

การศึกษาประสิทธิผลในการให้ยาละลายลิ่มเลือด (rt-PA) ในผู้ป่วย Stroke Fast track ระหว่างระยะเวลาให้ยา (Door to needle time) น้อยกว่า 45 นาที เปรียบเทียบกับ 45-60 นาทีและมากกว่า 60 นาที ในโรงพยาบาลพญาภิรมย์คุณ (บางละมุง)

ชาญ ศุภกัญญาพงษ์
กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลพญาภิรมย์คุณ จังหวัดชลบุรี

รับต้นฉบับ 4 พฤษภาคม 2568

ปรับแก้ไข 12 มิถุนายน 2568

รับลงตีพิมพ์ 13 มิถุนายน 2568

บทคัดย่อ

บทนำ

โรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันเป็นสาเหตุสำคัญของความพิการและการเสียชีวิตในประเทศไทย การให้ยาละลายลิ่มเลือด rt-PA เป็นการรักษามาตรฐานในผู้ป่วยที่ไม่มีข้อห้าม แต่มีความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกในสมองซึ่งอาจเพิ่มอัตราการเสียชีวิต

วัตถุประสงค์

เพื่อประเมินผลของการให้ยา rt-PA โดยเปรียบเทียบ door-to-needle time (DTN) และศึกษาปัจจัยเสี่ยงของภาวะเลือดออกในสมองภายหลังการรักษา

วิธีศึกษา

การศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันที่ได้รับยา rt-PA ภายใน 4.5 ชั่วโมง ระหว่างวันที่ 1 กรกฎาคม 2565 ถึง 30 กันยายน 2566 โดยมีข้อมูล เช่น อายุ โรคประจำตัว NIHSS แรกรับและจำหน่าย รวมถึง mRS แรกรับและ 90 วัน การประเมินผลจะใช้คะแนน NIHSS ขณะจำหน่ายและ mRS ที่ 90 วัน

ผลการศึกษา

ผู้ป่วย 96 ราย เมื่อจัดกลุ่ม DTN เป็น <45, 45-60 และ >60 นาที ไม่พบความแตกต่างที่มีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตาม การจัดกลุ่มใหม่เป็น <30, 31-45 และ >45 นาที พบว่ากลุ่ม <30 นาทีมีผลลัพธ์ที่ดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.05$) อุบัติการณ์ของภาวะเลือดออกในสมองอยู่ที่ 9.375% โดยมีอาการแสดงใน 5.20% ปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญ ได้แก่ สูงอายุ ภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะ (AF) และความดันโลหิตสูงกว่า

สรุป

การให้ rt-PA ภายใน 30 นาทีสัมพันธ์กับผลลัพธ์ทางคลินิกที่ดีกว่าทั้งในเรื่อง NIHSS วันจำหน่ายผู้ป่วย และ mRS ที่ 90 วัน ขณะที่อายุสูง ภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะ และความดันโลหิตต่ำเป็นปัจจัยเสี่ยงของภาวะเลือดออกในสมองภายหลังการรักษา

คำสำคัญ

เส้นเลือดสมองตีบเฉียบพลัน, ภาวะเลือดออกในสมอง, เวลาตั้งแต่มาถึงโรงพยาบาลจนได้รับยา, ยาละลายลิ่มเลือด

Comparison of neurological outcome between Stroke fast track patient who received rt-PA less than 45 minutes, 45-60 minutes and more than 60 minutes at Pattaya Bhattamakun (Banglamung) Hospital

Charn Suppapinyopong

Department of medicine, Pattaya Bhattamakun Hospital,
Chonburi Province

Abstract

Introduction

Acute ischemic stroke is a leading cause of disability and mortality in Thailand. Intravenous thrombolysis with rt-PA remains the standard treatment for eligible patients; however, outcomes vary, and the risk of intracerebral hemorrhage (ICH) remains a significant concern.

Objective

To evaluate the effectiveness of rt-PA thrombolytic therapy in Stroke Fast Track patients by comparing door-to-needle (DTN) times (<45, 45–60, and >60 minutes) and to identify risk factors associated with post-thrombolysis ICH.

Methodology

A retrospective study was conducted on acute ischemic stroke patients who received intravenous rt-PA within 4.5 hours between July 2022 and September 2023. Data included age, comorbidities, NIHSS at admission and discharge, and mRS at admission and 90 days. Outcomes were assessed using discharge NIHSS and 90-day mRS.

Results

Among 96 patients categorized by DTN times, no significant differences in discharge NIHSS or 90-day mRS were observed in the initial grouping. However, reclassification into <30, 31–45, and >45 minutes revealed significant differences in discharge NIHSS ($P = 0.004$), 90-day mRS ($P = 0.015$), and favorable outcomes (mRS 0–1, $P = 0.003$). The <30-minute group had significantly better outcomes than the 31–45 and >45-minute groups. ICH occurred in 9.375% of cases, with symptomatic ICH in 5.20%. Significant risk factors for ICH included advanced age ($P = 0.046$), atrial fibrillation ($P = 0.031$), and lower diastolic blood pressure ($P = 0.008$).

Conclusion

DTN time under 30 minutes is associated with improved functional outcomes following rt-PA therapy. Advanced age, atrial fibrillation, and lower diastolic blood pressure are significant predictors of post-thrombolysis ICH.

Keyword

acute ischemic stroke, Intracranial hemorrhage, door-to-needle time, thrombolytic

ความสำคัญและที่มาของปัญหาที่ทำการวิจัย

ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองมีแนวโน้มสูงขึ้นทุกปีตามอุบัติการณ์ในประเทศไทย จากฐานข้อมูลหลักประกันสุขภาพพบว่าผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 15 ปีขึ้นไปมีอุบัติการณ์ของโรคหลอดเลือดสมองอยู่ที่ 330 คนต่อประชากร 1 แสนคนในผลสำรวจปี 2565 สูงขึ้นเมื่อเทียบกับปี 2552 ที่มีอุบัติการณ์อยู่ที่ 163 คนต่อประชากร 1 แสนคน^[1] ซึ่งโรคหลอดเลือดสมองนั้นสามารถแบ่งได้เป็นสองกลุ่มคือหลอดเลือดสมองอุดตันและหลอดเลือดสมองแตก โดยสัดส่วนในโรคหลอดเลือดสมองอุดตันจะมากกว่า (260 คนต่อประชากร 1 แสนคนที่มีอายุมากกว่า 15 ปี)^[1] และในผู้ป่วยที่รอดชีวิตจากโรคหลอดเลือดสมองอุดตันจะมีความพิการระยะยาวได้

การรักษาโรคหลอดเลือดสมองอุดตันเฉียบพลัน (Acute cerebral infarction) มีการรักษาหลักๆ มี 2 วิธี คือ 1. การใช้ยาละลายลิ่มเลือด (thrombolytic agent) โดยยาที่มีการใช้กันอย่างแพร่หลายในประเทศไทยคือ Recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) ซึ่งผู้ป่วยจะต้องได้รับยาภายใน 4.5 ชั่วโมง^[2] หลังเกิดอาการ 2. การรักษาโดยหัตถการเปิดเส้นเลือดโดยใช้อุปกรณ์สวนหลอดเลือด ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ต้องมีข้อบ่งชี้ที่เข้าเกณฑ์การรักษาและในปัจจุบันการรักษาที่ยังไม่สามารถทำได้แพร่หลายในประเทศไทย

การรักษาโรคหลอดเลือดสมองอุดตันเฉียบพลันด้วยยา rt-PA มีประโยชน์สามารถทำให้ผู้ป่วยที่เป็นโรคหลอดเลือดสมองมีคุณภาพชีวิตที่ดีกว่าเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา rt-PA หลังจากเกิดโรคที่ 3 เดือน โดยจะได้ประโยชน์มากที่สุดเมื่อให้ยาภายใน 3 ชั่วโมงสามารถลดความพิการจากโรคได้ถึงร้อยละ 30^[3] และอย่างที่ทราบกันว่าระยะเวลาในการไต่ยานั้นสำคัญ ดังนั้นระยะเวลาในการให้ยาจึงส่งผลต่อการลดความเสียหายทางระบบประสาท การฟื้นตัวของระบบประสาทและความพิการต่อไป

ภาวะเลือดออกในสมอง (Intracranial hemorrhage ; ICH) ภายหลังได้ยาละลายลิ่มเลือดเป็นหนึ่งในภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญ ส่งผลให้เพิ่มความพิการและเสียชีวิตในผู้ป่วยเป็นอย่างมาก ทำให้แพทย์หลายท่านมีความกังวลต่อการให้ยาละลายลิ่มเลือด ในทางกลับกันผู้ป่วยที่ได้รับยามีร้อยละของความพิการและเสียชีวิต

ชีวิตน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ยารักษา ซึ่งแสดงให้เห็นว่าโอกาสเกิดพิการและเสียชีวิตนั้นไม่ได้ขึ้นกับภาวะเลือดออกในสมองเพียงอย่างเดียว

จากการดูแลรักษาผู้ป่วยหลอดเลือดสมองอุดตันที่มาในระบบ stroke fast track และได้รับยา rt-PA ที่โรงพยาบาลพญาภิรมย์คุณ (โรงพยาบาลบางละมุง) ซึ่งได้มีการจัดตั้ง stroke unit ขึ้นมาตั้งแต่ปี 2564 แต่เนื่องจากสถานการณ์ COVID-19 ในประเทศไทยและจังหวัดชลบุรี จึงทำให้หอผู้ป่วย stroke unit ไม่ได้เปิดเต็มศักยภาพและมีช่วงที่ปิดตัวลง จนเมื่อเดือนกรกฎาคม 2565 หอผู้ป่วย stroke unit ได้เปิดอย่างเต็มประสิทธิภาพของ มีผู้ป่วยที่ได้ยา rt-PA 96 ราย ในงานวิจัยนี้ ผู้วิจัยมีความตั้งใจที่จะศึกษาถึงประสิทธิภาพของระยะเวลาในการให้ยา rt-PA ในระยะเวลาที่น้อยกว่า 45 นาที ระหว่าง 45-60 นาที และมากกว่า 60 นาที เพื่อศึกษาระดับความพิการของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาตามมาตรฐาน รวมถึงศึกษาถึงปัจจัยที่ส่งผลต่อภาวะเลือดออกในสมองที่ส่งผลต่ออาการทางคลินิกของผู้ป่วยภายหลังได้รับยา rt-PA เช่น ภาวะความดันโลหิตสูง ภาวะน้ำตาลในเลือดสูง หรืออาการของภาวะเส้นเลือดสมองอุดตันรุนแรงตั้งแต่แรกรับ (initial NIHSS)^[4-8] เพื่อนำมาพัฒนาระบบการดูแลรักษาผู้ป่วยต่อไป

วิธีการดำเนินการวิจัย และสถานที่ทำการทดลอง/เก็บข้อมูล

การศึกษาย้อนหลังโดยใช้ข้อมูลจากเวชระเบียนแบบ Retrospective study ใช้ข้อมูลของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาแบบผู้ป่วยในและวินิจฉัยว่าเป็นโรคหลอดเลือดสมองอุดตันเฉียบพลันที่รักษาด้วยยา rt-PA ภายในระยะเวลา 4.5 ชั่วโมงนับตั้งแต่เริ่มมีอาการผิดปกติของโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน โดยศึกษาตั้งแต่ 1 กรกฎาคม 2565 ถึง 30 กันยายน 2566 ที่โรงพยาบาลพญาภิรมย์คุณ

เกณฑ์การคัดอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการ (Inclusion criteria)

ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองอุดตันเฉียบพลันที่รักษาด้วยยา rt-PA ภายในระยะเวลา 4.5 ชั่วโมงนับตั้งแต่เริ่มมีอาการผิดปกติของโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน

ต้น ที่ได้รับการรักษาเป็นผู้ป่วยในโรงพยาบาลพัชยา ปัทมคุณทุกราวย

เกณฑ์การคัดอาสาสมัครออกจากโครงการ (Exclusion criteria)

1. ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองอุดตันเฉียบพลันที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยยา rt-PA
2. เวชระเบียนข้อมูลไม่ครบถ้วน

ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย

สร้างแบบเก็บข้อมูลและทำการคัดเลือกผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองอุดตันเฉียบพลันด้วยยาละลายลิ่มเลือดชนิด Recombinant Tissue Plasminogen Activator ในโรงพยาบาลพัชยาปัทมคุณ ตามเกณฑ์ดังกล่าว โดยการเก็บข้อมูลจากเวชระเบียน จากนั้นทำการเก็บข้อมูลผู้ป่วยตามแบบเก็บข้อมูล ได้แก่ ข้อมูลทางคลินิก : อายุ, เพศ, ประวัติโรคประจำตัว ได้แก่ ความดันโลหิตสูง, เบาหวาน, ไขมันในเลือดสูง, โรคหัวใจเต้นผิดจังหวะ, โรคหลอดเลือดสมองตีบหรือแตก, onset-to-needle, door-to-needle, NIHSS แรกรับและวันที่จำหน่าย, mRS แรกรับและ 90 วันหลังเกิดโรค เส้นเลือดสมองตีบ, blood pressure และ blood sugar โดยในงานวิจัยนี้ได้ผ่านการรับรองจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยเกี่ยวกับมนุษย์ สำนักงานสาธารณสุขจังหวัดชลบุรี

วิธีการวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติที่ใช้

วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรม SPSS for Windows version 16.0

1. สำหรับข้อมูลภูมิประชากรศาสตร์, โรคประจำตัว, NIHSS, mRS และระยะเวลาในการได้รับยาละลายลิ่มเลือดใช้สถิติเชิงพรรณนา ได้แก่ Mean, Standard deviation, การเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มได้ใช้ median and interquartile ranges (P value < 0.05 was considered statistically significant.)

2. Fisher's Exact Test สำหรับการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรที่เป็นประเภทหมวดหมู่ ข้อมูลต่อเนื่องมีฐานที่เป็นอิสระต่อกันระหว่าง 2 กลุ่มใช้ Mann-Whitney U test การเปรียบเทียบความเป็นอิสระของ 2 ตัวแปรใช้ Pearson Chi-Square และสถิติ Kruskal-Wallis ANOVA สำหรับข้อมูลที่กระจาย

ไม่เป็นปกติใช้เปรียบเทียบตัวแปรใดๆ ที่ได้จากกลุ่มตัวอย่าง 3 กลุ่มขึ้นไป (P value < 0.05 was considered statistically significant.)

3. ใช้สถิติเชิงอนุมานเพื่อหาปัจจัยที่ละตัวแปรในการเกิดภาวะเลือดออกในสมองภายหลังได้ยา rt-PA ใช้การวิเคราะห์ถดถอยโลจิสติกอย่างง่าย (simple logistic regression)

วัตถุประสงค์ของโครงการวิจัย

1. Primary outcome: เพื่อศึกษาประสิทธิผลในการให้ยา rt-PA ในผู้ป่วย Stroke Fast track ที่ Door-to-needle time น้อยกว่า 45 นาที เปรียบเทียบกับ 45-60 นาที และมากกว่า 60 นาที

2. Secondary outcome: เพื่อศึกษาปัจจัยเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกในสมองในผู้ป่วยที่มีภาวะเส้นเลือดสมองอุดตันเฉียบพลันที่ได้รับการรักษาด้วยยา rt-PA

นิยามปฏิบัติการ (Definition) ที่ใช้ในการศึกษา

- Onset to needle time คือ ระยะเวลาตั้งแต่ผู้ป่วย โรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน เริ่มมีอาการผิด ปกติทางระบบประสาท จนกระทั่งได้รับยา rtPA^[9,10]

- Door to needle time คือระยะเวลาตั้งแต่ผู้ป่วย โรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันมาถึงโรงพยาบาล จนกระทั่งได้รับยา rtPA^[9,10]

- Onset to door time คือ ระยะเวลาตั้งแต่ผู้ป่วยโรค หลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน เริ่มมีอาการ ผิดปกติทางระบบประสาท จนกระทั่งมาถึงโรงพยาบาล^[9,10]

- Post-rtPA symptomatic ICH: ภาวะแทรกซ้อนมีเลือดออกในสมองจากยา rtPA ภายใน 36 ชั่วโมงหลังได้รับยาซึ่งมีผลทำให้คะแนน NIHSS เพิ่มขึ้นตั้งแต่ 4 คะแนนหรือมีผลทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิต (death) ^[11]

- Acute ischemic stroke severity คือ ความรุนแรงของอาการทางระบบประสาทของโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน ซึ่งประเมินด้วยคะแนนด้วย National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) จำแนกความรุนแรงของอาการทางระบบประสาทของโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน แรกรับตั้งแต่ผู้ป่วยมาถึงโรงพยาบาลออกเป็น 4 ระดับ ^[11] 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

- Modified Rankin scale (mRS): เป็นการประเมินระดับความพิการของผู้ป่วยหลังจากเป็นโรคหลอดเลือดสมองมีคะแนนตั้งแต่ 0 ถึง 5 โดยคะแนนสูงแปลว่ามีความพิการมาก การให้คะแนนจากการประเมินด้วย mRS จำแนกออกเป็น 6 ระดับดังนี้^[14]
คะแนน 0 = No symptoms at all, คะแนน 1 = No significant disability despite symptoms: able to carry out all usual duties and activities, คะแนน 2 = Slight disability: unable to carry out all previous activities but able to look after own affairs without assistance, คะแนน 3 = Moderate disability: requiring some help, but able to walk without assistance, คะแนน 4 =

Moderately severe disability: unable to walk without assistance, and unable to attend to own bodily needs without assistance, คะแนน 5 = Severe disability และคะแนน 6 = Death

ผลการศึกษา

ข้อมูลประชากรศาสตร์ของผู้ป่วยที่โรคหลอดเลือดสมองอุดตันเฉียบพลันที่รักษาด้วยยา rt-PA โดยศึกษาตั้งแต่ 1 กรกฎาคม 2565 ถึง 30 กันยายน 2566 ที่โรงพยาบาลพุทธาภิรมย์ จำนวน 96 ราย โดยแบ่งเป็น 3 กลุ่มตาม door-to-needle time ดังแสดงในตารางที่ 1 พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของประชากรทั้ง 3 กลุ่ม ยกเว้น onset-to-needle time ในกลุ่มที่ได้รับยา rt-PA มากกว่าเวลา 60 นาทีจะมีระยะเวลาที่นานกว่าอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาภายในเวลาไม่ถึง 45 นาที อยู่ที่ 0.007 และเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาในเวลา 45-60 นาที อยู่ที่ 0.046

ตารางที่ 1 ข้อมูลประชากรศาสตร์แบ่งตาม door-to-needle time (<45, 45-60, >60 minutes)

Parameter	Door to needle	Door to needle	Door to needle	P-value
	< 45 minutes	45-60 minutes	> 60 minutes	
Gender				
· Male	41	16	2	0.202
· Female- no.(%)	23 (35.9%)	9 (36%)	5 (71.4%)	
Median age (IQR) – yr	60.5 (52.00-71.50)	61 (54.00-70.00)	53 (35.00-64.00)	0.269
Cardiovascular risk factor - no.				
· HT	33	14	3	0.798
· DM	16	6	0	0.324
· DLP	19	12	2	0.256
· AF	8	5	2	0.330
· Old CVA	13	4	0	0.516
Median initial NIHSS (IQR)	9 (5-16)	13 (9-16)	13 (8-20)	0.186
· < 5 (mild)	11	0	0	0.224
· 5-14 (mild to moderate)	35	17	5	
· 15-24 (severe)	16	6	2	
· 25-42 (very severe)	2	2	0	
Pre-stroke mRS				
· median (IQR)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0.719
· 0	60	23	6	0.456
· 1	2	1	0	
· 2	1	1	1	
· 3	0	1	0	
· 4	0	0	0	
· 5	1	0	0	
· 6	0	0	0	
Initial blood pressure at ER				
· median systolic (IQR)	152.5 (134.25-177.75)	145 (130.5-169)	136 (108-155)	0.256
· median diastolic (IQR)	93.5 (79.5-105.75)	93 (75-109)	87 (72-104)	0.617
Median initial plasma glucose (IQR)- mg%	121 (100.5-163.5)	116 (102.5-138)	113 (94-122)	0.422
Median Onset to needle (IQR) -min	202 (132.75-256.50)	215 (148.5-251)	356 (188-370)	0.010*
· ≤ 180minutes	27	9	1	0.359
· > 180minutes	35	16	6	

ผลการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลในการให้ยา rt-PA ในผู้ป่วย Stroke Fast track ตาม DTN น้อยกว่า 45 นาที เปรียบเทียบกับ 45-60 นาที และมากกว่า 60 นาที พบว่าทั้ง 3 กลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้ง NIHSS วันที่ออกจากโรงพยาบาล, mRS รวมถึงภาวะเลือดออกในสมอง แต่จากจะพบได้ว่าจากข้อมูลดังตารางที่ 2 จะพบว่า

ประชากรในกลุ่มที่ได้ยาในระยะเวลาน้อยกว่า 45 นาที นั้นมีแนวโน้มที่จะมีการฟื้นตัวที่ดีกว่ารวมถึงมีความพิการหลงเหลือที่ 90 วันน้อยกว่าอีก 2 กลุ่ม ทางผู้วิจัยจึงได้วิเคราะห์เพิ่มเติมโดยปรับ DTN เป็นน้อยกว่า 30 นาที, 30-45 นาที และมากกว่า 45 นาที ดังตารางที่ 3 และ 4

ตารางที่ 2 เปรียบเทียบผลการรักษาตาม door-to-needle time (<45, 45-60, >60 minutes)

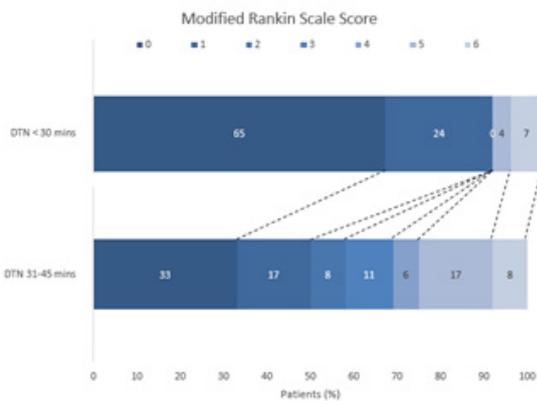
Parameter	Door to needle	Door to needle	Door to needle	P-value
	< 45 minutes	45-60 minutes	> 60 minutes	
Median dischargeNIHSS (IQR)	2 (0-7.75)	5 (2-12)	2 (0-5)	0.064
· < 5 (mild)	36	10	5	0.198
· 5-14 (mild to moderate)	17	9	1	
· 15-24 (severe)	3	4	1	
· 25-42 (very severe)	0	0	0	
mRS at 90 days				
· median (IQR)	1 (0-3)	2 (0-3)	0 (0-1)	0.480
· 0	30	10	5	0.150
· 1	13	0	1	
· 2	3	4	0	
· 3	3	4	0	
· 4	2	0	0	
· 5	7	2	1	
· 6	5	1	0	
mRS 0-1 at 90 days	43	10	6	0.167
mRS 2-6 at 90 days	20	11	1	
Hemorrhagic transformation				
· Asymptomatic	2	2	0	0.645
· Symptomatic	3	2	0	

ตารางที่ 3 ข้อมูลประชากรศาสตร์แบ่งตาม door-to-needle time (≤ 30 , 31-45, >45 minutes)

Parameter	Door to needle	Door to needle	Door to needle	P-value
	< 30 minutes	31-45 minutes	> 45 minutes	
Gender				
· Male	18	25	16	0.579
· Female- no.(%)	12 (40%)	12 (32.4%)	13 (44.8%)	
Mean age (SD) – yr	60.33 (16.53)	60.41 (14.22)	58.34 (14.52)	0.833
Cardiovascular risk factor - no.				
· HT	15	20	15	0.946
· DM	6	11	5	0.439
· DLP	7	12	14	0.124
· AF	1	7	7	0.054
Old CVA	6	7	4	0.798
Mean initial NIHSS (SD)	10.17 (6.40)	11.84 (6.45)	13.41 (5.94)	0.130
· < 5 (mild)	6	5	0	0.157
· 5-14 (mild to moderate)	16	22	19	
· 15-24 (severe)	8	8	8	
· 25-42 (very severe)	0	2	2	
Pre-stroke mRS				
· median (IQR)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0.555
· 0	29	34	26	0.823
· 1	1	1	1	
· 2	0	1	2	
· 3	0	0	0	
· 4	0	0	0	
· 5	0	1	0	
· 6	0	0	0	
Initial blood pressure				
· median systolic (IQR)	148 (131-168.5)	158 (141.5-180)	141 (126-162.5)	0.132
· median diastolic (IQR)	88.5 (77.75-97.5)	94 (87-108)	91 (74-105.5)	0.205
Median initial plasma glucose(IQR)- mg%	119 (96.5-181.5)	121 (105.5-142)	116 (100-138)	0.771
Mean Onset to needle (SD) -min	196.20 (56.98)	201.09 (65.82)	230.41 (85.17)	0.130
· ≤ 180 minutes	13	14	10	0.781
· > 180 minutes	17	21	19	

เมื่อทำการวิเคราะห์ข้อมูลเพิ่มเติมโดยแบ่งกลุ่มตามตารางที่ 3 พบว่าข้อมูลพื้นฐานของทั้ง 3 กลุ่มไม่แตกต่างกันทั้งเพศ อายุ โรคประจำตัว ระดับความดันโลหิตแรกเริ่ม ระดับน้ำตาลแรกเริ่ม onset-to-needle time และ initial NIHSS ในด้านของผลลัพธ์พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในเรื่อง

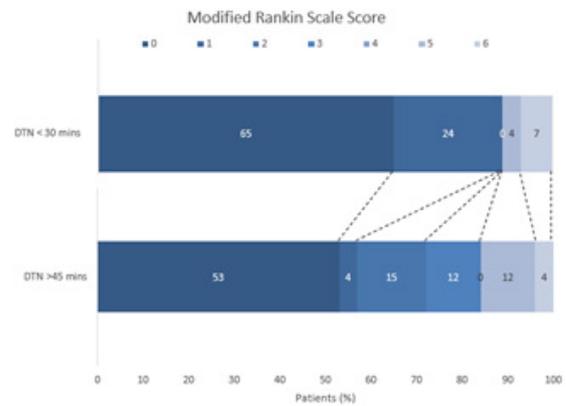
แผนภูมิ 1 mRS90 days กลุ่ม DTN ≤ 30 และ 31-45



และเมื่อนำกลุ่มทั้ง 3 กลุ่มมาเทียบหาความแตกต่างเพิ่มเติมพบว่าในเรื่อง NIHSS วันที่จำหน่ายของกลุ่มที่ DTN < 30 minutes มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญกว่ากลุ่ม DTN 31-45 minutes ที่ 0.009 และเทียบกับกลุ่ม DTN > 45 minutes ที่ 0.013 ส่วนถ้าเทียบกลุ่ม DTN 31-45 minutes กับกลุ่ม DTN $>$

discharge NIHSS ค่า P-value 0.004, mRS at 90 days ที่ P-value 0.015 และกลุ่มที่ไม่มีอาการหลงเหลือหรือความพิการหลงเหลือเล็กน้อยโดยไม่กระทบกรใช้ชีวิตและการทำงาน (mRS 0-1) ที่ P-value 0.003 ดังแสดงตามตารางที่ 4 และแผนภูมิที่ 1 และ 2

แผนภูมิ 2 mRS90 days กลุ่ม DTN ≤ 30 และ >45



45 minutes นั้นไม่พบว่ามี ความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ในการเปรียบเทียบ mRS ที่ 90 วัน ที่ทั้งสามกลุ่มมีความแตกต่างกันพบว่ามีเพียงกลุ่ม DTN < 30 minutes เมื่อเทียบกับ DTN 31-45 minutes เท่านั้นที่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติอยู่ที่ 0.012

ตารางที่ 4 ข้อมูลประชากรศาสตร์แบ่งตาม door-to-needle time (≤ 30 , 31-45, >45 minutes)

Parameter	Door to needle	Door to needle	Door to needle	P-value
	< 30 minutes	31-45 minutes	> 45 minutes	
Median discharge NIHSS (IQR)	1 (0-3)	5 (2-9.75)	4 (2-12)	0.004*
· < 5 (mild)	22	15	14	0.020*
· 5-14 (mild to moderate)	4	15	8	
· 15-24 (severe)	1	2	5	
· 25-42 (very severe)	0	0	0	
mRS at 90 days				
· median (IQR)	0 (0-1)	1.5 (0-4.75)	0 (0-3)	0.015*
· 0	19	12	14	0.026*
· 1	7	6	1	
· 2	0	3	4	
· 3	0	4	3	
· 4	0	2	0	0.003*
· 5	1	6	3	
· 6	2	3	1	
mRS 0-1 at 90 days	26	18	15	
mRS 2-6 at 90 days	3	18	11	
Hemorrhagic transformation				
· Asymptomatic	2	0	2	0.223
· Symptomatic	0	3	2	

ด้านของผลแทรกซ้อนในการรักษาเรื่องภาวะเลือดออกในสมองภายหลังได้รับยาละลายลิ่มเลือดจากประชากรผู้ป่วยทั้งหมด 96 ราย มีภาวะเลือดออกในสมองแทรกซ้อนหลังการรักษาจำนวน 9 ราย คิดเป็นร้อยละ 9.375 แต่หากพิจารณาเฉพาะกลุ่มที่เป็น symptomatic ICH จะมีจำนวน 5 รายคิดเป็นร้อยละ 5.20 โดยปัจจัยที่ส่งผลอย่างมีนัยสำคัญที่ทำให้เกิด post rt-PA ICH ทั้งหมดในการศึกษานี้ ได้แก่ อายุที่

มากขึ้น (P-value 0.046) ภาวะหัวใจห้องบนเต้นพลิ้ว (AF) ที่ P-value 0.031 และความดันตัวล่างที่ต่ำกว่า (lower diastolic blood pressure) P-value 0.008 ดังแสดงในตารางที่ 5 และเมื่อนำข้อมูลดังกล่าวมาวิเคราะห์ Logistic regression อายุที่มากขึ้น มี odd ratio 1.044 ภาวะ AF มี odd ratio 5.527 และ lower diastolic blood pressure มี odd ratio 0.943 ดังแสดงในตารางที่ 6

ตารางที่ 5 เปรียบเทียบปัจจัยเสี่ยงของภาวะเลือดออกในสมอง(ICH)หลังได้รับยา rt-PA

Parameter	no ICH	all ICH	P-value
Gender			
· Male	35	2	0.475
· Female- no.(%)	52 (59.8%)	7 (77.8%)	
median age (IQR) - yr	58 (51-68)	66 (62.5-82.5)	0.046*
Cardiovascular risk factor - no.			
· HT	45 (51.7%)	5 (55.6%)	1
· DM	19 (21.8%)	3 (33.3%)	0.424
· DLP	29 (33.3%)	4 (44.4%)	0.489
· AF	11 (12.6%)	4 (44.4%)	0.031*
· Old CVA	16 (18.4%)	1 (11.1%)	1
median initial NIHSS (IQR)	11 (6-16)	13 (10-17.5)	0.21
Initial blood pressure at ER			
· median systolic (IQR)	152 (134-177)	139 (122-155)	0.154
· median diastolic (IQR)	94 (81-107)	77 (73-86.5)	0.008*
median initial plasma glucose (IQR) - mg%	118 (100-142)	131 (106.5-177.5)	0.303
median onset to needle (IQR) -mins	210 (147.5-264)	168 (126.5-238)	0.225
· ≤ 180minutes	32 (37.5%)	5 (55.6%)	0.309
· > 180minutes	53 (62.4%)	4 (44.5%)	
median door to needle (IQR) – mins	38 (26-50)	39 (26-52)	0.985
· ≤ 30 minutes	28 (32.2%)	2 (22.2%)	0.679
30-45 minutes	34 (39.1%)	3 (33.3%)	
· > 45minutes	25 (28.7%)	4 (44.4%)	

ตารางที่ 6 Odd ration ของปัจจัยเสี่ยงภาวะเลือดออกในสมอง(ICH)หลังได้รับยา rt-PA

Parameter	Odd ratio	95%CI
Age	1.044	0.991-1.099
AF	5.527	1.285-23.774
Diastolic blood pressure	0.943	0.896-0.992

วิจารณ์

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินผลของ door-to-needle time (DTN) ต่อผลการรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองอุดตันเฉียบพลันที่ได้รับยา rt-PA ภายใน 4.5 ชั่วโมง โดยแบ่งกลุ่มผู้ป่วยตาม DTN (<45 นาที, 45–60 นาที, >60 นาที) ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในคะแนน NIHSS วันที่จำหน่ายและ mRS ที่ 90 วัน อย่างไรก็ตามกลุ่มที่ได้รับยา <45 นาทีมีแนวโน้มผลลัพธ์ที่ดีกว่าอีก 2 กลุ่มทางผู้วิจัยจึงได้ทำการวิเคราะห์เพิ่มเติมโดยปรับลด DTN เป็น ≤30 minutes, 31-45 minutes และ > 45 minutes พบว่ากลุ่ม DTN ≤ 30 minutes มีผลลัพธ์ในการรักษาที่ดีกว่ากลุ่มอื่น ๆ ทั้งในด้านของ NIHSS วันที่จำหน่ายและ mRS ที่ 90 วัน แม้ว่าทั้ง 3 กลุ่มนั้นจะมี onset-to-needle time ที่ใกล้เคียงกัน ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้าของ Suja S. Rajan และคณะ^[13], A.M. Iglesias Mohedano^[14], Michelle Whaley^[15] และ Metin Bicen และคณะ^[16] แต่ในการศึกษาทั้งหมดดังกล่าวนี้ประชากรที่ศึกษามีความต่างกันในเรื่อง onset-to-needle และในบางการศึกษาไม่ได้บอกถึง onset-to-needle time ซึ่งต่างจากศึกษาของผู้วิจัยที่ถึงแม้ onset-to-needle time ไม่แตกต่างกัน แต่ DTN ที่น้อยกว่าจะให้ผลการรักษาที่ดีกว่า แสดงว่าอาจมีปัจจัยอื่นที่ส่งผลต่อการรักษาไม่ว่าจะเป็นปัจจัยด้านร่างกายของผู้ป่วยเอง หรือการดูแลก่อนมาถึงโรงพยาบาลซึ่งทำให้เลือดที่ไปเลี้ยงสมองมีการปรับตัวเพื่อจะรักษาเนื้อสมองไว้ให้เสียหายน้อยที่สุด

เรื่องภาวะเลือดออกในสมองหลังการได้รับยา rt-PA ในการศึกษานี้พบว่าเมื่ออุบัติการณ์เกิดอยู่ที่ร้อยละ 9.38 ถ้าแบ่งเป็นภาวะเลือดออกในสมองที่มีอาการแยกลงนั้นมีเพียงร้อยละ 5.2 เท่านั้น ซึ่งถือว่าเมื่ออุบัติการณ์ที่ต่ำกว่าการศึกษาก่อนๆ ในประเทศไทยไม่ว่าจะเป็นการศึกษาก่อนของ พญญญรัตน์ พันธุ์เขียน, สุจิตร์ สงวนกุล, สิโรตม์ ศรีมหาดีไทย, วรุตม์ ชมพูนันท์ และปาริชาติ ตุ่มทอง ที่พบภาวะเลือดออกในสมองหลังได้รับยาละลายลิ่มเลือดที่ร้อยละ 18.48, 18.4, 14.8, 21 และ 14.8^[19-21] ตามลำดับ รวมถึงเมื่อเทียบกับการศึกษาของต่างประเทศก็พบว่าการศึกษานี้มีภาวะเลือดออกในสมองที่น้อยกว่า^[10]

สำหรับปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกในสมองภายหลังได้รับยาละลายลิ่มเลือดอย่างมีนัยสำคัญในการศึกษานี้ ได้แก่ อายุที่มากขึ้น ภาวะหัวใจห้องบนเต้นพลิ้ว (AF) และความดันตัวล่างที่ต่ำกว่า (lower

diastolic blood pressure) ในเรื่องของอายุที่มากขึ้น และภาวะหัวใจห้องบนเต้นพลิ้ว (AF) นั้นสอดคล้องกับการศึกษาต่างๆ ก่อนหน้าของ ปาริชาติ ตุ่มทอง^[21], Whiteley และคณะ^[22] รวมถึงการศึกษาของ Tanne D^[23] และ Daneil J miller^[24] แต่ไม่มีการศึกษาใดเลยที่พบว่า lower diastolic pressure มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกในสมองหลังได้ยาละลายลิ่มเลือด ซึ่งอาจจะอธิบายจากเมื่อมีอายุที่มากขึ้นส่งผลให้เกิด arterial stiffness ทำให้ส่งผลต่อ vascular event ได้ แต่ยังไม่มีการศึกษารับรองที่ชัดเจน ในบางการศึกษาไม่พบว่า lower diastolic blood pressure เพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะหลอดเลือดสมองและหัวใจตามการศึกษาของ Piotr Sobieraj^[25] และ Chen Z^[26] เพราะฉะนั้นการที่พบ lower diastolic blood pressure นั้นอาจจะเป็นข้อมูลทางอ้อมที่สัมพันธ์กับอายุที่มากขึ้นซึ่งเป็นหนึ่งในปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะแทรกซ้อนในการรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบที่ได้รับยา rt-PA

จากการศึกษานี้มีข้อจำกัดเนื่องจากเป็นการศึกษาแบบย้อนหลังทำให้ข้อมูลบางส่วนไม่ครบถ้วน เช่น ปัจจัยด้านบุหรื การดื่มสุรา ภาวะอ้วน หรือการใช้ยาต้านเกร็ดเลือด ยาละลายลิ่มเลือดต่างๆ ไม่ได้นำมาวิเคราะห์ ซึ่งปัจจัยดังกล่าวอาจส่งผลการรักษา รวมถึงภาวะแทรกซ้อนของการรักษา หากมีโอกาสได้ทำการศึกษาวิจัยเพิ่มเติมอาจจะพิจารณาเป็นการศึกษาชนิดไปข้างหน้า (Prospective Study) และเพิ่มเติมข้อมูลดังกล่าวรวมถึงนำภาพ CT brain มาเป็นปัจจัยในการวิเคราะห์ข้อมูลเพื่อให้ได้ข้อมูลที่ละเอียดมากขึ้นและมีการควบคุมตัวแปรที่แน่นอนขึ้น

สรุป

การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลของ rt-PA ในผู้ป่วยหลอดเลือดสมองอุดตันเฉียบพลันภายใน 4.5 ชั่วโมง พบว่าเมื่อแบ่งกลุ่มตาม door-to-needle time เป็น <45, 41–60 และ >60 นาที ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตาม เมื่อปรับเกณฑ์เป็น <30, 31–45 และ >45 นาที กลุ่ม <30 นาทีมีผลลัพธ์ที่ดีกว่าในด้าน NIHSS วันที่จำหน่ายและ mRS ที่ 90 วัน ปัจจัยเสี่ยงต่อภาวะเลือดออกในสมองหลัง rt-PA ในการศึกษานี้ ได้แก่ อายุที่มากขึ้น ภาวะหัวใจห้องบนเต้นพลิ้ว (AF) และความดันตัวล่างที่ต่ำกว่า (lower diastolic blood pressure).

เอกสารอ้างอิงโครงการวิจัย

1. สมศักดิ์ เทียมเก่า. ปัจจัยที่มีผลต่อประสิทธิภาพของการให้ยาละลายลิ่มเลือดในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลัน [Internet]. วารสารประสาทวิทยาแห่งประเทศไทย. 2564;37(4): 391–401 [cited 2024 Jun 24]. Available from: http://www.neurothai.org/images/journal/2021/vol37_no4/07%20Nana%20Sara%20Somsak.pdf
2. Del Zoppo GJ, Saver JL, Jauch EC, Adams HP Jr; American Heart Association Stroke Council. Expansion of the time window for treatment of acute ischemic stroke with intravenous tissue plasminogen activator: a science advisory from the AHA/ASA. *Stroke*. 2009;40(8):2945–8.
3. Brott T, Broderick J, Kothari R, Brott TG, et al; NINDS rtPA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1995;333(24):1581–8.
4. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Intracerebral hemorrhage after intravenous t-PA therapy for ischemic stroke. *Stroke*. 1997;28(11):2109–18.
5. Derex L, Nighoghossian N. Intracerebral haemorrhage after thrombolysis for acute ischaemic stroke: an update. *J Neurol*. 2008;255(11):1681–90.
6. Dharmasaroja PA, Muengtawepong S, Pattaraarchachai J, Dharmasaroja P. Intracerebral hemorrhage following intravenous thrombolysis in Thai patients with acute ischemic stroke. *J Clin Neurosci*. 2012;19(6):799–803.
7. Whiteley WN, Emberson J, Lees KR. Risk of intracerebral haemorrhage with alteplase after acute ischemic stroke: a secondary analysis of an individual patient data meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2016;15(9):925–33.
8. Cucchiara B, Kasner SE, Tanne D, Levine SR, Demchuk A, Messe SR, et al. Factors associated with intracerebral hemorrhage after thrombolytic therapy for ischemic stroke: pooled analysis of placebo data from the SAINT I and II Trials. *Stroke*. 2009;40(9):3067–72.
9. 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. *BMJ*. 2014;348:g3429.
10. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008;359(13):1317–29.
11. Brott T, Adams HP Jr, Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke*. 1989;20(7): 864–70.
12. Sulter G, Steen C, De Keyser J. Use of the Barthel index and modified Rankin scale in acute stroke trials. *Stroke*. 1999;30(8): 1538–41.
13. Rajan SS, Decker-Palmer M, Wise J, et al. Beneficial effects of the 30-minute door-to-needle time standard for alteplase administration. *Ann Clin Transl Neurol*. 2021;8(8):1592–600.
14. Iglesias Mohedano AM, Garcia Pastor A, Diaz Otero F, et al. A new protocol reduces median door-to-needle time to the benchmark of 30 minutes in acute stroke treatment. *Neurologia*. 2021;36(6):487–94.
15. Whaley M, Caputo L, Kozłowski M, et al. A door-to-needle time under 30 minutes can be achieved and can improve functional outcome. *Neurology*. 2015;84(14):1424–30.

16. Bicen M, Afzal S, Orlando M, et al. Abstract TMP24: thrombolytics with ≤ 30 minutes door-to-needle time in acute ischemic stroke: how fast is too fast? *Stroke*. 2025;55(Suppl 1).
17. พัฒน์ญรัส พันธุ์เขียน. ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดเลือดออกในสมองหลังการให้รีคอมบิแนนท์ทิกซูปลาสมีโนเจนแอกทีเวเตอร์. *วารสารแพทย์เขต 4-5*. 2558;34(2):120–30.
18. สุจริต สนวนกุล, ธานินทร์ โลเกศกระวี. ปัจจัยที่มีผลต่อภาวะเลือดออกในสมองภายหลังการให้ยาละลายลิ่มเลือด. *ลำปางสาร*. 2559;37(2):67–77.
19. สิริธม ศรีมหาโตไทย. ปัจจัยที่มีผลต่อการมีเลือดออกในสมองสำหรับผู้ป่วยหลอดเลือดสมองอุดตันที่ได้รับยา rtPA. *วารสารแพทย์เขต 4-5*. 2563;39(4):604–15.
20. วรุฒม์ ชมพูนันท์. Incidence and risk factors of post-thrombolysis intracranial hemorrhage in acute ischemic stroke in Bueng Kan hospital. *JPMAT*. 2022;12(1):82–99.
21. ปาริชาติ ตุ่มทอง. ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดออกในสมองหลังให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันเฉียบพลัน [Internet]. เพชรบูรณ์: โรงพยาบาลวิเชียรบุรี; 2564 [cited 2024 Jun 26]. Available from: <https://hpc2appcenter.anamai.moph.go.th/academic/web/files/2564/research/MA2564-002-01-0000000507-0000000484.pdf>
22. Whiteley WN, Slot KB, Fernandes P, Sandercock P, Wardlaw J. Risk factors for intracranial hemorrhage in acute ischemic stroke patients treated with rt-PA: a meta-analysis of 55 studies. *Stroke*. 2012;43(11):2904–9.
23. Tanne D, Kasner SE, Demchuk AM, et al. Marker of increased risk of intracerebral hemorrhage after rt-PA therapy: the multicenter rt-PA stroke survey. *Circulation*. 2002;105(14):1679–85.
24. Miller DJ, Simpson JR, Silver B. Safety of thrombolysis in acute ischemic stroke: a review of complication, risk factors, and newer technologies. *Neurohospitalist*. 2011;1(3):138–47.
25. Sobieraj P, Lewandowski J, Siński M. Low diastolic blood pressure is not related to risk of first stroke in a high-risk population: a secondary analysis of SPRINT. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(4):e010603.
26. Chen Z, Mo J, Xu J, et al. Effect of low diastolic blood pressure to cardiovascular risk in patients with ischemic stroke or TIA under different systolic BP levels. *Front Neurol*. 2020;11:356.