

ผลการรักษาหลอดเลือดอุดตันในสมองด้วยยาละลายลิ่มเลือด ทางหลอดเลือดดำ: เปรียบเทียบกลุ่มอายุ 80 ปี ขึ้นไปกับน้อยกว่า Outcomes of Intravenous Thrombolysis for Ischemic Stroke Therapy: Eighties Versus Younger Age Group

พัตณ์ญรัส พันธุ์เขียน พ.บ.,
ว.ว. ประสาทวิทยา
กลุ่มงานอายุรกรรม
โรงพยาบาลอุตรดิตถ์

Phanyarat Phankhian M.D.,
Thai Board of Neurology Medicine
Division of Internal Medicine
Uttaradit Hospital

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: การรักษาหลอดเลือดสมองอุดตันเฉียบพลันด้วยยาละลายลิ่มเลือด rtPA ภายในระยะเวลา 4.5 ชั่วโมง เป็นมาตรฐานการรักษาร่วมปัจจุบัน อายุของผู้ป่วยที่ได้รับยาเป็นปัจจัยหนึ่งที่อาจนำมาพิจารณาก่อนการให้ยา การศึกษานี้ต้องการศึกษาความแตกต่างด้านผลการรักษาและภาวะแทรกซ้อนหลังรับการรักษา ระหว่างกลุ่มที่มีอายุมากและอายุน้อย

วิธีการศึกษา: ศึกษาข้อมูลย้อนหลังในผู้ป่วยที่มีหลอดเลือดอุดตันในสมองแบบเฉียบพลัน และได้รับยาละลายลิ่มเลือด rtPA ภายใน 4.5 ชั่วโมงหลังจากมีอาการ ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2553 ถึง พ.ศ. 2557 จำนวน 211 ราย โดยศึกษากลุ่มที่มีอายุ > 80 ปี และกลุ่มที่มีอายุ < 80 ปี เพื่อเปรียบเทียบผลการรักษาระหว่างกลุ่มข้อมูลแรกรับพื้นฐาน ปัจจัยเสี่ยง ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ การเกิดเลือดออกตามหลังการรักษา การเสียชีวิตและติดตามการรักษาที่ 90 วันหลังรับการรักษา ประเมินโดย NIHSS score และ MRS score

ผลการศึกษา: ผู้ป่วย 211 ราย พบอายุ < 80 ปี (พิสัย 32 ถึง 79) 184 ราย (ร้อยละ 87.2) และอายุ > 80 ปี (พิสัย 80 ถึง 92) 27 ราย (ร้อยละ 12.8) ทั้งสองกลุ่ม พบเพศชายมากกว่า ($p = 0.437$) ขนาดของหลอดเลือดที่อุดตัน ระดับค่าเฉลี่ยความดันโลหิตก่อนให้ยา ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ระยะเวลาเฉลี่ยที่ผู้ป่วยได้รับยาหลังมีอาการ ไม่พบว่าต่างกันระหว่างสองกลุ่ม NIHSS score แรกรับในกลุ่มอายุมาก 13.89 ± 6.339 (พิสัย 5 ถึง 25) และกลุ่มอายุน้อย 11.57 ± 6.104 (พิสัย 1 ถึง 30) ($p = 0.067$) เลือดออกในสมองพบ 1 ราย (ร้อยละ 3.7) ในกลุ่มคนที่อายุมาก และกลุ่มที่มีอายุน้อย พบ 38 ราย (ร้อยละ 20.65) ($p = 0.034$; OR = 0.15; 95%CI 0.02 ถึง 1.12) การเสียชีวิตใน โรงพยาบาล กลุ่มที่มีอายุมากพบ 3 ราย (ร้อยละ 11.1) และกลุ่มคนที่อายุน้อยพบ 21 ราย (ร้อยละ 11.4) ($p = 1.00$) ติดตามผู้ป่วยอีก 90 วัน กลุ่มคนอายุมากไม่พบการเสียชีวิต และพบว่ากลุ่มคนที่อายุน้อย เสียชีวิต 2 ราย (ร้อยละ 3.6) ($p = 0.44$) และที่ 90 วัน NIHSS score และ MRS score นำมาเปรียบเทียบ พบว่าไม่มีความต่างกัน ระหว่างสองกลุ่ม ($p > 0.05$)

สรุป: ปัจจัยด้านอายุไม่พบว่ามีความต่างกันทางด้านผลการรักษาและภาวะแทรกซ้อนที่เกิดตามหลังการรักษา ดังนั้นการให้ยาละลายลิ่มเลือดในผู้ป่วยที่อายุตั้งแต่ 80 ปีขึ้นไป ยังเป็นแนวทางการรักษาตามมาตรฐาน หลังเกิดการอุดตันเฉียบพลันของหลอดเลือดสมอง เช่นเดียวกับผู้ป่วยกลุ่มอายุน้อยกว่า

คำสำคัญ: ยาละลายลิ่มเลือด กลุ่มอายุ

ABSTRACT

Objective: Intravenous recombinant tissue plasminogen activator (rtPA) administered within 4.5 hours of symptom onset is the first available effective therapy for acute ischemic stroke. This study examined the characteristics, complications, and short-term outcome of ischemic stroke patients comparing between age groups, younger and older, treated with rtPA.

Methods: Retrospective study to analyze 211 patients with ischemic stroke treated with intravenous rtPA, aged ≥ 80 years ($n = 27$) were compared with counterparts aged < 80 years ($n = 184$). Basic characteristics, risk factors, NIHSS score at admission and 90 days, symptom to needle time, blood pressure, size of infarction area, blood test results, MRS score at 90 days and death at hospital and 90 days after therapy were retrieved to determine outcome between age groups.

Results: All 211 patients, there were 27 patients (12.8%) in the older, and 184 patients (87.2%) in the younger. Baseline characteristics were no significant differences between age groups ; sex, NIHSS score, size of infarction, blood pressure, risk factors, and laboratory results ($p > 0.05$). There were 3.7% in older and 20.65% in younger patients had intracerebral hemorrhage (ICH) ($p = 0.034$; OR = 0.15; 95% CI 0.02 to 1.12). Stroke mortality during admission in hospital and at 90 days was not significant difference between age groups. At 90 days follow up, NIHSS score and MRS score were no difference between age groups ($p > 0.05$). Outcome of this study showed no significant difference between age groups in baseline characteristics, NIHSS score and MRS score at 90 days follow up, ICH and mortality.

Conclusions: Older and younger patients had no difference in outcome; ICH, disability, and mortality after treatment with intravenous rtPA in the same baseline characteristics. Intravenous rtPA should be recommended treatment as standard therapy for all age groups.

Keywords: Recombinant tissue plasminogen activator (rtPA), age groups

บทนำ

แนวทางการรักษาโรคหลอดเลือดอุดตันเฉียบพลันในสมองปัจจุบันคือการให้ยาละลายลิ่มเลือด rtPA ทางหลอดเลือดดำภายในช่วงเวลา 3 ถึง 4.5 ชั่วโมง หลังมีอาการผิดปกติทางระบบประสาท ตามการศึกษา ECASS-3 (European Cooperative Acute Stroke Study-3) ซึ่งมีประโยชน์ต่อผู้ป่วย เพื่อลดความพิการและการเสียชีวิต¹ การศึกษาของ NINDS (The National Institute of Neurological Disorders and Stroke) พบว่าร้อยละ 11 ถึง 14 ผลลัพธ์ดีหลังการรักษาที่ 90 วัน ถึงแม้ว่าจะมีความเสี่ยงต่อเลือดออกในสมองตามมาถึง 10 เท่าก็ตาม แต่เมื่อเทียบอัตราการเสียชีวิตระหว่างกลุ่มที่ได้รับยากับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา ซึ่งพบว่าไม่มีความต่างกัน²

ปัจจุบันพบว่า หลอดเลือดสมองอุดตันเหมือนกับในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอายุมากขึ้น ซึ่งการศึกษาระยะแรกของ NINDS พบว่ากลุ่มคนที่อายุเกิน 80 ปีมีผลการรักษาที่ไม่ดี³ แต่ในรายละเอียดการศึกษาพบว่า กลุ่มประชากรที่ศึกษาเป็นเพียงกลุ่มน้อยและแปรตามปัจจัยเสี่ยงของแต่ละบุคคลมากกว่า เช่น NIHSS มีสูงตั้งแต่แรกเริ่ม⁴ และจากการศึกษาต่อมาของ NINDS Trial พบว่า ถ้าอายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 85 ปี และ NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) น้อยกว่าหรือเท่ากับ 10 พบผลลัพธ์ออกมาดีกว่า แต่อย่างไรก็ตาม ปัจจุบันได้มีการใช้ยากันแพร่หลายโดยไม่มีขีดจำกัดในเรื่องอายุมาเกี่ยวข้องในหลายประเทศ

เนื่องจากอายุของผู้ป่วย อาจมีผลต่อการคัดเลือกผู้ป่วยเพื่อรับการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือด rtPA การศึกษานี้ต้องการทราบผลของการรักษาในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอายุต่างกันคือกลุ่มที่มีอายุมาก และกลุ่มที่มีอายุน้อย เพื่อดูผลลัพธ์ของการรักษาและภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้น เพื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาในอดีต

วิธีการศึกษา

ศึกษาข้อมูลย้อนหลังจากข้อมูลเวชระเบียนผู้ป่วยใน ผู้ป่วยนอก และแหล่งฐานข้อมูลของโรงพยาบาลอุตรดิตถ์ ระหว่างปี 2553 ถึง 2557 ในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรค เป็นหลอดเลือดในสมองอุดตันเฉียบพลัน ที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือด rtPA ทางหลอดเลือดดำ ภายในระยะเวลาไม่เกิน 4.5 ชั่วโมง พบมีผู้ป่วยจำนวน 211 ราย โดยคัดเลือกผู้ป่วยตามเกณฑ์การรักษาของสมาคมโรคหลอดเลือดสมองแห่งประเทศไทย⁵ ทำการศึกษาเปรียบเทียบโดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม คือกลุ่มที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 80 ปี และกลุ่มที่มีอายุน้อยกว่า 80 ปี โดยทำการศึกษาข้อมูลทั่วไปแรกเริ่มก่อนได้รับยา rtPA ระยะเวลาเฉลี่ยที่ผู้ป่วยได้รับยาหลังมีอาการผิดปกติทางระบบประสาท (symptom to needle time) ระดับค่าเฉลี่ยความดันโลหิตแรกเริ่ม ปัจจัยเสี่ยงของหลอดเลือดอุดตัน ประวัติการใช้ยาต้านเกล็ดเลือดและยาต้านการแข็งตัวของเลือด ศึกษาผลตรวจเลือดทางห้องปฏิบัติการที่อาจมีผลต่อการรักษา เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มต่อการเกิดเลือดออกในสมอง การเสียชีวิตทั้งใน โรงพยาบาลและที่ 90 วันหลังรับการรักษา เปรียบเทียบ NIHSS ที่แรกเริ่มและติดตามหลังการรักษาที่ 90 วัน โดยแบ่งคะแนนออกเป็นน้อยกว่าหรือเท่ากับ 10 และมากกว่า 10 ซึ่งคะแนนที่สูงบ่งถึงความผิดปกติทางระบบประสาทมาก ร่วมกับใช้คะแนน MRS (Modified Rankin Scale) เพื่อประเมินความสามารถของผู้ป่วย หลังเกิดหลอดเลือดอุดตันในสมองหลังรับการรักษาโดยแบ่งเป็นคะแนน 0 ถึง 2 และคะแนนมากกว่าหรือเท่ากับ 3 ซึ่งถ้าคะแนนสูงบ่งถึงความสามารถในการดูแลตนเองในชีวิตประจำวันลดลง โดยประเมินโดยตรงจากผู้ป่วยช่วงมาติดตามอาการที่โรงพยาบาล หรือติดต่อสอบถามอาการจากผู้ดูแล

ผู้ป่วยทุกรายได้รับการทำเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง (CT brain) ที่แรกรับ และติดตามที่ 24 ชั่วโมงหลัง การได้รับยา rtPA หรือตรวจเพิ่มเติม กรณีที่มีอาการทางระบบประสาทแยลงระหว่างให้การ รักษา

การวิเคราะห์ทางสถิติ

นำเสนอข้อมูลพื้นฐานเป็นค่าเฉลี่ย (mean) ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (S.D.) ค่ามัธยฐาน พิสัย ร้อยละ (%) การวิเคราะห์ เปรียบเทียบหาความสัมพันธ์ระหว่างกลุ่ม ใช้ Fisher's exact test, *t* test, chi-square test, odds ratio (OR), 95% confidence interval (CI) กรณีข้อมูลที่แสดงมีจำนวนเท่ากับ 0 (N เท่ากับ 0) ใช้สูตรคำนวณ odds ratio (OR) = $(N_{11}+0.5)(N_{22}+0.5)/(N_{12}+0.5)(N_{21}+0.5)$ และ ค่า *p* value < 0.05 บ่งถึงมีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลการศึกษา

จากผู้ป่วย 211 ราย ที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือด rtPA ภายในเวลา 4.5 ชั่วโมงหลังได้รับการวินิจฉัยเป็นหลอดเลือดสมองอุดตันเฉียบพลัน แสดง ข้อมูลทั่วไป ดังตารางที่ 1 แบ่งตามกลุ่มอายุพบว่า อายุน้อยกว่า 80 ปี (พิสัย 32 ถึง 79) จำนวน 184 ราย (ร้อยละ 87.2) และกลุ่มที่อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 80 ปี (พิสัย 80 ถึง 92) จำนวน 27 ราย (ร้อยละ 12.8) ทั้งสองกลุ่มอายุ พบเพศชายมากกว่าแต่ไม่มีความต่างกันระหว่างสองกลุ่ม (*p* = 0.437)

ระยะเวลาเฉลี่ยที่ผู้ป่วยได้รับยาหลังมีอาการ (symptom to needle time) 162+/-58 นาที ในกลุ่มคนอายุมาก กว่าหรือเท่ากับ 80 ปี และ 162 +/-49 นาที ในกลุ่มคนอายุน้อยกว่า 80 ปี (*p* = 0.989)

ขนาดของเส้นเลือดในสมองอุดตันชนิดเส้นเลือดขนาดใหญ่ (middle cerebral artery; MCA และ internal carotid artery; ICA) ค่าเฉลี่ยความดันโลหิตก่อนได้รับยา และปัจจัยเสี่ยงต่างๆ โรคประจำตัว ประวัติการเข้ายาด้านเกล็ดเลือดหรือยาต้านการแข็งตัวของเลือด ไม่พบว่ามี ความต่างกันระหว่างสองกลุ่ม (*p* > 0.05)

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลพื้นฐานทั่วไปแรกรับ

	อายุ < 80 ปี (n = 184)	อายุ ≥80 ปี (n = 27)	P
เพศ;ชาย/ หญิง-ราย (%)	102 (55.4)/ 82 (44.6)	16 (59.3)/ 11 (40.7)	0.437
ระยะเวลาเฉลี่ยก่อนได้ยา (+/-S.D.)-นาที	162+/-49	162+/-58	0.989
NIHSS score, ค่ามัธยฐาน (พิสัย)	10 (1-30)	13 (5-25)	0.067
เส้นเลือดอุดตันจาก MCA และ/หรือ ICA-ราย (%)	81 (44.02)	11 (40.74)	0.458
ค่าเฉลี่ยความดันโลหิต (+/-S.D.)- mmHg			
Systolic blood pressure (SBP)	150+/-20	155+/-17	0.161
Diastolic blood pressure (DBP)	82+/-15	79+/-15	0.227
Mean arterial pressure (MAP)	105+/-14	104+/-12	0.878
ปัจจัยเสี่ยง-ราย (%)			
ความดันโลหิตสูง	106 (57.6)	20 (74.1)	0.076
เบาหวาน	54 (29.4)	6 (22.2)	0.302
ไขมันในเลือดสูง	95 (51.6)	17 (62.96)	0.186
สูบบุหรี่	26 (14.13)	1 (3.70)	0.106
การใช้ยาต้านเกล็ดเลือด/ ยาต้านการแข็งตัวของเลือด	38 (20.65)	4 (14.81)	0.338
Atrial fibrillation	61 (33.15)	9 (33.3)	0.572

ตารางที่ 2 แสดงผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการแรกรับ

	อายุ < 80 ปี (n = 184)	อายุ ≥ 80 ปี (n=27)	P
Complete blood count (CBC)-ค่าเฉลี่ย (+/-S.D.)			
White blood cell count, uL	8.6+/-3.0	8.5+/-2.9	0.916
Hemoglobin, g/dL	13+/-2.6	12+/-1.7	0.089
Hematocrit, %	36.7+/-5.1	36.7+/-5.1	0.105
Platelet, X 10 ³ /uL	216+/-68	213+/-76	0.838
ค่าระดับการแข็งตัวในเลือด-ค่าเฉลี่ย (+/-S.D.)			
Partial thromboplastin time (PTT), วินาที	25.06+/-2.7	25+/-2.0	0.916
International normalized ratio (INR)	1.58+/-7.41	1.04+/-0.10	0.709
ผลเลือดทางเคมีคลินิก-ค่าเฉลี่ย (+/-S.D.)			
ระดับน้ำตาล, mg/dL	120.9+/-51	106.9+/-17	0.159
Blood urea nitrogen, (BUN), mg/dL	15.93+/-7.03	18.00+/-8.91	0.171
Creatinine(Cr), mg/dL	1.14+/-0.32	1.24+/-0.37	0.147

สำหรับผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ
แรกรับ ดังตารางที่ 2 ก่อนให้ยาละลายลิ่มเลือด
rtPA พบว่า CBC, ค่าระดับการแข็งตัวของเลือด

ผลตรวจทางเคมีคลินิก คือ ค่า BUN Cr ค่าระดับ
น้ำตาล ไม่พบว่ามีความต่างกัน ระหว่างกลุ่มคน
อายุมากและอายุน้อย

ตารางที่ 3 แสดงค่า NIHSS score แกรับ

NIHSS score	อายุ ≥ 80 ปี (n = 27)	อายุ < 80 ปี (n = 184)	Odds ratio (95% CI)	P
NIHSS > 10	19 (70.4%)	91 (49.5%)	2.43 (1.012 to 5.823)	0.042
NIHSS ≤ 10	8 (29.6%)	93 (50.5%)		

NIHSS score แรกรับก่อนได้รับยา rtPA ในกลุ่มอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 80 ปี เท่ากับ 13.89+/-6.339 (พิสัย 5 ถึง 25) และกลุ่มที่อายุน้อยกว่า 80 ปี เท่ากับ 11.57+/-6.104 (พิสัย 1 ถึง 30) ไม่พบความต่างระหว่างสองกลุ่ม ($p = 0.067$) เมื่อแบ่งเป็น NIHSS score ที่มากกว่า 10 เทียบกับคะแนนน้อยกว่าหรือเท่ากับ 10 เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มอายุ พบว่าคะแนนที่สูงพบมากในกลุ่มที่มีอายุมาก ขณะที่คะแนนต่ำกว่าพบมากในกลุ่มอายุน้อย ($p=0.042$; OR= 2.43; 95%CI 1.012 to 5.823) ดังแสดงในตารางที่ 3

การเกิดเลือดออกในสมองตามหลังการให้ยา rtPA (ตารางที่ 4) พบ 1 ราย (ร้อยละ 3.7) ในกลุ่มคนที่อายุมากกว่าเท่ากับหรือมากกว่า 80 ปี โดยเป็นชนิดที่ไม่แสดงอาการทางระบบประสาทที่แยงหลังเลือดออกในสมอง (asymptomatic ICH) เปรียบเทียบกับกลุ่มที่มีอายุน้อยกว่า 80 ปี พบ 38 ราย (ร้อยละ 20.7) ซึ่งพบเป็นชนิดเลือดออกแล้วอาการทางระบบประสาทแยง (symptomatic ICH) 23 ราย (ร้อยละ 12.5) ($p = 0.034$; OR=0.15; 95% CI 0.02 to 1.12)

ตารางที่ 4 แสดงจำนวนผู้ป่วยที่มีเลือดออกในสมองตามหลังการรักษาด้วยยา rtPA และแยกตามความรุนแรง

	อายุ \geq 80 ปี (n = 27)	อายุ < 80 ปี (n = 184)	Odds ratio (95% CI)	P
เลือดออกในสมอง-ราย (%)	1 (3.7)	38 (20.7)	0.15 (0.019 to 1.124)	0.034
แยกตามความรุนแรง				
หลังเลือดออกในสมอง-ราย (%)				
มีอาการแยง	0	23 (12.5)	0.33 (0.028 to 3.990)	0.562
หลังเลือดออก (%)				
ไม่มีอาการแยง	1 (3.7)	15 (8.15)		
หลังเลือดออก (%)				

การเสียชีวิตของผู้ป่วยซึ่งมีสาเหตุที่เกี่ยวข้องตามหลังการเกิดหลอดเลือดสมองอุดตันทั้งจากภาวะแทรกซ้อนตามหลังหลอดเลือดอุดตัน เช่น สมองบวม หรือการเกิดเลือดออกตามมาหลังจากหลอดเลือดอุดตัน (hemorrhagic transformation) หรือเลือดออกในสมองตามหลังการให้ยา rtPA หรือเกิดจากการติดเชื้อ เป็นต้น ดังแสดงตารางที่ 5 พบว่ากลุ่มคนที่เสียชีวิตในโรงพยาบาลที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 80 ปี พบ 3 ราย (ร้อยละ 11.1) และ

กลุ่มคนที่อายุน้อยกว่า 80 ปี พบ 21 ราย (ร้อยละ 11.4) ซึ่งไม่พบว่ามีค่าต่างกันระหว่างสองกลุ่ม ($p = 1.00$; OR = 0.97; 95%CI 0.269 to 3.501) เมื่อติดตามผู้ป่วยอีก 90 วันหลังรับการรักษา พบว่ากลุ่มคนอายุมากกว่าไม่พบรายงานการเสียชีวิตและพบว่ากลุ่มคนที่อายุน้อยกว่า เสียชีวิต 2 ราย (ร้อยละ 3.6) แต่ไม่พบการต่างกันทางสถิติเช่นกัน ($p = 0.442$)

ตารางที่ 5 แสดงจำนวนผู้ป่วยที่เสียชีวิตจากสาเหตุหลอดเลือดสมองอุดตัน หลังรับการรักษาด้วยยา rtPA

	อายุ ≥ 80 ปี (n = 27)	อายุ < 80 ปี (n = 184)	Odds ratio(95% CI)	P
เสียชีวิตในโรงพยาบาล (%)	3 (11.1)	21 (11.4)	0.97 (0.269 to 3.501)	1.000
เสียชีวิตภายใน 90 วัน หลังรับการรักษา (%)	0	2 (3.6)	2.179 (0.219 to 21.683)	0.442

ตารางที่ 6 แสดงค่า NIHSS score และค่า MRS score ที่ 90 วัน เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มอายุ

	NIHSS score ≤ 10 *		NIHSS score > 10 **	
	(n=95)	(n=80)	(n=93)	(n=44)
	MRS ≥ 3 (n=15)	MRS 0 ถึง 2 (n=80)	MRS ≥ 3 (n=49)	MRS 0 ถึง 2 (n=44)
อายุ ≥ 80 ปี (%)	0	8 (0.1)	6 (0.12)	11 (0.25)
อายุ < 80 ปี (%)	15 (100)	72 (0.9)	43 (0.88)	33 (0.75)

*p = 1.00; OR = 0.507; 95%CI 0.060 to 4.290

**p = 0.112; OR = 0.419; 95%CI 0.140 to 1.249

จากการติดตามผู้ป่วยที่ 90 วัน ดังแสดงในตารางที่ 6 หลังได้รับยา rtPA ประเมินโดยใช้ NIHSS score และ MRS score พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 80 ปี ที่มี NIHSS score ที่น้อยกว่าหรือเท่ากับ 10 และเปรียบเทียบระหว่างค่า MRS score มากกว่าหรือเท่ากับ 3 และ MRS score 0 ถึง 2 นำมาเปรียบเทียบกับกลุ่มอายุที่น้อยกว่า พบว่าไม่มีความต่างกันระหว่างสองกลุ่ม (p= 1.00; OR = 0.507; 95%CI 0.06 to 4.29) และสำหรับค่า NIHSS score มากกว่า 10 โดยเปรียบเทียบกับ MRS score ทั้งสองแบบ พบว่าทั้งสองกลุ่มไม่มีความต่างกันเช่นกัน (p = 0.112; OR = 0.419; 95%CI 0.140 to 1.249) ดังในตารางที่ 6 ซึ่งผู้ป่วยที่ NIHSS score ที่น้อยกว่าหรือเท่ากับ 10 เสียชีวิต 6 คน แต่กลุ่มผู้ป่วยที่ NIHSS score

มากกว่า 10 เสียชีวิตจำนวน 17 คน ก่อนที่จะประเมินที่ 90 วัน

วิจารณ์

เนื่องจากความผิดปกติของหลอดเลือดสามารถพบบ่อยในผู้ป่วยที่สูงอายุ⁶⁻⁸ และเป็นความเสี่ยงที่ไม่สามารถแก้ไขได้ในผู้สูงอายุ ซึ่งเคยมีการศึกษาในกลุ่มหลอดเลือดสมอง พบว่าเกินครึ่งอายุมากกว่าเท่ากับ 75 ปี และเกินร้อยละ 25 ที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 85 ปี และมีการศึกษาว่า ผู้ป่วยที่สูงอายุมีความรุนแรงและอัตราการเสียชีวิต พบมากกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มวัยที่อายุน้อยกว่า⁹⁻¹¹

การศึกษาของ The NINDS rtPA Stroke Trial พบว่าปัจจัยหลักที่มีต่อการเกิดเลือดออกในสมองในสูงอายุ แปรตาม NIHSS score เมื่อ

แรกเริ่ม และเห็นการเปลี่ยนแปลงจาก CT brain แต่แรก ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาอื่น ที่พบว่าผู้ป่วยที่ศึกษาในกลุ่มที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 80 ปี และพบว่ามี NIHSS score ที่สูงกว่าแรกเริ่ม ทำให้ผลการรักษาที่ออกมาไม่ดี¹² ซึ่งมีผลต่อการฟื้นตัวและภาวะแทรกซ้อนที่เพิ่มขึ้นตามมามากกว่า เมื่อเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า แต่จากการศึกษานี้ไม่พบว่า NIHSS score มีความต่างกันในแรกเริ่มและติดตามที่ 90 วัน ระหว่างสองกลุ่มอายุ และประเมินโดยใช้ MRS score ที่ NIHSS score ที่ต่างกัน พบว่ากลุ่มที่มีอายุมากหรืออายุน้อยไม่มีความต่างกันในด้านความสามารถในการดูแลตนเองที่ 90 วัน

สำหรับปัจจัยที่เป็นข้อสันนิษฐานว่าอาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกในสมองผู้สูงอายุ เช่น การมีสาร amyloid ที่ผนังหลอดเลือด (amyloid angiopathy) ผนังหลอดเลือดที่ผิดปกติ¹³ การขับยาออกจากร่างกายที่ลดลง ซึ่งอาจเป็นปัจจัยที่อธิบายว่าผู้ป่วยที่มีหลอดเลือดสมองอุดตันที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 80 ปี จึงไม่ถูกคัดเลือกเข้ากลุ่มการรักษาหรือนำมาศึกษาทดลองให้ยา แต่มีการศึกษาในผู้ป่วยที่เป็นกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน พบว่า ยาละลายลิ่มเลือดมีประโยชน์ในการรักษาในผู้ป่วยสูงอายุ แม้พบว่าร้อยละ 2.1 ในกลุ่มคนอายุที่มากกว่าหรือเท่ากับ 75 ปี พบเลือดออกในสมองตามมาก็ตาม^{14,15} จากการศึกษาที่พบว่าการเกิดเลือดออกในสมองและมีอาการแย่งตามหลังเลือดออกในสมอง (symptomatic ICH) ไม่พบว่ามีมีความต่างกันชัดเจนระหว่างสองกลุ่มอายุ

อัตราการเสียชีวิตได้มีการศึกษาในอดีต¹⁶⁻¹⁹ พบว่าเมื่อติดตามผู้ป่วยที่ 3 เดือนพบว่ากลุ่มคนอายุตั้งแต่ 80 ปีขึ้นไป พบอัตราการตายสูงกว่าหลังได้รับการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือด tPA เมื่อนำมาเปรียบเทียบกับศึกษานี้ ไม่พบการเสียชีวิตที่ต่างกัน

กับผู้ป่วยกลุ่มอายุน้อยทั้งในโรงพยาบาล และติดตามที่ 90 วัน หลังรับการรักษา

จากการศึกษาที่ผ่านมาหลายการศึกษาพบว่าปัจจัยแรกเริ่มมีความสัมพันธ์กับผลการรักษา กล่าวคือ NIHSS score ที่สูงบ่งถึงผู้ป่วยมีความผิดปกติทางระบบประสาทมาก ซึ่งจะมีความเกี่ยวข้องกับชนิดของหลอดเลือดที่อุดตันที่เป็นเส้นเลือดขนาดใหญ่ เช่น middle cerebral artery (MCA) และ/หรือ internal carotid artery (ICA) ซึ่งพบได้บ่อยในผู้ป่วยที่มี NIHSS score สูงตั้งแต่แรกเริ่มและผลการรักษาไม่ดี ซึ่งสอดคล้องกับกลุ่มผู้ป่วยทั้งหมด 211 คน ที่นำมาศึกษาพบว่าอัตราการเกิดเลือดออกในสมอง และอัตราการเสียชีวิตจะพบบ่อยในผู้ป่วยกลุ่มนี้ แต่เมื่อแยกตามกลุ่มอายุพบว่าไม่มีความต่างกันระหว่างอายุมากและอายุน้อย ซึ่งสามารถอธิบายจากปัจจัยความต่าง ขึ้นพื้นฐานแรกเริ่มระหว่างกลุ่มอายุไม่พบความต่างกัน

สรุป

จากการศึกษานี้พบว่าปัจจัยด้านอายุไม่พบว่ามีมีความต่างกันทางด้านผลการรักษา และภาวะแทรกซ้อนที่เกิดตามหลังการรักษา ด้วยยาละลายลิ่มเลือด tPA ทางหลอดเลือดดำ ดังนั้นการให้ยาละลายลิ่มเลือดในผู้ป่วยที่อายุตั้งแต่ 80 ปีขึ้นไปยังเป็นแนวทางการรักษาตามมาตรฐานหลังเกิดการอุดตันเฉียบพลันของหลอดเลือดสมอง เช่นเดียวกับผู้ป่วยกลุ่มอายุน้อยกว่า แม้ว่าบางการศึกษาอาจมีผลการรักษาต่างกันไป อย่างไรก็ตามปัจจัยขึ้นพื้นฐานแรกเริ่มก่อนให้ยา เช่น NIHSS score แรกเริ่ม ชนิดและขนาดของหลอดเลือดที่อุดตัน ยังคงเป็นปัจจัยสำคัญ

เอกสารอ้างอิง

1. Lansberg MG, Bluhmki E, Thijs VN. Efficacy and safety of tissue plasminogen activator 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke: a meta-analysis. *Stroke* 2009;40(7):2438-41.
2. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333:1581-7.
3. Wardlaw JM, Sandercock PA, Berge E. Thrombolytic therapy with recombinant tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. Where do we go from here? A cumulative meta-analysis. *Stroke* 2003;34:1437-42.
4. Generalized efficacy of t-PA for acute stroke. Subgroup analysis of the NINDS t-PA Stroke Trial. *Stroke* 1997;28:2119-25.
5. แนวทางการรักษาโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตัน สำหรับแพทย์. กรุงเทพฯ: สถาบันประสาทวิทยา; 2550.
6. Brown RD, Whisnant JP, Sicks JD, et al. Stroke incidence, prevalence, and survival: secular trends in Rochester, Minnesota, through 1989. *Stroke* 1996;27:373-80.
7. Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, et al. Probability of stroke: from the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:312-8.
8. Manolio TA, Kronmal RA, Burke GL, et al. Short-term predictors of incident stroke in older adults. The Cardiovascular Health Study. *Stroke* 1996;27:1479-86.
9. Asplund K, Carlberg B, Sundstrom G. Stroke in the elderly: observations in a population-based sample of hospitalized patients. *Cerebrovasc Dis* 1992;2:152-7.
10. Al Rajeh S. Stroke in the elderly aged 75 years and above. *Cerebrovasc Dis* 1994; 4:402-6.
11. Sharma JC, Fletcher S, Vassallo M. Strokes in the elderly - higher acute and 3-month mortality - an explanation. *Cerebrovasc Dis* 1999;9(1):2-9.
12. Larrue V, von Kummer R, del Zoppo G, et al. Hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke: potential contributing factors in the European Cooperative Acute Stroke Study. *Stroke* 1997;28:957-60.
13. Greenberg SM, Vonsattel JP. Diagnosis of cerebral amyloid angiopathy. Sensitivity and specificity of cortical biopsy. *Stroke* 1997;28:1418-22.
14. Sloan MA, Price TR, Petito CK, et al. Clinical features and pathogenesis of intracerebral hemorrhage after rt-PA and heparin therapy for acute myocardial infarction: the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) II Pilot and Randomized Clinical Trial combined experience. *Neurology* 1995;45:649-58.
15. Gurwitz JH, Gore JM, Goldberg RJ, et al. Risk for intracranial hemorrhage after tissue plasminogen activator treatment for acute myocardial infarction. Participants in the National Registry of Myocardial Infarction 2. *Ann Intern Med* 1998;129:

597-604.

16. Mouradian MS, Senthilselvan A, Jickling G, et al. Intravenous rt-PA for acute stroke: comparing its effectiveness in younger and older patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1234-7.
17. van Oostenbrugge RJ, Hupperts RM, Lodder J. Thrombolysis for acute stroke with special emphasis on the very old: experience from a single Dutch centre. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:375-7.
18. Engelter ST, Reichhart M, Sekoranja L, et al. Thrombolysis in stroke patients aged 80 years and older: Swiss survey of IV thrombolysis. *Neurology* 2005;65:1795-8.
19. Sylaja PN, Cote R, Buchan AM, et al. Thrombolysis for acute ischemic stroke patients aged 80 years and older: Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:826-9.