

นิพนธ์ต้นฉบับ

ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันด้วย

Recombinant Tissue-type Plasminogen Activator

ทัศนีย์ จินตกานนท์, พ.บ.*

*กลุ่มงานเวชกรรมฟื้นฟู โรงพยาบาลตราราด

Received: May 14, 2019 Revised: June 19, 2019 Accepted: August 16, 2019

บทคัดย่อ

ที่มาของปัญหา : การรักษาโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลัน (acute ischemic stroke: AIS) ด้วยการฉีดยาละลายลิ่มเลือด Recombinant Tissue-type Plasminogen Activator (rtPA) ในหลอดเลือดดำภายในเวลา 4.5 ชั่วโมงหลังเกิดอาการ เป็นวิธีการรักษามาตรฐานที่ได้รับการยอมรับทั่วโลก โรงพยาบาลตราราดได้เริ่มให้การรักษารโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันด้วย rtPA เป็นครั้งแรกในปี พ.ศ. 2559

วัตถุประสงค์: เพื่อประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการใช้ยา rtPA รักษาผู้ป่วย AIS ในสถานการณ์ของโรงพยาบาลตราราด โดยวิเคราะห์ด้วยคะแนน Propensity (Propensity score: PS)

วิธีการศึกษา: เป็นการศึกษา Retrospective cohort study ที่โรงพยาบาลตราราด ตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2559 ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2561 ผู้วิจัยทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วยในโรค AIS ที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไปและมีคะแนน The National Institute of Health Stroke Scale –Thai ก่อนการรักษา (index NIHSS-T) ตั้งแต่ 4 ขึ้นไป นำมาเปรียบเทียบความสามารถในการดำรงชีพอิสระภายใน 3 เดือน (functional independence: modified rankin scale 0-2) จำนวนผู้ป่วยเสียชีวิตภายใน 3 เดือน และผู้ป่วยที่มีเลือดออกในสมองภายใน 24 ชั่วโมงแรกที่เป็นสาเหตุให้อาการเลวลง (sICH) ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ rtPA และไม่ได้รับ วิเคราะห์ผลการศึกษด้วย Multivariable risk regression model ที่ปรับด้วยตัวแปรอายุ เพศ ความรุนแรงของ AIS ปัจจัยเสี่ยงต่อโรค และ PS

ผลการศึกษา: ผู้ป่วย AIS ทั้งหมด 217 ราย กลุ่มที่ได้รับ rtPA 59 ราย (ร้อยละ 27.2) เป็นเพศชาย 36 คน (ร้อยละ 61) อายุเฉลี่ย 58.1 ปี ค่ามัธยฐาน Index NIHSS-T 11 ภายใน 3 เดือนสามารถดำรงชีพอิสระ 29 ราย (ร้อยละ 49) เสียชีวิต 10 ราย (ร้อยละ 17) กลุ่มที่ไม่ได้รับ rtPA เป็นเพศชาย 91 ราย (ร้อยละ 58) อายุเฉลี่ย 68.5 ปี ค่ามัธยฐาน Index NIHSS-T 7 ภายในเวลา 3 เดือน สามารถดำรงชีพอิสระ 55 ราย (ร้อยละ 35) เสียชีวิต 31 ราย (ร้อยละ 20) การวิเคราะห์ผลลัพธ์ด้านประสิทธิภาพทางสถิติ พบว่าภายในเวลา 3 เดือนหลังเกิดโรค ผู้ป่วย AIS ที่ได้รับ rtPA มีโอกาสฟื้นตัวจนสามารถดำรงชีพอิสระมากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับร้อยละ 23 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [adjusted risk difference (aRD) 0.23; 95% confidence interval (95%CI) 0.05 to 0.41; $p = 0.013$] ผลลัพธ์ด้านความปลอดภัยมีผู้ป่วยเสียชีวิตภายใน 3 เดือนไม่แตกต่างกัน (aRD -0.02; 95%CI -0.17 to 0.14 ; $p = 0.840$) rtPA เพิ่มโอกาสการเกิด sICH มากกว่ากลุ่มเปรียบเทียบ (RD 0.03 ; 95%CI -0.01 to 0.08 ; $p = 0.073$) แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

สรุป: การรักษาโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันด้วยการฉีดยาละลายลิ่มเลือด rtPA ในหลอดเลือดดำภายในเวลา 4.5 ชั่วโมงหลังเกิดอาการ เป็นวิธีการรักษาที่มีประสิทธิภาพและปลอดภัยในประสบการณ์ของโรงพยาบาลตราราด

คำสำคัญ: โรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลัน; การละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ; ความสามารถในการดำรงชีพอิสระ; คะแนนความโน้มเอียง

Original article

The Effectiveness and Safety of Thrombolysis with Recombinant Tissue-type Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke

Tassanee Jintaganon, M.D.*

*Department of Rehabilitation Medicine, Trat Hospital

Abstract

Background : Intravenous thrombolysis with recombinant tissue-type plasminogen activator (rtPA) is widely accepted as an effective treatment for patients with acute ischemic stroke (AIS) if the treatment can be started within 4.5 hours after stroke onset. The rtPA was first used at Trat Hospital in 2016. At present, there has been no evaluation of the patients' clinical outcomes in our setting.

Objectives: To assess the effectiveness and safety of thrombolysis in the treatment of AIS using the propensity score (PS) as covariate adjusted analysis.

Materials and Methods: This is retrospective cohort study conducted at Trat Hospital between January 2016 and December 2018 with patients over 18 years of age diagnosed with AIS whose scores on the National Institute of Health Stroke Scale–Thai (NIHSS-T) were 4 or higher. These cases were retrospectively reviewed to compare clinical outcomes among patients who were treated with rtPA and those in the non-treated group. The primary outcome was functional independence at 3 months, measured with the modified Rankin Scale (mRS) 0-2 (i.e. favorable outcome). The safety endpoints included death within 3 months and symptomatic intracranial hemorrhage (sICH) within the first 24 hours. PS (the chance of the patients being treated with rtPA) was determined. Multivariate linear regression adjusted for baseline prognostic variables and PS was performed.

Results: Out of 217 patients, 59 (27.2%) were treated with rtPA. Of these, 36 were men (61%); the mean age was 58.1 years, and the median of the index NIHSS-T was 11. It was found that 29 patients (49%) were able to live independently, while 10 patients (17%) died within 3 months. The non-treated group had 91 men (58%) with a mean age of 68.5 years. The median of the index NIHSS-T was 7, while 55 patients (35%) were able to live independently, and 31 patients (20%) died within 3 months. The treated group had a significantly (23%) greater probability of independent living (efficacy outcome) than the non-treated patients [adjusted risk difference (aRD) 0.23; 95% confidence interval (95% CI) 0.05 to 0.41; $p = 0.013$]. Mortality within 3 months (safety outcome) was not significantly different between the two groups after adjusting for stroke severity and other confounders [aRD -0.02; 95% CI -0.17 to 0.14; $p = 0.840$]. The risk of sICH in the treated group was insignificantly greater than in the non-treated group [RD 0.03; 95%CI -0.01 to 0.08; $p = 0.073$].

Conclusion: Thrombolysis for acute ischemic stroke with intravenous rtPA within 4.5 hours after onset is an effective and safe treatment in the Trat Hospital setting.

Keywords: acute ischemic stroke; intravenous thrombolysis; functional independence; propensity score

บทนำ

การรักษาโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลัน (acute ischemic stroke: AIS) ด้วยยาละลายลิ่มเลือด Recombinant Tissue-type Plasminogen Activator (rtPA) ในหลอดเลือดดำภายในเวลา 3 ชั่วโมง หลังเกิดอาการ เป็นวิธีการรักษามาตรฐานที่ได้รับการยอมรับในประเทศสหรัฐอเมริกาเป็นครั้งแรกตั้งแต่ปี พ.ศ. 2539¹ วิธีนี้สามารถเพิ่มโอกาสการฟื้นตัวของผู้ป่วย สามารถกลับไปดำรงชีวิตรูปแบบอิสระภายในเวลา 3 เดือน หลังเกิดโรคได้ถึงร้อยละ 30² โดยไม่มีผลต่ออัตราการเสียชีวิตแม้ว่าจะขยายระยะเวลาที่ต้องได้รับยา (onset to treat : OTT) เป็น 4.5 ชั่วโมง¹⁻⁵ แต่มีข้อจำกัดการใช้ยาเนื่องจากมี OTT สั้น ราคาสูง และผลข้างเคียงที่อันตรายคือการเกิดเลือดออกในสมอง (intracerebral hemorrhage: ICH) จึงจำเป็นต้องมีเครือข่ายระบบบริการที่รวดเร็ว แนวทางการคัดเลือผู้ป่วย (thrombolysis check list) และมาตรฐานรักษา (treatment guideline) ตามที่สถาบันประสาทวิทยากำหนด ในประเทศไทย พ.ศ. 2551 สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติเริ่มเข้ามาสนับสนุนระบบบริการ Stroke fast track (SFT) พ.ศ. 2558 โรงพยาบาลตรดได้จัดตั้งหอผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง (stroke unit) พัฒนาระบบบริการ SFT และสามารถให้การรักษ AIS ด้วย rtPA ได้ครั้งแรกใน พ.ศ. 2559 ผู้วิจัยต้องการรายงานประสิทธิภาพและความปลอดภัยจากการใช้ยา rtPA รักษา AIS เปรียบเทียบกับผู้ป่วย AIS ที่ไม่ได้ rtPA ในประสบการณ์ของ โรงพยาบาลตรด

วัตถุประสงค์ของการศึกษา

เพื่อประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยจากการใช้ยา rtPA รักษาผู้ป่วย AIS โดยวิเคราะห์ด้วยคะแนน Propensity score (PS)

วัสดุและวิธีการ

เป็นการศึกษา Retrospective cohort study ในผู้ป่วยที่มารักษาที่หอผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง โรงพยาบาลตรด ตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2559 ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2561 ที่ได้รับการวินิจฉัย AIS ตามนิยามขององค์การอนามัยโลก โรคหลอดเลือดสมองหมายถึง

ถึงภาวะที่สมองหยุดทำงานเฉพาะส่วนนานกว่า 24 ชั่วโมง จากการขาดเลือดอย่างปัจจุบันทันด่วนเนื่องจากหลอดเลือดสมองตีบ โดยวินิจฉัยจากอาการและอาการแสดง ร่วมกับผลการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง (non contrast computerized tomography scan : CT scan) ไม่พบภาวะเลือดออกในกะโหลกศีรษะและไม่รวมถึงกรณีที่มีเฉพาะความผิดปกติของความคิด ความจำ การใช้เหตุผล (conscious mental activity)⁶ การวิจัยนี้ได้รับใบอนุญาตจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมวิจัย ในมนุษย์จังหวัดตรดเลขที่ 01/2562

เกณฑ์การคัดออก (exclusion criteria)

1. ผู้ป่วย AIS ที่มีอายุน้อยกว่า 18 ปี
2. ผู้ป่วย AIS ที่มาโรงพยาบาลภายหลังเกิดอาการมากกว่า 24 ชั่วโมง
3. ผู้ป่วย AIS ที่มีความรุนแรงเล็กน้อยโดยมีคะแนน The National Institute of Health Stroke Scale –Thai ก่อนการรักษา (index NIHSS-T) ตั้งแต่ 0-3 ยกเว้นผู้ป่วยที่มีอาการพูดไม่ได้ (aphasia) หรือลานสายตาผิดปกติแบบครึ่งซีก (hemianopia)
4. ผู้ป่วยที่มีอาการดีขึ้นอย่างรวดเร็วหรือ Transient ischemic attack
5. ผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะพึงพิงไม่สามารถประกอบกิจวัตรประจำวันได้ด้วยตนเองมาแต่เดิม
6. ผู้ป่วยที่ไม่มีบันทึกการตรวจติดตามของแผนกเวชกรรมฟื้นฟู ณ 3 เดือน หลังเกิดโรค AIS โดยแบ่งผู้ป่วย AIS เป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้ rtPA (index group) ศึกษาเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้ rtPA

Treatment: การรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือด rtPA

ผู้ป่วย AIS อายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไปที่มีคะแนน index NIHSS-T ≥ 4 และไม่มีข้อห้ามการใช้ยา rtPA (thrombolysis check list) ยินยอม (informed consent) และพร้อมรับการรักษภายในเวลาไม่เกิน 4.5 ชั่วโมงนับจากเริ่มมีอาการ (OTT) จะได้รับ rtPA ขนาด 0.9 มก./กก. (สูงสุด 90 มก.) โดยฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำภายใน 60 นาทีที่หอผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองซึ่งมีแนวทางการรักษาเฉพาะโรค (protocol) ควบคุมติดตามอาการอย่างใกล้ชิดโดยทีมอายุรแพทย์และพยาบาลเฉพาะทาง เมื่อครบ 24-36 ชั่วโมงหลังการได้รับ rtPA ผู้ป่วยจะถูกตรวจ

เอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองซ้ำทุกรายเพื่อค้นหาภาวะเลือดออกในสมอง ภายใน 72 ชั่วโมงหลังจากพ้นภาวะวิกฤตผู้ป่วย AIS ทุกๆรายจะถูกส่งตัวมารักษาฟื้นฟูสภาพ (rehabilitation) กลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้ rtPA จะได้รับการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองซ้ำในรายที่มีการเปลี่ยนแปลงระดับความรู้สึกตัว มีอาการทรุดลงหรือคะแนน NIHSS-T เพิ่มขึ้น

การดำเนินการวิจัย

ผู้วิจัยเก็บข้อมูลลักษณะทั่วไป ได้แก่ อายุ เพศ ระยะเวลาที่เริ่มมีอาการภายใน 4.5 ชั่วโมง (OTT) ความดันโลหิตแรกพบ คะแนน index NIHSS-T การรักษาด้วย rtPA ปัจจัยเสี่ยงได้แก่โรคความดันโลหิตสูง (จากประวัติการใช้ยารักษา หรือความดันโลหิตสูง >140/90 มม.ปรอทในบันทึกเวชระเบียน) เบาหวาน (จากประวัติการใช้ยารักษา หรือระดับน้ำตาลในเลือดหลังอดอาหาร 8 ชั่วโมง : fasting plasma glucose >126 มก./ดล. มากกว่า 2 ครั้งหรือ HbA1C > 6.5%) โรคหัวใจเต้นผิดจังหวะ Atrial fibrillation (AF) จากประวัติการรักษาหรือตรวจพบในครั้งนี้ การสูบบุหรี่ภายใน 5 ปีก่อนป่วย⁷ ประวัติการป่วยโรคหลอดเลือดสมองครั้งก่อน (previous stroke) โรคไตวายเรื้อรังระยะที่ 3-5 (CKD: estimated glomerular filtration rate < 60 มล./นาที) และโรคร่วมอื่นที่มีผลต่อ Functional outcome เช่น ICH โรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (myocardial infarction) ภาวะหัวใจวาย (congestive heart failure : CHF) คะแนน Modified rankin scale ณ เวลา 3 เดือนหลังจากป่วย (จากเวชระเบียนผู้ป่วยนอกแผนกเวชกรรมฟื้นฟู)

เครื่องมือวิจัย

1. Modified rankin scale (mRS)

เป็นเครื่องมือประเมินความสามารถในการดำรงชีพอย่างอิสระ (functional independence) ไม่มีภาวะพึ่งพิง (disabilities) ผู้วิจัยใช้คำถามที่เฉพาะ (structured interview)⁸ สำหรับการทดสอบเพื่อลดความลำเอียง มีคะแนน 7 ระดับ⁹ คะแนน 6 หมายถึงเสียชีวิต คะแนน 5 หมายถึงมีความพิการรุนแรง ไม่สามารถควบคุมการขับถ่ายได้ นอนติดเตียง ต้องการผู้ดูแลตลอดเวลา (constant care) คะแนน 4 หมายถึงมีความพิการค่อนข้างมากไม่สามารถทำกิจวัตรประจำวันส่วนตัว

(basic activities of daily living: Basic ADL) หรือเดินได้ โดยลำพัง ต้องการความช่วยเหลืออยู่เสมอ คะแนน 3 หมายถึงมีความพิการปานกลาง สามารถเดินได้ ทำกิจวัตรประจำวันส่วนตัวได้ แต่ต้องการความช่วยเหลือในกิจกรรมทั่วไป (instrumental ADL) เช่น ทำอาหาร ทำงานบ้าน ไปตลาด ซื้อของ คะแนน 2 หมายถึงมีความพิการเล็กน้อยมีข้อจำกัดในการทำงานหรือการมีส่วนร่วมในสังคม (social roles) แต่สามารถทำกิจวัตรประจำวันได้อย่างอิสระ คะแนน 1 หมายถึงยังมีอาการ (symptom) หรือความผิดปกติในการทำงานของระบบประสาทแต่สามารถประกอบอาชีพหรือกิจกรรมต่างๆ ได้เหมือนเดิม ไม่มีข้อจำกัดใดๆ คะแนน 0 หมายถึงไม่มีอาการผิดปกติเลย mRS เป็นเครื่องมือที่นิยมใช้กันมากในการศึกษาผลลัพธ์ทางคลินิกในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง

2. The National Institute of Health Stroke Scale –Thai (NIHSS-T)

เป็นเครื่องมือประเมินการทำงานของสมอง (global function) 11 ข้อ บ่งชี้ความรุนแรงของโรคหลอดเลือดสมองเฉียบพลัน ประกอบด้วยระดับความรู้สึกตัว การเคลื่อนไหวของลูกตาในแนวราบ ลานสายตา การเคลื่อนไหวของใบหน้า กำลังกล้ามเนื้อแขนและขา การประสานงานของแขนขา การรับความรู้สึก ความสามารถทางภาษา การออกเสียง และภาวะละเลยร่างกายครึ่งซีก (neglect) แต่ละข้อมีคะแนน 0-4 0 หมายถึง ไม่มีความบกพร่อง 4 หมายถึง มีความบกพร่องโดยสิ้นเชิง โดยคะแนนรวมสามารถแบ่งกลุ่มผู้ป่วยได้ดังนี้ คะแนน 0-5 หมายถึงมีอาการของโรคหลอดเลือดสมองเล็กน้อย (minor stroke) คะแนน 6-15 หมายถึงมีอาการของโรคหลอดเลือดสมองปานกลาง (moderate stroke) คะแนน 16-20 หมายถึงมีอาการของโรคหลอดเลือดสมองค่อนข้างรุนแรง คะแนน 21-42 หมายถึง มีอาการของโรคหลอดเลือดสมองรุนแรงที่สุด (severe stroke) คะแนนรวมที่มากกว่า 15 มีความเป็นไปได้สูงที่ผู้ป่วยจะเสียชีวิต คะแนนรวมที่น้อยกว่า 7 บ่งชี้ว่าผู้ป่วยจะฟื้นตัวได้ดี ทุกๆ 1 คะแนนที่เพิ่มขึ้นจะลดโอกาสในการฟื้นตัวลงร้อยละ 17¹⁰

Outcomes : ผลลัพธ์

ผู้วิจัยใช้ mRS วัดผลลัพธ์ด้านประสิทธิภาพของ

rtPA ในการรักษา AIS ณ เวลา 3 เดือน หลังเกิดโรค โดยแบ่งคะแนน mRS ออกเป็น 2 กลุ่ม คือ คะแนน mRS 0-2 หมายถึง ผู้ป่วยสามารถดำรงชีวิตอย่างอิสระ (functional independence) ไม่มีภาวะพึ่งพิง ถือเป็นผลลัพธ์ที่ดี (favorable outcome)¹¹ และคะแนน mRS 3-6 ถือเป็นผลลัพธ์ที่ไม่ดี คะแนน mRS 0-1 หมายถึงผู้ป่วยสามารถประกอบอาชีพหรือกิจกรรมต่างๆ ได้เหมือนเดิม ไม่มีข้อจำกัดใดๆ ถือเป็นผลลัพธ์ที่ดีมาก (good outcome)³ ผลลัพธ์ด้านความปลอดภัยวัดจากการเสียชีวิตภายใน 3 เดือนและการเกิดเลือดออกในสมองที่เป็นสาเหตุให้อาการเลวลงหรือเสียชีวิต (symptomatic ICH : sICH) sICH หมายถึงเลือดออกในสมองที่ยืนยันด้วย CT scan ร่วมกับคะแนน Index NIHSS-T เพิ่มขึ้นมากกว่าเดิม 4 คะแนนภายใน 24 ชั่วโมงแรกซึ่งอาจนำไปสู่การเสียชีวิตตามคำนิยามที่ใช้ในการศึกษา Safe implementation of thrombolysis in stroke monitoring study (SITS-MOST)¹

การวิเคราะห์ข้อมูล

ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยแสดงเป็นค่าเฉลี่ยเลขคณิตและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน หรือความถี่และร้อยละ คะแนน Index NIHSS-T แสดงเป็นค่ามัธยฐานและ Interquartile range วิเคราะห์ข้อมูลลักษณะทั่วไปชนิด Dichotomous categorical variables เช่น เพศ ปัจจัยเสี่ยง โรคร่วมต่างๆ sICH และการเสียชีวิตด้วย Fisher exact test วิเคราะห์ข้อมูลต่อเนื่องเช่น อายุ คะแนน Index NIHSS-T ด้วย Independent Samples T-test หรือ Wilcoxon Rank Sum Test คำนวณโอกาสการได้รับ rtPA (PS)¹² เพื่อแก้ไขความแตกต่างของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม (selection bias) จากสมการ Linear regression ปรับด้วยตัวแปรที่เป็นข้อบ่งชี้ในการใช้ rtPA¹³ ได้แก่ อายุ คะแนน Index NIHSS-T OTT < 4.5 ชั่วโมง ความดันโลหิต Systolic/Diastolic แรกรับ และปัจจัยเสี่ยงต่างๆ ใช้ Multivariable linear regression model เปรียบเทียบ Favorable outcome (mRS 0-2) และ Good

outcome (mRS 0-1) ในผู้ป่วย AIS ที่ได้รับยา rtPA กับผู้ป่วย AIS ที่ไม่ได้รับยา rtPA โดยปรับแก้ไขความแตกต่างในลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยที่เป็นปัจจัยเสี่ยงของโรค AIS^{2,5} ได้แก่ อายุ เพศ HT DM AF CHF คะแนน Index NIHSS-T Smoking Previous stroke และ Propensity score เป็นตัวแปรร่วม (covariate modeling) ใช้ Multivariable risk regression model เปรียบเทียบการเสียชีวิตระหว่าง 2 กลุ่มโดยปรับแก้ไข Prognostic factors ที่ผ่านการทดสอบจาก Univariable risk regression ที่มีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ อายุ เพศ HT DM AF CHF คะแนน Index NIHSS-T Smoking Previous stroke และ CKD รายงานผลลัพธ์การรักษาเป็น Risk difference (RD) และ 95% Confidence interval (95% CI) ผู้วิจัยใช้โปรแกรม STATA 15.1 (STATA Corp, College Station, TX) วิเคราะห์ข้อมูลโดยพิจารณานัยสำคัญทางสถิติ p -value < 0.05

ผลการศึกษา

เดือนมกราคม พ.ศ. 2559 ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2561 ผู้ป่วย AIS ผ่านเกณฑ์คัดเลือก 251 ราย ไม่มีบันทึกการตรวจติดตามของแผนกเวชกรรมฟื้นฟู ณ 3 เดือน หลังเกิดโรค AIS 34 ราย คงเหลือนำมาวิเคราะห์ 217 ราย เป็นเพศชายต่อหญิงในอัตราส่วน 3:2 อายุตั้งแต่ 21-93 ปี ปัจจัยเสี่ยงที่พบมากที่สุดคือ โรคความดันโลหิตสูงร้อยละ 69.5 ของผู้ป่วยทั้งหมด ผู้ป่วย AIS ส่วนใหญ่ร้อยละ 54 มารักษาไม่ทันในช่วง 4.5 ชั่วโมงแรก กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ rtPA 59 รายมีอายุเฉลี่ย 58 ปี น้อยกว่ากลุ่มเปรียบเทียบประมาณ 10 ปี มีค่ามัธยฐานคะแนน Index NIHSS-T สูงกว่า (median index NIHSS-T 11:7) และคะแนน Index NIHSS-T ต่ำสุดที่ได้ rtPA คือ 2 เนื่องจากมีอาการพูดไม่ได้ (aphasia) Previous stroke มีจำนวนน้อยกว่าแต่ความรุนแรงของ AIS มากกว่ากลุ่มเปรียบเทียบอย่างมีนัยสำคัญ ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย

Characteristics	rtPA	non rtPA	p-value
	N = 59	N = 158	
Male , n (%)	36 (61)	91 (57.6)	0.757
Age, mean (SD), y.	58.1 (12.4)	68.5 (13.1)	<0.001
Medical history, n (%)			
Hypertension	37 (62.7)	114 (72.2)	0.188
Diabetes mellitus	10 (17)	43 (27.2)	0.155
Atrial fibrillation	10 (17)	34 (21.5)	0.570
Previous stroke	2 (3.4)	30 (19)	0.002
Congestive heart failure	4 (6.8)	13 (8.2)	1.000
Ischemic heart disease	6 (10.2)	10 (6.3)	0.383
Chronic kidney disease (eGFR<60ml/min)	1 (1.7)	12 (7.6)	0.103
Smoking	35 (59.3)	77 (48.7)	0.173
index NIHSS-T :median (interquartile range)	11 (6-17)	7 (5-14)	0.009
Onset to treat <4.5 hour n (%)	59 (100)	41 (26)	<0.001
Blood pressure, mmHg			
Systolic , mean (SD)	163.4 (31)	156.4 (27.4)	0.110
Diastolic, mean (SD)	90.9 (16.5)	89.1 (19.7)	0.525

ค่าเฉลี่ยเวลาที่เริ่มมีอาการจนถึงได้รับ rtPA (OTT) คือ 172.8±54.4 นาที (min-max:65-265) ค่าเฉลี่ยเวลาที่มาถึงโรงพยาบาลจนถึงได้รับ rtPA (door to needle : DTN) คือ 72.4±32.3 นาที (min-max :41-192) ในกลุ่มที่ได้รับ rtPA ผู้ป่วยสามารถดำรงชีวิตได้อย่างอิสระร้อยละ 49.1 ซึ่งดีกว่ากลุ่มเปรียบเทียบ(ร้อยละ 34.8) มากกว่า 3 ใน 4 ของผู้ป่วย Favorable outcome

ในกลุ่มศึกษามีผลลัพธ์ทางคลินิกที่ดีมาก (mRS 0-1) การเสียชีวิตอยู่ในสัดส่วนที่ใกล้เคียงกัน (ร้อยละ 16.9 : 19.6) การเกิด ICH มีสัดส่วนที่สูงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา rtPA อย่างชัดเจน (ร้อยละ 13.6 : 1.3) แต่ส่วนใหญ่ไม่ทำให้ผู้ป่วยอาการแย่ลง สัดส่วนของผู้ป่วยที่มีอาการแย่ลงจากภาวะเลือดออกในสมองไม่แตกต่างกันในทั้ง 2 กลุ่ม ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ผลลัพธ์ทางคลินิก

Clinical outcomes	rtPA	non rtPA	p-value
	N = 59	N = 158	
Efficacy at 3 months n (%)			
Favorable (mRS 0-2)	29 (49.1)	55 (34.8)	0.061
Good (mRS 0-1)	23 (39)	36 (22.8)	0.025
Safety n (%)			
Death within 3 months	10 (16.9)	31 (19.6)	0.702
Intracerebral hemorrhage [*]	8 (13.6)	2 (1.3)	0.001
Symptomatic ICH [*]	2 (3.4)	0 (0)	0.073

^{*} within first 24 hours

ผลลัพธ์ด้านประสิทธิภาพ ณ เวลา 3 เดือนหลังเกิดโรค ผู้ป่วย AIS ที่ได้รับ rtPA มีโอกาสฟื้นตัวจนสามารถดำรงชีวิตอย่างอิสระ (Favorable outcome) มากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับ rtPA ร้อยละ 14 [risk difference (RD) 0.14; 95% confidence interval (95% CI) 0.00 to 0.29; $p = 0.061$] เมื่อวิเคราะห์ Multivariable risk regression analysis พบว่าเพิ่มโอกาสได้ถึงร้อยละ 23 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [adjusted risk difference (aRD) 0.23; 95% confidence interval (95% CI) 0.05 to 0.41; $p = 0.013$] แต่ไม่เพิ่มโอกาสเกิด Good outcome มากกว่ากลุ่มเปรียบเทียบ [aRD 0.12 ; 95% CI -0.05 to 0.30; $p = 0.163$]

ผลลัพธ์ด้านความปลอดภัย กลุ่มที่ได้ rtPA

เสียชีวิตใน 3 เดือนไม่แตกต่างกับกลุ่มเปรียบเทียบอย่างมีนัยสำคัญ rtPA สามารถลดโอกาสเสียชีวิตได้ร้อยละ 2 [aRD -0.02 ; 95% CI -0.17 to 0.14; $p = 0.840$] แต่การได้รับ rtPA เพิ่มโอกาสการเกิด ICH มากกว่ากลุ่มเปรียบเทียบร้อยละ 12 (RD 0.12 ; 95% CI 0.03 to 0.21; $p = 0.001$) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผู้ป่วย AIS ที่ได้รับ rtPA เกิด ICH 8 ราย 2 ใน 8 ราย เป็น sICH จนนำไปสู่การเสียชีวิต rtPA เพิ่มโอกาสการเกิด sICH มากกว่ากลุ่มเปรียบเทียบร้อยละ 3 (RD 0.03 ; 95% CI -0.01 to 0.08; $p = 0.073$) แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ดังตารางที่ 3 เนื่องจากการเกิด ICH และ sICH มีจำนวนน้อยจึงไม่สามารถทดสอบด้วย Multivariable linear regression analysis ได้

ตารางที่ 3 การวิเคราะห์ผลลัพธ์ทางคลินิกด้วย Risk regression analysis

Clinical outcomes	Risk difference (95% CI)	p-value	Adjusted RD* (95% CI)	p-value*
Efficacy at 3 months				
Favorable (mRS 0-2)	0.14 (0.00-(0.29))	0.061	0.23(0.05-(0.41))	0.013
Good (mRS 0-1)	0.16 (0.02-(0.30))	0.025	0.12(-0.05-(0.30))	0.163
Safety				
Death within 3 months	-0.03 (-0.14-(0.09))	0.702	-0.02(-0.17-(0.14))	0.840
Intracerebral hemorrhage**	0.12 (0.03-(0.21))	0.001	-	-
Symptomatic ICH **	0.03 (-0.01-(0.08))	0.073	-	-

*Multivariable risk regression model adjusted for age, sex, index NIHSS-T, known risk factors and propensity score

**within first 24 hours

อภิปราย

การศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการใช้ยา rtPA รักษาผู้ป่วย AIS ในสถานการณ์ของโรงพยาบาลตราดได้ผลลัพธ์ใกล้เคียงกับรายงาน Randomized control trial ที่เผยแพร่มาก่อน¹⁻⁵ เช่นการศึกษาโดย The National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) ซึ่งว่า rtPA สามารถเพิ่มโอกาสฟื้นตัวจนสามารถดำรงชีวิตอย่างอิสระใน 3 เดือนอย่างน้อยร้อยละ 30 แต่ไม่เพิ่มสัดส่วนการเสียชีวิต² การศึกษาโดย The European Cooperative Stroke Study (ECASS III) สรุปว่า rtPA สามารถเพิ่มโอกาสฟื้นตัวจนสามารถดำรงชีวิตอย่างอิสระใน 3 เดือนร้อยละ 28 แต่ไม่เพิ่มสัดส่วนการเสียชีวิต³ ในงานวิจัยนี้ผู้ป่วยในหอผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองทุกรายได้รับการติดตามอาการอย่าง

ใกล้ชิดจากพยาบาลเฉพาะทาง กลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับ rtPA จะได้รับการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองซ้ำในรายที่มีการเปลี่ยนแปลงระดับความรู้สึกตัวหรือคะแนน NIHSS-T เพิ่มขึ้นจึงทำให้งานการเกิด ICH อาจน้อยกว่าความเป็นจริงได้ แต่ไม่ทำให้จำนวนผู้ป่วย sICH คลาดเคลื่อนไปจนไม่สามารถนำมาศึกษาเปรียบเทียบได้ โดยทั่วไปการศึกษาแบบ Observation ย่อมมีความแตกต่างในลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยระหว่างกลุ่มศึกษาและกลุ่มเปรียบเทียบเนื่องจากการเลือกชนิดการรักษาที่มีข้อบ่งชี้ที่ชัดเจน ทำให้เกิดความลำเอียง (selection bias) ในงานวิจัยนี้พบความแตกต่างใน อายุ คะแนน Index NIHSS-T OTT < 4.5 ชั่วโมง และ Previous Stroke จึงคำนวณ Propensity score หาโอกาสที่ผู้ป่วยแต่ละรายจะได้รับ rtPA เพื่อนำมาแก้ไขความแตกต่างในสมการ

Multivariable regression analysis ที่ปรับด้วยตัวแปร กวน (covariate adjusted modeling) ซึ่งเป็นหลักการ วิเคราะห์ที่ได้รับการยอมรับและใช้กันอย่างแพร่หลายใน งานวิจัยประเภท Non-randomized therapeutic study^{14,15} แนวคิดเริ่มต้นการใช้ยาละลายลิ่มเลือดรักษา ผู้ป่วย AIS มาจากการทดลองในสัตว์ที่ได้รับการแก้ไข ภาวะอุดตันของหลอดเลือดในสมองในระยะเริ่มต้นทำให้ ได้ผลลัพธ์ที่ดีและมีการค้นพบว่าขบวนการละลายลิ่ม เลือดภายในร่างกายมนุษย์ตามธรรมชาติมักไม่เพียงพอที่ จะป้องกันภาวะสมองขาดเลือดได้¹⁶ การรักษาผู้ป่วย AIS ด้วยยาละลายลิ่มเลือดมีประสิทธิภาพดีจนสามารถปฏิบัติ การรักษาที่เคยมีมาแต่เดิมซึ่งมุ่งเน้นการป้องกันการเกิด โรคซ้ำ หลีกเลี่ยงการเกิดภาวะแทรกซ้อนและการฟื้นฟู สภาพ เนื่องจากระยะเวลา OTT เป็นปัจจัยสำคัญที่ตัดสิน ความสำเร็จของการรักษาผู้ป่วย AIS ด้วย rtPA โอกาส การได้ผลลัพธ์ที่ดีลดลงแปรผกผันกับระยะเวลา OTT ที่ เพิ่มขึ้น ขณะที่ NINDS ตั้งเป้าหมายระยะเวลาจากเริ่มมา ถึงสถานพยาบาลถึงเวลาที่ฉีดยา rtPA ให้ผู้ป่วย (DTN) ไม่เกิน 1 ชั่วโมง¹⁷ การศึกษานี้พบว่าผู้ป่วย AIS ส่วนใหญ่ ร้อยละ 54 มารักษาไม่ทันในช่วง 4.5 ชั่วโมงแรก ค่าเฉลี่ย DTN 72.4 นาที ดังนั้นหน่วยงานสาธารณสุขจึงควรเพิ่ม การประชาสัมพันธ์รณรงค์ให้ความรู้เกี่ยวกับอาการนำ ของโรคหลอดเลือดสมอง (stroke awareness) และการ ใช้สายด่วน 1669 ให้มากขึ้นเพื่อเพิ่มอัตราการเข้าถึงยา ละลายลิ่มเลือด rtPA ซึ่งจะช่วยลดความพิการของผู้ป่วย ได้ การตั้งเป้าหมาย DTN ไม่เกิน 60 นาที ถือเป็นโอกาส พัฒนาของโรงพยาบาลตราด ผลลัพธ์ของงานวิจัยนี้ สามารถใช้สื่อสารเป็นข้อมูลประกอบการตัดสินใจของ ผู้ป่วยในการเลือกใช้ยา rtPA ได้

สรุป

การรักษาโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันด้วย การฉีดยาละลายลิ่มเลือด rtPA ในหลอดเลือดดำภายใน เวลา 4.5 ชั่วโมงหลังเกิดอาการ เป็นวิธีการรักษาที่มี ประสิทธิภาพ และปลอดภัย ในสถานการณ์ของ โรงพยาบาลตราด

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ ศ.ดร.นพ. ชัยนรินทร์ ปทุมมานนท์ ผู้ทรงคุณวุฒิทางระบาดวิทยาประยุกต์ ที่ให้คำแนะนำ ด้านสถิติ

เอกสารอ้างอิง

1. Wahlgren N, Ahmed N, Davalos 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; 369:275–82.
2. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995; 333:1581–7.
3. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008; 359:1317–29.
4. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, del Zoppo GJ. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet] 2009[cited 2018 Oct 28]. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD000213.pub2/full>
5. Dirks M, Niessen LW, van Wijngaarden J, Koudstaal PJ, Franke CL, van Oostenbrugge RJ, et al. The effectiveness of thrombolysis with intravenous alteplase for acute ischemic stroke in daily practice. *Int J Stroke* 2012;7:289–92.
6. Stroke-1989. Recommendations on stroke prevention, diagnosis, and therapy. Report on the WHO Task Force on stroke and other cerebrovascular disorders. *Stroke* 1989; 20:1407-31.
7. Weng WC, Huang WY, Chien YY, Wu CL, Su FC, Hsu HJ, et al. The impact of smoking on the severity of acute ischemic stroke. *J Neurol Sci* 2011;308: 94-7 .
8. Wilson JT, Hareendran A, Grant M, Baird T, Schulz UG, Muir KW, et al. Improving the assessment of outcomes in stroke: use of the structured interview to assign grades on the modified Rankin Scale. *Stroke* 2002; 33:2243-6.
9. Van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 1998; 19:604-7.
10. Saebo. What is The NIH Stroke Scale (NIHSS)? [Internet]. 2017 [Cited 2018 Oct 28]. Available from: <https://www.>

- saebo.com/nih-stroke-scale-nihss/
11. Dirks M, Niessen LW, Huijsman R, van Wijngaarden J, Minkman MM, Franke CL, et al. Promoting acute thrombolysis for ischaemic stroke (PRACTISE). *Int J Stroke* 2007; 2:151–9.
 12. Rubin DB. The design versus the analysis of observational studies for causal effects: parallels with the design of randomized trials. *Stat Med* 2007;26:20-36.
 13. Anaissie JE, Monlezun DJ, Siegler JE, Waring ED, Dowell LN, Samai AA, et al. Intravenous tissue plasminogen activator for wake-up stroke : A propensity score – matched analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2016;25:2603-9.
 14. Newgaurd CD, Hedges JR, Arthur M, Mullins RJ. Advanced statistics: the propensity score-a method for estimating treatment effect in observational research. *Acad Emerg Med* 2004; 11:953-61.
 15. Fitzmaurice G. Confounding: propensity score adjustment. *Nutrition* 2006; 22: 1214-16.
 16. Meschia JF, Miller DA, Brott TG. Thrombolytic treatment of acute ischemic stroke. *Clin Proc* 2002;77:542-51.
 17. Marler JR, Jones PW, Emr M. Proceedings of a national symposium on rapid identification and treatment of acute stroke.1. Maryland: National Institutes of Health, National Institute of Neurological Disorders and Stroke; 1997.