้เพื่อพัฒนาศักยภาพและเพิ่มผลลัพธ์ที่ดี ลดผลลัพธ์ที่ไม่ดีในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันในโรงพยาบาลสมเด็จพระพุทธเลิศหล้าและโรงพยาบาลชุมชนได้

ข้อจำกัดของการศึกษา การศึกษานี้ส่วนหนึ่งเป็นการศึกษาแบบย้อนหลังเป็นการเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยในทำให้ไม่สามารถเก็บข้อมูลที่ต้องการได้อย่างครบถ้วน และมีผู้ป่วยบางส่วนได้รับการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดและได้รับการส่งต่อไปโรงพยาบาลอื่นเพื่อรักษาด้วยการใส่สายสวนเปิดหลอดเลือดสมอง (mechanical thrombectomy) ทำให้ไม่สามารถเก็บข้อมูลผลการรักษาในส่วนนี้ได้

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณกลุ่มงานอายุรกรรม หอผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองและแผนกเวชระเบียน โรงพยาบาลสมเด็จพระพุทธเลิศหล้า

เอกสารอ้างอิง

1. จิราพร บุญโท. ผลการรักษาภาวะสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลันโดยใช้ยาละลายลิ่มเลือดในโรงพยาบาลสมเด็จพระพุทธเลิศหล้า. วารสารแพทย์เขต 4-5 2558;34(4):297-307.
2. จุฑามาศ จิรชัยขำนะ. ปัจจัยที่มีผลต่อความล่าช้าในการให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันเฉียบพลันที่มารับบริการที่ห้องฉุกเฉินโรงพยาบาลพระจอมเกล้า จังหวัดเพชรบุรี. วารสารแพทย์เขต 4-5 2562;38(4):326-35.
3. พรพงศ์ จิตต์ประทุม. ปัจจัยที่มีผลต่อผลการรักษาในผู้ป่วยหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ ณ โรงพยาบาลชุมพรเขตรอุดมศักดิ์. วารสารประสาทวิทยาแห่งประเทศไทย 2562;35(2):30-9.
4. The National Institute of Neurological Disorder and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. N Engl J Med 1995;333(24):1581-7.
5. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Thrombolysis with alteplase 3-4.5 Hours after acute ischemic stroke. N Engl J Med 2008;359(13):1317-29.
6. del Zoppo GJ, Saver JL, Jauch EC, Adams HP Jr, et al. Expansion of the time window for treatment of acute ischemic stroke with intravenous tissue plasminogen activator: a science advisory from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2009;40:2945-8.
7. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, et al. guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2013;44:870-947.
8. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. 2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2018;49:e46-e110.
9. Emberson J, Lees KR, Lyden P, Bleckwell 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 2014;384(9958):1929-35.
10. Mehta A, Mahale R, Buddaraju K, Majeed A, Sharma S, Javali M, et al. Intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke: review of 97 patients. J Neurosci Rural Pract 2017;8(1):38-43.
11. 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.
12. Ojike N, Ravenell J, Seixas A, Masters-Israilov A, Rogers A, Jean-Louis G, et al. Racial disparity in stroke awareness in the US: an analysis of the 2014 National Health Interview Survey. J Neurol Neurophysiol. 2016;7(2):365.
13. Mandava P, Shah SD, Sarma AK, Kent TA. An outcome model for intravenous rt-PA in acute ischemic stroke. Transl Stroke Res 2015;6:451-7.
14. Abul-Kasim K, Brizzi M, Petersson J. Hyperdense middle cerebral artery sign is an ominous prognostic marker despite optimal workflow. Acta Neurol Scand 2010;122(2):1329.

15. Dharmasaroja PA, Muengtaweepongsa S, Dharmasaroja P. Early outcome after intravenous thrombolysis in patients with acute ischemic stroke. *Neurol India* 2011;59:351-4.
16. Muresan IP, Favrole P, Levy P, Andreux F, Marro B, Alamowitch S. Very early neurologic improvement after intravenous thrombolysis. *Arch Neurol* 2010;67:1323-8.
17. Delgado MG, Michel P, Naves M, Maeder P, Reichhart M, Wintermark M, et al. Early profiles of clinical evolution after intravenous thrombolysis in an unselected stroke population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:2825.
18. Boddu DB, Srinivasarao Bandaru VC, Reddy PG, Madhusudan M, Rukmini MK, Suryaprabha T, et al. Predictors of major neurological improvement after intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke: A hospital-based study from south India. *Neurol India* 2010;58:403-6.
19. 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.
20. Nathanson D, Patrone C, Nyström T, et al. Sex, diastolic blood pressure, and outcome after thrombolysis for ischemic stroke. *Stroke Res Treat* 2014;747458.
21. Weimar C, Mieck T, Buchthal J, et al. Neurologic worsening during the acute phase of ischemic stroke. *Arch Neurol* 2005;62:393-7.