

## ศึกษาผลการปรับกระบวนการดูแลรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือด rt-PA ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองฉับพลันที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลสระบุรี

สรารัฐ ครองสัตย์

สาขาอายุศาสตร์ประสาทวิทยา กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลสระบุรี

Received: 8 เม.ย.64

Revised: 4 มิ.ย.64

Accepted: 16 ก.ค.64

### บทคัดย่อ

โรคหลอดเลือดสมองอุดตันเป็นโรคทางระบบประสาทที่เกิดขึ้นฉับพลัน มีผลโดยตรงต่อคุณภาพชีวิต เป็นโรคที่เกิดขึ้นอย่างฉับพลัน ทางผู้วิจัยได้เล็งเห็นปัญหาดังกล่าว ว่าระบบการให้ยาละลายลิ่มเลือด rt-PA ในโรงพยาบาลสระบุรี ยังมีความล่าช้าในกระบวนการรักษา จึงมีการปรับปรุงระบบให้รวดเร็วยิ่งขึ้น โดยตัดกระบวนการที่ไม่จำเป็น วัตถุประสงค์การศึกษา เพื่อศึกษาผลลัพธ์หลังการปรับปรุงระบบ stroke fast track ในการให้ยาละลายลิ่มเลือด rt-PA ที่โรงพยาบาลสระบุรี ได้แก่ ตัวชี้วัดโรคหลอดเลือดสมอง, ภาวะแทรกซ้อนของผู้ป่วยหลอดเลือดสมอง, อัตราการเสียชีวิต, คะแนนความรุนแรงของอาการหลอดเลือดสมอง (National Institute of Health Stroke Scale :NIHSS) คะแนนระดับความพิการของผู้ป่วย (mRS: modified Rankin Scale) และคะแนนการประเมินกิจวัตรประจำวัน ดัชนีบาร์เธลเอดีแอล (Barthel Activities of Daily Living: ADL) กลุ่มประชากร: ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันฉับพลัน และ ได้รับการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือด rt-PA ตั้งแต่ 1 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2561 ถึง 1 มีนาคม 2563 ที่หอผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองโรงพยาบาลสระบุรี จำนวนกลุ่มตัวอย่าง 143 ราย การศึกษาแบ่งเป็น 2 กลุ่ม กล่าวคือ กลุ่มที่ 1 เป็นข้อมูลก่อนปรับระบบ stroke fast track ซึ่งเก็บข้อมูลตั้งแต่วันที่ 1 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2561 – 28 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2562 จำนวน 53 ราย และ กลุ่มที่ 2 เป็นข้อมูลหลังปรับระบบ stroke fast track ซึ่งเก็บข้อมูลตั้งแต่ 1 มีนาคม พ.ศ. 2562 – 1 มีนาคม พ.ศ. 2563 จำนวน 90 ราย วิธีการศึกษา เป็นการศึกษาย้อนหลัง ณ จุดเวลาใดเวลาหนึ่งในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองของโรงพยาบาลสระบุรี เก็บข้อมูลผู้ป่วยซึ่งประกอบไปด้วย ข้อมูลพื้นฐาน, door to physician, door to lab initiation, door to lab interpretation และ door to needle time, ภาวะแทรกซ้อนของผู้ป่วยหลอดเลือดสมอง อัตราการเสียชีวิตขณะที่ผู้ป่วยนอนในโรงพยาบาล, NIHSS, mRS และ Barthel index วิเคราะห์เปรียบเทียบผลการศึกษสำหรับข้อมูลเชิงปริมาณ ระหว่าง 2 กลุ่ม คือ ก่อนปรับระบบ และหลังปรับระบบ ว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหรือไม่ด้วยสถิติ t-test (Normal distribution) หรือ Mann-Whitney U test (Non normal distribution) วิเคราะห์ข้อมูลเชิงกลุ่มด้วยสถิติ Chi square test

ผลการศึกษาวิจัย หลังปรับระบบสามารถลดเวลาเฉลี่ยของ Door to physician, Door to lab, Door to lab interpretation, Door to CT initiation, Door to CT interpretation และ Door to needle time ได้ที่ 1.48 นาที, 5.89 นาที, 14.84 นาที, 4.32 นาที 11.87 นาที และ 39.23 นาที เมื่อเทียบกับก่อนปรับระบบอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติตามลำดับ ( $P\text{-value} < 0.05$ ) จำนวนผู้เสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดสมองอุดตันฉับพลันที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือด rt-PA มี 7 ราย (ร้อยละ 13.2) ในกลุ่มก่อนปรับระบบ และ 12 ราย (ร้อยละ 13.3) ในกลุ่มหลังปรับระบบ ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนการฟื้นตัวของความพิการทางระบบประสาท (functional outcome) ในกลุ่มหลังเทียบกับกลุ่มก่อนปรับระบบ โดยพิจารณาจากค่า NIHSS, mRS และ Barthel index ไม่พบว่ามี ความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สรุป: หลังการปรับปรุงระบบการดูแลผู้ป่วยหลอดเลือดสมองฉับพลัน สามารถลดความล่าช้าในการให้ยาละลายลิ่มเลือด rt-PA ได้ทุกตัวชี้วัดของ Stroke service plan อันได้แก่ door to physician, door to lab, door to lab interpretation, door to CT, door to CT interpretation และ door to needle time ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับกลุ่มก่อนปรับระบบ

**คำสำคัญ:** โรคหลอดเลือดสมอง, ยาละลายลิ่มเลือด rt-PA, National Institute of Health Stroke Scale, Barthel index, modified Rankin Scale

## Effects of the Improvement of rt-PA Administration Process and Stroke Fast Track System of Saraburi hospital

Sarawut Krongsut

Division of neurology, department of medicine, Saraburi hospital

---

### Abstract

**Objective:** To study the outcomes after the improvement of the stroke fast track system of Saraburi Hospital through the assessment of Thailand quality indicators of standard stroke care, complications, mortality rate, NIHSS, modified Rankin Scale, and Barthel index.

**Subjects:** The subjects were 143 ischemic stroke patients treated with rt-PA from February 2018 – March 2020 at Saraburi Hospital. The subjects were divided into 2 groups: 53 patients before improvement (group 1) and 90 patients after improvement (group 2).

**Method:** This research was retrospectively reviewed demographic data, Thailand quality indicators of standard stroke care, complication, mortality, NIHSS, mRS, and Barthel index. The results were analyzed using t-test, Mann-Whitney U test, and Chi square. Results: After improving the system, the average times of the stages in the process i.e. door to physician, door to lab, door to lab interpretation, door to CT initiation, door to CT interpretation, and door to needle time reduced to 1.48 , 5.89 ,14.84 ,4.32, 11.87, and 39.23 minutes, respectively, with statistically significant difference in group 1 and 2. Death occurred in 7 patients (13.2%), and 12 patients (13.3%), respectively. There was no statistically significant difference in mortality, complication, NIHSS, mRS, and Barthel index.

**Conclusion:** After the improvement of the system, all indicators of the stroke service plan were improved with statistically significant difference. However, complications, mortality and NIHSS, mRS and Barthel index were not significantly different between two groups.

**Keywords:** Ischemic Stroke, Recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA), National Institute of Health Stroke Scale, Barthel Index, Modified Rankin Scale

## บทนำ

ปัจจุบันมีผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองเกิดใหม่ราว 15 ล้านรายต่อปี ในจำนวนนี้เสียชีวิตประมาณ 5 ล้านราย ที่เหลือพิการเป็นส่วนใหญ่<sup>1</sup> ประมาณ 2 ใน 3 ของผู้ป่วยโรคนี้เกิดขึ้นในประเทศกำลังพัฒนาหรือด้อยพัฒนามวมถึงประเทศไทย<sup>2</sup> สำหรับสถานการณ์ของโรคนี้ในประเทศไทยพบผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองประมาณ 1,880 รายต่อแสนราย หรือร้อยละ 2 โดยประมาณ ซึ่งภาวะทุพพลภาพและการเสียชีวิตตั้งแต่ปี 2557-2559 มีแนวโน้มผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาสูงขึ้นทุกปี คือ 913, 891, 904 และ 832 ราย ตามลำดับ พบว่าอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองมีจำนวนเพิ่มสูงขึ้นจากการทบทวนระบบบริการ stroke fast track พบปัญหาการเข้าถึงบริการล่าช้า การเข้าถึงบริการ stroke unit ได้น้อย และการดูแลต่อเนื่องยังไม่ครบถ้วน

เนื่องจากระยะเวลาการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ ใช้ระยะเวลาสั้นมากต้องได้ยาละลายลิ่มเลือด rt-PA ภายในระยะเวลา 3-4.5 ชั่วโมง และยังได้รับเร็วมากเท่าไรผลการรักษาดีเท่าไรล่าช้าออกไป โดยเป้าหมายที่ต้องการ คือ ให้ผู้ป่วยได้รับยาละลายลิ่มเลือด rt-PA เร็วที่สุดภายในระยะเวลา 60 นาที นับจากที่ผู้ป่วยมาถึงโรงพยาบาล (door to needle time) โดยพิจารณาแบ่งเวลาเป้าหมายการดำเนินการดังต่อไปนี้ ได้แก่ ระยะเวลาพบแพทย์ (Door to physician)  $\leq 10$  นาที, ระยะเวลาพบทีมโรคหลอดเลือดสมอง (Door to stroke team)  $\leq 15$  นาที, ระยะเวลาเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง (Door to CT initiation)  $\leq 25$  นาที, ระยะเวลาแปลผลเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง (Door to CT brain)  $\leq 45$  นาที และ ระยะเวลาที่ได้ยาละลายลิ่มเลือด (door to needle time)  $\leq 60$  นาที แต่ปัจจุบันแนวทางการรักษาได้ปรับเปลี่ยนระยะเวลาที่ได้

ยาละลายลิ่มเลือด (door to needle time) เป็น  $\leq 45$  นาที เพื่อความรวดเร็วในการรักษาให้ได้ประสิทธิภาพสูงสุด<sup>3</sup>

ดังนั้นโรคหลอดเลือดสมองอุดตันจึงเป็นโรคทางระบบประสาทที่เกิดขึ้นฉับพลัน มีผลโดยตรงต่อคุณภาพชีวิต<sup>4</sup> เป็นโรคที่เกิดขึ้นอย่างฉับพลัน ประสิทธิภาพของการรักษา คือ การวินิจฉัยอย่างรวดเร็ว และการรักษาที่ถูกต้องอย่างทันท่วงที จะสามารถลดอัตราการตายและการเกิดภาวะแทรกซ้อน รวมถึงลดความพิการได้มาก<sup>56</sup>

ทางผู้วิจัยได้เล็งเห็นปัญหาดังกล่าวว่า ระบบการให้ยาละลายลิ่มเลือด rt-PA ในโรงพยาบาลสระบุรี ยังมีความล่าช้าในกระบวนการรักษา จึงมีการปรับปรุงระบบให้รวดเร็วยิ่งขึ้น โดยตัดกระบวนการที่ไม่จำเป็น และ ทำให้เกิดความล่าช้าออก ในวันที่ 1 มีนาคม พ.ศ. 2562 เป็นต้นมา ดังนั้นจึงทำงานวิจัยนี้ขึ้นมา เพื่อแสดงหลักฐานเชิงประจักษ์ของประสิทธิภาพหลังการปรับระบบการให้ยาละลายลิ่มเลือด rt-PA ว่าแตกต่างดีขึ้นอย่างไร

## วัตถุประสงค์การวิจัย

เพื่อศึกษาผลลัพธ์หลังการปรับปรุงระบบ stroke fast track ในการให้ยาละลายลิ่มเลือด rt-PA ที่โรงพยาบาลสระบุรี ได้แก่ ตัวชี้วัดโรคหลอดเลือดสมอง, คะแนนความรุนแรงของอาการหลอดเลือดสมอง (National Institute of Health Stroke Scale: NIHSS) คะแนนระดับความพิการของผู้ป่วย (mRS: modified Rankin Scale) และ คะแนนการประเมินกิจวัตรประจำวัน ดัชนีบาร์เธลเอดีแอล (Barthel Activities of Daily Living: ADL)

## สมมุติฐานการวิจัย

ประสิทธิภาพของการปรับระบบการให้ยาละลายลิ่มเลือด rt-PA หลังปรับระบบ ดีกว่าก่อนปรับระบบโดยพิจารณาจากผลลัพธ์ ตัวชี้วัดโรคหลอดเลือดสมอง, ภาวะแทรกซ้อน, อัตราการเสียชีวิต และการฟื้นตัวของความพิการทางระบบประสาท (functional outcome) โดยประเมินจากคะแนนความรุนแรงของอาการหลอดเลือดสมอง (National Institute of Health Stroke Scale :NIHSS) ที่ห้องฉุกเฉิน, 1 ชั่วโมงหลังได้ยาละลายลิ่มเลือด rt-PA 1 ชั่วโมง และก่อนกลับบ้าน, คะแนนระดับความพิการของผู้ป่วย (mRS: modified Rankin Scale) และคะแนนการประเมินกิจวัตรประจำวัน ดัชนีบาร์เธลเอดีแอล (Barthel Activities of Daily Living : ADL) 1 ชั่วโมงหลังได้ยาละลายลิ่มเลือด rt-PA 1 ชั่วโมง และก่อนกลับบ้าน

## นิยามศัพท์เฉพาะ

National Institute of Health Stroke Scale: NIHSS

Barthel Activities of Daily Living

Modified Rankin Scale (mRS)

Recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA)

## กรอบแนวคิดการวิจัย

**คำถามหลัก:** ประสิทธิภาพของการปรับระบบการให้ยาละลายลิ่มเลือด rt-PA หลังปรับระบบเทียบกับก่อนปรับระบบโดยพิจารณาจากผลลัพธ์ ตัวชี้วัดโรคหลอดเลือดสมอง (Door to physician, Door to lab, Door to lab interpretation, Door to CT initiation, Door to CT interpretation และ Door to needle time) เป็นอย่างไร

**คำถามรอง:** ประสิทธิภาพของการปรับระบบการให้ยาละลายลิ่มเลือด rt-PA หลังปรับระบบเทียบกับก่อนปรับระบบโดยพิจารณาจากภาวะแทรกซ้อน, อัตราการเสียชีวิต และการฟื้นตัวของความพิการทางระบบประสาท (functional outcome)

## วิธีการทำวิจัย

### ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันฉับพลัน และได้รับการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือด rt-PA ตั้งแต่ 1 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2561 – 1 มีนาคม 2563 ที่หอผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง โรงพยาบาลสระบุรี

### เกณฑ์การคัดเข้า (inclusion criteria)

1. อายุมากกว่า 18 ปี
2. ผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้ในการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ (rt-PA)
3. ช่วงระยะเวลาที่ศึกษา 1 กุมภาพันธ์ 2561 – 1 มีนาคม 2563

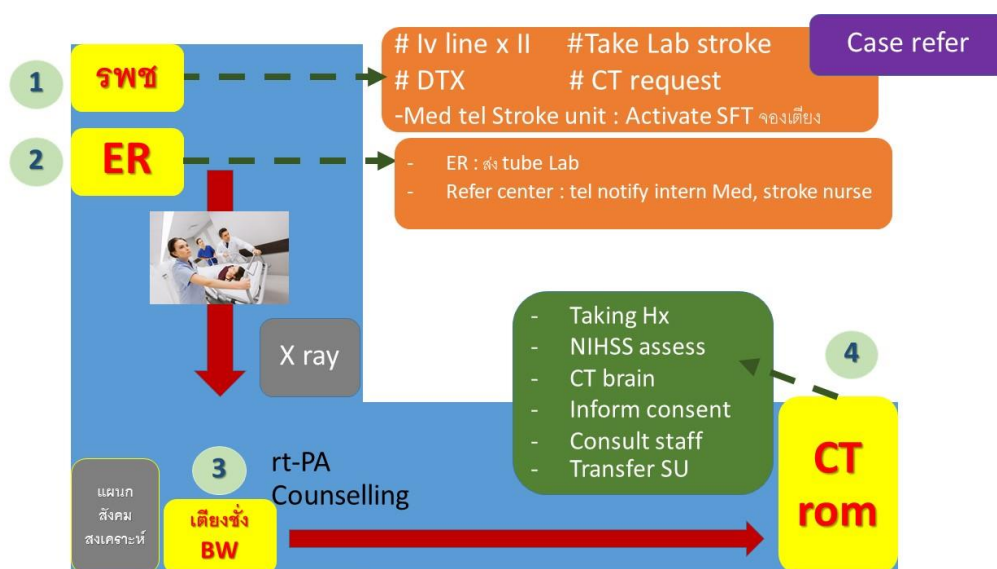
### เกณฑ์การคัดออก (exclusion criteria)

1. ผู้ป่วยได้รับการทำเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์สมองจากสถานพยาบาลอื่นมาก่อน ที่จะเข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลสระบุรี
2. ผู้ป่วยที่มีสาเหตุของอาการ stroke เกิดจาก vasculitis, SLE, HIV, Protein C, Protein S deficiency, septic emboli, tumor หรืออื่น ๆ

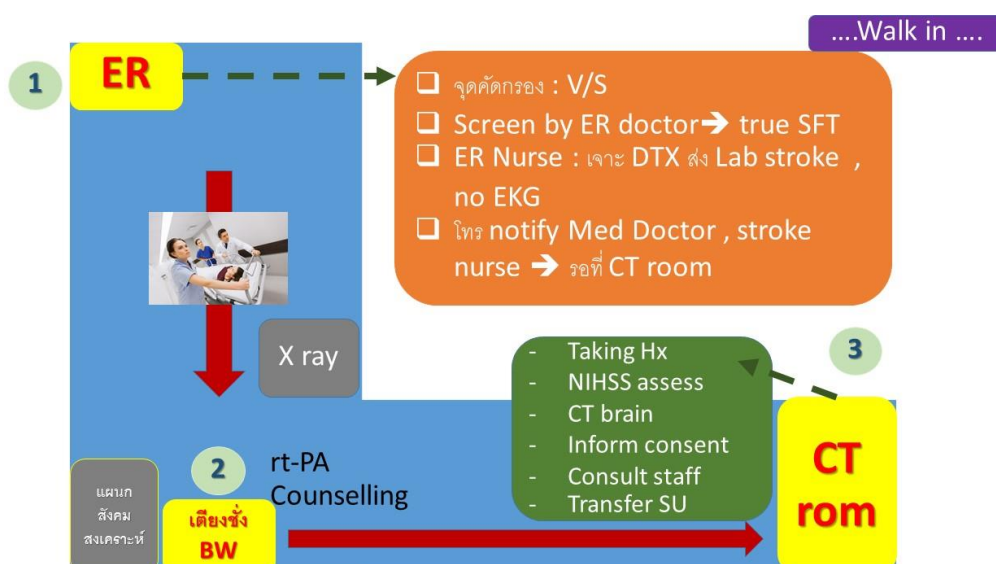
## เครื่องมือที่ใช้ในงานวิจัย (Measurement)

1. เครื่องมือวิจัยใช้ในการศึกษาประกอบด้วย แบบบันทึกที่มีข้อมูลทั่วไป ผลทางห้องปฏิบัติการ ข้อมูลการรักษา และแผนผัง

การดูแลผู้ป่วยโรคเส้นเลือดสมองตีบหรืออุดตันอย่างฉับพลันในระบบ stroke fast track ของการให้ยาละลายลิ่มเลือด rt-PA ในโรงพยาบาลสระบุรีก่อนและหลังปรับระบบ ดังภาพ



ภาพที่ 1 แผนผังการดูแลผู้ป่วยหลังปรับระบบ stroke fast track ในการให้ยาละลายลิ่มเลือด rt-PA ที่โรงพยาบาลสระบุรี กรณีผู้ป่วยที่ถูกส่งตัวมาจากโรงพยาบาลเครือข่ายในจังหวัดสระบุรี



ภาพที่ 2 แผนผังการดูแลผู้ป่วยหลังปรับระบบ stroke fast track ในการให้ยาละลายลิ่มเลือด rt-PA ที่โรงพยาบาลสระบุรี กรณีผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลสระบุรีโดยตรง

แผนผังการดูแลผู้ป่วยก่อนปรับระบบ stroke fast track ในการให้ยาละลายลิ่มเลือด rt-PA (ภาพที่ 3) มีรายละเอียดของผังการรักษา คือ หากมีการ Activate stroke fast track ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันฉับพลันที่ส่งตัวจากโรงพยาบาลชุมชน และ เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลสระบุรีโดยตรง แพทย์ห้องฉุกเฉิน ทำการซักประวัติตรวจร่างกายผู้ป่วย เพื่อตรวจสอบว่าผู้ป่วยเข้าเกณฑ์ Stroke fast track และ ขอ CT brain non contrast emergency พยาบาลห้องฉุกเฉินโทรแจ้งขอเตียง ที่ Stroke unit, เปิดสายให้น้ำเกลือทางหลอดเลือดดำ, เจาะ Lab: CBC,BS,BUN, Cr, Electrolyte, Coagulogram, EKG, CXR ส่ง ผู้ป่วยไปห้อง CT brain และ ส่งกลับมาที่ Emergency room หลังจากนั้นโทรแจ้งแพทย์ใช้ทุนแผนกอายุรกรรมมาประเมิน โดยซักประวัติตรวจร่างกายผู้ป่วยอีกครั้ง เพื่อตรวจสอบว่าผู้ป่วยเข้าเกณฑ์ Stroke fast track และ ประเมิน NIHSS รอผลทางห้องปฏิบัติการ และ ประเมินผล CT brain non contrast หากพบว่า CT brain ไม่พบเลือดออกหรือ สมองบวม และไม่พบข้อห้ามการให้ยาละลายลิ่มเลือด rt-PA ปรีกษาอายุรแพทย์ประสาทเพื่อให้ยาละลายลิ่มเลือด rt-PA แจ้งให้ข้อมูล และ Inform consent ต่อบุตรและญาติ ก่อนให้ยาละลายลิ่มเลือด rt-PA หากบุตรหรือญาติตกลง แพทย์ใช้ทุนโทรปรึกษาอายุรแพทย์ประสาทเพื่อให้ยาละลายลิ่มเลือด rt-PA หากมีการให้ยาละลายลิ่มเลือด rt-PA จะมีการย้ายผู้ป่วยไปให้ยาที่ห้องฉุกเฉิน จากนั้น Admit ผู้ป่วยไปรักษาต่อ และสังเกตการณ์ที่หอผู้ป่วยหลอดเลือดสมอง

เนื่องจากก่อนปรับปรุงระบบการให้ยาละลายลิ่มเลือด rt-PA มีความซ้ำซ้อนของการรักษาหลายประการ ทำให้การรักษาเกิดความล่าช้า เช่น การที่ต้องส่งผู้ป่วยจากห้อง CT ไปยังห้องฉุกเฉิน เพื่อกลับไปให้ยาละลายลิ่มเลือด rt-PA

ซึ่งระยะทางระหว่างห้องทั้งสองค่อนข้างไกลกัน รวมถึงบุคลากรในทีม activate stroke fast track ยังไม่มีความชำนาญ ทำให้ผลตัวชี้วัดโรคหลอดเลือดสมองของโรงพยาบาลสระบุรีไม่เป็นไปตามเป้าหมายตามที่กระทรวงสาธารณสุขได้กำหนดไว้ รวมถึงอัตราการตายของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองไม่เป็นไปตามเป้าหมายที่ตั้งไว้ ผู้วิจัยจึงได้คิดแนวทางการรักษาในกลุ่มหลังปรับระบบการดูแลรักษา Stroke fast track เพื่อให้การรักษากระชับ ฉับไวมากขึ้น (ภาพที่ 1 และ 2) มีรายละเอียดของผังการรักษา คือ หากมีการ Activate stroke fast track ผู้วิจัยแบ่งการรักษา เพื่อให้เหมาะสมกับสถานการณ์ความเหมาะสมในโรงพยาบาล โดยแบ่งเป็น กลุ่มผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันฉับพลันที่ส่งตัวจากโรงพยาบาลชุมชนและกลุ่มผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษที่โรงพยาบาลสระบุรีโดยตรง

โดยกลุ่มผู้ป่วยที่ส่งตัวจากโรงพยาบาลชุมชน จะขอให้ญาตินำมาด้วยทุกครั้ง หรือ กรณีไม่พบญาติสายตรงให้ขอเบอร์ติดต่อจากโรงพยาบาลชุมชนทุกครั้งเพื่อลดการเสียเวลาในขั้นตอนการให้ข้อมูลการให้ยา rt-PA, ระหว่างทางที่ refer ผู้ป่วย ให้เจ้าหน้าที่เปิด VDO แนะนำข้อมูลการรักษา และ ภาวะแทรกซ้อนของยา rt-PA เพื่อลดขั้นตอนการตัดสินใจตอนมาถึงที่โรงพยาบาล นอกจากนี้ผู้วิจัยประสานทีม EMS ช่วยแจ้งประสานแพทย์ intern แผนกอายุรกรรมก่อนออกจากโรงพยาบาล เครือข่าย และเพิ่มเส้นทางการแจ้งก่อนผู้ป่วยส่งถึงโรงพยาบาลสระบุรี เพื่อให้แพทย์เตรียมความพร้อมที่จะไปพบผู้ป่วยเพื่อรักษา โดยลดความล่าช้าของการพบแพทย์ของผู้ป่วย อีกทั้งประสานโรงพยาบาลชุมชนลดขั้นตอนการทำ EKG ก่อนส่ง แต่เพิ่มการเปิด iv line เจาะเลือด ใส่ tube lab จากโรงพยาบาลชุมชนมาที่โรงพยาบาลสระบุรี เพื่อลดขั้นตอนการทำงานที่ ER รวมถึง

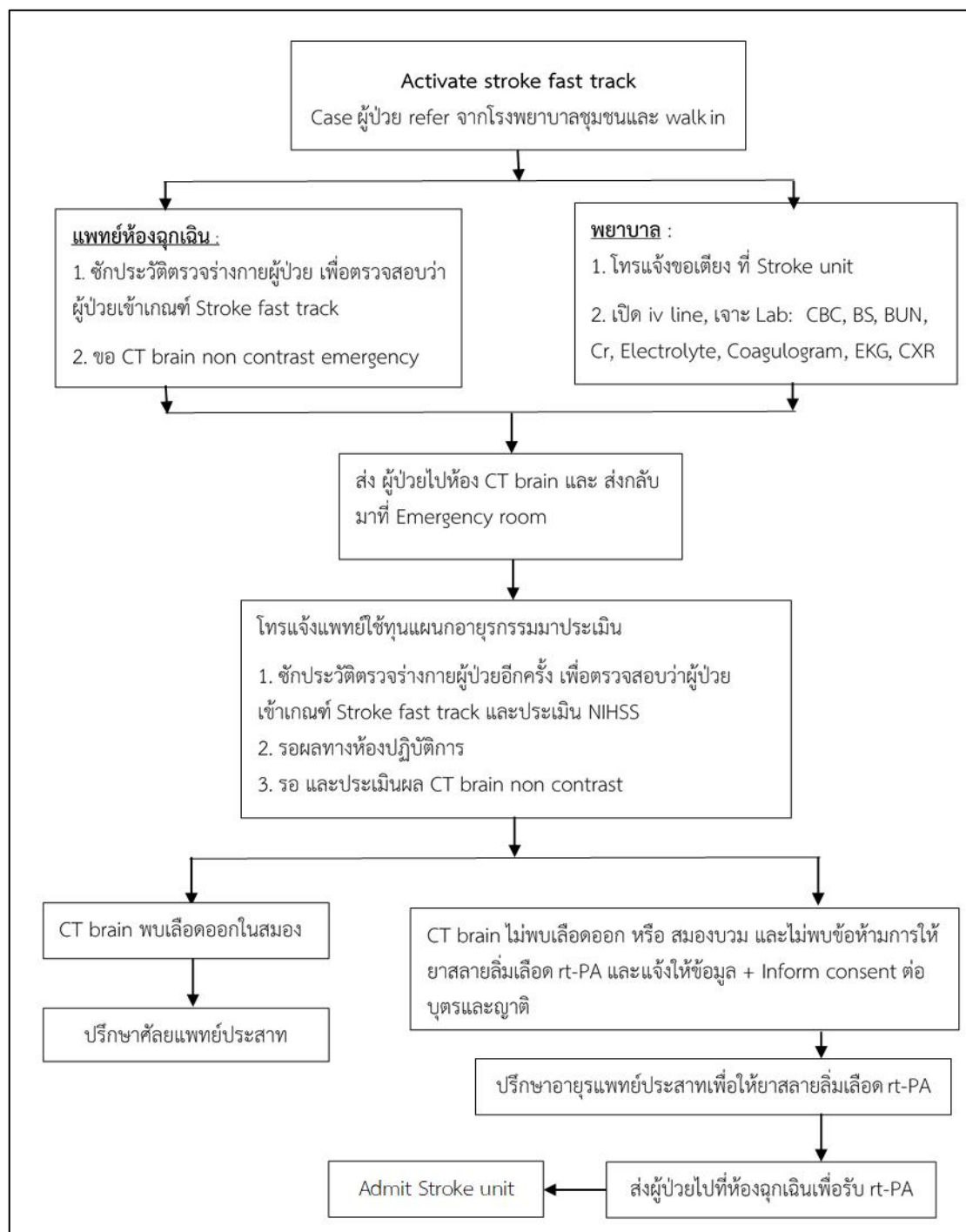
เขียนใบขอ CT brain non contrast จากโรงพยาบาลชุมชน และ ป้อนข้อความ Stroke fast track ด้วยหมึกสีแดง เพื่อแจ้งเจ้าหน้าที่ X ray รับทราบ และ จัดคิวเข้าระบบ Fast track ต่อไป นอกจากนี้ผู้วิจัย ได้ลดขั้นตอนการให้ยาละลายลิ่มเลือด rt-PA ที่ ER เปลี่ยนเป็นให้แพทย์ใช้ทุนอายุรกรรมให้ยาดังกล่าวที่ห้อง CT เลยหลังไม่พบข้อห้ามในการให้ยาหลังได้รับความเห็นจากอายุรแพทย์ระบบประสาทแล้ว เพื่อลดความซ้ำซ้อนของขั้นตอนเดิม ที่ต้องส่งผู้ป่วยกลับไป ER อีกครั้งจากห้อง CT เพื่อให้ยาละลายลิ่มเลือด rt-PA

ส่วนอีกกลุ่มหลังปรับระบบคือ กลุ่มผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลสระบุรี โดยตรง ผู้วิจัยได้เพิ่ม Stroke nurse เพื่อเข้าไปช่วยให้แพทย์ใช้ทุนอายุรกรรม เนื่องจากแพทย์ใช้ทุนที่ขึ้นทำงานใหม่ บางท่านมีประสบการณ์น้อย ทำให้ประเมินการรักษาที่เร่งด่วนได้ล่าช้า หวังผลเพื่อให้ยา rt-PA ได้รวดเร็วขึ้น และ ตัดขั้นตอนการส่ง EKG, X-ray และ การรอผล Lab ก่อนให้ยาละลายลิ่มเลือดทุกราย ยกเว้น กลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยาละลายลิ่มเลือด เช่น Warfarin, NOAC, ผู้ป่วยที่มีโรคตับแข็ง และ ผู้ป่วยที่มีประวัติโรคเกล็ดเลือดต่ำ และ โรคที่เลือดออกง่าย กลุ่มดังกล่าวต้องรอ CBC และ coagulogram ก่อนการให้ยา ส่วนกลุ่มที่ไม่ต้องรอผลเลือดก่อนให้ยา สามารถให้ยาละลายลิ่มเลือด rt-PA ได้ทันที หากไม่มีข้อห้าม แต่ขณะให้ยาหากผลทางห้องปฏิบัติการพบว่า มีข้อห้าม ต้องรีบหยุดการให้ยา rt-PA ทันที ทั้งนี้การตัดลดขั้นตอนที่ไม่จำเป็น เพื่อมุ่งหวังให้

ระบบการให้ยา rt-PA มีความรวดเร็วและปลอดภัยที่สุด เพื่อลดความพิการ และอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองอุดตันฉับพลัน อีกทั้งเป็นการปรับปรุงแนวทางการรักษาโรคหลอดเลือดสมองให้ทันสมัยเข้ากับยุคปัจจุบัน โดยยึดหลักการรักษาโรคหลอดเลือดสมองตีบและอุดตันฉับพลันด้วยยาละลายลิ่มเลือด rt-PA ตาม Guidelines for Management of Acute Ischemic Stroke ปี 2018<sup>14</sup>

ผู้วิจัยเก็บข้อมูลผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองฉับพลันที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือด ได้รับการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือด rt-PA และเข้าเกณฑ์การรักษาทั่วไปทุกราย ตามที่กำหนดของสมาคมโรคหลอดเลือดสมองของประเทศไทย จำนวน 143 ราย ในโรงพยาบาลสระบุรี จากการทบทวนเวชระเบียนของผู้ป่วย ตั้งแต่ กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2561 – มีนาคม พ.ศ. 2563 โดยการศึกษาแบ่งเป็น 2 กลุ่ม กล่าวคือ กลุ่มที่ 1 เป็นข้อมูลก่อนปรับระบบ stroke fast track ซึ่งเก็บข้อมูลตั้งแต่วันที่ 1 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2561 – 28 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2562 จำนวน 53 ราย และ กลุ่มที่ 2 เป็นข้อมูลหลังปรับระบบ stroke fast track ซึ่งเก็บข้อมูลตั้งแต่ 1 มีนาคม พ.ศ. 2562 – 1 มีนาคม พ.ศ. 2563 จำนวน 90 ราย โดยผู้วิจัยเริ่มปรับระบบการดูแลผู้ป่วยหลอดเลือดสมองฉับพลัน (stroke fast track system) ในวันที่ 1 มีนาคม พ.ศ. 2562 และเกณฑ์การคัดเลือกการรักษาผู้ป่วย และวิธีการรักษาอ้างอิงจาก Guidelines for Management of Acute Ischemic Stroke ปี 2018<sup>14</sup>





ภาพที่ 3 แผนผังการดูแลผู้ป่วยก่อนปรับระบบ stroke fast track ในการให้ยาละลายลิ่มเลือด rt-PA ที่โรงพยาบาลสระบุรี ที่ผู้ป่วยที่ถูกส่งตัวมาจากโรงพยาบาลเครือข่ายในจังหวัดสระบุรี และเข้ารับการรักษาโดยตรง

2. แบบบันทึก เพื่อประเมินข้อบ่งชี้และข้อห้ามในการรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบและอุดตันด้วยการฉีดยาสลายลิ่มเลือด rt-PA

3.แบบประเมินการรักษา เพื่อประเมินการฟื้นตัวของระบบประสาท (functional outcome) โดยใช้ NIHSS<sup>12</sup>, mRS และ Barthel index<sup>13</sup> ก่อนและหลังการรักษา

### การเก็บรวบรวมข้อมูล

ผู้วิจัยเก็บข้อมูลโดยใช้ฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์และการทบทวนเวชระเบียนข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคหลอดเลือดสมองอุดตันฉับพลัน และได้รับการรักษาด้วยยาสลายลิ่มเลือด rt-PA ตั้งแต่ 1 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2561 – 1 มีนาคม 2563 ที่หอผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองโรงพยาบาลสระบุรี

1. ข้อมูลพื้นฐานเกี่ยวกับ อายุ เพศ ความดันโลหิต ประวัติการสูบบุหรี่ โรคประจำตัว ประวัติการใช้ยาต้านเกล็ดเลือด

2. เก็บข้อมูลผลตัวชี้วัด ก่อนและหลังปรับระบบ Stroke fast track เพื่อประเมินประสิทธิภาพของระบบ Stroke fast track ได้แก่ Door to physician, door to lab initiation, door to lab interpretation และ door to needle time

3. เก็บข้อมูลตัวแปร ภาวะแทรกซ้อนของผู้ป่วยหลอดเลือดสมอง อัตราการเสียชีวิต ขณะที่ผู้ป่วยนอนในโรงพยาบาล คะแนนความรุนแรงของอาการหลอดเลือดสมอง (National Institute of Health Stroke Scale: NIHSS) คะแนนระดับความพิการของผู้ป่วย (mRS: modified Rankin Scale) และ คะแนนการประเมินกิจวัตรประจำวัน ดัชนีบาร์เธลเอดีแอล (Barthel Activities of Daily Living: ADL) โดย

ข้อมูล NIHSS ผู้วิจัยเก็บข้อมูล ที่ก่อนให้ยาสลายลิ่มเลือด rt-PA , หลังให้ 1 ชั่วโมง และก่อนให้ผู้ป่วยกลับบ้าน ส่วนข้อมูล mRS และ Barthel Activities of Daily Living ผู้วิจัยเก็บข้อมูลที่หลังให้ ยาสลายลิ่มเลือด rt-PA ที่ 1 ชั่วโมง และก่อนให้ผู้ป่วยกลับบ้าน

การศึกษาได้รับการอนุญาตจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยของโรงพยาบาลสระบุรี เมื่อวันที่ 19 พฤษภาคม พ.ศ. 2563 เลขที่ EC016/2563

### การวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์ข้อมูลใช้โปรแกรม STATA/IC version 16 เพื่อศึกษาข้อมูลพื้นฐาน สำหรับข้อมูลเชิงปริมาณแสดงด้วยค่าเฉลี่ย (mean) และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (S.D.) ในกรณีที่เป็นข้อมูลที่มีการแจกแจงแบบปกติ และแสดงด้วยค่ามัธยฐาน (median) และค่าเปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 25 กับ 75 (Interquartile range) ในกรณีที่ข้อมูลมีการแจกแจงแบบไม่ปกติ สำหรับข้อมูลเชิงกลุ่มใช้จำนวน และร้อยละ ในการอธิบายผลการนำเสนอในครั้งนี้

ในลำดับของการวิเคราะห์อนุมานทางสถิติ เลือกสถิติวิเคราะห์ตามวัตถุประสงค์ของผลการวิจัย โดยค่าสถิติทั้งหมดจะกำหนดค่าระดับความมีนัยสำคัญทางสถิติที่  $p\text{-value} < 0.05$  ดังต่อไปนี้

1. วิเคราะห์เปรียบเทียบผลการศึกษาสำหรับข้อมูลเชิงปริมาณ ระหว่าง 2 กลุ่ม คือ ก่อนปรับระบบ และ หลังปรับระบบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหรือไม่ด้วยสถิติ t-test (Normal distribution) หรือ Mann-Whitney U test (Non normal distribution)

2. วิเคราะห์เปรียบเทียบผลการศึกษา สำหรับข้อมูลเชิงกลุ่ม ระหว่าง 2 กลุ่ม คือ ก่อนปรับระบบ และหลังปรับระบบ ว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ หรือไม่ด้วยสถิติ Chi square test

### ผลการศึกษา

จากการเก็บข้อมูลผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองอุดตันฉับพลัน ที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือด rt-PA ทั้งสิ้น 143 ราย เป็นชาย 59 ราย (ร้อยละ 41.3) เป็นหญิง 84 ราย (ร้อยละ 58.7), อายุเฉลี่ย  $63.12 \pm 16.21$  ปี, ความดัน systolic blood pressure เฉลี่ย  $153.21 \pm 24.1$  mmHg, Diastolic blood pressure เฉลี่ย  $88.54 \pm 16.58$  mmHg, มีประวัติสูบบุหรี่ 54 ราย (ร้อยละ 37.8), โรคประจำตัวที่พบมากที่สุดในกลุ่มประชากร

ตัวอย่าง คือ โรคความดันโลหิตสูง 88 ราย (ร้อยละ 61.5) รองลงมา คือ โรคเบาหวาน 33 ราย (ร้อยละ 23.1) ในการศึกษาวิจัยนี้ มีการแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่ม 1 ก่อนปรับระบบ stroke fast track มีเพศชาย 24 ราย (ร้อยละ 45.3) และหญิง 29 ราย (ร้อยละ 54.7) และ กลุ่ม 2 หลังปรับระบบ stroke fast track มีเพศชาย 35 ราย (ร้อยละ 38.9) และหญิง 55 ราย (ร้อยละ 61.1) ซึ่งมี 4 ตัวแปรเดียวที่มีความแตกต่างของทั้งสองกลุ่ม คือ โรค Congestive heart failure (P-value = 0.043), gout (P-value = 0.008), ค่า HDL (P-value = 0.011) และ HbA1c (P-value = 0.034) นอกจากนั้นไม่พบความแตกต่างกันในทั้งสองกลุ่มในแง่ของลักษณะทั่วไปของกลุ่มประชากรตัวอย่าง (ดังผลในตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ลักษณะทั่วไปของกลุ่มประชากรตัวอย่าง

| ลักษณะทั่วไป                       | ก่อนปรับระบบ<br>(N=53) | หลังปรับระบบ<br>(N=90) | P-value |
|------------------------------------|------------------------|------------------------|---------|
| อายุ                               | 59.81 $\pm$ 15.95      | 65.07 $\pm$ 16.12      | 0.061   |
| เพศ                                |                        |                        |         |
| ชาย                                | 24 (45.3%)             | 35 (38.9%)             | 0.453   |
| หญิง                               | 29 (54.7%)             | 55 (61.1%)             |         |
| Systolic blood pressure<br>(mmHg)  | 153.47 $\pm$ 25.4      | 153.06 $\pm$ 23.44     | 0.921   |
| Diastolic blood pressure<br>(mmHg) | 89.91 $\pm$ 16.7       | 87.73 $\pm$ 16.55      | 0.452   |
| <b>Medical history :</b>           |                        |                        |         |
| smoking                            | 16 (30.2%)             | 38 (42.2%)             | 0.152   |
| Old ischemic stroke                | 5 (9.4%)               | 11 (12.2%)             | 0.609   |
| Atrial fibrillation                | 14 (26.4%)             | 18 (20%)               | 0.374   |
| Myocardial infarction              | 2 (3.8%)               | 4 (4.4%)               | 0.847   |

\* P-value <0.05

ตารางที่ 1 (ต่อ) ลักษณะทั่วไปของกลุ่มประชากรตัวอย่าง

| ลักษณะทั่วไป                | ก่อนปรับระบบ<br>(N=53) | หลังปรับระบบ<br>(N=90) | P-value |
|-----------------------------|------------------------|------------------------|---------|
| Congestive heart failure    | 4 (7.5%)               | 1 (1.1%)               | 0.043*  |
| Vulvular heart disease      | 1 (1.9%)               | 3 (3.3%)               | 0.612   |
| Diabetes                    | 12 (22.6%)             | 21 (23.3%)             | 0.924   |
| History use of antiplatelet | 3 (5.7%)               | 4 (4.4%)               | 0.745   |
| Hypertension                | 34 (64.2%)             | 54 (60%)               | 0.622   |
| Chronic kidney disease      | 8 (15.1%)              | 9 (10%)                | 0.363   |
| Dyslipidemia                | 24 (45.3%)             | 29 (32.2%)             | 0.118   |
| Gout                        | 4 (7.5%)               | 0 (0%)                 | 0.008*  |
| Malignancy                  | 0 (0%)                 | 1 (1.1%)               | 0.441   |
| cirrhosis                   | 0 (0%)                 | 1 (1.1%)               | 0.441   |
| Heart block                 | 1 (1.9%)               | 0 (0%)                 | 0.191   |
| Cholesterol                 | 186.79 ± 43.65         | 181.19 ± 54.45         | 0.525   |
| Triglyceride                | 123.42 ± 70.2          | 107.66 ± 70.44         | 0.198   |
| HDL                         | 42.06 ± 12.65          | 48.44 ± 16.64          | 0.011*  |
| LDL                         | 122.58 ± 37.33         | 111.81 ± 46.52         | 0.153   |
| HbA1c                       | 6.56 ± 1.93            | 5.93 ± 1.13            | 0.034*  |
| DTX แกร็บ                   | 138.38 ± 58.38         | 132.11 ± 47.04         | 0.484   |
| NIHSS                       | 12.43 ± 5.74           | 11.97 ± 5.62           | 0.635   |

\* P-value &lt;0.05

จากตารางที่ 2 พบว่า หลังปรับปรุงระบบการดูแลผู้ป่วยหลอดเลือดสมองฉับพลันสามารถลดความล่าช้าในการให้ยาละลายลิ่มเลือดได้ทุกตัวชี้วัดได้อย่างมีนัยสำคัญ โดยนำข้อมูลตัวชี้วัดคุณภาพบริการโรคหลอดเลือดสมอง ก่อนและ หลังปรับระบบมาเปรียบเทียบความแตกต่างโดยวิเคราะห์ทางสถิติ Independent t test ผลคือ Door to physician (เป้าหมายคือ < 10 นาที) เวลาเฉลี่ยก่อนปรับระบบ 3.79 ± 3.62 นาที สามารถพัฒนาการรักษา โดยหลังปรับระบบอยู่ที่ 2.31 ± 1.69 นาที (P-value = 0.007), Door to lab (เป้าหมายคือ < 30 นาที) ก่อนปรับระบบ 10.64 ± 6.31 นาที สามารถพัฒนาการรักษา

โดยหลังปรับระบบ อยู่ที่ 4.76 ± 3.89 นาที (P-value < 0.001), Door to lab interpretation (เป้าหมายคือ < 45 นาที) ก่อนปรับระบบ 39.77 ± 14.04 นาที สามารถพัฒนาการรักษา โดยหลังปรับระบบ อยู่ที่ 24.93 ± 8.08 นาที (P-value <0.001), Door to CT initiation (เป้าหมายคือ < 25 นาที) ก่อนปรับระบบ 15.89 ± 9.79 นาที สามารถพัฒนาการรักษา โดยหลังปรับระบบอยู่ที่ 11.57 ± 6.35 นาที (P-value =0.005), door to CT interpretation (เป้าหมายคือ < 45 นาที) ก่อนปรับระบบ 28.53 ± 13.58 นาที สามารถพัฒนาการรักษา โดยหลังปรับระบบอยู่ที่ 16.66 ± 7.63 นาที (P-value <0.001) และ door to

needle time (เป้าหมายคือ < 45 นาที) จากเวลาเฉลี่ย  $65.43 \pm 22.57$  เป็น  $26.2 \pm 9.97$  นาที (P-value < 0.001) ตามลำดับ กล่าวโดยสรุป หลังปรับปรุงระบบการดูแลผู้ป่วยหลอดเลือดสมองฉับพลัน สามารถเพิ่มประสิทธิภาพตัวชี้วัดคุณภาพบริการโรคหลอดเลือดสมอง

โดยลดเวลาเฉลี่ยของ door to physician, door to lab, door to lab interpretation, door to CT initiation, door to CT interpretation และ door to needle time ได้ที่ 1.48 นาที, 5.89 นาที, 14.84 นาที, 4.32 นาที 11.87 นาที และ 39.23 นาที อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติตามลำดับ

**ตารางที่ 2** เปรียบเทียบตัวชี้วัดคุณภาพบริการโรคหลอดเลือดสมองก่อนและหลังปรับปรุงระบบการดูแลผู้ป่วยหลอดเลือดสมองฉับพลัน

| ตัวชี้วัดคุณภาพ            | เป้าหมาย (Goal) | ก่อนปรับระบบ (นาที) | หลังปรับระบบ (นาที) | Mean difference            | P-value |
|----------------------------|-----------------|---------------------|---------------------|----------------------------|---------|
| Door to physician          | < 10 นาที       | $3.79 \pm 3.62$     | $2.31 \pm 1.69$     | -1.48<br>(-2.54, -0.43)    | 0.007*  |
| Door to lab                | < 30 นาที       | $10.64 \pm 6.31$    | $4.76 \pm 3.89$     | -5.89<br>(-7.8, -3.98)     | <0.001* |
| Door to lab interpretation | < 45 นาที       | $39.77 \pm 14.04$   | $24.93 \pm 8.08$    | -14.84<br>(-19.04, -10.64) | <0.001* |
| Door to CT initiation      | < 25 นาที       | $15.89 \pm 9.79$    | $11.57 \pm 6.35$    | -4.32<br>(-7.31, -1.33)    | 0.005*  |
| Door to CT interpretation  | < 45 นาที       | $28.53 \pm 13.58$   | $16.66 \pm 7.63$    | -11.87<br>(-15.92, -7.82)  | <0.001* |
| Door to needle time        | < 45 นาที       | $65.43 \pm 22.57$   | $26.2 \pm 9.97$     | -39.23<br>(-45.77, -32.7)  | <0.001* |

\*P-value <0.05

จำนวนผู้เสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดสมองอุดตันฉับพลันที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือด rt-PA มี 7 ราย (ร้อยละ 13.2) ในกลุ่มก่อนปรับระบบ และ 12 ราย (ร้อยละ 13.3) ในกลุ่มหลังปรับระบบ เมื่อนำข้อมูลอัตราการเสียชีวิตก่อนและหลังปรับระบบมาเปรียบเทียบความแตกต่าง โดยวิเคราะห์ทางสถิติ

Mann-Whitney test และ Chi-square test พบว่า อัตราการเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดสมองอุดตันฉับพลันที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือด rt-PA ในกลุ่มหลังปรับระบบไม่แตกต่างจากกลุ่มก่อนปรับระบบ กล่าวคือ ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในทั้งสองกลุ่ม (P-value = 0.983) ดังผลในตารางที่ 3

**ตารางที่ 3** เปรียบเทียบ อัตราการเสียชีวิต ก่อน และ หลังปรับระบบการดูแลผู้ป่วยหลอดเลือดสมองฉับพลัน

|           | ก่อนปรับระบบ (n=53) | หลังปรับระบบ (n=90) | P-value |
|-----------|---------------------|---------------------|---------|
| เสียชีวิต | 7 (13.2%)           | 12 (13.3%)          | 0.983   |

ภาวะแทรกซ้อนจากการรักษาโรคหลอดเลือดสมองอุดตันฉับพลันที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือด rt-PA พบว่า มี 13 ราย (ร้อยละ 24.5) ในกลุ่มก่อนปรับระบบ และ 20 ราย (ร้อยละ 22.2) ในกลุ่มหลังปรับระบบ โดยวิเคราะห์ทางสถิติ Mann-Whitney test และ Chi-square test พบว่าไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในทั้งสองกลุ่ม (P-value = 0.752) โดยภาวะแทรกซ้อนที่พบมากที่สุดจากการศึกษา

คือ Pneumonia มี 10 ราย (ร้อยละ 6.9) และ Urinary tract infection มี 10 ราย (ร้อยละ 6.9), รองลงมา คือ Intracerebral hemorrhage 7 ราย (ร้อยละ 4.9), Deep vein thrombosis มี 3 ราย (ร้อยละ 2.1), Falling มี 2 ราย (ร้อยละ 1.4), Upper gastrointestinal bleeding มี 2 ราย (ร้อยละ 1.4) และ Genitourinary bleeding มี 1 ราย (ร้อยละ 1.1) ตามลำดับ ดังผลในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 เปรียบเทียบภาวะแทรกซ้อนก่อน และ หลังปรับระบบการดูแลผู้ป่วยหลอดเลือดสมองฉับพลัน

|                                 | ก่อนปรับระบบ<br>(n=53) | หลังปรับระบบ<br>(n=90) | P-value |
|---------------------------------|------------------------|------------------------|---------|
| ภาวะแทรกซ้อนรวม                 | 13 (24.5%)             | 20 (22.2%)             | 0.752   |
| Pneumonia                       | 4 (7.5%)               | 6 (6.7%)               | 0.842   |
| Urinary tract infection         | 2 (3.8%)               | 8 (8.9%)               | 0.247   |
| Deep vein thrombosis            | 2 (3.8%)               | 1(1.1%)                | 0.283   |
| Falling                         | 0 (0%)                 | 1 (1.1%)               | 0.441   |
| Upper gastrointestinal bleeding | 1 (1.9%)               | 1 (1.1%)               | 0.703   |
| Genitourinary bleeding          | 0 (0%)                 | 1 (1.1%)               | 0.441   |
| Intracerebral hemorrhage        | 3 (5.7%)               | 4 (4.4%)               | 0.745   |

จากเปรียบเทียบการฟื้นตัวของความพิการทางระบบประสาท (functional outcome) ก่อนและหลังปรับระบบ โดยวิเคราะห์สถิติ Chi-square test พบว่า Barthel index หลังได้ยาละลายลิ่มเลือด 1 ชั่วโมง ก่อนปรับระบบ คือ  $32.43 \pm 22.2$  และหลังปรับระบบ คือ  $33.09 \pm 17.74$ , Barthel index ก่อนกลับบ้านก่อนปรับระบบ คือ  $58.23 \pm 36.63$  และหลังปรับระบบ คือ  $59.49 \pm 36.28$  โดยหลังปรับระบบมี คะแนนผลต่างค่าเฉลี่ย (Mean Difference) ของ Barthel index หลังได้ยาละลายลิ่มเลือด 1 ชั่วโมง และ Barthel index ก่อนกลับบ้าน มากกว่าก่อนปรับระบบ

0.65 คะแนน (95% confidence interval: -6.45- 7.76; P-value = 0.855) และ 1.26 คะแนน (95% confidence interval, -11.2- 13.73; P-value = 0.842) ตามลำดับ กล่าวคือ หลังปรับระบบสามารถลดคะแนนความพิการเมื่อเทียบกับก่อนปรับระบบโดยพิจารณาจากการประเมิน Barthel index หลังได้ยาละลายลิ่มเลือด 1 ชั่วโมง และ Barthel index ก่อนกลับบ้าน แต่ไม่พบว่ามี ความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของทั้งสองกลุ่ม

mRS หลังได้ยาละลายลิ่มเลือด 1 ชั่วโมง ก่อนปรับระบบ คือ  $3.83 \pm 0.91$  และ หลังปรับระบบ คือ  $3.78 \pm 0.51$ , Barthel index ก่อนกลับบ้าน ก่อนปรับระบบ คือ  $2.79 \pm 1.96$  และหลังปรับระบบ คือ  $2.74 \pm 1.97$  โดยหลังปรับระบบ มีคะแนนผลต่างค่าเฉลี่ย (Mean Difference) ของ mRS หลังได้ยาละลายลิ่มเลือด 1 ชั่วโมง และ mRS ก่อนกลับบ้าน น้อยกว่าก่อนปรับระบบ  $-0.05$  คะแนน (95% confidence interval :  $-0.33-0.22$ ; P-value = 0.703) และ  $-0.05$  คะแนน (95% confidence interval:  $-0.72-0.63$ ; P-value = 0.888) ตามลำดับ กล่าวคือ หลังปรับระบบสามารถลดคะแนนความพิการเมื่อเทียบกับก่อนปรับระบบโดยพิจารณาจากการประเมิน mRS หลังได้ยาละลายลิ่มเลือด 1 ชั่วโมง และ mRS ก่อนกลับบ้าน แต่ไม่พบว่ามี ความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของทั้งสองกลุ่ม

NIHSS หลังได้ยาละลายลิ่มเลือด 1 ชั่วโมง ก่อนปรับระบบ คือ  $10.21 \pm 6.12$  และหลังปรับระบบ คือ  $9.88 \pm 6.12$ , NIHSS ก่อนกลับบ้าน ก่อนปรับระบบ คือ  $10.09 \pm 13.59$  และหลังปรับระบบ คือ  $9.58 \pm 13.19$  โดยหลังปรับระบบ มีคะแนนผลต่างค่าเฉลี่ย (Mean Difference) ของ NIHSS หลังได้ยาละลายลิ่มเลือด 1 ชั่วโมง และ NIHSS ก่อนกลับบ้าน พบว่าหลังปรับระบบ มี NIHSS น้อยกว่าก่อนปรับระบบ  $0.33$  คะแนน (95% confidence interval,  $-2.42-1.76$ ;

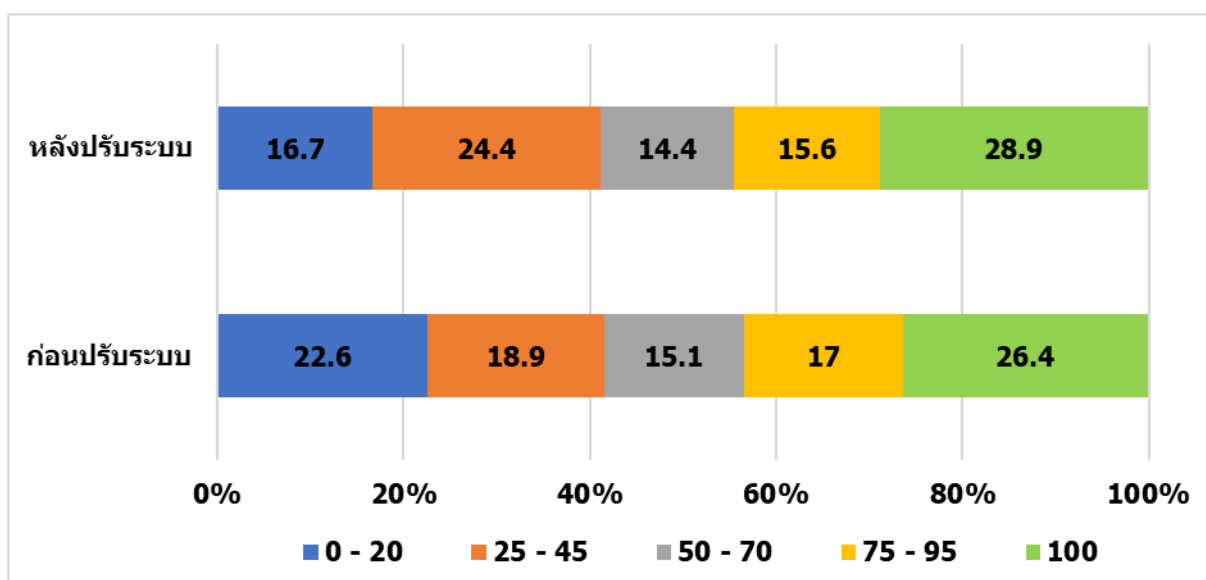
P value = 0.756 ) และ  $0.52$  คะแนน ( 95% confidence interval,  $-5.08, 4.05$ ; P-value = 0.823) ตามลำดับ กล่าวคือ หลังปรับระบบสามารถลดคะแนนความพิการเมื่อเทียบกับก่อนปรับระบบโดยพิจารณาจากการประเมินคะแนน NIHSS หลังได้ยาละลายลิ่มเลือด 1 ชั่วโมง และ NIHSS ก่อนกลับบ้าน แต่ไม่พบว่ามี ความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ของทั้งสองกลุ่ม

การฟื้นตัวของความพิการทางระบบประสาท (functional outcome) ประเมินจาก Barthel index, mRS และ NIHSS จากการศึกษาพบว่า สัดส่วนคนไข้ที่มีการฟื้นตัวของความพิการ Barthel index ก่อนกลับบ้าน ในกลุ่มก่อนและหลังปรับระบบ พบว่าหากพิจารณา favorable outcome โดยประเมินจาก Barthel index  $\geq 75$  พบว่า กลุ่มหลังปรับระบบมี 44.5% และ กลุ่มก่อนปรับระบบมี 43.4% (แผนภูมิที่ 1), favorable outcome mRS 0-1 พบว่ากลุ่มหลังปรับระบบมี 33.3% และกลุ่มก่อนปรับระบบมี 34% (แผนภูมิที่ 2) และ favorable outcome NIHSS  $\leq 4$  พบว่า กลุ่มหลังปรับระบบมี 50% และ กลุ่มก่อนปรับระบบมี 47.2% (แผนภูมิที่ 3) กล่าวโดยสรุป คือ มีการฟื้นตัวของความพิการทางระบบประสาท (functional outcome) ในกลุ่มหลังปรับระบบดีกว่ากลุ่มก่อนปรับระบบ โดยพิจารณาจาก ค่า Barthel index และ NIHSS แต่ไม่พบว่ามี ความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ตารางที่ 5 เปรียบเทียบการฟื้นตัวของความพิการทางระบบประสาท (functional outcome)

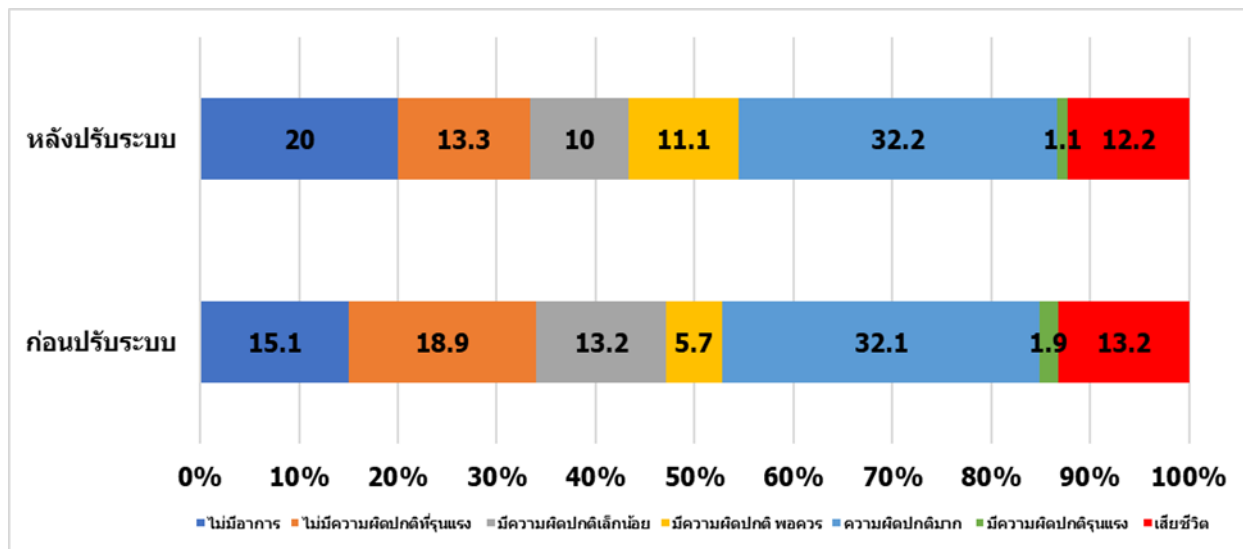
|                                                     | ก่อนปรับระบบ<br>(n=53) | หลังปรับระบบ<br>(n=90) | Mean difference<br>(95%CI) | P-<br>value |
|-----------------------------------------------------|------------------------|------------------------|----------------------------|-------------|
| <b>Barthel index</b>                                |                        |                        |                            |             |
| -Barthel index หลังได้ยา<br>สลายลิ่มเลือด 1 ชั่วโมง | 32.43 ± 22.2           | 33.09 ± 17.74          | 0.65 (-6.45, 7.76)         | 0.855       |
| -Barthel index ก่อนกลับบ้าน                         | 58.23 ± 36.63          | 59.49 ± 36.28          | 1.26 (-11.2, 13.73)        | 0.842       |
| <b>mRS</b>                                          |                        |                        |                            |             |
| -mRS หลังได้ยาสลายลิ่ม<br>เลือด 1 ชั่วโมง           | 3.83 ± 0.91            | 3.78 ± 0.51            | -0.05 (-0.33, 0.22)        | 0.703       |
| -mRS ก่อนกลับบ้าน                                   | 2.79 ± 1.96            | 2.74 ± 1.97            | -0.05 (-0.72, 0.63)        | 0.888       |
| <b>NIHSS</b>                                        |                        |                        |                            |             |
| -NIHSS หลังได้ยาสลายลิ่ม<br>เลือด 1 ชั่วโมง         | 10.21 ± 6.12           | 9.88 ± 6.12            | -0.33 (-2.42, 1.76)        | 0.756       |
| -NIHSS ก่อนกลับบ้าน                                 | 10.09 ± 13.59          | 9.58 ± 13.19           | -0.52 (-5.08, 4.05)        | 0.823       |

แผนภูมิที่ 1 แสดงสัดส่วนร้อยละของผู้ป่วยในกลุ่มก่อน และ หลังปรับระบบ ตามช่วงคะแนน Barthel index ก่อนกลับบ้าน

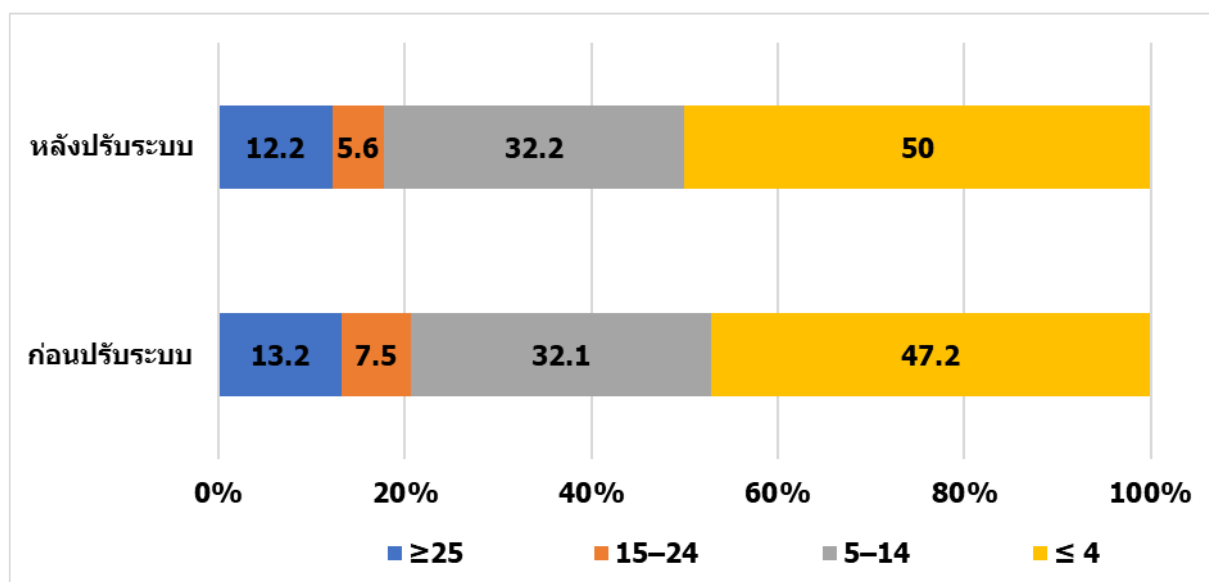




แผนภูมิที่ 2 แสดงสัดส่วนร้อยละของผู้ป่วยในกลุ่มก่อน และหลังปรับระบบ ตามช่วงคะแนน mRS ก่อนกลับบ้าน



แผนภูมิที่ 3 แสดงสัดส่วนร้อยละของผู้ป่วยในกลุ่มก่อน และหลังปรับระบบ ตามช่วงคะแนน NIHSS ก่อนกลับบ้าน



### อภิปรายผล

การให้ยาละลายลิ่มเลือด rt-PA ที่รวดเร็ว ส่งผลให้ลดการบาดเจ็บของเซลล์สมองและ neuronal loss ลดลง ดังนั้นการปรับระบบ rt-PA administration แบบเดิมที่ล่าช้าให้เกิดความรวดเร็วมากขึ้น ส่งผลต่อการลดความพิการและอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองฉบับพลันได้<sup>15</sup> จากการศึกษาวิจัยนี้พบว่า หลังปรับปรุงระบบการดูแลผู้ป่วยหลอดเลือดสมองฉบับพลัน สามารถลดความล่าช้าในการให้ยาละลายลิ่มเลือด rt-PA (door to needle time) จากเวลาเฉลี่ย  $65.43 \pm 22.57$  นาที เป็น  $26.2 \pm 9.97$  นาที หลังปรับระบบการรักษา สามารถให้ยาละลายลิ่มเลือดได้เร็วกว่าก่อนปรับระบบถึง 39.23 นาที ซึ่งพบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อีกทั้งยังสามารถลดขั้นตอนของตัวชี้วัดคุณภาพของ Stroke service plan อื่น ๆ ได้อีก เช่น door to physician, door to lab, door to lab interpretation, door to CT และ door to CT interpretation ด้วย ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยของ Joravar Dhaliwal และ คณะ<sup>15</sup> ที่พบว่า การเปลี่ยนแปลง เภสัชวิธีการให้ยาละลายลิ่มเลือด rt-PA โดยการให้ยาที่ห้องฉุกเฉินแทนที่จะให้ส่งผู้ป่วยไปรับยาที่ Stroke unit สามารถเพิ่มความรวดเร็วในการให้ยาละลายลิ่มเลือด rt-PA ได้รวดเร็วยิ่งขึ้น ซึ่งผู้วิจัยพยายามลดขั้นตอน และ lean ระบบให้รวดเร็วขึ้นกล่าวคือให้ยาละลายลิ่มเลือด rt-PA ที่ห้อง CT scan แทนที่จะต้องส่งผู้ป่วยกลับไปให้ยาที่ห้องฉุกเฉิน ซึ่งพบว่า เภสัชวิธีที่สร้างใหม่สามารถ lean ระบบสร้างความรวดเร็วในการรักษา รวมถึงพัฒนาขั้นตอนการส่งต่อ ทั้งระบบการสื่อสารให้ข้อมูลประโยชน์ และ ภาวะแทรกซ้อนที่ผู้ป่วยจะได้รับให้ทั้งผู้ป่วยและญาติผู้ป่วยตั้งแต่อยู่ใน รกฉุกเฉิน รวมถึงให้นำญาติสายตรงมาด้วยทุกครั้ง ที่มีการส่งตัวจากโรงพยาบาลในเครือข่าย

จังหวัดสระบุรี เพื่อลดขั้นที่ไม่จำเป็น และ ช่วยให้การตัดสินใจรับการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือด rt-PA เป็นไปด้วยความรวดเร็วมากยิ่งขึ้น โดยไม่พบว่า มีภาวะแทรกซ้อน และอัตราการเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับ การรักษาด้วยระบบเก่า

จาก 2018 AHA/ASA Stroke Early Management Guidelines แนะนำ standard care ให้ทำ CT brain non contrast ให้ได้เร็วกว่า 20 นาที<sup>4</sup> ซึ่งจากการปรับระบบ stroke fast track ไม่พบว่าความล่าช้าในการทำ CT brain non contrast หลังปรับระบบสามารถลด Door to CT interpretation ได้จาก  $15.89 \pm 9.79$  นาที เหลือเพียง  $11.57 \pm 6.35$  นาที หลังปรับระบบการให้ยาละลายลิ่มเลือด rt-PA สามารถลดการเสียเวลาเฉลี่ยได้ถึง 4.32 นาที ทำให้เพิ่มความรวดเร็วในการได้ rt-PA มากยิ่งขึ้น

ผลลัพธ์ในด้านภาวะแทรกซ้อนและอัตราการเสียชีวิต (Overall mortality) ไม่พบความแตกต่างของภาวะแทรกซ้อนในทั้งสองกลุ่ม ซึ่งผลขัดแย้งกับงานวิจัยในอดีตของ ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA Study Group Investigators<sup>4</sup> ที่ศึกษาในปี ค.ศ. 2004-2011 ในประเทศเดนมาร์ก ได้ศึกษาติดตามผู้ป่วยหลอดเลือดสมองหลังได้รับยา rt-PA โดยติดตาม 1.4 ปี พบว่าการได้ยาละลายลิ่มเลือด rt-PA สามารถลดภาวะแทรกซ้อน และอัตราการเสียชีวิตในระยะยาวมากถึง 34% และ ลดอัตราการเกิดเลือดออกในสมองได้มากถึง 41% สาเหตุที่ผลการศึกษานี้ไม่สอดคล้องอาจมาจาก ในงานวิจัยนี้ ผู้วิจัยประเมินผลลัพธ์ภาวะแทรกซ้อน และอัตราการเสียชีวิต ณ ขณะที่ผู้ป่วยนอนรักษาที่โรงพยาบาล และวันที่จำหน่ายเท่านั้น ไม่ได้มีการติดตามภาวะแทรกซ้อน และอัตราการเสียชีวิต (Overall mortality) ที่ 90 วัน แบบในงานวิจัย

ที่อ้างอิงทำให้ผลลัพธ์ที่ออกมาไม่สอดคล้องกัน

งานศึกษาวิจัยนี้พบว่าหลังปรับระบบสามารถลดคะแนนความพิการเมื่อเทียบกับก่อนปรับระบบโดยพิจารณาจากการประเมินคะแนน Barthel index, mRS และ NIHSS ได้ แต่ไม่พบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งผลไม่สอดคล้องกับงานวิจัยต่าง ๆ มากมายในต่างประเทศ ทั้ง ATLANTIS<sup>4</sup>, ECASS<sup>16</sup>, NIND rt-PA stroke trial<sup>17</sup> และ ไม่สอดคล้องกับการศึกษาของ Fonarow GC<sup>18</sup> และคณะซึ่งศึกษา ปี ค.ศ. 2009 ในประเทศสหรัฐอเมริกาที่มีการนำผลการดำเนินการ stroke fast track กว่า 1200 โรงพยาบาลที่เข้ามาศึกษา พบว่าการให้ยาละลายลิ่มเลือด rt-PA ให้เร็วที่สุดโดยเฉพาะอย่างยิ่ง น้อยกว่า 60 นาที สามารถเพิ่มผลลัพธ์ที่ดีของการรักษา ลดอัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาล และ ลดเลือดออกในสมองได้อย่างมีนัยสำคัญ เนื่องจาก จำนวนกลุ่มประชากรของงานศึกษาวิจัยที่น้อยกว่าและจากงานวิจัย ATLANTIS<sup>4</sup>, ECASS<sup>16</sup>, NIND rt-PA stroke trial<sup>17</sup> ได้มีการติดตามอาการการฟื้นตัวของความพิการทางระบบประสาท (functional outcome) ของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่ 90 หลังเกิดอาการ อีกทั้ง method ของงานวิจัยดังกล่าวเป็นลักษณะ Randomized control study ซึ่งต่างจากงานวิจัยชิ้นนี้เป็นลักษณะ retrospective cohort study ซึ่งเป็นข้อจำกัดของงานวิจัยอาจทำให้ผลต่างจากงานวิจัยของ ATLANTIS<sup>4</sup>, ECASS<sup>16</sup>, NIND rt-PA stroke trial<sup>17</sup>

ข้อเสนอแนะของงานวิจัยต่อไปควรมีการเพิ่มจำนวนกลุ่มประชากรตัวอย่างรวมถึงการทำ Double blind randomization เพื่อกำจัด confounding factor และ เพื่อให้ patient baseline characteristic ใกล้เคียงกัน

อีกทั้งควรมีการ นัดติดตามประเมิน ทั้งในแง่ภาวะแทรกซ้อน อัตราการเสียชีวิต และการฟื้นตัวของความพิการทางระบบประสาท (functional outcome) เพื่อนำมาเปรียบเทียบผลทั้งสองกลุ่ม ซึ่งในงานวิจัยนี้ประเมินข้อมูล ขณะที่ผู้ป่วยนอนรักษาที่โรงพยาบาล และ วันที่จำหน่ายเท่านั้น หากมีการติดตามประเมินผลที่นานขึ้น อาจส่งผลให้ผลลัพธ์งานวิจัยมีความแม่นยำมากยิ่งขึ้น และสามารถนำผลลัพธ์ความรู้จากผลงานวิจัยที่ปรับปรุงไปประยุกต์ใช้ในทางปฏิบัติรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองต่อไปในอนาคต

### ข้อสรุป

จากผลการศึกษาสรุปได้ว่าหลังการปรับปรุงระบบการดูแลผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองฉับพลัน สามารถลดความล่าช้าในการให้ยาละลายลิ่มเลือด rt-PA ได้ทุกตัวชี้วัดของ Stroke service plan อันได้แก่ door to physician, door to lab, door to lab interpretation, door to CT, door to CT interpretation และ door to needle time ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับกลุ่มก่อนปรับระบบ ซึ่งแสดงถึงประสิทธิภาพ และ ความสามารถของทีมรักษาโรคหลอดเลือดสมองโรงพยาบาลสระบุรี ที่ช่วยกันทำงานอย่างเป็นระบบ และประสบความสำเร็จจากการ lean ระบบ เพื่อลด waste time และสร้างความรวดเร็วในการรักษาโดยไม่พบว่ามีภาวะแทรกซ้อน และการเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับเกณฑ์วิธีเก่า แต่ในด้านภาวะแทรกซ้อน, อัตราการเสียชีวิต และการฟื้นตัวของความพิการทางระบบประสาท (functional outcome) ได้แก่ Barthel index, mRS และ

NIHSS พบว่าหลังปรับระบบ และก่อนปรับระบบ ไม่พบว่ามีผลแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

#### ข้อจำกัด

1. งานวิจัยนี้ประเมินข้อมูลคะแนนการฟื้นตัวของความพิการทางระบบประสาท (functional outcome) ณ ขณะผู้ป่วยนอนรักษาที่โรงพยาบาล และ วันที่จำหน่ายเท่านั้น ไม่ได้มีการเก็บข้อมูลติดตามนัดของผู้ป่วย ซึ่งอาจทำให้ผลที่ได้เปลี่ยนแปลงจากเดิม

2. บุคลากรที่ activate stroke fast track เป็นคนละกลุ่มกันในแต่ละวัน ซึ่งจัดสรรหน้าที่ไปตามเวร ดังนั้น ทักษะ และความสามารถของแพทย์แต่ละคน มีความชำนาญไม่เท่ากัน อาจทำให้ผลลัพธ์เกิดความคลาดเคลื่อนได้ ทำให้เกิด Performance bias คือ เกิดจากคุณภาพของการทำ Intervention ก่อนและหลังปรับระบบ ไม่เท่าเทียมกัน

3. กระบวนการวิจัยศึกษาในรูปแบบ retrospective cohort study อาจมีปัจจัยบางประการของทั้งสองกลุ่มไม่เท่าเทียมกัน ทำให้เกิดตัวแปรกวน (confounding variables) ทำให้ผลลัพธ์งานวิจัยคลาดเคลื่อนได้

4. การศึกษาวิจัยนี้ ศึกษาในกลุ่มประชากรเฉพาะผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบฉับพลันที่เข้ารับบริการในโรงพยาบาลสระบุรีเท่านั้น อาจทำให้ power หรือ ความสามารถในการตรวจสอบว่ามีความแตกต่างทางสถิติลดลง

#### ข้อเสนอแนะ

1. เพิ่มกระบวนการ home visit ติดตามอาการของผู้ป่วยนานออกไป เช่น ที่ 3 เดือน หรือ 6 เดือน เพื่อลด transfer bias เป็นต้น

2. จัดทำในรูปแบบ Double blind randomization จะช่วยลดปัจจัยตัวแปรกวน และทำให้กลุ่มประชากรทั้งสองกลุ่มเท่าเทียมกันมากขึ้น

3. เก็บข้อมูลที่มากขึ้น เช่น เก็บข้อมูลในลักษณะ multicenter research data เพื่อช่วยให้ผลลัพธ์งานวิจัยมีความแม่นยำมากยิ่งขึ้น

#### เอกสารอ้างอิง

1. Vermeij JD, Nederkoorn PJ, Roos YB. Intravenous thrombolytic therapy for acute ischemic stroke. N Engl J Med. 2011;365(10).
2. วิโรจน์ ตั้งเจริญเสถียร, และ คณะ. การพัฒนาระบบสุขภาพในประเทศไทย: รากฐานสำคัญของการบรรลุหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้า.
3. Warner JJ, Harrington RA, Sacco RL, Elkind MSV. 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. Stroke. 2019; 50(12):3331–2.
4. Atlantis T, Study PA, Investigators G. Association of outcome with early stroke treatment: Pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. Lancet. 2004;363(9411):768–74.
5. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST):

- an observational study. *Lancet*. 2007; 369(9558):275–82.
6. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Von Kummer R, Davalos A, Meier D, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *Lancet*. 1998;352(9136):1245–51.
  7. Hanchaiphiboolkul S, Pongvarin N, Nidhinandana S, Suwanwela NC, Puthkhao P, Towanabut S, et al. Prevalence of stroke and stroke risk factors in thailand: Thai epidemiologic stroke (TES) study. *J Med Assoc Thai*. 2011;94(4):427–36.
  8. Bluhmki E, Chamorro Á, Dávalos A, Machnig T, Sauce C, Wahlgren N, et al. Stroke treatment with alteplase given 3-0-4-5 h after onset of acute ischaemic stroke (ECASS III): additional outcomes and subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* [Internet]. 2009;8(12):1095–102. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70264-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70264-9)
  9. 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*. 2014;384(9958):1929–35.
  10. Kamal N, Sheng S, Xian Y, Matsouaka R, Hill MD, Bhatt DL, et al. Delays in Door-to-Needle Times and Their Impact on Treatment Time and Outcomes in Get with the Guidelines-Stroke. *Stroke*. 2017;48(4):946–54.
  11. Whiteley WN, Emberson J, Lees KR, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, et al. Risk of intracerebral haemorrhage with alteplase after acute ischaemic stroke: a secondary analysis of an individual patient data meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2016;15(9):925–33.
  12. Lyden P. Using the National Institutes of Health Stroke Scale. *Stroke*. 2017;48(2):513–9.
  13. Sulter G, Steen C, Keyser J De. Acute Stroke Trials. *Stroke*. 1999;1538–41.
  14. 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 Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Vol. 49, *Stroke*. 2018. 46–110 p.
  15. Dhaliwal J, Ferrigno B, Abiola O, Moskalik A, Sposito J, Wolansky LJ, et al. Hospital-based intervention to reduce tPA administration time. *Interdiscip Neurosurg*

- 
- 
- Adv Tech Case Manag [Internet]. 2019;15(May 2017):15–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.inat.2018.09.005>
16. Tekle WG, Chaudhry SA, Fatima Z, Ahmed M, Khalil S, Hassan AE, et al. Intravenous Thrombolysis in Expanded Time Window (3-4.5 hours) in General Practice with Concurrent Availability of Endovascular Treatment. *J Vasc Interv Neurol*. 2012;5(1):22–226.
  17. Marler JR, Tilley BC, Lu M, Brott TG, Lyden PC, Grotta JC, et al. Early stroke treatment associated with better outcome: The NINDS rt-PA Stroke Study. *Neurology*. 2000;55(11):1649–55.
  18. 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.