

Abstract

Background: Udonthani stroke fast track network was expanded to community hospital as node-rtPA since October^{1st}, 2013 with an aim to increase rtPA treatment.

Objective: To compare effectiveness of rtPA treatment between Udonthani hospital versus node-rtPA community hospitals and to determine factors associated with the outcomes.

Method: This study was descriptive and analytic retrospective cohort multicenter study. Adult patients with acute ischemic stroke treated with rtPA at Udonthani and four community hospitals between October^{1st}, 2013 and September^{30th}, 2018 were included and divided into two groups: Udonthani hospital and community hospitals. The primary end point was disability by modified Rankin scale (mRS) at three months and categorized as favorable (mRS 0-1) and unfavorable (mRS 2-6). Secondary outcome was stroke severity improvement by NIHSS at 24 hours post rtPA. Safety end point was post-rtPA symptomatic intracerebral hemorrhage (sICH). Factors associated with the measured outcomes were executed by generalized linear model.

Results: There were 618 patients were received rtPA treatment: 403 patients (65.2%) at Udonthani hospital and 215 patients (34.8%) at community hospitals. For primary end point, community hospitals group had higher rate of favorable outcome than Udonthani hospital group (57.7% vs 54.8%; adjusted ARR 0.014; 95% CI of -0.066, 0.095; p=0.724). Significant factors associated with favorable outcome including non-atrial fibrillation (non-AF) (adjusted RR 1.86; p<0.001), age \leq 60 years (adjusted RR 1.47;

Effectiveness of Intravenous Recombinant Tissue Plasminogen Activator (rtPA) for Acute Ischemic Stroke in Udonthani Hospital versus Node-rtPA Community Hospitals

Satrirat Jantasri,
Somsak Tiamkao,
Prapassara Sirikarn

Satrirat Jantasri¹, Somsak Tiamkao², Prapassara Sirikarn³

¹Division of Neurology, Department of Medicine, Udonthani Hospital

²Division of Neurology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Khon Kaen University

³Department of Epidemiology and Biostatistics, Faculty of Public Health, Khon Kaen University

Corresponding author:
Satrirat Jantasri

Division of Neurology, Department of Medicine, Udonthani Hospital, Udonthani, Thailand

p=0.002), age 61 - 80 years (adjusted RR 1.23; p=0.002), door to needle time \leq 45 minutes (adjusted RR 1.24; p=0.001) and non-diabetes (adjusted RR 1.20; p=0.032).

For secondary end points, Udonthani hospital group had non-significant higher rate of stroke severity improvement at 24 hours post rtPA treatment than community hospitals group (74.7% vs 71.6%; adjusted ARR of 0.023; 95% CI of -0.049, 0.096; p=0.527). Significant predictors for this outcome were similar to favorable outcome.

For safety end point, community hospitals group had significantly higher rate of sICH than Udonthani hospital group (11.2% vs 6.7%; adjusted ARR of 0.039; 95% CI of 0.001, 0.077; p=0.043). Significant predictors for sICH included age over 80 years and AF (p< 0.05 for both factors).

Conclusion: The community hospitals group had comparable effectiveness of rtPA treatment with the Udonthani hospital. However, the community hospitals group had significant higher rate of sICH than the Udonthani hospital group.

Keyword: Intravenous rtPA, Community hospitals, Udonthani, Stroke fast track, Network

บทนำ

โรคหลอดเลือดสมองเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญ โดยเป็นสาเหตุการเสียชีวิตอันดับ 2 ในกลุ่มผู้สูงอายุ รองจากโรคหลอดเลือดหัวใจ¹ ในผู้ป่วยที่รอดชีวิตจะมีความพิการระยะยาว จึงเป็นสาเหตุสำคัญของการสูญเสียปีสุขภาวะ (disability adjusted life year) ในกลุ่มผู้สูงอายุ² การรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน (acute ischemic stroke) คือ การให้ยาละลายลิ่มเลือด (thrombolytic agent) เพื่อให้เลือดกลับไหลเวียนกลับส่วนที่ขาดเลือด (reperfusion of cerebral blood flow) ให้เร็วที่สุด ซึ่งยาละลายลิ่มเลือดที่ได้รับการ

ยอมรับเป็นยามาตรฐาน คือ recombinant tissue plasminogen activator (rtPA)³⁻⁵ ซึ่งผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา rtPA ทางหลอดเลือดดำ (intravenous rtPA) มีผลการรักษาที่ดี คือ ลดความพิการ³ โดยผู้ป่วยจะต้องได้รับการรักษาด้วยยา rtPA ภายใน 4.5 ชั่วโมง⁶⁻¹⁰ หลังเกิดอาการของโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน ซึ่งการรักษาด้วยยา rtPA นี้มีข้อจำกัด คือ ระยะเวลา ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันส่วนใหญ่ไม่ได้รับการรักษาด้วยยา rtPA นี้ เนื่องจากมารับการรักษาช้าเกิน 4.5 ชั่วโมง¹¹ หลังเกิดอาการของโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน ข้อมูลประเทศไทย พบว่า มีผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองเพียงร้อยละ 10 ที่มาโรงพยาบาลภายใน 4.5 ชั่วโมงหลังเกิดอาการ¹² และมีผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันเพียงร้อยละ 3.8 เท่านั้นที่ได้รับการรักษาด้วยยา rtPA¹³

โรงพยาบาลอุดรธานีได้จัดเครือข่ายระบบบริการโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน (stroke fast track network) และให้การรักษาโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน ด้วยยา rtPA ขึ้นตั้งแต่ปีงบประมาณ 2554 คือ ตั้งแต่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2553 เพื่อให้ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันได้รับการรักษาด้วยยา rtPA ตามการรักษามาตรฐานของกรมการแพทย์โดยผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันทุกอำเภอในจังหวัดอุดรธานี จะถูกส่งต่อมาโรงพยาบาลอุดรธานี เพื่อพิจารณาให้การรักษาด้วยยา rtPA ซึ่งพบว่าตั้งแต่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2553-30 กันยายน พ.ศ. 2556 มีผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันของจังหวัดอุดรธานีเพียงร้อยละ 8.6 เท่านั้นที่มาโรงพยาบาลทันภายใน 4.5 ชั่วโมงหลังเกิดอาการ (activate stroke fast track) และมีผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันของจังหวัดอุดรธานีเพียงร้อยละ 1.38 เท่านั้น ที่ได้รับการรักษาด้วยยา rtPA เนื่องจากหลายอำเภอของจังหวัดอุดรธานี อยู่ห่างไกลจากโรงพยาบาลอุดรธานี

เครือข่ายระบบบริการโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันจังหวัดอุดรธานี ได้พัฒนาให้โรงพยาบาลชุมชนขนาดใหญ่ สามารถรักษาผู้ป่วยโรค

หลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันด้วยยา rtPA ที่โรงพยาบาลชุมชนได้ โดยจัดตั้งเป็น node-rtPA ที่โรงพยาบาลชุมชนขึ้น ตั้งแต่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2556 เพื่อให้ประชาชนจังหวัดอุดรธานีได้รับบริการดูแลรักษาโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันอย่างมีมาตรฐานครอบคลุมประชากรทุกอำเภอ

การศึกษานี้จึงต้องการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลการรักษาโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันด้วยยา rtPA ที่โรงพยาบาลอุดรธานี และที่ node-rtPA โรงพยาบาลชุมชน โดยการเปรียบเทียบ

1. Primary effectiveness end point คือ การประเมินความพิการด้วย modified Rankin Scale (mRS) เมื่อติดตามการรักษา 3 เดือนหลังได้รับยา rtPA⁶⁻⁸

2. Secondary effectiveness end point คือ การเปลี่ยนแปลงคะแนนความรุนแรงของอาการทางระบบประสาทของโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน (stroke severity improvement) ซึ่งประเมินด้วย National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS)¹⁴⁻¹⁹ แรกที่ผู้ป่วยมาถึงโรงพยาบาล กับคะแนน NIHSS 24 ชั่วโมงหลังได้รับยา rtPA⁶

3. Safety end point คือ ประสิทธิภาพด้านความปลอดภัยของการรักษาด้วยยา rtPA จากการเกิดเลือดออกในสมอง (post-rtPA symptomatic intracerebral hemorrhage (ICH))⁶⁻⁸

นิยาม

Primary effectiveness end point คือ การประเมินความพิการด้วย modified Rankin Scale (mRS) เมื่อติดตามการรักษา 3 เดือนหลังได้รับยา rtPA จำแนกเป็น 2 ประเภท ได้แก่

1. ผลการรักษาที่ต้องการ (favorable outcome) คือ ไม่มีความพิการ ซึ่งประเมินจาก mRS 0-1^{8,20,21}

2. ผลการรักษาที่ไม่ต้องการ (unfavorable outcome) คือ มีความพิการ (disability) หรือเสียชีวิต ซึ่งประเมินจาก mRS 2-6^{8,20,21}

Initial acute ischemic stroke severity คือ ความรุนแรงของอาการทางระบบประสาทของโรคหลอดเลือด

สมองขาดเลือดเฉียบพลัน ซึ่งประเมินด้วยคะแนน NIHSS จำแนกความรุนแรงของอาการทางระบบประสาทของโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน แรกที่ผู้ป่วยมาถึงโรงพยาบาลออกเป็น 4 ระดับ¹⁴ ดังนี้

คะแนน NIHSS < 5 = mild stroke severity

คะแนน NIHSS 5-14 = mild to moderately severe stroke severity

คะแนน NIHSS 15-24 = severe stroke severity

คะแนน NIHSS 25-42 = very severe stroke severity

Secondary effectiveness end point คือ stroke severity improvement โดยการประเมินการเปลี่ยนแปลงของคะแนน NIHSS แรกที่ผู้ป่วยมาถึงโรงพยาบาล เปรียบเทียบกับคะแนน NIHSS 24 ชั่วโมงหลังได้รับยา rtPA⁶ จำแนกเป็น 2 ประเภท ได้แก่

1. ผู้ป่วยอาการดีขึ้น (stroke severity improvement) ได้แก่

- ผู้ป่วยหายเป็นปกติ คือ คะแนน NIHSS เท่ากับ 0 (fully recovery)²²

- ผู้ป่วยอาการดีขึ้น คือ คะแนน NIHSS ลดลงตั้งแต่ 2 คะแนน (≥ 2)²²

2. ผู้ป่วยอาการไม่ดีขึ้น (non-stroke severity improvement) ได้แก่

- ผู้ป่วยอาการคงที่ คือ คะแนน NIHSS เท่าเดิมหรือเปลี่ยนแปลง 1 คะแนน

- ผู้ป่วยอาการแย่ลง (neurological deterioration) คือ คะแนน NIHSS เพิ่มขึ้นตั้งแต่ 2 คะแนน (≥ 2)^{22,23}

Activate stroke fast track คือ ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันมาโรงพยาบาลทันเวลาภายใน 4.5 ชั่วโมงหลังเกิดอาการ

Onset to door time คือ ระยะเวลาตั้งแต่ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน เริ่มมีอาการผิดปกติทางระบบประสาท จนกระทั่งมาถึงโรงพยาบาล

Door to needle time คือ ระยะเวลาตั้งแต่ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันมาถึงโรงพยาบาล จนกระทั่งได้รับยา rtPA^{8,20,21}

Onset to needle time คือ ระยะเวลาตั้งแต่ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน เริ่มมีอาการผิดปกติทางระบบประสาท จนกระทั่งได้รับยา rtPA^{8,20,21}

Post-rtPA symptomatic intracerebral hemorrhage คือ การเกิดเลือดออกในสมอง (hemorrhagic transformation) จากยา rtPA ภายใน 36 ชั่วโมงหลังได้รับยา rtPA ซึ่งมีผลทำให้คะแนน NIHSS เพิ่มขึ้นตั้งแต่ 4 คะแนน (≥ 4) หรือมีผลทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิต (death)^{8,24,25}

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลการรักษาโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันด้วยยา rtPA ที่โรงพยาบาลอุดรธานี และที่ node-rtPA โรงพยาบาลชุมชน ดังนี้

Primary objective

1. เปรียบเทียบประสิทธิผลหลักของการรักษาที่ต้องการ (favorable outcome) คือ ไม่มีความพิการ (non- disability, mRS 0-1) เมื่อติดตามการรักษา 3 เดือนหลังได้รับยา rtPA

Secondary objective

1. เปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงความรุนแรงของอาการทางระบบประสาทของโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน จากการเปลี่ยนแปลงของคะแนน NIHSS แรกวันที่ผู้ป่วยมาถึงโรงพยาบาล กับคะแนน NIHSS 24 ชั่วโมงหลังได้รับยา rtPA

2. เปรียบเทียบความปลอดภัยจากอัตราการเกิดเลือดออกในสมอง (hemorrhagic transformation) จากยา rtPA (post-rtPA symptomatic ICH)

3. ศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อ favorable outcome (mRS 0-1), stroke severity improvement และ post-rtPA symptomatic ICH

4. เปรียบเทียบอัตราการมาโรงพยาบาลทันเวลาภายใน 4.5 ชั่วโมงหลังเกิดอาการ (activate stroke fast track)

5. เปรียบเทียบการเข้าถึงการรักษาด้วยยา rtPA จากอัตราผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่ได้รับยา rtPA

6. เปรียบเทียบระยะเวลาตั้งแต่ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน เริ่มมีอาการผิดปกติทางระบบประสาท จนกระทั่งมาถึงโรงพยาบาล (onset to door time)

7. เปรียบเทียบระยะเวลาเฉลี่ยตั้งแต่ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันมาถึงโรงพยาบาล จนกระทั่งได้รับยา rtPA (door to needle time)

8. เปรียบเทียบระยะเวลาเฉลี่ยตั้งแต่ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือด เริ่มมีอาการผิดปกติทางระบบประสาท จนกระทั่งได้รับยา rtPA (onset to needle time)

9. เปรียบเทียบอัตราการได้รับยา rtPA ภายใน 60 นาที²⁶ ตั้งแต่ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันมาถึงโรงพยาบาล จนกระทั่งได้รับยา rtPA (door to needle time ≤ 60 min)

วิธีการศึกษา

Study design

Observational descriptive and analytic study, retrospective cohort multicenter study

Population

ศึกษาในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่มาโรงพยาบาลทันเวลาภายใน 4.5 ชั่วโมงหลังเกิดอาการ (activate stroke fast track) ทุกคนที่โรงพยาบาลอุดรธานี และที่ node-rtPA โรงพยาบาลชุมชน 4 โรงพยาบาล ได้แก่ โรงพยาบาลกุมภวาปี โรงพยาบาลบ้านดุง โรงพยาบาลหนองหาน และโรงพยาบาลบ้านผือ ตั้งแต่วันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2556-30 กันยายน พ.ศ. 2561

Inclusion criteria

ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่ได้รับยา rtPA ทุกคน ที่รับการรักษาที่โรงพยาบาลอุดรธานี และที่ node-rtPA โรงพยาบาลชุมชนตามเกณฑ์การพิจารณาให้ยา rtPA ภายใน 4.5 ชั่วโมงหลังเกิดอาการ (acute stroke fast track protocol)^{8,26} เดียวกันเหมือนกันทั้งจังหวัดอุดรธานี

Exclusion criteria

ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่รับการรักษาที่โรงพยาบาลอุดรธานี และที่ node-rtPA โรงพยาบาลชุมชน แต่ไม่ได้รับยา rtPA ถูกคัดออกจากการศึกษาวิจัยนี้

Data collection

เก็บข้อมูลผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่ได้รับยา rtPA ทุกคน ตั้งแต่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2556-30 กันยายน พ.ศ. 2561 โดยเปรียบเทียบ 2 กลุ่ม คือ

กลุ่มที่ 1 ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่ได้รับยา rtPA ที่โรงพยาบาลอุดรธานี

กลุ่มที่ 2 ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่ได้รับยา rtPA ที่ node-rtPA โรงพยาบาลชุมชน 4 โรงพยาบาล ได้แก่ โรงพยาบาลกุมภวาปี โรงพยาบาลบ้านดุง โรงพยาบาลหนองหาน และโรงพยาบาลบ้านผือ

ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่ได้รับการรักษาด้วยยา rtPA ทุกคน ถูกเก็บข้อมูล ดังนี้

1. ข้อมูลพื้นฐานคุณลักษณะส่วนบุคคลและลักษณะทางคลินิก ได้แก่ เพศ อายุ โรคประจำตัวที่เป็น cardiovascular risk factors (hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, atrial fibrillation, valvular heart disease) ความดันโลหิตแทรกซ้อน เวลาที่เริ่มมีอาการของโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน เวลาที่มาถึงโรงพยาบาล และเวลาที่ผู้ป่วยได้รับยา rtPA

2. ความรุนแรงของอาการทางระบบประสาทของโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน จากคะแนน NIHSS แรกตั้งแต่ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันมาถึงโรงพยาบาล และคะแนน NIHSS 24 ชั่วโมงหลังได้รับยา rtPA

3. ผู้ป่วยทุกคนได้รับการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองโดยไม่ฉีดสารทึบรังสี (non contrast CT brain; NCCT brain) 24 ชั่วโมงหลังได้รับยา rtPA หรือเมื่อมีอาการเปลี่ยนแปลงทางระบบประสาท เพื่อประเมินการเกิดเลือดออกในสมองจากยา rtPA

4. ประเมินความพิการ (disability) จาก mRS เมื่อติดตามการรักษา 3 เดือน หลังจากผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันได้รับการรักษาด้วยยา rtPA

Statistical analysis

ข้อมูลทั้งหมดบันทึกลงใน microsoft excel format นำมาวิเคราะห์ด้วยโปรแกรมสำเร็จรูป STATA เวอร์ชัน 13.0

วิเคราะห์การเปรียบเทียบประสิทธิผลการรักษาโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันด้วยยา rtPA ที่โรงพยาบาลอุดรธานี และที่ node-rtPA โรงพยาบาลชุมชน ดังนี้

1. การวิเคราะห์เพื่อนำเสนอลักษณะทางประชากรของตัวอย่าง ได้แก่ ข้อมูลพื้นฐานคุณลักษณะส่วนบุคคลและลักษณะทางคลินิก คือ อายุ เพศ โรคประจำตัวที่เป็น cardiovascular risk factors ความดันโลหิตแทรกซ้อน คะแนน NIHSS และจำแนกความรุนแรงของอาการทางระบบประสาทของโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันแรกตั้งแต่ผู้ป่วยมาถึงโรงพยาบาล (acute ischemic stroke severity) ในกรณีข้อมูลแจกแจงนำเสนอในรูปตารางแจกแจงความถี่และร้อยละ และกรณีข้อมูลต่อเนื่อง นำเสนอโดยค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน แต่หากพบว่าข้อมูลมีการแจกแจงไม่ปกติ จะนำเสนอโดยค่ามัธยฐาน ค่าต่ำสุด และค่าสูงสุด แล้วนำมาเปรียบเทียบความแตกต่าง โดยใช้สถิติ Chi-square test, independent T-test ตามลักษณะของข้อมูล

2. การวิเคราะห์เปรียบเทียบประสิทธิผลการรักษาโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันด้วยยา rtPA ที่โรงพยาบาลอุดรธานี และที่ node-rtPA โรงพยาบาลชุมชน โดยเปรียบเทียบ favorable outcome (mRS 0-1) เมื่อติดตามการรักษา 3 เดือนหลังได้รับยา rtPA, stroke severity improvement ที่ 24 ชั่วโมงหลังได้รับยา rtPA และ post-rtPA symptomatic ICH แสดงเป็นร้อยละพร้อมนำเสนอความแตกต่างของค่าสัดส่วนโดย absolute risk reduction (ARR) และช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95% (95% confidence interval; CI)

3. การวิเคราะห์เปรียบเทียบระยะเวลา ได้แก่

- 3.1 Onset to door time

- 3.2 Door to needle time

- 3.3 Onset to needle time

นำเสนอโดยค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน แล้วนำมาเปรียบเทียบความแตกต่าง โดยใช้สถิติ independent T-test

4. การวิเคราะห์เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยที่มีผลต่อ favorable outcome (mRS 0-1), stroke severity improvement, and post-rtPA symptomatic ICH โดยใช้สถิติ multiple regression analysis ด้วย generalized linear model เพื่อควบคุมผลกระทบจากปัจจัยรบกวนอื่น (confounding variable) พร้อมนำเสนอ โดย relative risk (RR) และช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95% (95% CI) โดยค่า p-value ≤ 0.05 ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ

การศึกษานี้ได้รับการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลอุดรธานี

ผลการศึกษา

Study patients

ตั้งแต่วันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2556-30 กันยายน พ.ศ. 2561 พบว่า มีผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่มารักษาที่โรงพยาบาลอุดรธานี และที่ node-rtPA โรงพยาบาลชุมชน รวมทั้งหมด 8,796 คน

ตารางที่ 1 ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง

	Udonthani hospital	node-rtPA Community hospitals	Total
Acute ischemic stroke (patients)	5,901	2,895	8,796
Activated stroke fast track (patients, %)	2,006, 34	1,319, 45.6	3,325, 37.8
Intravenous rtPA (patients, %)	403, 6.8	215, 7.4	618, 7

Baseline demographic and clinical characteristics ของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่ได้รับยา rtPA ทั้งหมดคน 618 ดังแสดงในตารางที่ 2 ดังนี้ เป็นชาย ร้อยละ 54 มีอายุเฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน เท่ากับ 64.3 ± 11.8 ปี cardiovascular risk factor ได้แก่ hypertension ร้อยละ 59.9, diabetes mellitus ร้อยละ 24.9, atrial fibrillation ร้อยละ 21, dyslipidemia ร้อยละ

และมีผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่มารักษาที่โรงพยาบาลทันเวลาภายใน 4.5 ชั่วโมงหลังเกิดอาการที่โรงพยาบาลอุดรธานี และที่ node-rtPA ที่โรงพยาบาลชุมชน รวมกันจำนวน 3,325 คน คิดเป็นร้อยละ 37.8 และมีผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่มารักษาที่โรงพยาบาลทันเวลาภายใน 4.5 ชั่วโมงหลังเกิดอาการที่ node-rtPA โรงพยาบาลชุมชน ร้อยละ 45.6 มากกว่าที่โรงพยาบาลอุดรธานีซึ่งมี ร้อยละ 34 ดังแสดงในตารางที่ 1

มีผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันได้รับยา rtPA ที่โรงพยาบาลอุดรธานี และที่ node-rtPA โรงพยาบาลชุมชน รวมกัน 618 คน แบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับยา rtPA ที่โรงพยาบาลอุดรธานี 403 คน (ร้อยละ 65.2) และกลุ่มที่ได้รับยา rtPA ที่ node-rtPA โรงพยาบาลชุมชน 215 คน (ร้อยละ 34.8)

อัตราผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่ได้รับยา rtPA ที่โรงพยาบาลอุดรธานี คือ ร้อยละ 6.8 ใกล้เคียงกับอัตราผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่ได้รับยา rtPA ที่ node-rtPA โรงพยาบาลชุมชน คือ ร้อยละ 7.4 ดังแสดงในตารางที่ 1

19.7, valvular heart disease ร้อยละ 2.8, NIHSS at ER เฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน 11.8 ± 6.4 คะแนน, ไม่มีผู้ป่วยที่คะแนน NIHSS แรกรับมากกว่า 25 คะแนน ได้รับการรักษาด้วยยา rtPA และ initial acute ischemic stroke severity พบว่า เป็น mild to moderately stroke (NIHSS 5-14) มากที่สุด คือ ร้อยละ 60 และ ร้อยละ 2.9 มีอาการรุนแรง severe stroke (NIHSS 25)

ตารางที่ 2 Baseline demographic and clinical characteristics of 618 patients with acute ischemic stroke treated with intravenous rtPA

Baseline demographic and clinical characteristics	N = 618	(%)
Sex		
Male	338	(54.7)
Female	280	(45.3)
Age (year)		
Mean (\pm standard deviation)	64.3	(\pm 11.8)
Median (min : max)	65	(24 : 98)
Cardiovascular risk factor		
Hypertension	370	(59.9)
Diabetes mellitus	154	(24.9)
Dyslipidemia	122	(19.7)
Atrial fibrillation	130	(21.0)
Valvular heart disease	17	(2.8)
Systolic blood pressure at ER (mmHg)		
Mean (\pm standard deviation)	148.9	(\pm 27.8)
Median (min : max)	145	(93 : 248)
Diastolic blood pressure at ER (mmHg)		
Mean (\pm standard deviation)	85.1	(\pm 16.2)
Median (min: max)	84	(39 : 154)
NIHSS at ER		
Mean (\pm standard deviation)	11.8	(\pm 6.4)
Median (min : max)	11	(4 : 25)
Initial stroke severity		
Mild stroke (<5)	58	(9.4)
Mild to moderately stroke (14-5)	371	(60)
Severe stroke (24-15)	171	(27.7)
Very severe stroke (42-25)	18	(2.9)
NIHSS 24 hours after intravenous rtPA		
Mean (\pm standard deviation)	8	(\pm 2.55)
Median (min : max)	4	(0 : 42)
Onset to door (min)		
\leq 60	169	(27.3)
> 60	449	(72.7)
Mean (\pm standard deviation)	111.4	(\pm 59.3)
Median (min : max)	110	(5 : 244)
Door to needle (min)		
\leq 60	441	(71.6)
> 60	177	(28.6)
Mean (\pm standard deviation)	55.8	(\pm 24.6)
Median (min : max)	54	(7 : 205)
Onset to needle (min)		
\leq 120	158	(25.6)
> 120	460	(74.4)
Mean (\pm standard deviation)	167.1	(\pm 57.1)
Median (min : max)	161	(270 : 41)
Site of hospital		
Udonthani hospital	403	(65.2)
Node- rtPA community hospital	215	(34.8)

ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่ได้รับยา rtPA ที่โรงพยาบาลอุดรธานี 403 คน และผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่ได้รับยา rtPA ที่ node-rtPA โรงพยาบาลชุมชน 215 คน ส่วนใหญ่ไม่แตกต่างกัน ดังแสดงในตารางที่ 3 ดังนี้

ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดมีค่าเฉลี่ย NIHSS ที่ ER เฉลี่ยใกล้เคียงกัน คือ 11.7 and 11.9 ตามลำดับ stroke severity แรกพบว่าโรงพยาบาลอุดรธานี และโรงพยาบาลชุมชนมีระดับความรุนแรงเป็นกลุ่ม mild to moderately stroke (NIHSS 5-14) มากที่สุดเหมือนกัน คือ ร้อยละ 59.1 และ 61.9 ตามลำดับ และเมื่อนำคะแนน NIHSS at ER มาจัดกลุ่มเป็น 2 กลุ่ม คือ less severity (NIHSS < 15) and more severity (NIHSS ≥ 15) พบว่า initial acute ischemic stroke severity ไม่แตกต่างกัน คือโรงพยาบาลอุดรธานี และโรงพยาบาลชุมชนมี less severity (NIHSS < 15) ร้อยละ 70 และ 68.4 ตามลำดับ และมี more severity (NIHSS ≥ 15) ร้อยละ 31.6 และ 30 ตามลำดับ

แต่พบว่าผลการดำเนินงานด้านระยะเวลาในการรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่ได้รับยา rtPA ระหว่างโรงพยาบาลอุดรธานี และโรงพยาบาลชุมชน พบว่า onset to door time และ onset to needle time ของโรงพยาบาลชุมชนรวดเร็วกว่าโรงพยาบาลอุดรธานี ส่วน door to needle time ของโรงพยาบาลอุดรธานีรวดเร็วกว่าโรงพยาบาลชุมชน ดังแสดงในตารางที่ 3 ดังนี้

1. Onset to door time เฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน โรงพยาบาลอุดรธานีเท่ากับ 120.2 ± 57.7 นาทีช้ากว่าโรงพยาบาลชุมชนเท่ากับ 94.8 ± 58.9 นาที และโรงพยาบาลชุมชน มี onset to door time ≤ 60 นาที มากกว่าโรงพยาบาลอุดรธานีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) คือ ร้อยละ 39.1 และ 21.1 ตามลำดับ

2. Door to needle time เฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน ที่โรงพยาบาลอุดรธานีเท่ากับ 53.9 ± 21.9 นาทีเร็วกว่าโรงพยาบาลชุมชน ซึ่งมี door to needle time เฉลี่ยเท่ากับ 59.4 ± 27.2 นาที โดยทั้งที่โรงพยาบาลอุดรธานี และที่โรงพยาบาลชุมชน มี door to needle time เฉลี่ยเร็วกว่าเกณฑ์มาตรฐาน คือ < 60 นาที โดยที่โรงพยาบาลอุดรธานีมี door to needle time ≤ 60 นาที เท่ากับ ร้อยละ 76.7 มากกว่าโรงพยาบาลชุมชนซึ่งมี door to needle time ≤ 60 นาที เท่ากับร้อยละ 61.4 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) โดยที่โรงพยาบาลอุดรธานีมีอัตรา door to needle time ≤ 60 นาทีร้อยละ 76.7 สูงกว่าเกณฑ์มาตรฐาน คือ ร้อยละ 70 แต่ที่โรงพยาบาลชุมชน ร้อยละ 61.4 ต่ำกว่าเกณฑ์มาตรฐาน แต่ถ้าใช้เกณฑ์มาตรฐานล่าสุด คือ door to Needle time ≤ 45 นาที ต้องมากกว่า ร้อยละ 50 พบว่าโรงพยาบาลอุดรธานีเท่ากับ ร้อยละ 41.2 มากกว่าโรงพยาบาลชุมชน เท่ากับ ร้อยละ 31.6 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.018$) แต่ทั้งหมดก็ยังมีค่าต่ำกว่าเกณฑ์มาตรฐาน คือ ร้อยละ 41.2 และ 31.6 ตามลำดับ.

3. Onset to needle time เฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานโรงพยาบาลอุดรธานี เท่ากับ 173.9 ± 56.6 นาที ช้ากว่าโรงพยาบาลชุมชนเท่ากับ 154.2 ± 57.6 นาที ทั้งหมดไม่มีผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่ได้รับยา rtPA เกินเวลามาตรฐาน 270 นาที

ตารางที่ 3 Baseline demographic and clinical characteristics of patients with acute ischemic stroke treated with intravenous rtPA of Udonthani hospital and node- rtPA community hospital

	Udonthani hospital (N = 403) N (%)	Node-rtPA Community hospital (N = 215) N (%)	p-value
Sex			0.920
Male	221 (54.8)	117 (54.4)	
Female	182 (45.2)	98 (45.6)	
Age (years)			0.053
≤ 60	164 (40.7)	67 (31.2)	
61 - 80	215 (53.3)	136 (63.2)	
> 80	24 (6.0)	12 (5.6)	
Mean (±standard deviation)	63.8 (±11.9)	65.2 (±11.6)	
Median (min : max)	65 (24 : 96)	66 (28 : 98)	
Cardiovascular risk factor			
Hypertension	262 (65.0)	108 (50.2)	<0.001
Diabetes mellitus	104 (25.8)	50 (23.3)	0.485
Dyslipidemia	92 (22.8)	30 (13.9)	0.008
Atrial fibrillation	98 (24.3)	32 (14.9)	0.006
Valvular heart disease	12 (3.0)	5 (2.3)	0.637
Systolic blood pressure at ER			0.140
< 140 mmHg	168 (41.7)	84 (39.1)	
140 - 184 mmHg	184 (45.6)	113 (52.5)	
≥ 185 mmHg	51 (12.7)	18 (8.4)	
Mean (±standard deviation)	149.3 (±28.6)	148.2 (±26.5)	
Median (min : max)	144 (93 : 237)	145 (95 : 248)	
Diastolic blood pressure at ER			0.011
< 90 mmHg	257 (63.8)	111 (51.6)	
90 - 109 mmHg	118 (29.3)	87 (40.5)	
≥ 110 mmHg	28 (6.9)	17 (7.9)	
Mean (±standard deviation)	84.2 (±16.5)	86.7 (±15.5)	
Median (min: max)	83 (39 : 146)	87 (55 : 154)	
NIHSS at ER			0.698
Mean (standard deviation)	11.7 (6.3)	11.9 (5.5)	
Median (min: max)	11 (4 : 25)	11 (4 : 25)	
Initial stroke severity			0.351
Mild (<5)	44 (10.9)	14 (6.5)	
Mild to moderately (5-14)	238 (59.1)	133 (61.9)	
Severe stroke (15-24)	110 (27.3)	61 (28.4)	
Very severe stroke (25-42)	11 (2.7)	7 (3.2)	
Initial stroke severity			0.680
Less severity (NIHSS < 15)	282 (70.0)	147 (68.4)	
More severity (NIHSS ≥ 15)	121 (30.0)	68 (31.6)	
NIHSS 24 hours after rtPA			0.485
Mean (±standard deviation)	8.18 (±3.1)	7.65 (±2.4)	
Median (min : max)	4 (0 : 42)	4 (0 : 42)	

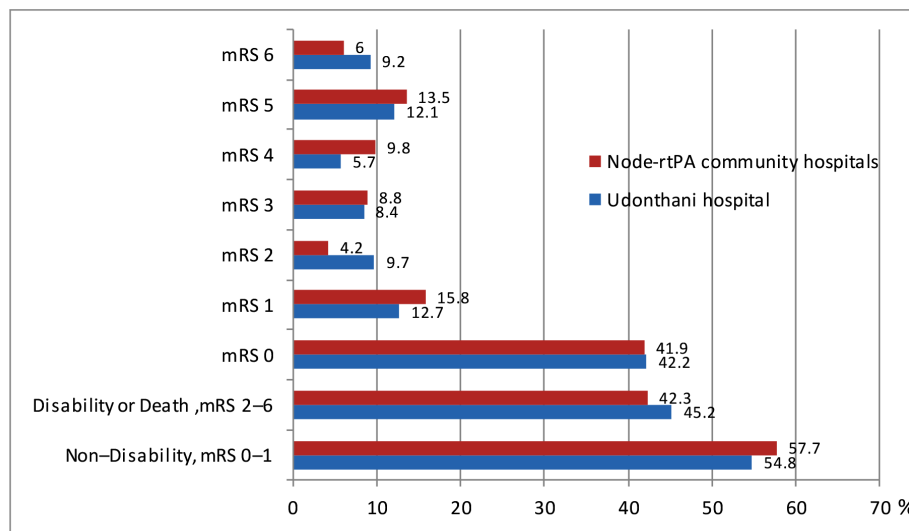
ตารางที่ 3 Baseline demographic and clinical characteristics of patients with acute ischemic stroke treated with intravenous rtPA of Udonthani hospital and node- rtPA community hospital (ต่อ)

	Udonthani hospital (N = 403) N (%)	Node-rtPA Community hospital (N = 215) N (%)	p-value
Onset to door (min)			<0.001
≤ 60	85 (21.1)	84 (39.1)	
> 60	318 (78.9)	131 (60.9)	
Mean (standard deviation)	120.2 (57.7)	94.8 (58.9)	
Median (min: max)	120 (10 : 240)	85 (5 : 244)	
Door to needle (min)			0.018
≤ 45	166 (41.2)	68 (31.6)	
> 45	237 (58.8)	147 (68.4)	
≤ 60	309 (76.7)	132 (61.4)	<0.001
> 60	94 (23.3)	83 (38.6)	
Mean (standard deviation)	53.9 (21.9)	59.4 (27.2)	
Median (min: max)	50 (9 : 157)	58 (7 : 205)	
Onset to needle (min)			0.006
≤ 120	89 (22.1)	69 (32.1)	
> 120	314 (77.9)	146 (67.9)	
Mean (standard deviation)	173.87 (56.6)	154.2 (57.6)	
Median (min: max)	175 (41 : 270)	147 (42 : 270)	

Effectiveness

ผลของการรักษา primary effectiveness end point พบว่า ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่ได้รับยา rtPA ที่โรงพยาบาลอุดรธานี มี favorable outcome (mRS 0-1) ร้อยละ 54.8 น้อยกว่าที่โรงพยาบาลชุมชนซึ่งมี ร้อยละ 57.7

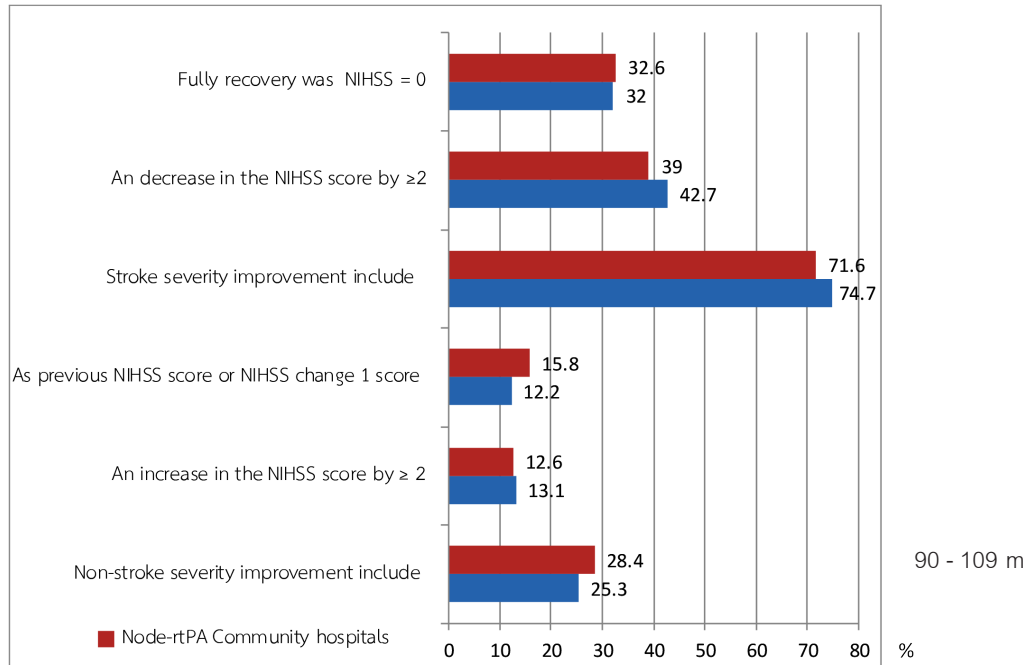
ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่ได้รับยา rtPA ที่โรงพยาบาลอุดรธานี มี unfavorable outcome (mRS 2-6) ร้อยละ 45.2 มากกว่าที่โรงพยาบาลชุมชน ร้อยละ 42.3 (รูปที่ 1)



รูปที่ 1 The primary effectiveness end point, Modified Rankin Scale (mRS) at 3 months after intravenous rtPA

ผลการรักษา secondary effectiveness end point พบว่า ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่ได้รับยา rtPA ที่โรงพยาบาลอุดรธานี มี stroke severity improvement ที่ 24 ชั่วโมง หลังได้รับยา rtPA ร้อยละ 74.7 มากกว่าที่โรงพยาบาลชุมชน ร้อยละ 71.6 ที่โรงพยาบาลอุดรธานี มี non-stroke severity

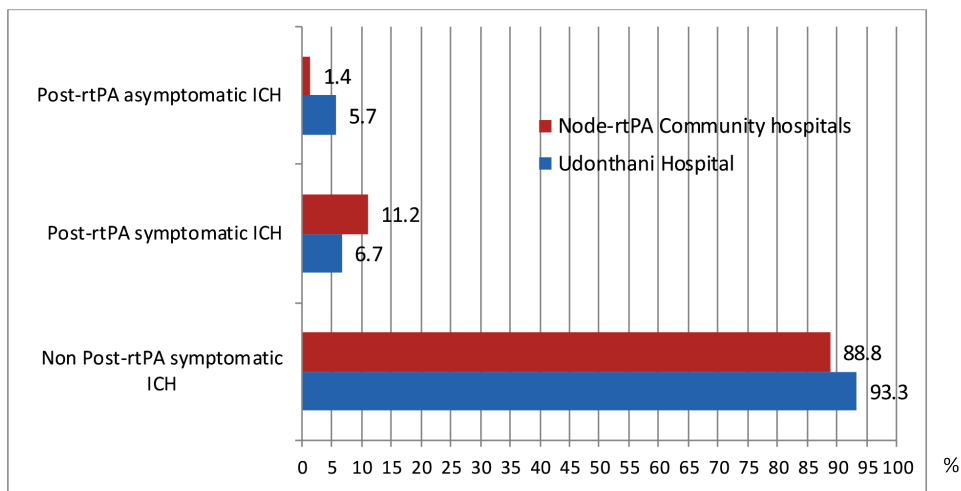
improvement ที่ 24 ชั่วโมง หลังได้รับยา rtPA ร้อยละ 25.3 น้อยกว่าที่โรงพยาบาลชุมชน ร้อยละ 28.4 และโรงพยาบาลชุมชนมีผู้ป่วยหายเป็นปกติที่ 24 ชั่วโมง หลังได้รับยา rtPA ใกล้เคียงกับโรงพยาบาลอุดรธานี คือ ร้อยละ 32.6 และ 32 ตามลำดับ (รูปที่ 2)



รูปที่ 2 Stroke severity improvement at 24 hours after intravenous rtPA

ผลการรักษาด้าน safety end point พบว่า ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่ได้รับยา rtPA ที่โรงพยาบาลชุมชนมี post-rtPA symptomatic ICH

ร้อยละ 11.2 มากกว่าที่โรงพยาบาลอุดรธานีซึ่งมี ร้อยละ 6.7% (รูปที่ 3)



รูปที่ 3 Safety end point: Post-rtPA symptomatic ICH

ปัจจัยที่มีผลต่อประสิทธิผลหลักของการรักษาที่ต้องการ (favorable outcome : non-disability, mRS 0-1) เมื่อติดตามการรักษา 3 เดือนหลังได้รับยา rtPA อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value < 0.05) โดยคำนึงถึง (adjusted) ผลกระทบจากปัจจัยอื่นร่วมด้วย ดังแสดงในตารางที่ 4 ได้แก่

1. กลุ่มที่ไม่มีโรคหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว (non-AF) มีโอกาสเกิดผลการรักษาที่ต้องการมากกว่ากลุ่มมีโรคหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว (AF) 1.86 เท่า (adjusted relative risk (RR) 1.86, 95% CI 1.44-2.41, p-value < 0.001)
2. กลุ่มอายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี มีโอกาสเกิดผลการรักษาที่ต้องการมากกว่ากลุ่มอายุมากกว่า 80 ปี 1.47 เท่า (adjusted RR 1.47, 95% CI 0.97-2.23, p-value = 0.002)

3. กลุ่มอายุ 61-80 ปี มีโอกาสเกิดผลการรักษาที่ต้องการมากกว่ากลุ่มอายุมากกว่า 80 ปี 1.23 เท่า (adjusted RR 1.23, 95% CI 0.82-1.86, p-value = 0.002)

4. กลุ่มที่มี door to needle time น้อยกว่าหรือเท่ากับ 45 นาที มีโอกาสเกิดผลการรักษาที่ต้องการมากกว่ากลุ่มที่มี door to needle time มากกว่า 45 นาที 1.24 เท่า (adjusted RR 1.24, 95% CI 1.10-1.41, p-value = 0.001)

5. กลุ่มที่ไม่มีโรคเบาหวานมีโอกาสเกิดผลการรักษาที่ต้องการมากกว่ากลุ่มที่มีโรคเบาหวาน 1.2 เท่า (adjusted RR 1.2, 95% CI 1.02-1.42, p-value = 0.032)

ตารางที่ 4 ปัจจัยที่มีผลต่อประสิทธิผลหลักของการรักษาที่ต้องการคือไม่มีความพิการเมื่อติดตามการรักษา 3 เดือนหลังได้รับยา rtPA โดยคำนึงถึง (adjusted) ผลกระทบจากปัจจัยอื่นร่วมด้วย

ปัจจัย	Unadjusted		Adjusted		
	RR	95%CI	RR	95%CI	p-value
อายุ (ปี)					0.002
อายุมากกว่า 80	1		1		
อายุ 61 - 80	1.42	0.91-2.22	1.23	0.82-1.86	
อายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 60	1.82	1.17-2.84	1.47	0.97-2.23	
โรคเบาหวาน (DM)					0.032
มีโรคเบาหวาน	1		1		
ไม่มีโรคเบาหวาน	1.24	1.03-1.49	1.20	1.02-1.42	
โรคหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว (AF)					<0.001
มีโรคหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว	1		1		
ไม่มีโรคหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว	1.98	1.52-2.57	1.86	1.44-2.41	
Door to needle time (นาที)					0.001
มากกว่า 45	1		1		
น้อยกว่าหรือเท่ากับ 45	1.32	1.15-1.52	1.24	1.10-1.41	

ปัจจัยที่มีผลต่อกลุ่มผู้ป่วยอาการดีขึ้น (stroke severity improvement) ที่ 24 ชั่วโมง หลังได้รับยา rtPA อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value < 0.05) โดยคำนึงถึงผลกระทบจากปัจจัยอื่นร่วมด้วย ได้แก่ (ตารางที่ 5)

1. กลุ่มอายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี มีโอกาสเกิดกลุ่มผู้ป่วยอาการดีขึ้นมากกว่ากลุ่มอายุมากกว่า 80 ปี

1.19 เท่า (adjusted relative risk (RR) RR 1.19, 95% CI 0.94-1.15, p-value < 0.001)

2. กลุ่มที่ไม่มีโรคหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว (non AF) มีโอกาสเกิดกลุ่มผู้ป่วยอาการดีขึ้นมากกว่ากลุ่มมีโรคหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว (AF) 1.17 เท่า (adjusted RR 1.17, 95% CI 1.02-1.34, p-value = 0.024)

3. กลุ่มที่มี door to needle time น้อยกว่าหรือเท่ากับ 45 นาที มีโอกาสเกิดกลุ่มผู้ป่วยอาการดีขึ้น มากกว่ากลุ่มที่มี door to needle time มากกว่า 45 นาที 1.11 เท่า (adjusted RR 1.11, 95% CI 1.01-1.21, p-value = 0.022)

ตารางที่ 5 ปัจจัยที่มีผลต่อกลุ่มผู้ป่วยอาการดีขึ้น (stroke severity improvement) ที่ 24 ชั่วโมง หลังได้รับยา rtPA โดยคำนึงถึงผลกระทบจากปัจจัยอื่น

ปัจจัย	Unadjusted		Adjusted		
	RR	95%CI	RR	95%CI	p-value
อายุ (ปี)					<0.001
อายุมากกว่า 80	1		1		
อายุ 61 - 80	1.02	0.80-1.30	1.00	0.79-1.27	
อายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 60	1.26	0.99-1.59	1.19	0.94-1.51	
โรคหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว (AF)					0.024
มีโรคหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว	1		1		
ไม่มีโรคหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว	1.21	1.05-1.39	1.17	1.02-1.34	
Door to needle (นาที)					0.022
มากกว่า 45	1		1		
น้อยกว่าหรือเท่ากับ 45	1.15	1.04-1.26	1.11	1.01-1.21	

ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดเลือดออกในสมองจากยา rtPA (post-rtPA symptomatic ICH) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value < 0.05) โดยคำนึงถึงผลกระทบจากปัจจัยอื่นร่วมด้วย ได้แก่ (ตารางที่ 6)

1. กลุ่มอายุมากกว่า 80 ปี มีโอกาสเกิดเลือดออกในสมองจากยา rtPA มากกว่ากลุ่มอายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี 2.41 เท่า (adjusted RR 2.41, 95% CI 1.19-4.87, p-value < 0.028)

2. กลุ่มที่มีอายุ 61-80 ปี มีโอกาสเกิดเลือดออกในสมองจากยา rtPA มากกว่ากลุ่มอายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี 2.35 เท่า (adjusted RR 2.35, 95% CI 0.76-7.25, p-value < 0.028) แต่เนื่องจากมีช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95% (95% Confidence interval; CI) กว้าง ซึ่งเป็นผลจากมีจำนวนผู้ป่วยที่เกิดเลือดออกในสมองจากยา rtPA น้อยเพียง 51 คน จากจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยา rtPA ทั้งหมด 618 คน คิดเป็น ร้อยละ 8.3 และประชากรกลุ่มนี้มีการกระจายตัวกว้าง จึงทำให้ค่าความเชื่อมั่นที่

ร้อยละ 95% 0.76-7.25 หมายความว่า กลุ่มที่มีอายุ 61-80 ปี มีโอกาสเกิดเลือดออกในสมองจากยา rtPA มากกว่ากลุ่มอายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี 0.76 เท่า ถึง 7.25 เท่า ซึ่งเป็นค่าโอกาสเกิดความเสียหายของการเกิดเลือดออกในสมองจากยา rtPA ที่กว้าง ซึ่งอาจทำให้ความน่าเชื่อถือทางสถิติลดลง

3. กลุ่มที่มีโรคหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว (AF) มีโอกาสเกิดเลือดออกในสมองจากยา rtPA มากกว่ากลุ่มที่ไม่มีโรคหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว (no AF) 2.23 เท่า (adjusted RR 2.23, 95% CI 1.31-3.82, p-value = 0.003)

4. สถานพยาบาล คือ การรักษาโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันด้วยยา rtPA ที่โรงพยาบาลชุมชน มีโอกาสเกิดเลือดออกในสมองจากยา rtPA มากกว่าการรักษาโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันด้วยยา rtPA ที่โรงพยาบาลอุดรธานี 1.73 เท่า (adjusted RR 1.73, 95% CI 1.02-2.91, p-value = 0.041)

ตารางที่ 6 ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดเลือดออกในสมองจากยา rtPA (post-rtPA symptomatic ICH) โดยคำนึงถึงผลกระทบจากปัจจัยอื่น

ปัจจัย	Unadjusted		Adjusted		
	RR	95%CI	RR	95%CI	p-value
อายุ (ปี)					0.028
อายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 60	1		1		
อายุ 80-61	2.85	0.93-8.78	2.35	0.76-7.25	
อายุมากกว่า 80	2.78	1.37-5.64	2.41	1.19-4.87	
โรงพยาบาลที่เข้ารับบริการ					0.041
โรงพยาบาลอุดรธานี	1		1		
Node-rtPA โรงพยาบาลชุมชน	1.67	0.99-2.81	1.73	1.02-2.91	
โรคหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว (AF)					0.003
ไม่มีโรคหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว	1		1		
มีโรคหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว	2.23	1.31-3.80	2.23	1.31-3.82	

เมื่อวิเคราะห์เพิ่มเติมเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลการรักษาโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันด้วยยา rtPA ระหว่างการรักษาที่โรงพยาบาลอุดรธานี และที่โรงพยาบาลชุมชน โดยคำนึงถึง ผลกระทบจากปัจจัยรบกวนอื่น (confounding factors) ดังกล่าวมาข้างต้น นำเสนอความแตกต่างของค่าสัดส่วนโดย absolute risk reduction (ARR) และช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95% (95% confidence interval; CI) ดังแสดงตารางที่ 7 พบว่า

1. ประสิทธิภาพหลักของผลการรักษาที่ต้องการ (favorable outcome: non-disability, mRS 0-1) เมื่อติดตามการรักษา 3 เดือนหลังได้รับยา rtPA ที่โรงพยาบาลอุดรธานี คือ ร้อยละ 54.8 น้อยกว่าโรงพยาบาลชุมชน คือ ร้อยละ 57.7 หาความแตกต่างของค่าสัดส่วนโดย ARR พบว่า การรักษาโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันด้วยยา rtPA ที่โรงพยาบาลอุดรธานี มีโอกาสเกิดผลการรักษาที่ต้องการลดลงร้อยละ 1.4 เมื่อเทียบกับการรักษาที่โรงพยาบาลชุมชน อย่างไรก็ตามมีนัยสำคัญทางสถิติ (adjusted ARR 0.014, 95% CI -0.066, 0.095), p-value = 0.724)

2. ผลการเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงคะแนนความรุนแรงของอาการทางระบบประสาทของโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน (stroke severity improvement) ที่ 24 ชั่วโมงหลังได้รับยา rtPA พบว่า การ

รักษาโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันด้วยยา rtPA ที่โรงพยาบาลอุดรธานี มีกลุ่มผู้ป่วยอาการดีขึ้นที่ 24 ชั่วโมงหลังได้รับยา ร้อยละ rtPA 74.7 และการรักษาที่โรงพยาบาลชุมชน ร้อยละ 71.6 หาความแตกต่างของค่าสัดส่วนโดย ARR พบว่า การรักษาโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันด้วยยา rtPA ที่โรงพยาบาลชุมชน มีโอกาสเกิดผู้ป่วยอาการดีขึ้นที่ 24 ชั่วโมงหลังได้รับยา rtPA ลดลง ร้อยละ 2.3 เมื่อเทียบกับการรักษาที่โรงพยาบาลอุดรธานี ซึ่งไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (adjusted ARR 0.023, 95% CI -0.049, 0.096), p-value = 0.527)

3. ผลการเปรียบเทียบประสิทธิผลด้านความปลอดภัยของการรักษาด้วยยา rtPA จากการเกิดเลือดออกในสมองจากยา rtPA (post-rtPA symptomatic ICH) ระหว่างการรักษาโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันด้วยยา rtPA ที่โรงพยาบาลอุดรธานี และที่โรงพยาบาลชุมชน พบว่า การรักษาที่โรงพยาบาลอุดรธานี มีอัตราการเกิดเลือดออกในสมอง ร้อยละ 6.7 และการรักษาที่โรงพยาบาลชุมชน เท่ากับร้อยละ 11.2 หาความแตกต่างของค่าสัดส่วนโดย ARR พบว่าลดลงร้อยละ 3.9 เมื่อเทียบกับการรักษาที่โรงพยาบาลชุมชน อย่างไรก็ตามมีนัยสำคัญทางสถิติ (adjusted ARR 0.039, 95% CI 0.001, 0.077), p-value = 0.043)

ตารางที่ 7 ความแตกต่างของค่าสัดส่วน (absolute risk reduction; ARR) ของประสิทธิผลการรักษาโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันด้วยยา rtPA ระหว่างการรักษาที่โรงพยาบาลอุดรธานี และที่ node-rtPA โรงพยาบาลชุมชน โดยคำนึงถึง (adjusted) ผลกระทบจากปัจจัยรบกวนอื่น (confounding factors)

Effectiveness of intravenous rtPA for Acute ischemic Stroke	adjusted ARR	95%CI	p-value
Favorable outcome (Non-Disability, mRS 0-1)	0.014	-0.066, 0.095	0.724
Stroke severity improvement at 24 hrs. after rtPA	0.023	-0.049, 0.096	0.527
Post-rtPA symptomatic ICH	0.039	0.001, 0.077	0.043

วิจารณ์

จากข้อมูลสถิติโรคหลอดเลือดสมองของสำนักงานสาธารณสุขจังหวัดอุดรธานี และผลการศึกษานี้ พบว่า ตั้งแต่วันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ.2556-30 กันยายน พ.ศ.2561 มีผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่มาโรงพยาบาลทันเวลาภายใน 4.5 ชั่วโมงหลังเกิดอาการที่โรงพยาบาลอุดรธานี ร้อยละ 34 และที่โรงพยาบาลชุมชน ร้อยละ 45.6 ซึ่งมากกว่าผลการศึกษาของ Jarin Chindaprasit, et al²⁷ ซึ่งศึกษาที่โรงพยาบาลศรีนครินทร์ ที่มีอัตราผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่มาโรงพยาบาลทันเวลาภายใน 4.5 ชั่วโมงหลังเกิดอาการ ร้อยละ 25

มีผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่ได้รับยา rtPA ที่โรงพยาบาลอุดรธานี ร้อยละ 6.8 และที่โรงพยาบาลชุมชน ร้อยละ 7.4 ซึ่งสูงกว่าผลการศึกษาของวิรัตน์ อ่อนสี²⁸ ซึ่งศึกษาที่โรงพยาบาลเพชรบูรณ์ที่มีอัตราผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่ได้รับยา rtPA ร้อยละ 3.8 และ Nilanont Y, et al¹³ ซึ่งศึกษาพบว่าประเทศไทยมีอัตราผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่ได้รับยา rtPA ร้อยละ 3.8 ดังนั้นการจัดทำเครือข่ายการให้ยา rtPA ในโรงพยาบาลชุมชนช่วยเป็นการขยายโอกาสให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยา rtPA ซึ่งเป็นมาตรฐานการรักษาให้ครอบคลุมประชากรของจังหวัดอุดรธานีเพิ่มขึ้น

ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่ได้รับยา rtPA 618 คน มีคะแนน NIHSS แรกเริ่มเฉลี่ยเท่ากับ 11.8 (ระหว่าง 4-25 คะแนน) มีคะแนน NIHSS แรกเริ่มต่ำสุด 4 คะแนน และมีคะแนน NIHSS แรกเริ่มสูงสุด

25 คะแนน ซึ่งใกล้เคียงกับผลการศึกษาของ Pornpart A. Dharmasaroja, et al²⁹ และจาริณญ์ จินดาประเสริฐ และคณะ²⁷ คือ คะแนน NIHSS แรกเริ่มเฉลี่ย 11 (ระหว่าง 2-39 คะแนน) และ 9 (ระหว่าง 1-24 คะแนน) แต่ต่ำกว่าผลการศึกษา NINDS study³ คือ คะแนน NIHSS แรกเริ่มเฉลี่ย 14 (ระหว่าง 1-37 คะแนน) แต่อย่างไรก็ตามเมื่อนำคะแนน NIHSS แรกเริ่มเฉลี่ยมาประเมินเป็นความรุนแรงของอาการทางระบบประสาทของโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันแรกเริ่มพบว่า คะแนน NIHSS แรกเริ่มเฉลี่ยของทั้ง 4 การศึกษา จัดอยู่ในกลุ่มความรุนแรงน้อยถึงปานกลาง mild to moderately severe stroke severity (NIHSS 5-14) เหมือนกัน

ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่ได้รับยา rtPA 618 คน มีคะแนน NIHSS 24 ชั่วโมงหลังได้รับยา rtPA เฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน เท่ากับ 8 ± 2.5 คะแนน (ระหว่าง 0-42 คะแนน) มีคะแนน NIHSS 24 ชั่วโมงหลังได้รับยา rtPA ต่ำสุด 0 คะแนน หมายถึง อาการหายเป็นปกติ และมีคะแนน NIHSS 24 ชั่วโมงหลังได้รับยา rtPA สูงสุด 42 คะแนน หมายถึง ความรุนแรงของอาการทางระบบประสาทรุนแรงที่สุด ซึ่งใกล้เคียงกับผลการศึกษาของดวงพล ศรีมณี³⁰ คือ คะแนน NIHSS 24 ชั่วโมงหลังได้รับยา rtPA เฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน เท่ากับ 9.83 ± 6.7 คะแนน (ระหว่าง 0-20 คะแนน) แต่พบว่าผลการศึกษาของดวงพล ศรีมณี มีคะแนน NIHSS 24 ชั่วโมงหลังได้รับยา rtPA สูงสุด ต่ำกว่าการศึกษานี้ คือ 20 คะแนน หมายถึง ความรุนแรงของอาการทางระบบประสาทที่ 24 ชั่วโมงหลังได้รับยา rtPA ต่ำกว่าการศึกษานี้

ผลการดำเนินงานด้านระยะเวลาในการรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่ได้รับยา rtPA ในช่วงเวลาตั้งแต่ปีงบประมาณ 2557-2561 คือ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2556-30 กันยายน พ.ศ.2561 ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่ได้รับยา rtPA 618 คน พบว่า ผลการดำเนินงานด้านระยะเวลาในการรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่ได้รับยา rtPA ดีผ่านเกณฑ์มาตรฐาน ดังนี้

1. ระยะเวลาตั้งแต่ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันเริ่มมีอาการผิดปกติทางระบบประสาท จนกระทั่งมาถึงโรงพยาบาล เฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน เท่ากับ 111.4 ± 59.3 นาที (ระหว่าง 5-244 นาที) โดยมี onset to door time เร็วที่สุด คือ 5 นาที

2. ระยะเวลาตั้งแต่ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันมาถึงโรงพยาบาล จนกระทั่งได้รับยา rtPA (door to needle time) เฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน เท่ากับ 55.8 ± 24.6 นาที (ระหว่าง 7-205 นาที) ซึ่งรวดเร็วกว่าผลการศึกษาดวงพล ศรีมณี³⁰ ซึ่งมีระยะเวลาดังแต่ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันมาถึงโรงพยาบาล จนกระทั่งได้รับยา rtPA (door to needle time) เฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน เท่ากับ 96.21 ± 37.5 นาที และการศึกษานี้มีค่าเฉลี่ยรวดเร็วกว่าเกณฑ์มาตรฐาน คือ เฉลี่ยน้อยกว่า 60 นาที และ ≤ 60 นาที เท่ากับ ร้อยละ 71.6 สูงกว่าเกณฑ์มาตรฐาน คือ ร้อยละ 70

3. ระยะเวลาตั้งแต่ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน เริ่มมีอาการผิดปกติทางระบบประสาท จนกระทั่งได้รับยา rtPA (onset to needle time) เฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน เท่ากับ 167.1 ± 57.1 นาที (ระหว่าง 41-270 นาที) ซึ่งใกล้เคียงกับผลการศึกษาดวงพล ศรีมณี³⁰ คือ 170.17 ± 45.99 นาที แต่ช้ากว่าผลการศึกษาของ Junya Aoki, et al³¹ และการศึกษาที่ประเทศ Switzerland³² คือ 145 นาที และ 160 นาที ตามลำดับ แต่ไม่มีผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่ได้รับยา rtPA เกินเวลามาตรฐาน 270 นาที

ผลการรักษาจากการศึกษานี้มีผู้ป่วยที่ได้ผลการรักษาแบบ favorable outcome 3 เดือนหลังได้รับยา

rtPA ในโรงพยาบาลอุดรธานี และโรงพยาบาลชุมชน ร้อยละ 54.8 และ 57.7 สอดคล้องกับการศึกษา ECLASS III Study⁷ ได้ favorable outcome ร้อยละ 52.4 ส่วน post-rtPA symptomatic ICH ของการศึกษา NINDS study³ พบ ร้อยละ 6.4 ซึ่งการรักษาโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันด้วยยา rtPA ที่โรงพยาบาลอุดรธานี พบร้อยละ 6.7 ใกล้เคียงกับเกณฑ์มาตรฐานสากล

ปัจจัยที่มีผลต่อประสิทธิผลหลักของการรักษาที่ต้องการ คือ การไม่มีความพิการ (favorable outcome : non-disability, mRS 0-1) เมื่อติดตามการรักษา 3 เดือนหลังได้รับยา rtPA ได้แก่

1. กลุ่มที่ไม่มีโรคหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว (non-AF) จากการศึกษานี้สอดคล้องกับการศึกษาของ Rongzheng Yue, et al³³ พบว่ามีโอกาสเกิดผลการรักษาที่ต้องการมากกว่ากลุ่มมีโรคหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว (AF) 1.95 เท่า เมื่อติดตามการรักษา 90 วันหลังได้รับยา rtPA (odd ratio 1.95, 95% CI 1.33-2.85, p-value = 0.001)

รวมทั้งการศึกษาของ Nam HS, et al³⁴ และ Wang XG, et al³⁵ พบว่า cardioembolic stroke with AF มีโอกาสเกิดผลการรักษาที่ไม่ต้องการ (unfavorable outcome : poor functional outcome, mRS 2-6) มากกว่ากลุ่ม non-AF เมื่อติดตามการรักษา 3 เดือนหลังได้รับยา rtPA

ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่มี AF ร่วม cardioembolic stroke with AF และได้รับการรักษาด้วยยา rtPA มีโอกาสเกิดผลการรักษาที่ต้องการเมื่อติดตามการรักษา 3 เดือนหลังได้รับยา rtPA น้อยกว่ากลุ่มที่ไม่มี AF อาจเป็นผลจาก

1) โรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่มี AF ร่วม cardioembolic stroke with AF สัมพันธ์กับเนื้อสมองตายขนาดใหญ่ (large cerebral infarction) ส่งผลให้เกิดการไหลเวียนโลหิตในสมอง (collateral circulation) ลดลง และเกิดการลดลงของการไหลเวียนโลหิตในสมองอย่างรุนแรง (more severe cerebral hypoperfusion)³⁶

2) โรคหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว (AF) สัมพันธ์กับลิ่มเลือดจากห้องหัวใจ (cardiac thrombus) ซึ่งอาจจะ

เป็นลิ่มเลือดขนาดใหญ่และลิ่มเลือดเก่า (large and old thrombi) ทำให้ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือด^{37,38}

3) โรคหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว (AF) สัมพันธ์กับภาวะการแข็งตัวของเลือดมากกว่าปกติ (more hypercoagulable and prothrombotic state) ทำให้ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือด³³

2. กลุ่มอายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 80 ปี จากการศึกษาที่สอดคล้องกับการศึกษาของ Mustafa CETINER, et al³⁹ พบว่าปัจจัยที่มีผลต่อความพิการ mRS 3-6 เมื่อติดตามการรักษา 3 เดือนหลังได้รับยา rtPA คือ อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 80 ปี (adjusted Odd ratio = 2.74, 95% CI 1.02-7.32, p-value = 0.04) และสนับสนุนผลการศึกษาของ Mouradian MS, et al⁴⁰ พบว่าผู้ป่วยกลุ่มอายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 79 ปี เมื่อติดตามการรักษา 90 วันหลังได้รับยา rtPA มี mRS 0-2 ร้อยละ 58.8 มากกว่าผู้ป่วยกลุ่มอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 80 ปี มี mRS 0-2 ร้อยละ 16.1 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (odd ratio 0.14; 95% CI 0.05-0.40, p<0.001) และปัจจัยที่มีผลต่อความพิการ mRS 3-6 เมื่อติดตามการรักษา 90 วันหลังได้รับยา rtPA คือ อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 80 ปี (Odd ratio = 6.42, 95% CI 2.04-20.14, p-value = 0.001)

Buijs JE, et al⁴¹ รายงานว่าผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่มีอายุมากกว่า 80 ปี มีความพิการ (poor functional outcome : disability, mRS 2-6) มากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 80 ปี เมื่อติดตามประเมินความพิการด้วย mRS ที่ 3 เดือนหลังได้รับยา rtPA เนื่องจากผู้ป่วยสูงอายุมีการลดลงของการฟื้นตัวของเซลล์สมอง (neuronal plasticity) มีความเสื่อมระบบไหลเวียนโลหิตในสมอง (disruption in collateral circulation) มีโรคประจำตัวและภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ ก่อนเกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน

3. กลุ่มที่มี door to needle time น้อยกว่าหรือเท่ากับ 45 นาที จากการศึกษาที่ พบว่า กลุ่มที่น้อยกว่าหรือเท่ากับ 60 นาที ไม่มีผลต่อประสิทธิผลหลักของการรักษาที่ต้องการ (favorable outcome : non-disability, mRS 0-1) ซึ่งตรงกับข้อมูลของ AHA/ASA 2018 ซึ่งปรับ

เป้าหมายให้ door to needle time น้อยกว่าหรือเท่ากับ 45 นาที เพราะให้ผลการรักษาที่ดีกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับเป้าหมายเดิมที่ให้ door to needle time น้อยกว่าหรือเท่ากับ 60 นาที เมื่อติดตามประเมินความพิการด้วย mRS ที่ 3 เดือนหลังได้รับยา rtPA

ส่วนปัจจัยด้านเวลาอื่น ได้แก่ onset to door time และ onset to needle time จากการศึกษาที่ พบว่าไม่มีผลต่อประสิทธิผลหลักของการรักษาที่ต้องการ ซึ่งแตกต่างจากผลการศึกษาของ Marler JR, et al⁴² ซึ่งพบว่า onset to needle time น้อยกว่าหรือเท่ากับ 90 นาที เป็นปัจจัยที่มีผลต่อประสิทธิผลหลักของการรักษาที่ต้องการเมื่อติดตามประเมินความพิการด้วย mRS ที่ 3 เดือนหลังได้รับยา rtPA (adjusted OR 2.11, 95% CI 1.33-3.35, p-value = 0.001)

4. กลุ่มที่ไม่มีโรคเบาหวาน จากการศึกษาของ Marcel Arnold, et al⁴³ พบว่าผู้ป่วยที่มีโรคเบาหวานพยากรณ์ผลการรักษาไม่ดี mRS 3-6 เมื่อติดตามที่ 3 เดือนหลังได้รับยา rtPA (OR 3.03, 95% CI 1.45-6.34, p-value = 0.003) เนื่องจาก DM เพิ่มความเข้มข้นของ plasminogen activator inhibitor ในกระแสเลือด และลดกระบวนการ fibrinolysis^{44,45} และผู้ป่วยเบาหวานมีโอกาส recovery น้อยกว่า เกิดความพิการมากกว่า และมีอัตราการตายสูงกว่า เมื่อติดตามที่ 3 เดือนหลังได้รับยา rtPA

เนื่องจากมีข้อมูลความสัมพันธ์ของโรคเบาหวานและ high basal blood glucose กับภาวะสมองบวมในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่ได้รับการรักษาด้วยยา rtPA ทางหลอดเลือดดำ⁴⁴⁻⁴⁶ และระดับน้ำตาลในกระแสเลือดสูงทำให้สูญเสียการทำงานของ blood brain barrier ส่งผลให้การฟื้นตัวของสมองไม่ดี^{44,45} จึงเกิดความพิการมากกว่าเมื่อติดตามที่ 3 เดือนหลังได้รับยา rtPA

ปัจจัยที่มีผลต่อกลุ่มผู้ป่วยอาการดีขึ้น (stroke severity improvement) 24 ชั่วโมงหลังได้รับยา rtPA ได้แก่

1. กลุ่มอายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี เนื่องจากกลุ่มผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่

มีอายุน้อย มีระบบไหลเวียนโลหิตในสมอง (collateral circulation) ดีกว่า มีการฟื้นตัวของเซลล์สมอง (neuronal plasticity) ดีกว่า ไม่มีโรคประจำตัวและไม่มีภาวะแทรกซ้อนอื่น ๆ ก่อนเกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน⁴¹

2. กลุ่มที่ไม่มีโรคหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว (non-AF) ผู้ป่วย cardioembolic stroke with AF ที่ได้รับการรักษาด้วยยา rtPA มีโอกาสดีขึ้น (stroke severity improvement) ที่ 24 ชั่วโมง หลังได้รับยา rtPA น้อยกว่ากลุ่มที่ไม่มีโรคหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว (non-AF) อาจเป็นผลจาก

1) Cardioembolic stroke with AF สัมพันธ์กับเนื้อสมองตายขนาดใหญ่ (large cerebral infarction) ส่งผลให้เกิดการไหลเวียนโลหิตในสมอง (collateral circulation) ลดลง และเกิดการลดลงของการไหลเวียนโลหิตในสมองอย่างรุนแรง (more severe cerebral hypoperfusion)³⁶

2) โรคหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว (AF) สัมพันธ์กับลิ่มเลือดจากห้องหัวใจ (cardiac thrombus) ซึ่งอาจจะเป็นลิ่มเลือดขนาดใหญ่และลิ่มเลือดเก่า (large and old thrombi) ทำให้ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือด^{37,38}

3) โรคหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว (AF) สัมพันธ์กับภาวะการแข็งตัวของเลือดมากกว่าปกติ (more hypercoagulable and prothrombotic state) ทำให้ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือด³³

3. กลุ่มที่มี door to needle time น้อยกว่าหรือเท่ากับ 45 นาที ระยะเวลาในการรักษาด้วยการละลายลิ่มเลือด ยิ่งรวดเร็วก็จะช่วยให้ระบบไหลเวียนเลือดกลับไปเลี้ยงเนื้อสมองเร็วขึ้น (rapid cerebral reperfusion) ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาของ Marler JR, et al⁴² พบว่าไม่มีปัจจัยใดมีผลต่อกลุ่มผู้ป่วยอาการดีขึ้น (stroke severity improvement) ที่ 24 ชั่วโมงหลังได้รับยา rtPA อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดเลือดออกในสมองจากยา rtPA (post-rtPA symptomatic ICH) ได้แก่

1. กลุ่มอายุมากกว่า 80 ปี และกลุ่มที่มีอายุ 61-80 ปี แต่เนื่องจากมีช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95%

(95% Confidence interval; CI) กว้าง ซึ่งเป็นผลจากมีจำนวนผู้ป่วยที่เกิดเลือดออกในสมองจากยา rtPA น้อยเพียง 51 คน จากจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยา rtPA ทั้งหมด 618 คน คิดเป็น ร้อยละ 8.3 และประชากรกลุ่มนี้มีการกระจายตัวกว้าง จึงทำให้ค่าความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 เท่ากับ 0.76-7.25 หมายความว่า กลุ่มที่มีอายุ 61-80 ปี มีโอกาสเกิดเลือดออกในสมองจากยา rtPA มากกว่ากลุ่มอายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี 0.76 เท่า ถึง 7.25 เท่า ซึ่งเป็นค่าโอกาสเกิดความเสียหายของการเกิดเลือดออกในสมองจากยา rtPA ที่กว้าง ซึ่งอาจทำให้ความน่าเชื่อถือทางสถิติลดลง

ดังนั้น จากการศึกษานี้พบเพียงกลุ่มอายุมากกว่า 80 ปี เป็นปัจจัยที่มีผลเพิ่มโอกาสเกิดเลือดออกในสมองจากยา อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งใกล้เคียงกับผลการศึกษาของ Longstreth, et al⁴⁷ พบว่า ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่อายุมากกว่า 80 ปี ที่ได้รับการรักษาด้วยยา rtPA มีโอกาสเกิดเลือดออกในสมองจากยาละลายลิ่มเลือดมากกว่ากลุ่มอายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 80 ปี 2.87 เท่า

แต่แตกต่างจากผลการศึกษาของ Pundik, et al⁴⁸ พบว่า การเกิดเลือดออกในสมองจากยาละลายลิ่มเลือดในกลุ่มผู้ป่วยอายุมากกว่า 80 ปี และในกลุ่มอายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 80 ปี คือ ร้อยละ 12.82 และ 10.4 ตามลำดับ ซึ่งไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ และผลการศึกษาของ Ford, et al⁴⁹ พบว่า การเกิดเลือดออกในสมองจากยาละลายลิ่มเลือดในกลุ่มผู้ป่วยอายุมากกว่า 80 ปี และในกลุ่มอายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 80 ปี คือ ร้อยละ 1.8 และ 1.7 ตามลำดับ ซึ่งไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ (adjusted OR 0.90, 95% CI 0.73-1.09, p-value = 0.28) รวมทั้ง Bhatnagar, et al⁵⁰ ได้ทำการศึกษา meta-analysis รวบรวมข้อมูลจาก 13 การศึกษา พบว่า การเกิดเลือดออกในสมองจากยาละลายลิ่มเลือดไม่มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มอายุ

3. กลุ่มที่มีโรคหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว (AF) ผลการศึกษานี้สอดคล้องกับผลการศึกษาของ Rongzheng Yue, et al³³ พบว่า กลุ่มที่มีโรคหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว (AF) ร่วม (cardioembolic stroke with AF) มีโอกาสเกิดเลือด

ออกในสมองจากยา rtPA มากกว่ากลุ่ม cardioembolic stroke without AF 1.28 เท่า (Odd ratio 1.28, 95% CI 1.08-1.52, p-value = 0.006) รวมทั้งการศึกษาของ Nam HS, et al³⁴ และ Wang XG, et al³⁵ พบว่า cardioembolic stroke with AF มีโอกาสเกิดเลือดออกในสมองจากยา rtPA มากกว่า cardioembolic stroke without AF

มีหลายการศึกษาพบว่า cardioembolic stroke with AF และได้รับการรักษาด้วยยา rtPA มีอัตราการตายสูงกว่า และมีความเสี่ยงเกิดเลือดออกในสมองจากยา rtPA มากกว่า cardioembolic stroke without AF เนื่องจาก cardioembolic stroke with AF สัมพันธ์กับการลดลงของการไหลเวียนโลหิตในสมองอย่างรุนแรง (more severe cerebral hypoperfusion) การขยายขนาดของเนื้อสมองที่ขาดเลือด (increase infarct growth) และการเพิ่มภาวะเลือดออกในสมองตามหลังสมองขาดเลือดเฉียบพลัน (increase hemorrhagic transformation)^{36,51,52}

ซึ่งเมื่อทบทวนผู้ป่วยกลุ่มที่มีโรคหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว (AF) และเกิดเลือดออกในสมองจากยา rtPA โดยทบทวนผลเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองโดยไม่ฉีดสารทึบรังสี (non contrast CT Brain; NCCT Brain) แรกรับก่อนให้ยา rtPA ซึ่งเป็นเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองโดยไม่ฉีดสารทึบรังสีภายใน 4.5 ชั่วโมงหลังเกิดอาการ (early NCCT Brain) ไม่พบข้อห้ามการให้ยา rtPA แต่เมื่อทบทวนผลเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองโดยไม่ฉีดสารทึบรังสี (non contrast CT Brain; NCCT Brain) ที่ 24 ชั่วโมงหลังได้รับยา rtPA พบว่า ผู้ป่วยกลุ่มที่เกิดเลือดออกในสมองจากยา rtPA รวม 51 คน เป็นผู้ป่วยที่มีโรคหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว (AF) ร่วมกับมีเนื้อสมองตายขนาดใหญ่ (large cerebral infarction) มากกว่า 1 กลีบ (hypoattenuation area > 1/3 cerebral hemisphere) 24 คน คิดเป็น ร้อยละ 49 ซึ่งโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่มีโรคหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว (AF) ร่วม (cardioembolic stroke with AF) สัมพันธ์กับเนื้อสมองตายขนาดใหญ่ (large cerebral infarction) ซึ่งมีโอกาสเกิดเลือดออกในสมองจากยา rtPA มากขึ้น

4. สถานพยาบาล คือ การรักษาโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันด้วยยา rtPA ที่โรงพยาบาล

ชุมชน มีโอกาสเกิดเลือดออกในสมองจากยา rtPA มากกว่าการรักษาโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันด้วยยา rtPA ที่โรงพยาบาลอุดรธานี 1.73 เท่า (adjusted RR 1.73, 95% CI 1.02-2.91, p-value = 0.041) ซึ่งเมื่อทบทวนผู้ป่วยที่เกิดเลือดออกในสมองจากยา rtPA พบว่า ข้อบ่งชี้เกณฑ์การพิจารณาให้ยา rtPA และข้อห้ามการให้ยา rtPA เป็นตามมาตรฐานเดียวกันเหมือนกันทั้งโรงพยาบาลอุดรธานีและโรงพยาบาลชุมชน แต่เมื่อทบทวนผลเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองโดยไม่ฉีดสารทึบรังสี (non contrast CT Brain; NCCT Brain) แรกรับก่อนให้ยา rtPA ซึ่งเป็นเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองโดยไม่ฉีดสารทึบรังสีภายใน 4.5 ชั่วโมงหลังเกิดอาการ ไม่พบข้อห้ามการให้ยา rtPA แต่เมื่อทบทวนผลเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองโดยไม่ฉีดสารทึบรังสี (non contrast CT Brain; NCCT Brain) 24 ชั่วโมง หลังได้รับยา rtPA พบว่า ในผู้ป่วยที่เกิดเลือดออกในสมองจากยา rtPA ที่โรงพยาบาลชุมชน 24 คน เป็นเนื้อสมองตายขนาดใหญ่ มากกว่า 1 กลีบ 14 คน คิดเป็น ร้อยละ 58

เนื่องจากการศึกษานี้ มีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลการรักษาโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันด้วยยา rtPA ที่โรงพยาบาลอุดรธานี และที่โรงพยาบาลชุมชน ว่ามีความแตกต่างกันหรือไม่ เมื่อวิเคราะห์โดยคำนึงถึงผลกระทบจากปัจจัยรบกวนอื่นดังกล่าวมาข้างต้น นำเสนอความแตกต่างของค่าสัดส่วนโดย absolute risk reduction (ARR) และช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95% (95% confidence interval; CI) พบว่า

1. ประสิทธิภาพหลักของผลการรักษาที่ต้องการ (favorable outcome: non-disability, mRS 0-1) เมื่อติดตามการรักษา 3 เดือนหลังได้รับยา rtPA การรักษาโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันด้วยยา rtPA ที่โรงพยาบาลอุดรธานี และที่โรงพยาบาลชุมชน มีโอกาสเกิดผลการรักษาที่ต้องการ เมื่อติดตามการรักษา 3 เดือนหลังได้รับยา rtPA ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (adjusted ARR 0.014, 95% CI -0.066, 0.095), p-value = 0.724)

2. ผลการเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงคะแนนความรุนแรงของอาการทางระบบประสาทของโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน (acute ischemic stroke severity improvement) ที่ 24 ชั่วโมงหลังได้รับยา rtPA การรักษาโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันด้วยยา rtPA ที่โรงพยาบาลอุดรธานี และที่โรงพยาบาลชุมชนมีโอกาสที่ผู้ป่วยอาการดีขึ้น (improve stroke severity) ที่ 24 ชั่วโมงหลังได้รับยา rtPA ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (adjusted ARR 0.023, 95% CI -0.049, 0.096), p-value = 0.527)

3. ผลการเปรียบเทียบประสิทธิผลด้านความปลอดภัยของการรักษาด้วยยา rtPA จากการเกิดเลือดออกในสมองจากยา rtPA (post-rtPA symptomatic ICH) การรักษาโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันด้วยยา rtPA ที่โรงพยาบาลชุมชนมีโอกาสเกิดเลือดออกในสมองจากยา rtPA มากกว่าการรักษาโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันด้วยยา rtPA ที่โรงพยาบาลอุดรธานี แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (adjusted ARR 0.039, 95% CI 0.001, 0.077), p-value = 0.043) แต่เมื่อทบทวนผลเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองโดยไม่ฉีดสารทึบรังสี (non contrast CT Brain; NCCT Brain) ดังกล่าวมาข้างต้น พบว่า ผู้ป่วยที่เกิดเลือดออกในสมองจากยา rtPA ที่โรงพยาบาลชุมชนร้อยละ 58 เป็นเนื้อสมองตายขนาดใหญ่มากกว่า 1 กลีบ ดังนั้น การพัฒนาทักษะในการแปลผลและพัฒนาเครื่องมือที่ช่วยในการแปลผล NCCT Brain ที่มีความน่าเชื่อถือ ใช้งานในทางปฏิบัติ แพทย์เวชปฏิบัติทั่วไปใช้งานได้จริง และช่วยพยากรณ์การเกิดเลือดออกในสมองจากยา rtPA จะเป็นแนวทางการพัฒนาระบบบริการดูแลรักษาโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันเพื่อลดการเกิดเลือดออกในสมองจากยา rtPA ของโรงพยาบาลชุมชนให้ลดลง และเพื่อช่วยสร้างความมั่นใจในการรักษาโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันด้วยยา rtPA ให้แพทย์ที่โรงพยาบาลชุมชน ต่อไป

4. ประสิทธิภาพด้านระยะเวลาที่ใช้ในการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันด้วยยา rtPA

1. ระยะเวลาตั้งแต่ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันเริ่มมีอาการผิดปกติทางระบบประสาท จนกระทั่งมาถึงโรงพยาบาล (onset to door time) เฉลี่ยที่โรงพยาบาลชุมชนเท่ากับ 94.8 นาที เร็วกว่าที่โรงพยาบาลอุดรธานีซึ่งมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 120.2 นาที โดยที่โรงพยาบาลชุมชนมีอัตรา onset to needle time < 60 นาที เท่ากับ ร้อยละ 39.1 มากกว่าที่โรงพยาบาลอุดรธานีเท่ากับ ร้อยละ 21.1 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p < 0.006) สนับสนุนว่าการจัดตั้ง node-rtPA ที่โรงพยาบาลชุมชน ช่วยให้ผู้ป่วยที่มีอาการของโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันเข้าถึงโรงพยาบาลที่ให้การรักษาดูแลด้วยยา rtPA ได้รวดเร็วขึ้น

2. ระยะเวลาตั้งแต่ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันมาถึงโรงพยาบาล จนกระทั่งได้รับยา rtPA (door to needle time) เฉลี่ยที่โรงพยาบาลอุดรธานีเร็วกว่าที่โรงพยาบาลชุมชน

2.1 เกณฑ์มาตรฐานอัตรา door to needle time ≤ 60 นาที ต้องมากกว่า ร้อยละ 70 พบว่า การรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่ได้รับยา rtPA โรงพยาบาลอุดรธานีมีอัตรา door to needle time ≤ 60 นาที เท่ากับ ร้อยละ 76.7 มากกว่าที่โรงพยาบาลชุมชน เท่ากับ ร้อยละ 61.4 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p < 0.001)

2.2 เกณฑ์มาตรฐานล่าสุด อัตรา door to needle time ≤ 45 นาที ต้องมากกว่า ร้อยละ 50 พบว่า การรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่ได้รับยา rtPA โรงพยาบาลอุดรธานี door to needle time ≤ 45 นาที เท่ากับ ร้อยละ 41.2 มากกว่าที่โรงพยาบาลชุมชนเท่ากับ ร้อยละ 31.6 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p = 0.018) แต่ถ้าใช้เกณฑ์มาตรฐานล่าสุด คือ อัตรา door to needle time ≤ 45 นาที ต้องมากกว่า ร้อยละ 50 พบว่าทั้งที่โรงพยาบาลอุดรธานีและโรงพยาบาลชุมชน ต่ำกว่าเกณฑ์มาตรฐาน คือ ร้อยละ 41.2 และ 31.6 ตามลำดับ

ดังนั้น โอกาสพัฒนาให้กระบวนการรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันด้วยยา rtPA ที่โรงพยาบาลอุดรธานี และโรงพยาบาลชุมชน คือ การพัฒนาให้ระยะเวลา door to needle time ≤ 45 นาที เนื่องจากเป็นปัจจัยจากกระบวนการดำเนินงานภายในโรงพยาบาล สามารถปรับปรุงและควบคุมกระบวนการดำเนินงานกระบวนการรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันด้วยยา rtPA ให้กระชับขึ้น โดยการพัฒนาพร้อมกับแพทย์เวชปฏิบัติฉุกเฉิน (emergency physician) และพยาบาลเวชปฏิบัติฉุกเฉิน ให้ดำเนินการตรวจ วินิจฉัย และให้การรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันด้วยยา rtPA ที่ห้องฉุกเฉิน โดยแพทย์เวชปฏิบัติฉุกเฉิน แพทย์เวชปฏิบัติทั่วไป (general practitioner) และพยาบาลเวชปฏิบัติฉุกเฉิน โดยมีแพทย์ประสาทวิทยา (neurologist) เป็นผู้ให้คำปรึกษา

3. ระยะเวลาตั้งแต่ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน เริ่มมีอาการผิดปกติทางระบบประสาท จนกระทั่งได้รับยา rtPA (onset to needle time) เฉลี่ยที่โรงพยาบาลชุมชน เท่ากับ 154.2 นาที เร็วกว่าโรงพยาบาลอุดรธานีซึ่งมี onset to needle time เฉลี่ยเท่ากับ 173.9 นาที โดยที่โรงพยาบาลชุมชนมีอัตรา onset to needle time < 120 นาที เท่ากับ ร้อยละ 32.1 มากกว่าที่โรงพยาบาลอุดรธานีเท่ากับ ร้อยละ 22.1 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.006$) สนับสนุนว่าการจัดตั้ง node-rtPA ที่โรงพยาบาลชุมชน ช่วยให้ผู้ป่วยที่มีอาการของโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันเข้าถึงการรักษาที่เป็นมาตรฐานสากล คือ การรักษาด้วยยา rtPA ได้รวดเร็วยิ่งขึ้น

จากผลการศึกษาดังกล่าวมาข้างต้น สนับสนุนสมมติฐานในการศึกษา คือ การรักษาโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันด้วยยา rtPA ที่โรงพยาบาลอุดรธานีและที่ node-rtPA โรงพยาบาลชุมชน มีประสิทธิผลหลักของการรักษาที่ต้องการ คือ ไม่มีความพิการ (favorable outcome : non-disability, mRS 0-1) เมื่อติดตามการรักษา 3 เดือนหลังได้รับยา rtPA ไม่แตกต่างกัน

ข้อเสนอแนะ

การพัฒนาเครือข่ายระบบบริการสุขภาพโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน ด้วยการจัดตั้ง node-rtPA ที่โรงพยาบาลชุมชน โดยโรงพยาบาลอุดรธานีในฐานะโรงพยาบาลแม่ข่าย และ node-rtPA โรงพยาบาลชุมชนในฐานะโรงพยาบาลลูกข่าย ได้มีการพัฒนาเครือข่ายระบบบริการโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันร่วมกันทั้งจังหวัดอุดรธานีอย่างต่อเนื่อง และพัฒนาแนวทางการรักษาโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน (clinical practice guideline of acute ischemic stroke) และแนวทางการรักษาโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันด้วยยา rtPA (standing order of rtPA) ใช้เป็นแนวทางปฏิบัติเหมือนกันทั้งจังหวัดอุดรธานี ไม่ว่าจะรักษาที่โรงพยาบาลอุดรธานี หรือที่โรงพยาบาลชุมชน พบว่า การรักษาโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันด้วยยา rtPA ที่โรงพยาบาลอุดรธานี และที่โรงพยาบาลชุมชน มีประสิทธิผลหลัก ของการรักษาที่ต้องการ คือ ไม่มีความพิการเมื่อติดตามการรักษา 3 เดือน หลังได้รับยา rtPA และมีประสิทธิผลรอง คือ ผู้ป่วยอาการดีขึ้น (improve stroke severity) ที่ 24 ชั่วโมงหลังได้รับยา rtPA เหมือนกัน

รวมทั้งประสิทธิผลด้านระยะเวลาในการรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่ได้รับยา rtPA พบว่า onset to door time และ onset to needle time ของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่ได้รับยา rtPA ที่โรงพยาบาลชุมชนรวดเร็วกว่าที่โรงพยาบาลอุดรธานี

ดังนั้น การรักษาโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันด้วยยา rtPA สามารถให้การรักษาที่โรงพยาบาลชุมชนได้อย่างมีประสิทธิภาพและรวดเร็ว ข้อมูลจากการวิจัยดังกล่าวมาข้างต้นจะได้นำไปพัฒนาและขยาย node-rtPA ที่โรงพยาบาลชุมชนของจังหวัดอุดรธานีเพิ่มขึ้น เพื่อเป็นการขยายโอกาสให้ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันได้รับการรักษาด้วยยา rtPA ซึ่งเป็นการรักษาที่เป็นมาตรฐานสากลให้ครอบคลุมประชากรของจังหวัดอุดรธานีเพิ่มขึ้น

ดังนั้น การพัฒนาทักษะในการแปลผลและพัฒนาเครื่องมือที่ช่วยในการแปลผล NCCT Brain ที่มีความน่าเชื่อถือ ใช้งานง่ายในทางปฏิบัติ แพทย์เวชปฏิบัติทั่วไปใช้งานได้จริง และช่วยพยากรณ์การเกิดเลือดออกในสมองจากยา rtPA จะเป็นแนวทางการพัฒนาระบบบริการดูแลรักษาโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันเพื่อลดการเกิดเลือดออกในสมองจากยา rtPA ของโรงพยาบาลชุมชนให้ลดลง และเพื่อช่วยสร้างความมั่นใจในการรักษาโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันด้วยยา rtPA ให้แพทย์ที่โรงพยาบาลชุมชนต่อไป โดยมีโครงการวิจัยเรื่อง “ความสัมพันธ์ของ Alberta Stroke Program Early CT-Score (ASPECTS) กับการพยากรณ์ประสิทธิผลการรักษาโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันชนิด Middle Cerebral Artery ด้วยยาละลายลิ่มเลือด rtPA ทางหลอดเลือดดำ ที่โรงพยาบาลอุดรธานี (Association of Pretreatment ASPECTS Scores with Predicting Effectiveness of Intravenous rtPA in Acute Middle Cerebral Artery Infarction in Udonthani hospital)” ร่วมกับรังสีแพทย์ประจำโรงพยาบาลกุมภวาปีซึ่งเป็น node-rtPA โรงพยาบาลชุมชน

References

- Lopez AD, Mather CD, Ezzati M, et al. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet* 2006;367:1747-57.
- Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R. Global burden of disease, injuries, and risk factors study 2010 (GBD2010) and the GBD stroke experts' group. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: finding from the global burden of disease study 2010;383:245-54.
- Brott T, Broderick J, Kothari R, et al; NINDS rtPA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;333:1581-8.
- Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke: the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* 1995;274:1017-25.
- Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischemic stroke (ECASS II). *Lancet* 1998;352:1245-51.
- Marler JR, Tilley BC, Lu M, et al; NINDS rtPA Stroke Study Group. Early stroke treatment associated with better outcome. *Neurology* 2000;55:1649-55.
- Hacke W, Donnan G, Fieschi C, et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 2004;363:768-74.
- Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke (ECASS III). *N Engl J Med* 2008;359:1317-29.
- Floris R, Cozzolino V, Meschini A, et al. Efficacy of systemic thrombolysis within 4.5 h from stroke symptom onset: a single-centre clinical and diffusion-perfusion 3T MRI study. *Radiol Med* 2014;119:767-74.
- Del Zoppo GJ, Saver JL, Jauch EC, Adams HP. Expansion of the time window for treatment of acute ischemic stroke with intravenous tissue plasminogen activator. *Lancet* 2009;372:1303-9.
- Hills NK, Johnston SC. Why are eligible thrombolysis candidates left untreated? *Am J Prev Med* 2006; (6Suppl 2): S210-6.
- นิจศรี ชาญณรงค์ (สุวรรณเวลา). การดูแลรักษาภาวะสมองขาดเลือดในระยะเฉียบพลัน 2552. พิมพ์ครั้งที่ 3. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์แห่งจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย.
- Nilanont Y, Nidhinandana S, Suwanwela NC, et al. Quality of acute ischemic stroke care in Thailand: a prospective-multicenter countrywide cohort study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014;23:213-9.
- Brott T, Adams HP Jr, Olinger CP, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 1989;20:864-70.
- Lyden P, Brott T, Tilley B, et al. Improved reliability of the NIH Stroke Scale using video training. NINDS TPA Stroke Study Group. *Stroke* 1994;25:632-40.
- Lyden P, Lu M, Levine S, Brott T, Broderick J; NINDS rtPA Stroke Study Group. A modified National Institutes of Health Stroke Scale for use in stroke clinical trials: preliminary reliability and validity. *Stroke* 2001;32:1310-7.
- Lyden P, Raman R, Liu L, Emr M, Warren M, Marler J. National Institutes of Health Stroke Scale certification is reliable across multiple venues. *Stroke* 2009;40:2507-11.

18. Fonarow GG, Pan W, Saver JL, et al. Comparison of 30-day mortality models for profiling hospital performance in acute ischemic stroke with vs without adjustment for stroke severity. *JAMA* 2012;308:257-64.
19. Lyden P. Using the National Institutes of Health Stroke Scale A cautionary tale. *Stroke* 2017;48:513-9.
20. Weisscher N, Vermeulen M, Roos YB, de Haan RJ. What should be defined as good outcome in stroke trials; a modified Rankin score of 0-1 or 0-2 ?. *J Neurol* 2008; 255:867-74.
21. Gumbinger C, Reuter B, Stock C, et al. Time to treatment with recombinant tissue plasminogen activator and outcome of stroke in clinical practice: retrospective analysis of hospital quality assurance in data with comparison with results from randomized clinical trials. *BMJ* 2014;348:3429.
22. Hemmen T, Ernstrom K, Raman R. Two-hour improvement of patients in the National Institute of Neurological disorders and stroke trials and prediction of final outcome. *Stroke* 2011;42:3163-7.
23. James E. Siegler, Bs, Amelia K. et al. What change in the National Institutes of Health Stroke Scale should define neurological deterioration in Acute ischemic stroke? *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013;22:675-82.
24. Wahlgren N, Ahmed N, Eriksson N, et al; for the SITS-MOST investigators. Multivariable analysis of outcome predictors and adjustment of main outcome results to baseline data profile in randomized controlled trials: Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-MONitoring Study (SITS-MOST). *Stroke* 2008;39:3316-22.
25. Yaghi S, Willey JZ, Cucchiara B, et al. Treatment and outcome of hemorrhagic transformation after intravenous alteplase in acute ischemic stroke a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2017;48:e343-e61.
26. Adams HP Jr, del Zoppo GJ, Alberts MJ, et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke* 2007;38:1655-711.
27. Chindaprasirt J, Sawanyawisuth K, Chattakul P, et al. Age predicts functional outcome in acute stroke patients with rtPA treatment. *ISRN Neurology* 2013;2013:681-5
28. วิรัตน์ อ่อนสี. อัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วย ischemic stroke ภายหลังจากการจัดตั้ง stroke fast track ของโรงพยาบาลเพชรบูรณ์. *Journal of Health Science* 2015;24:876-84.
29. Dharmasaroja PA, Dharmasaroja P, Muengtaweepongsa S. Outcome of Thai patients with acute ischemic stroke after intravenous thrombolysis. *Journal of the Neurological Sciences* 2011;300:74-7.
30. ดวงพล ศรีมณี. ความสัมพันธ์ระหว่าง hyperdense ที่แขนงของหลอดเลือด middle cerebral artery กับผลการรักษาที่ไม่ดีในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันที่ได้รับการรักษาด้วยยา recombinant tissue plasminogen activator. *Thai Journal of Neurology* 2016;32:1-13.
31. Aoki J, Kimura K, Koga M, et al. NIHSS-time score easily predicts outcomes in rt-PA patients: The SAMURAI rt-PA registry. *Journal of the Neurological Sciences* 2013;327: 6-11.
32. Strbian D, Michel P, Ringleb P, et al. Relationship between onset-to-door time and door-to-thrombolysis time, A pooled analysis of 10 dedicated stroke center. *Stroke* 2013;44:2808-13.
33. Yue R, Dongze Li, Yu J, et al. Atrial fibrillation is associated with poor outcome in thrombolized patients with acute ischemic stroke, A systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2016;95:e3054.
34. Nam HS, Lee KY, Kim YD, et al. Failure of complete recanalization is associated with poor outcome after cardioembolic stroke. *Eur J Neuro*. 2011;18:1171-8.
35. Wang XG, Zhang LQ, Liao XL, et al. Unfavorable outcome of thrombolysis in Chinese patients with cardioembolic stroke: a prospective cohort study. *CNS Neurosci Ther* 2015;21:657-61.
36. Sanak D, Herzig R, Kral M, et al. Is atrial fibrillation associated with poor outcome after thrombolysis?. *J Neurol* 2010;257:999-1003.
37. Kimura K, Iguchi Y, Shibuzaki K, et al. IV t-PA therapy in acute stroke patients with atrial fibrillation. *J Neurol Sci* 2009;276:6-8.
38. Saito T, Tamura K, Uchida D, et al. Histopathological evaluation of left atrial appendage thrombogenesis removed during surgery for atrial fibrillation. *Am Heart J* 2007;153:704-11.

39. Cetiner M, Ydin HEA, Guler M, et al. Predictive factors for functional outcomes after intravenous thrombolytic therapy in ischemic stroke. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 2018;24:171S-177S.
40. 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.
41. Buijs JE, Uyttenboogaart M, Brouns R, et al. The effect of age and sex on clinical outcome after intravenous recombinant tissue plasminogen activator treatment in patients with acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2016;25:312-6.
42. Marler JR, Tilley BC, Lu M, et al. Early stroke treatment associated with better outcome, The NINDS rt-PA Stroke Study. *Neurology* 2000;55:1649-55.
43. Arnold M, Mattle S, Galimanis A, et al. Impact of admission glucose and diabetes on recanalization and outcome after intraarterial thrombolysis for ischemic stroke. *International Journal of Stroke* 2012;9:1747-53.
44. Pandolfil, A, Giaccari, A, Cilli, C. Acute hyperglycemia and acute hyperinsulinemia decrease plasma fibrinolytic activity and increase plasminogen activator inhibitor type 1 in the rat. *Acta Diabetes* 2001;38:71-6.
45. Desilles JP, Mesengue E, Labreuche J, et al. Diabetes mellitus, admission glucose, and outcomes after stroke thrombolysis, A registry and systematic review. *Stroke* 2013;44:1915-23.
46. Thoren M, Azevedo E, Dawson J, et al. Predictors for cerebral edema in acute ischemic stroke treated with intravenous thrombolysis. *Stroke* 2017;48:2464-71.
47. Longstreth WT, Jr, Katz R, Tirschwell DL, Cushman M, Psaty BM. Intravenous tissue plasminogen activator and stroke in the elderly. *Am J Emerg Med* 2010;28:359-63.
48. Pundik S, McWilliams-Dunnigan L, Blackham KL, et al. Older age does not increase risk of hemorrhagic complication after intravenous and/or intra-arterial thrombolysis for acute stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2008;17:266-72.
49. Ford GA, Ahmed N, Azevedo E, et al. Intravenous alteplase for stroke in those older than 80 years old. *Stroke* 2010;41:2568-74.
50. Bhatnagar P, Sinha D, Parker RA, Guyler P, O'Brien A. Intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke: a systemic review and meta-analysis to aid decision making in patients over 80 years of age. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82:712-7.
51. Tu HT, Campbell BC, Christensen S, et al. Worse stroke outcome in atrial fibrillation is explained by more severe hypoperfusion, infarction growth, and hemorrhagic transformation. *Int J Stroke* 2015;10:534-40.
52. Saposnik G, Gladstone D, Raptis R, et al. Atrial fibrillation in ischemic stroke; predicting response to thrombolysis and clinical outcome. *Stroke* 2013; 44:99-104.