ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อผลลัพธ์ของการได้รับยาละลายลิ่มเลือดในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดเฉียบพลันในโรงพยาบาลมหาสารคาม

Factors Associated with Outcome of Thrombolysis Treatment of Ischemic Stroke Patients at Mahasarakham Hospital

สุพิสชา ธีรศาศวัต*
Supischa Theerasasawat.*

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ : เพื่อศึกษาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อผลลัพธ์ของการได้รับยาละลายลิ่มเลือดในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดเฉียบพลัน

วิธีดำเนินการวิจัย : รูปแบบการศึกษาแบบ Retrospective cohort study โดยรวบรวมผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดเฉียบพลันที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดจากเวชระเบียนของผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลมหาสารคามทั้งหมดตั้งแต่วันที่ 1 ตุลาคม 2557 ถึงวันที่ 30 กันยายน 2560 สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ได้แก่ สถิติเชิงพรรณนา การวิเคราะห์ตัวแปรเชิงเดี่ยว และการวิเคราะห์ถดถอยพหุลอจิสติก โดยกำหนดระดับนัยสำคัญที่ $p < 0.05$

ผลการวิจัย : ผู้ป่วยทั้งหมด 144 คน ผลลัพธ์การรักษาที่ได้ผลดีร้อยละ 53.5 เสียชีวิตร้อยละ 20.1 มีภาวะเลือดออกในสมองที่ก่อให้เกิดอาการร้อยละ 8.3 ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อภาวะเลือดออกในสมองที่ก่อให้เกิดอาการได้แก่ อายุ > 80 ปี (OR_{adj} = 9.25; 95% CI = 2.04-41.97) โรคหลอดเลือดสมองอุดตันที่ไม่ใช่เส้นเล็ก (OR_{adj} = 4.36; 95%CI = 1.12-25.12) ระดับน้ำตาลในเลือดแรกรับ > 150 mg/dl (OR_{adj} = 4.36; 95%CI = 1.44-13.18) ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ในเชิงผกผัน (inverse) ต่อการเสียชีวิตภายใน 3 เดือน ได้แก่ ASPECT score > 8 (OR_{adj} = 0.302; 95%CI: 0.097-0.941) ระดับน้ำตาลในเลือดแรกรับ < 150 mg/dl (OR_{adj} = 0.11; 95%CI = 0.03-0.337) อายุ < 80 ปี (OR_{adj} = 0.058; 95%CI = 0.007-0.473) ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์การรักษาที่ได้ผลดีได้แก่ ASPECT score > 8 (OR_{adj} = 4.13; 95%CI = 1.45-11.78) การที่ภาพถ่ายทางรังสีไม่พบ proximal hyperdense MCA (OR_{adj} = 4.71; 95%CI = 1.37-16.23) ระดับน้ำตาลในเลือดแรกรับ < 150 mg/dl (OR_{adj} = 3.59; 95%CI = 1.53-8.46)

สรุป : การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 80 ปี โรคหลอดเลือดสมองอุดตันที่ไม่ใช่เส้นเล็ก ระดับน้ำตาลในเลือดแรกรับ > 150 mg/dl เป็นปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อภาวะเลือดออกในสมองที่ก่อให้เกิดอาการ ส่วน ASPECT score > 8 ระดับน้ำตาลในเลือดแรกรับ < 150 mg/dl อายุน้อยกว่า 80 ปี เป็นปัจจัยที่ลดการเสียชีวิตภายใน 3 เดือน ส่วน ASPECT score > 8 การที่ภาพถ่ายทางรังสีไม่พบ proximal hyperdense MCA และระดับน้ำตาลในเลือดแรกรับ < 150 mg/dl เป็นปัจจัยที่มีความสัมพันธ์การรักษาที่ได้ผลดี

คำสำคัญ : โรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดเฉียบพลัน ยาละลายลิ่มเลือด ผลลัพธ์การรักษา

*นายแพทย์ชำนาญการ โรงพยาบาลมหาสารคาม

ABSTRACT

Objective : To study factors associated with outcome of intravenous thrombolysis therapy in acute ischemic stroke patients.

Methods : This study was a retrospective cohort study. All data was collected from medical records of acute ischemic stroke patients who received thrombolysis and were admitted at Mahasarakham hospital during October 1st, 2014 to September 30th, 2017. The statistical analysis included descriptive statistics, bivariate analysis and multivariate analysis by multiple logistic regressions. The statistical significant was set at $p < 0.05$

Results : The study was conducted on a group of 144 patients with acute ischemic stroke who received thrombolysis. The favorable outcome was 53.5%, mortality rate was 20.1%, and symptomatic intracerebral hemorrhage (sICH) was 8.3%. Multiple logistic regression revealed independent risk factors for sICH patients were Age > 80 years (OR_{adj} = 9.25; 95% CI = 2.04-41.97), cardioembolism and large vessel stroke (OR_{adj} = 4.36; 95%CI = 1.12-25.12) blood sugar on admission > 150 mg/dl (OR_{adj} = 4.36; 95%CI = 1.44-13.18). The inverse factors affecting to death were ASPECT score > 8 (OR_{adj} = 0.302; 95% CI = 0.097-0.941), blood sugar on admission < 150 mg/dl (OR_{adj} = 0.113; 95 % CI= 0.038-0.337), and age < 80 years (OR_{adj} = 0.058; 95%CI = 0.017-0.473). The factors associating with favorable outcome were ASPECT score > 8 (OR_{adj} = 4.13; 95% CI = 1.45-11.78), absence of proximal hyperdense MCA (OR_{adj} = 4.71; 95% CI = 1.37-16.23), blood sugar on admission < 150 mg/dl (OR_{adj} = 3.59 ; 95%CI = 1.53-8.46).

Conclusions : This study revealed patients' age more than 80 years, cardioembolism and large vessel stroke and blood sugar on admission > 150 mg/dl with factors affected symptomatic intracranial hemorrhage after thrombolysis. Meanwhile, patients with ASPECT score > 8, blood sugar on admission < 150 mg/dl and age less than 80 years were inverse factors effected to death within 3 months. The ASPECT score > 8 absence of proximal hyperdense MCA and blood sugar on admission < 150 mg/dl were factors associated with favorable outcome.

Keyword : Acute ischemic stroke; thrombolysis; treatment outcome

บทนำ

โรคหลอดเลือดสมองเป็นโรคที่พบบ่อยและเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญของประเทศไทยจากสถิติสาธารณสุข พ.ศ. 2557 พบว่าโรคหลอดเลือดสมองเป็นโรคที่เป็นสาเหตุการเสียชีวิตอันดับที่1ในประชากรไทยทั้งเพศชายและหญิง คิดเป็นจำนวน 30 คนต่อประชากร 100,000 คนและ 31 ต่อประชากร 1000,000 คน ตามลำดับ นอกจากนี้โรคหลอดเลือดสมองเป็นสาเหตุของการสูญเสียปีสุขภาวะ (disability adjusted life year) ที่สำคัญอันดับที่ 2 ในเพศชาย (482 คนต่อประชากร 100,000 คน) และอันดับที่ 1 ในเพศหญิง (376 คนต่อประชากร 100,000 คน)[1]

ในปัจจุบันการรักษาที่มีประสิทธิภาพช่วยลดการเสียชีวิตและทุพพลภาพของผู้ป่วยได้แก่การรักษาด้วย Thrombolytic therapy โดยใช้ Recombinant Tissue Plasminogen Activator(rt-PA) จากการศึกษาผู้ป่วยที่ได้รับ rt-PA ภายใน 3 ชั่วโมงพบว่าผู้ป่วยไม่เกิดทุพพลภาพหรือลดการทุพพลภาพได้อย่างน้อยร้อยละ 30 เมื่อเทียบกับยาหลอกในระยะเวลา 12 เดือน[2] และในผู้ป่วยที่ได้รับ rt-PA

ในระยะเวลา 3 ถึง 4.5 ชั่วโมงเมื่อติดตามผู้ป่วยไป 90 วัน สามารถลดทุพพลภาพได้ร้อยละ 7.2[3,4] Thrombolytic therapy จึงเป็นการรักษาแบบมาตรฐานซึ่งแพร่หลายในปัจจุบัน

โรงพยาบาลมหาสารคามเป็นโรงพยาบาลทั่วไปที่มีผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดเฉียบพลันมารับการรักษาเพิ่มขึ้นทุกปี จากสถิติ 3 ปีย้อนหลัง (พ.ศ.2558-2560) พบว่าเป็น 1 ใน 5 อันดับโรคทางอายุรกรรมที่ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาแบบผู้ป่วยในสูงสุด โดยจำนวนผู้ป่วยรายใหม่เพิ่มอย่างต่อเนื่องจาก 891 ในพ.ศ. 2558 เป็น 1,057 ใน พ.ศ. 2560 ในแง่การรักษาโรงพยาบาลมหาสารคามเริ่มดำเนินการระบบ stroke fast track ตั้งแต่พ.ศ. 2552 เริ่มให้ยาละลายลิ่มเลือดในผู้ป่วยรายแรกพ.ศ. 2553 จากข้อมูลการให้ยาละลายลิ่มเลือดในช่วงแรก (พ.ศ.2554-2555) พบว่าอัตราเลือดออกในสมองสูงถึงร้อยละ 13.3 จึงเป็นที่มาของการศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อผลลัพธ์ของการรับยาละลายลิ่มเลือดในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดเฉียบพลันในโรงพยาบาลมหาสารคาม ซึ่งยังไม่เคยมีการศึกษาก่อนหน้านี้เพื่อนำผลการศึกษามาพัฒนาการให้การรักษาตลอดจนการให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วยและญาติต่อไป

วัตถุประสงค์การวิจัย

เพื่อศึกษาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อผลลัพธ์ของการได้รับยาละลายลิ่มเลือดในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดเฉียบพลันที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลมหาสารคาม

รูปแบบการวิจัย

รูปแบบการศึกษาครั้งนี้เป็นการศึกษาแบบ Retrospective cohort study โดยดำเนินการเก็บรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดเฉียบพลันที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดจากเวชระเบียนผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลมหาสารคาม

ประชากรศึกษาและกลุ่มตัวอย่าง

คือ ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดเฉียบพลันทุกรายที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือด (rt-PA) ในโรงพยาบาลมหาสารคามในช่วงตั้งแต่วันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2557 ถึงวันที่ 30 กันยายน 2560 โดยมีเกณฑ์คัดเข้าดังต่อไปนี้ ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดเฉียบพลัน และได้รับยาละลายลิ่มเลือด (rt-PA) นอนรักษาในหอผู้ป่วยโรงพยาบาลจังหวัดมหาสารคาม มีอายุตั้งแต่18 ปีขึ้นไป ส่วนเกณฑ์คัดออกเป็นไปตามเกณฑ์การคัดออกของการให้ยาละลายลิ่มเลือดตามแนวทางการรักษาโรคหลอดเลือดสมองสำหรับแพทย์ฉบับ พ.ศ. 2555 โดยเครื่องมือที่ใช้ในการศึกษาครั้งนี้คือ แบบคัดลอกข้อมูลการศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อผลลัพธ์ของการให้ยาละลายลิ่มเลือดในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดเฉียบพลัน

การวิเคราะห์ข้อมูล

สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูลประกอบด้วย สถิติเชิงพรรณนา ได้แก่ จำนวน ร้อยละ ค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน สถิติที่ใช้วิเคราะห์หาความสัมพันธ์ ได้แก่ การวิเคราะห์ตัวแปรเชิงเดี่ยว และการวิเคราะห์ตัวแปรเชิงพหุโดยวิเคราะห์การถดถอยพหุลอจิสติก (Multiple logistic regression analysis) ด้วยเทคนิคการวิเคราะห์แบบขจัดออกทีละตัวแปร (Backward elimination) นำเสนอระดับความสัมพันธ์ด้วย Adjusted odds ratio (OR_{adj}) และช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 (95% Confidence Interval; 95%CI) โดยกำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.05$ การวิเคราะห์ข้อมูลทั้งหมดโดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูป

ผลการศึกษาวิจัย

คุณลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่างที่ศึกษาในครั้งนี้คือ ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดเฉียบพลันที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือด (rt-PA) ทุกรายที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลมหาสารคาม จำนวน 144 คน ส่วนมากเป็นเพศชายร้อยละ 61.1 อายุเฉลี่ย 62 ปี (SD = 12ปี) อายุน้อยที่สุดในการศึกษา 30 ปี อายุมากที่สุด 89 ปี มีผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 45 ปี (stroke in the young) ร้อยละ 9.7

โรคไขมันในเลือดสูงร้อยละ 31.9 โรคความดันโลหิตสูงร้อยละ 27.8 โรคหัวใจสั่นพลิ้ว(atrial fibrillation) ร้อยละ 25.7 มีประวัติเคยเป็นโรคหลอดเลือดสมองร้อยละ 8.3 มีประวัติเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจร้อยละ 4.2 สูบบุหรี่ร้อยละ 34 ดื่มสุราร้อยละ 25.7 ความรุนแรงของอาการแรกรับ NIHSS (median) = 10 โดยมีค่าNIHSS แรกรับตั้งแต่ 4-26 ค่าเฉลี่ยของเวลานับตั้งแต่เกิดอาการจนถึงเข้ารับการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือด (rt-PA) 147.9 นาที เร็วที่สุด 10 นาทีและช้าที่สุด 265 นาที ค่าเฉลี่ยของความดันโลหิต systolicและdiastolic แรกรับ 153.3 mmHg และ 86.7 mmHg ตามลำดับ ค่าเฉลี่ยน้ำตาลในเลือดแรกรับ 133.2 mg/dL ในแง่ภาพถ่ายทางรังสีพบว่า ASPECT score 8-10 คิดเป็นร้อยละ 80.5 พบว่ามี hyperdense MCA sign ถึงร้อยละ 23.6 เป็น proximal hyperdense MCA ร้อยละ 13.9 ข้อมูลดังแสดงในตาราง 1

ตาราง 1 ข้อมูลส่วนบุคคลของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดเฉียบพลันที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือด

ข้อมูลผู้ป่วย	จำนวน (n=144)	ร้อยละ (%)
เพศ		
ชาย	88	61.1
หญิง	56	38.9
อายุ(ปี)		
30-44	14	9.7
45-59	46	31.9
60-74	61	42.4
75-90	23	15.9
โรคระจำตัว		
โรคเบาหวาน	47	32.6
โรคไขมันในเลือดสูง	46	31.9
โรคความดันโลหิตสูง	40	27.8
โรคหัวใจสั่นพลิ้ว (atrial fibrillation)	37	25.7
โรคหลอดเลือดสมอง	12	8.3
โรคหลอดเลือดหัวใจ	6	4.2
สูบบุหรี่	49	34
ดื่มสุรา	37	25.7
NIHSSแรกรับ		
4-10	77	53.4
11-20	62	40.1
>20	5	3.5
Blood pressure(mmHg)- Mean(min-max)		
Systolic	153.3(102-242)	
Diastolic	86.7(48-162)	

ตาราง 1 ข้อมูลส่วนบุคคลของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดเฉียบพลันที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือด (ต่อ)

ข้อมูลผู้ป่วย	จำนวน (n=144)	ร้อยละ (%)
ระยะเวลาที่เป็นจนถึงเข้ารับการรักษา(นาที)		
0-90	21	14.6
91-180	85	59
181-270	38	26.4
ภาพถ่ายทางรังสี		
Hyperdense MCA	34	23.6
Proximal hyperdense MCA	20	13.9
Distal hyperdense MCA	14	9.7
ASPECT		
2 score	1	0.7
3 score	5	3.5
4 score	1	0.7
5 score	5	3.5
6 score	5	3.5
7 score	11	7.6
8 score	18	12.5
9 score	32	22.2
10 score	66	45.8

ผลลัพธ์ของการรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดเฉียบพลันที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือด

ผลลัพธ์การรักษาที่ได้ผลดี (favorable outcome mRS = 0-1) ที่ 3 เดือน ร้อยละ 53.5 เสียชีวิต (all causes mortality) ร้อยละ 20.1 มีผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกในสมองที่ก่อให้เกิดอาการร้อยละ 8.3 ข้อมูลดังแสดงในตาราง 2

ตาราง 2 ผลลัพธ์การรักษาหลังได้รับยาละลายลิ่มเลือด (rt-PA) 3 เดือน

ผลลัพธ์การรักษา	จำนวน(n=144)	ร้อยละ(%)
Modified Ranking scale		
0	37	25.7
1	40	27.8
2	17	11.8
3	10	6.9
4	10	6.9
5	1	0.7
6	29	20.1
ภาวะเลือดออกในสมองที่ก่อให้เกิดอาการ	12	8.3

ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อภาวะเลือดออกในสมองที่ก่อให้เกิดอาการหลังได้รับยาละลายลิ่มเลือดในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดเฉียบพลันด้วยการวิเคราะห์ถดถอยพหุลอจิสติก

ผลการวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อภาวะเลือดออกในสมองที่ก่อให้เกิดอาการหลังได้รับยาละลายลิ่มเลือดได้แก่ ผู้ป่วยที่มีอายุ > 80 ปี (OR_{adj} = 9.25; 95%CI = 2.04-41.97) โรคหลอดเลือดสมองอุดตันที่ไม่ใช่เส้นเล็ก (OR_{adj} = 4.36 95;%CI = 1.12-25.12) ระดับน้ำตาลในเลือดแรกรับ > 150mg/dl (OR_{adj} = 4.36; 95%CI = 1.44-13.18) ข้อมูลดังแสดงในตาราง 3

ตาราง 3 ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อภาวะเลือดออกในสมองที่ก่อให้เกิดอาการหลังได้รับยาละลายลิ่มเลือดในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดเฉียบพลันด้วยการวิเคราะห์ถดถอยพหุลอจิสติก

ปัจจัยที่สัมพันธ์ต่อภาวะเลือดออกในสมอง	OR_{adj}	95% CI	P-value
อายุมากกว่า 80 ปี	9.25	2.04-41.97	0.004
โรคหลอดเลือดสมองอุดตันที่ไม่ใช่เส้นเล็ก (nonsmall type)	5.31	1.12-25.12	0.035
ระดับน้ำตาลแรกรับมากกว่า 150mg/dL	4.36	1.44-13.18	0.009

ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ในเชิงผกผัน (inverse) ต่อการเสียชีวิตภายใน 3 เดือนด้วยการวิเคราะห์ถดถอยพหุลอจิสติก ได้แก่ ASPECT score > 8 (OR_{adj} = 0.302; 95%CI = 0.097-0.941) ระดับน้ำตาลในเลือดแรกรับ < 150 mg/dl (OR_{adj} = 0.113; 95%CI = 0.038-0.337) อายุ < 80 ปี (OR_{adj} = 0.058; 95%CI = 0.007-0.473) ข้อมูลดังแสดงในตาราง 4

ตาราง 4 ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการเสียชีวิตภายใน 3 เดือนหลังได้รับยาละลายลิ่มเลือดในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดเฉียบพลันด้วยการวิเคราะห์ถดถอยพหุลอจิสติก

ข้อมูลทั่วไป	OR_{adj}	95% CI	P-value
ASPECT score > 8	0.302	0.097-0.941	0.039
ระดับน้ำตาลแรกรับน้อยกว่า150mg/dL	0.113	0.038-0.337	0.001
อายุน้อยกว่า 80 ปี	0.058	0.007-0.473	0.008

ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการรักษาที่ได้ผลดีหลังได้รับยาละลายลิ่มเลือดภายใน 3 เดือนด้วยการวิเคราะห์ถดถอยพหุลอจิสติก ได้แก่ ASPECT score > 8 (OR_{adj} = 4.13; 95%CI = 1.45-11.78) การที่ภาพถ่ายทางรังสีไม่พบ proximal hyperdense MCA (OR_{adj} = 4.71; 95%CI = 1.37-16.23) ระดับน้ำตาลในเลือดแรกรับ < 150mg/dl (OR_{adj} = 3.59; 95%CI = 1.53-8.46) ข้อมูลดังแสดงในตาราง 5

ตาราง 5 ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการรักษาที่ได้ผลดีภายหลัง 3 เดือนหลังได้รับยาละลายลิ่มเลือดในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดเฉียบพลัน

ปัจจัยที่สัมพันธ์กับ favorable outcome	OR_{adj}	95% CI	P-value
ASPECT score > 8	4.13	1.45-11.78	0.008
การที่ภาพถ่ายทางรังสีไม่พบ proximal hyperdense MCA	4.71	1.37-16.23	0.014
ระดับน้ำตาลแรกรับน้อยกว่า 150mg/dL	3.599	1.53-8.46	0.003

อภิปรายผล

ในการศึกษาครั้งนี้พบว่าอัตราการเกิดภาวะเลือดออกในสมองที่ก่อให้เกิดอาการสูงถึงร้อยละ 8.3 เมื่อเทียบกับการศึกษาหลักอย่างThe NINDS Stroke Study group ที่ร้อยละ 6[5] แต่เมื่อเทียบกับการศึกษาในประเทศไทยของ ธานินทร์ โลเกศกระวี และคณะซึ่งเก็บรวบรวมผู้ป่วย 1,172 คน ในช่วง ค.ศ. 2008-2016 ใน 1 โรงพยาบาลจังหวัดและ 4 โรงพยาบาลศูนย์ในเขตภาคเหนือพบว่าอัตราการเกิดภาวะเลือดออกในสมองที่ก่อให้เกิดอาการร้อยละ 8.1[6] ซึ่งอยู่ในระดับใกล้เคียงกัน เมื่อพิจารณาแยกตามปัจจัยที่ส่งผลต่อผลลัพธ์ของการได้รับยาละลายลิ่มเลือดเป็น 3 ประเด็น คือ 1. ภาวะเลือดออกในสมองที่ก่อให้เกิดอาการ 2. ตาย 3. การรักษาที่ได้ผลดี พบว่าปัจจัยที่สัมพันธ์กับภาวะเลือดออกในสมองที่ก่อให้เกิดอาการ3ปัจจัยได้แก่ 1) อายุ>80ปี 2) โรคหลอดเลือดสมองอุดตันที่ไม่ใช่เส้นเล็ก (nonsmall type) 3) ระดับน้ำตาลแรกรับในเลือด > 150 mg/dL สอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้ ดังเช่นปัจจัยเรื่องอายุ จากการศึกษาของ Al-Khaled M และคณะรวบรวมผู้ป่วยจำนวน1007คนพบว่าอายุที่มากขึ้นสัมพันธ์กับภาวะเลือดออกในสมองที่ก่อให้เกิดอาการ p = 0.008 ในขณะที่การศึกษาของ Liu M และคณะ ได้รวบรวมผู้ป่วย 1,128 คนพบว่ามีภาวะเลือดออกในสมองที่ก่อให้เกิดอาการร้อยละ 5.4 โดยพบว่าสัมพันธ์กับอายุที่มากกว่า 70 ปี OR = 1.73 ; 95% CI = 1.02-2.95[8] ซึ่งสอดคล้องกับข้อมูลของสมบัติ มุ่งทวีพงษา และคณะ ที่พบว่าอายุที่มากกว่า 75 ปี มีความเสี่ยงในการเลือดออกในสมองที่ก่อให้เกิดอาการเพิ่มขึ้น 1.532 เท่าในผู้ป่วยที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือด[9]

ปัจจัยเรื่องชนิดของโรคหลอดเลือดสมองเป็นอีกปัจจัยที่สัมพันธ์กับภาวะเลือดออกในสมองที่ก่อให้เกิดอาการทั้งการศึกษาของ Al-Khaled M และคณะ กับการศึกษาของ Liu M และคณะ ที่อ้างอิงข้างต้นพบตรงกันว่าการมีหัวใจสั่นพลิ้ว (atrial fibrillation) หรือ cardioembolism สัมพันธ์กับภาวะเลือดออกในสมองที่ก่อให้เกิดอาการโดยการศึกษาของ Al-Khaled M และคณะ พบว่าภาวะหัวใจสั่นพลิ้ว(atrial fibrillation)สัมพันธ์กับภาวะเลือดออกในสมองที่ก่อให้เกิดอาการ P=0.025[7] ส่วนของ Liu M และคณะ พบว่า cardioembolism สัมพันธ์กับภาวะเลือดออกในสมองที่ก่อให้เกิดอาการ (OR = 7.09; 95% CI : 2.41-20.87) P<0.001 ในขณะที่การศึกษาครั้งนี้พบว่าภาวะเลือดออกในสมองที่ก่อให้เกิดอาการ สัมพันธ์กับชนิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันที่ไม่ใช่เส้นเล็ก (หมายรวม embolic และ large vessel) ในส่วนปัจจัยเรื่องระดับน้ำตาลแรกรับในเลือด > 150 mg/dL สัมพันธ์กับภาวะเลือดออกในสมองที่ก่อให้เกิดอาการสอดคล้องไปกับการศึกษาของ Menon BK และคณะที่พบว่าน้ำตาลแรกรับในเลือด > 8.3 mmol/L (149.4 mg/dL) เพิ่มความเสี่ยงที่จะมีภาวะเลือดออกในสมองที่ก่อให้เกิดอาการ[10] เช่นเดียวกับ Liu M และคณะ พบว่าน้ำตาลแรกรับในเลือด > 9 mmol/L (162 mg/dL) เพิ่มความเสี่ยงที่จะมีภาวะเลือดออกในสมองที่ก่อให้เกิดอาการ (OR = 2.84; 95% CI = 1.48-5.46) p = 0.002[8]

ปัจจัยที่ในการศึกษานี้ไม่พบความสัมพันธ์กับภาวะเลือดออกในสมองที่ก่อให้เกิดอาการแต่พบในหลายการศึกษาก่อนหน้านี้[6,7,8] คือ NIHSS ที่มากกว่า 20 ซึ่งในการศึกษาก่อนหน้านี้จำนวนผู้ป่วยอยู่ที่ 1,007-1,128 คน ในขณะที่การศึกษานี้มีข้อจำกัดที่จำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 144 คน ผู้ป่วยที่มี NIHSS มากกว่า 20 มีเพียง 5 คน จึงอาจเป็น

สาเหตุที่ทำให้ไม่พบความสัมพันธ์ในการศึกษานี้ ในแง่ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการเสียชีวิตหลังได้รับยาละลายลิ่มเลือดภายใน 3 เดือน พบ 3 ปัจจัย ที่มีความสัมพันธ์ในเชิงผกผัน (inverse) ได้แก่ 1) อายุ < 80 ปี 2) ระดับน้ำตาลในเลือดแรกรับ <150 mg/dL 3) ASPECT score>8

ในการศึกษาก่อนหน้านี้เป็นไปในทิศทางเดียวกันว่าอายุที่เพิ่มขึ้นพบอัตราการเสียชีวิตหลังได้รับยาละลายลิ่มเลือดเพิ่มขึ้นเช่น การศึกษาของ Heuschmann PU และคณะพบว่าทุกๆ อายุที่เพิ่มขึ้น 10 ปี อัตราการเสียชีวิตเพิ่มขึ้น OR 1.6 95%CI = 1.3-1.9[11] หรือในการศึกษาของ Al-Khaled M และคณะ พบว่าผู้ป่วยอายุ > 80 ปี เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเสียชีวิต OR 1.8 95% CI 1.3-3.0[12] ในขณะที่ภาวะน้ำตาลสูงสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตที่สูงขึ้น ดังเช่น การศึกษาของ Capes SE และคณะ พบว่าในผู้ป่วยโรคเบาหวานที่เกิดโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดเฉียบพลันอัตราเสียชีวิตภายใน 30 วันสูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นเบาหวาน 2 เท่า[13] ในส่วน ECASS trial พบว่าภาวะน้ำตาลสูงสัมพันธ์กับความเสี่ยงในการเสียชีวิตภายใน 90 วัน OR 7.61 95%CI = 3.23-17.9[14] ในด้านภาพถ่ายทางรังสี ASPECT score มีทั้งการศึกษาที่พบว่ามี ASPECT score > 7 มี prognostic value ในการทำนายผลลัพธ์ของการได้รับยาละลายลิ่มเลือดสัมพันธ์กับการลดอัตราการเสียชีวิตและเพิ่มประโยชน์แก่ผู้รับยาละลายลิ่มเลือด[15] ในขณะที่พบว่า NINDS rt-PA Stroke Study ยังไม่มีหลักฐานของการเปลี่ยนแปลงการรักษาจาก baseline ASPECTS value[16]

ในการศึกษานี้ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการรักษาที่ได้ผลดีหลังได้รับยาละลายลิ่มเลือดภายใน 3 เดือนพบ 3 ปัจจัย ได้แก่ 1) ระดับน้ำตาลในเลือดแรกรับ < 150 mg/dL 2) ASPECT score > 8 3) การที่ภาพถ่ายทางรังสีไม่พบproximal hyperdense MCA ในแง่ของระดับน้ำตาลในการศึกษาก่อนหน้านี้จะกล่าวถึงภาวะน้ำตาลในเลือดสูงสัมพันธ์กับผลลัพธ์การรักษาที่ไม่ดี การเสียชีวิตหรือสัมพันธ์กับภาวะเลือดออกในสมองที่ก่อให้เกิดอาการในขณะที่ ASPECT score ถูกพัฒนาเพื่อช่วยในการทำนายผลลัพธ์ของการได้รับยาละลายลิ่มเลือดดังที่กล่าวข้างต้น ส่วน proximal hyperdense MCA จากการศึกษาของ Li Q และคณะพบว่าการที่ผู้ป่วยไม่มีลักษณะของ hyperdense MCA หรือมีเฉพาะ distal hyperdense MCA มีอาการทางคลินิกที่ดีขึ้นอย่างรวดเร็ว (NIHSS ดีขึ้นมากกว่าร้อยละ 50 ภายใน 24 ชั่วโมงหลังจากได้รับยาละลายลิ่มเลือด) มากกว่าผู้ป่วยที่มี proximal hyperdense MCA[17]

ในการศึกษาครั้งนี้จะเห็นได้ว่าระดับน้ำตาลในเลือดสูงมีความสำคัญต่อผลลัพธ์ของการรักษาในผู้ป่วยที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดไม่ว่าจะจะเป็นภาวะเลือดออกในสมองที่ก่อให้เกิดอาการหรือ การเสียชีวิต ถึงแม้ว่ายังไม่ทราบกลไกที่แน่ชัดที่ภาวะน้ำตาลในเลือดสูงส่งผลต่อผลลัพธ์การรักษาที่ให้ผลไม่ดี (poor outcome) แต่ก็มีหลักฐานอยู่บ้างที่ช่วยในการทำความเข้าใจว่าเหตุใดภาวะน้ำตาลในเลือดสูงจึงส่งผลดังกล่าวเช่น พบว่าภาวะน้ำตาลในเลือดสูงกระตุ้นทำให้เกิดการเพิ่ม pathologic process ที่สัมพันธ์ ischemic brain injury[18] นอกจากนี้ภาวะน้ำตาลในเลือดสูงยังมีผลลดthrombolysisและreperfusion[19,20] โดยการไปลด thrombolysis นั้นเกิดจากภาวะน้ำตาลในเลือดสูงไปเพิ่ม coagulation จากการไปเพิ่ม thrombin production และไปกระตุ้น tissue factor pathway[21] นอกจากนี้ภาวะน้ำตาลในเลือดสูงยังไปลด fibrinolytic activity ของ rt-PA โดยการไปเพิ่ม plasminogen activator inhibitor -1 ด้วย[22]

การศึกษาครั้งนี้มีข้อจำกัดในด้านจำนวนของผู้ป่วยที่มีจำกัดจึงต้องแปลผลอย่างระมัดระวัง อย่างไรก็ตามการศึกษาครั้งนี้สะท้อนให้เห็นผลลัพธ์ของการรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดชนิดเฉียบพลันด้วยยาละลายลิ่มเลือดในผู้ป่วยของโรงพยาบาลมหาสารคามในช่วงวันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2557 ถึงวันที่ 30 กันยายน พ.ศ. 2560 และปัจจัยที่อาจส่งผลต่อผลลัพธ์ ของการรักษาซึ่งใช้เป็นแนวทางเบื้องต้นประกอบการตัดสินใจรักษาและให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วยและญาติ

สรุปผลการวิจัย

การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 80 ปี โรคหลอดเลือดสมองอุดตันที่ไม่ใช่เส้นเล็ก ระดับน้ำตาลในเลือดแรกรับ > 150 mg/dl เป็นปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อ

ภาวะเลือดออกในสมองที่ก่อให้เกิดอาการ ส่วน ASPECT score > 8 ระดับน้ำตาลในเลือดแ รกรับ < 150mg/dl อายุน้อยกว่า 80 ปี เป็นปัจจัยเชิงผกผันต่อการเสียชีวิตภายใน 3 เดือน ส่วน ASPECT score > 8 การที่ภาพถ่ายทางรังสีไม่พบ proximal hyperdense MCA และ ระดับน้ำตาลในเ ลือดแรกรับ < 150mg/dl เป็นปัจจัยที่มีความสัมพันธ์การรักษาที่ได้ผลดี

เอกสารอ้างอิง

1. มูลนิธิเพื่อการพัฒนานโยบายสุขภาพระหว่างประเทศ. รายงานภาระโรคและการบาดเจ็บของประชากรไทย พ.ศ.2557. นนทบุรี: บริษัท เดอะ กราฟิโก ซิสเต็มส์ จำกัด ; 2560
2. Klungman P, Saengsuwan J. Selected factors associated with seeking treatment after the onset acute stroke elderly patients. J Nurs Assos Thai, North-Eastern Division. 2012; 30 (4): 141-6.
3. Eissa A, Krass I, Bajorek BV, Optimizing the management of acute ischemic stroke:a review of utilization of intravenous recombinant tissue plasminogen activatior(tPA). J Clin Pharm Ther. 2012; 37(6): 620-9.
4. Ringleb PA, Schellinger PU, Schranz C, Hacke W. Thrombolytic therapy within 3to6 hours after onset of ischemic stroke: useful or harmful? Stroke. 2002; 33(5): 1437-41.
5. The NINDS t-PA Stroke Study. Intracrebral hemorrhage after intravenous t-PA therapy for ischemic stroke. Stroke; 1997;28(11):2109-18.
6. Lakeskrewee T, Meungtaweepongsa S, Patumanond J, Tiamkao S, Thamnangraksat T, Phankhian P, et-al. Prognostic parameter for symptomatic intracranial hemorrhage after intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke in an Asian population. Curr Neurovsc Res. 2017;14(2):169-176.
7. Al-Khaled M, Matthis C, Eggers J. Predictors of in-hospital mortality and the risk of symptomatic intracerebral hemorrhage after thrombolytic therapy with recombinant tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke. J Stroke Cerebrovasc Disc. 2014; 23 (11):7-11.
8. Liu M, Pan Y, Zhou L, Wang Y. Predictors of post-thrombolysis symptomatic intracranial hemorrhage in Chinese patients with patients with acute ischemic stroke. PLoS One. 2017;12(9):152-6
9. Meungtaweepongsa S, Prapa-Annantachai P, Dharmasaroja pA, Rukkul P, Yodsitsak P. External validatin of the SEDAN score: the real world practice of a single center. Ann Indian Acad Neurol. 2015; 18(2):181-6
10. Menon BK, Sava JL, Prabhakaran S, Reeeves M, Liang L, Olsan DM, et-al. Risk score for intracranial hemorrhage in patients with acute ischemic stroke treated with intravenous tissue-type plasminogen activator. Stroke. 2012; 43: 2293-9.
11. Heuschmann PU, Kalominsky-Rabas PL, Roether J, Misselwitz B, Lowitsch K, Heidrich J, et-al. Predictors of in-hospital mortality in patients with acute ischemic stroke treated with thrombolytic therapy. JAMA. 2004; 292 (150: 1831-8.

12. Ahmed N, Lees KR, Ringleb PA, Bladin C, Collas D,Toni D, et al. Outcome after stroke thrombolysis in patients>80 years treated within 3 hours vs >3-4.5hours. Neurology. 2017; 89(15): 1561-8.
13. Capse SE, Hunt D, Malamberg K, Pathak P, Gastein HC. Stress hyperglycemia and progno sis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systemic overview. Stroke. 2001; 32(10); 2426-32.
14. Yong M, Kaste M. Dynamic of hyperglycemia as a predictor of stroke outcome in the ECASS-II trial. Stroke. 2008; 39(10): 2749-55.
15. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome in hyperacute stroke before thrombolytic therapy. Lancet. 2000; 355: 1670-4
16. Demchuk AM, Hill MD, Barber PA, Silver B, Patel SC, Levine SR. Importance of early ischemic computed tomography changes using APECTS in NINDs rt-PA Stroke study. Stroke. 2005; 36: 2110-5.
17. Li Q, Davis S, Mitchell P, Dowling R, Yan B. Proximal hyperdense middle cerebral artery sign predicts poor response to thrombolysis. PLoS One. 2014;1:121-8
18. Bruno A, Liebeskind D, Hau Q, Raycher R. Investigators US diabetes mellitus, acute hyperglycemia and ischemic stroke. Curr Treat Options Neuol. 2010; 12(6): 492-503.
19. Calleja AI, Gurcia-Bermaja P, Cortijo E, Bustamante R, Raja Martinez E, Gazalez Sarmuento E, et-al. Insulin resistance is associated with a poor response to intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke. Diabetes Care. 2011; 34(11): 2413-7.
20. Cosentino F, Battista R, Scuteri A, De Sensi F, De Siati R, Di Russo A, et-al. Impact of fasting glycemia and regional cerebral perfusion in diabetic subjects: a study with technetium -99m-ethyl cysteinte dimer single photon emission computed tomography. Stroke. 2009; 40 (1): 306-8.
21. Rao AK, Chouhan V, Chen X, Sun L, Boden G. Activation of the tissue factor pathway of blood coagulation during prolonged hyperglycemia in young healthy men. Diabetes. 1999; 48(50: 1156-61.
22. Pandolfi A, Giaccari A, Cilli C, Alberta MM, Marviducci L, De Filippis EA, et-al. Acute hyperglycemia and acute hyperinsulinemia decrease plasma fibrinolytic activity and increase plasminogen activator type 1 in the rat. Acta Diabetol. 2001; 38(2): 71-6.