



## ผลลัพธ์ทางคลินิกของ alteplase ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน ณ โรงพยาบาลน่าน

นลินอร คูอาริยะกุล<sup>1</sup>, พรวลัย บุญเมือง<sup>2,3,\*</sup>, จุฑาทิพย์ สุพรรณกลาง<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลน่าน น่าน

<sup>2</sup> ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ นครปฐม

<sup>3</sup> Silpakorn University Research and Development Group in Pharmaceutical Care (SURP)

\* ติดต่อผู้พิมพ์: boonmuang\_p@su.ac.th

### บทคัดย่อ

โรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดในประเทศไทยมีแนวโน้มเพิ่มขึ้น ยา alteplase เป็นยาละลายลิ่มเลือดที่ถูกขึ้นทะเบียนสำหรับการรักษาโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน กรณีที่เริ่มมีอาการไม่เกิน 3-4.5 ชั่วโมง การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลลัพธ์ทางคลินิกจากการใช้ยา alteplase ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน การศึกษานี้เป็นการศึกษาย้อนหลังแบบไปข้างหน้าในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่เข้ารับการรักษา ณ โรงพยาบาลน่าน ระหว่างเดือนมกราคม พ.ศ. 2555 ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2562 โดยมีผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์จำนวน 246 ราย แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับยา alteplase 142 ราย และไม่ได้ยา alteplase 104 ราย ผลการศึกษาพบว่าที่ 24 ชั่วโมง ร้อยละ 48.94 ในกลุ่มที่ได้ยา alteplase มีผลลัพธ์ที่ดีกว่า (คะแนน NIHSS ลดลงมากกว่าหรือเท่ากับ 4 คะแนน) เมื่อเปรียบเทียบกับร้อยละ 26.51 ในกลุ่มที่ไม่ได้รับยา alteplase [OR 2.66 (95%CI 1.48-4.97,  $p$ -value =0.001)] เมื่อติดตามที่ 1, 3 และ 6 เดือน พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา alteplase เกิดผลลัพธ์ที่ดี (Barthel index มากกว่าหรือเท่ากับ 95 คะแนน) ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ไม่ได้ยา alteplase [OR 1.69 (95%CI 0.88-3.23,  $p$ -value =0.140), OR 1.54 (95%CI 0.71-3.38,  $p$ -value =0.322), OR 2.14 (95%CI 0.93-4.93,  $p$ -value =0.091) ตามลำดับ] แต่จำนวนผู้ป่วยที่ได้ยา alteplase มี Modified Rankin Scale 0-1 ขณะจำหน่ายออกจากโรงพยาบาลมากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ยา alteplase อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [OR 3.56 (95%CI 1.85-6.84),  $p$ -value =0.000] ส่วนผลข้างเคียงพบในกลุ่มที่ได้ยา alteplase เกิดเลือดออกในสมองมากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ยา alteplase อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 19.01 และร้อยละ 2.88 ตามลำดับ) [OR 7.90 (95% CI 2.33-26.84,  $p$ -value =0.000)] ดังนั้นการรักษาด้วยยา alteplase ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันสามารถลดความรุนแรงของโรคและความพิการของผู้ป่วยได้ อย่างไรก็ตามควรเฝ้าระวังการเกิดเลือดออกในสมองอย่างใกล้ชิด

**คำสำคัญ:** โรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน, ยาละลายลิ่มเลือด, ผลลัพธ์ที่ดีทางคลินิก, ภาวะเลือดออกในสมองที่แสดงอาการ

รับต้นฉบับ: 18 กุมภาพันธ์ 2564; แก้ไข: 29 เมษายน 2564; ตอรับตีพิมพ์: 11 พฤษภาคม 2564

# CLINICAL OUTCOMES OF ALTEPLASE IN ACUTE ISCHEMIC STROKE PATIENTS AT NAN HOSPITAL

Nalinorn Kuariyakul<sup>1</sup>, Pornwalai Boonmuang<sup>2,3,\*</sup>, Juthathip Suphanklang<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmacy, Nan Hospital, Nan

<sup>2</sup>Department of Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Silpakorn University, Sanamchandra Palace Campus, Nakhon Pathom

<sup>3</sup>Silpakorn University Research and Development Group in Pharmaceutical Care (SURP)

\*Corresponding author: boonmuang\_p@su.ac.th

## ABSTRACT

The trend of ischemic stroke in Thailand has increased. Alteplase is registered as a thrombolytic agent for the treatment of acute ischemic stroke, in case of an onset of symptoms is not more than 3-4.5 hours. This study aimed to determine the clinical outcomes of alteplase in acute ischemic stroke patients. This study was a retrospective cohort study that was conducted among acute ischemic stroke patients admitted at Nan hospital between January 2012 and December 2019. A total of 246 patients were included. There were classified to one hundred and forty-two patients were in alteplase group and 104 patients were not received alteplase. The results showed that at 24 hours, 48.94% of patients in alteplase group had a favorable outcome (NIHSS score was declined greater than or equal to 4 points) compared with 26.51% in patients without alteplase [OR 2.66 (95%CI 1.48-4.97), *p*-value = 0.001]. When followed up at 1, 3 and 6 months the results showed that good clinical outcomes (Barthel index was greater than or equal to 95 points) did not significantly different between the alteplase and non-alteplase groups [OR 1.69 (95%CI 0.88-3.23), *p*-value=0.140, OR 1.54 (95%CI 0.71-3.38), *p*-value=0.322 and OR 2.14 (95%CI 0.93-4.93), *p*-value=0.091), respectively]. But the number of patients treated with alteplase who had Modified Rankin Scale 0-1 at discharge was significantly higher than those treated without alteplase [OR 3.40 (95%CI 1.76-6.54, *p*-value =0.000)]. In terms of side effect, the percentage of intracerebral hemorrhage was higher in alteplase group (19.01%) than non-alteplase group treated (2.88%), statistically significant [OR 7.90 (95% CI 2.33-26.84, *p*-value =0.000)]. Therefore, alteplase in acute ischemic stroke patients could reduce severity and disability of the patients. However, intracerebral hemorrhage should be closely monitored.

Keywords: acute ischemic stroke, fibrinolytic agent, good clinical outcome, symptomatic intracranial hemorrhage

Received: 18 February 2021; Revised: 29 April 2021; Accepted: 11 May 2021

## บทนำ

โรคหลอดเลือดสมอง (stroke) เป็นโรคที่มีความผิดปกติของระบบประสาทแบบทันทีทันใด และมีอาการแสดงนานกว่า 24 ชั่วโมง<sup>1</sup> ส่งผลให้เกิดความเสียหายต่อเนื้อสมองและการทำงานของระบบประสาท โรคหลอดเลือดสมองแบ่งออกเป็น 2 ประเภทคือ โรคหลอดเลือดสมองขาดเลือด (ischemic stroke) และโรคหลอดเลือดสมองที่เกิดจากภาวะเลือดออก (hemorrhagic stroke)<sup>2</sup> ปัจจุบันพบว่าอุบัติการณ์การเกิดโรคหลอดเลือดสมองในประเทศไทยมีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้นอย่างต่อเนื่อง (451.39 คนต่อประชากร 1 แสนคน ในปี พ.ศ. 2559, 467.46 คนต่อประชากร 1 แสนคน ในปี พ.ศ. 2560 และ 506.20 คนต่อประชากร 1 แสนคน ในปี พ.ศ. 2561)<sup>3</sup> ยาที่มีบทบาทสำคัญสำหรับการรักษาโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดในระยะเฉียบพลันคือ ยา alteplase ซึ่งเป็นยาละลายลิ่มเลือด (fibrinolytic agent) ที่แนวทางการรักษาโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลันของประเทศสหรัฐอเมริกา ค.ศ. 2019<sup>4</sup> แนะนำให้ใช้เป็นลำดับแรก เมื่อผู้ป่วยเกิดความผิดปกติของระบบประสาทอย่างทันทีทันใด เช่น แขนขาอ่อนแรงครึ่งซีก พูดไม่ชัด ปากเบี้ยว เดินเซ ทรงตัวไม่ได้ เวียนศีรษะเฉียบพลัน หรือมองเห็นภาพซ้อนอย่างเฉียบพลัน ภายในเวลาไม่เกิน 4.5 ชั่วโมงหลังมีอาการ และได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันด้วยผลภาพถ่ายสมองจากเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (Computerized Tomography scan; CT scan) และไม่มีข้อห้ามใช้ยา alteplase โดยขนาดยาที่ใช้คือ 0.9 มก./กก. ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 90 มก. บริหารยาทางหลอดเลือดดำ โดยแนะนำให้ทำ CT scan สมองซ้ำภายหลังได้รับยา alteplase 24 ชั่วโมง<sup>1</sup> เป้าหมายของการให้ยาเพื่อให้เลือดไหลเวียนมาเลี้ยงสมองบริเวณที่มีการขาดเลือดได้ในระยะเวลาอันรวดเร็วและช่วยลดความเสียหายต่อเนื้อสมองและลดความทุพพลภาพในระยะยาว ซึ่งการศึกษาในอดีต<sup>5,6</sup> พบว่าการใช้ยา alteplase ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน ส่งผลให้

เกิดความทุพพลภาพจากโรคน้อยกว่าการไม่ได้รับยาเมื่อประเมินผู้ป่วยภายหลังจากการได้รับการรักษาเป็นเวลาอย่างน้อย 3 เดือน โดยเกณฑ์ประเมินความทุพพลภาพที่ใช้ได้แก่ Modified Rankin Scale (mRs) และ The Barthel Index of activities daily living scale (Barthel Index) อย่างไรก็ตาม ข้อมูลจากหลายการศึกษายังรายงานว่าการใช้ยา alteplase อาจทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญ ได้แก่ ภาวะเลือดออกในสมอง ดังนั้นควรถ่ายภาพ CT scan สมองซ้ำที่ 24 ชั่วโมงภายหลังได้รับยา alteplase และก่อนเริ่มบริหารยาด้านเกล็ดเลือด<sup>4</sup> โดยปัจจัยหลายประการสามารถส่งผลต่อผลลัพธ์จากยาทั้งในด้านผลดีจากการใช้ยาและอาการไม่พึงประสงค์ เช่น ระดับความรุนแรงของโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือด รวมทั้งระยะเวลาตั้งแต่ผู้ป่วยแสดงอาการของโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือด จนกระทั่งได้รับการรักษาก็เป็นปัจจัยสำคัญประการหนึ่ง เนื่องจากระยะเวลาหลังเกิดอาการยิ่งนานอาจส่งผลให้ผลลัพธ์ของการรักษาแย่งลง ดังนั้นปัจจุบันในประเทศไทยจึงมีการจัดตั้งทีม “stroke fast track” เพื่อดูแลผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันให้มีประสิทธิภาพเพิ่มขึ้น

ทั้งนี้โรงพยาบาลน่านได้มีการพัฒนาแนวทาง stroke fast track สำหรับดูแลผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันเช่นเดียวกัน จึงมีผู้ป่วยที่ต้องได้รับการรักษาด้วยยา alteplase เป็นจำนวนมาก ประกอบกับข้อมูลเกี่ยวกับผลลัพธ์การรักษาด้วยยา alteplase ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันในประเทศไทยยังมีอยู่จำกัดโดยเฉพาะในโรงพยาบาลระดับตติยภูมิ นอกจากนี้การศึกษาก่อนหน้าส่วนใหญ่ศึกษาถึงผลลัพธ์จากการใช้ยา alteplase โดยไม่มีการเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา alteplase แต่ได้รับเพียงยามาตรฐานสำหรับการรักษา<sup>5,6</sup> ดังนั้นงานวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลลัพธ์ทางคลินิกจากการรักษาด้วยยา alteplase ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน ณ โรงพยาบาลน่านซึ่งเป็นโรงพยาบาลระดับตติยภูมิ โดยคาด

ว่าผลการรักษาที่ได้จะสามารถนำไปใช้เป็นข้อมูลเบื้องต้นสำหรับพัฒนาแนวทางการดูแลผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันต่อไป

## นิยามศัพท์

**ผลลัพธ์ทางคลินิก (clinical outcome)** ประกอบไปด้วย

### 1) ผลลัพธ์ที่ดี (good outcome) จำแนกเป็น

ผลลัพธ์ที่ดีหลัก หมายถึง การมีระดับความรุนแรงของโรคหลอดเลือดสมองลดลง โดยประเมินตามเกณฑ์ National Institute of Health Stroke Scale หรือ NIHSS<sup>7,9</sup> ลดลงมากกว่าหรือเท่ากับ 4 คะแนน ภายใน 24 ชั่วโมงแรกของการนอนโรงพยาบาล

ผลลัพธ์ที่ดีรอง หมายถึง การมีคะแนนประเมินระดับความทุพพลภาพตามเกณฑ์ของ mRS อยู่ในช่วง 0-1 ณ วันที่จำหน่ายออกจากโรงพยาบาล<sup>8-10</sup> หรือ คะแนนประเมินระดับความทุพพลภาพตามเกณฑ์ของ Barthel Index มากกว่าหรือเท่ากับ 95<sup>10,11</sup> หลังผู้ป่วยถูกจำหน่ายออกจากโรงพยาบาลที่ระยะเวลา 1, 3 และ 6 เดือน

2) **ภาวะเลือดออก** หมายถึง การเกิดเลือดออกในสมองหรือส่วนอื่น ๆ ของร่างกายภายใน 14 วันหลังจากได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน โดยภาวะเลือดออกซึ่งมีความสำคัญในทางคลินิก ได้แก่ ภาวะเลือดออกในสมองที่แสดงอาการ (symptomatic intracranial hemorrhage; sICH) โดยในงานวิจัยนี้ใช้นิยามของ sICH โดยอ้างอิงตามการศึกษา The European Cooperative Acute Stroke Study III (ECASS III)<sup>8</sup> ซึ่งนิยามไว้ว่า sICH ได้แก่ การเกิดภาวะเลือดออกในสมองที่ส่งผลให้ผู้ป่วยมีอาการทางระบบประสาทที่แย่ลง โดยมีคะแนน NIHSS เพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 4 คะแนน หรือทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิต ร่วมกับมี CT scan ช้ำ หลังการรักษาพบการเกิดภาวะเลือดออกในสมองส่วนภาวะเลือดออกบริเวณอื่นของร่างกายนอกเหนือจากในกะโหลกศีรษะซึ่งมีความรุนแรง ได้แก่ ภาวะเลือดออกที่ส่งผลให้ผู้ป่วยเสียชีวิต และ/หรือ ส่งผลให้ระดับ

ฮีโมโกลบิน (hemoglobin; Hb) ลดลงมากกว่าหรือเท่ากับ 2 กรัม/ดล. หรือทำให้ผู้ป่วยต้องได้รับเลือดทดแทนมากกว่าหรือเท่ากับ 2 ยูนิต<sup>12</sup> โดยการศึกษานี้จะติดตามการเกิดภาวะเลือดออกในช่วง 14 วัน ภายหลังจากได้รับการวินิจฉัย

## วิธีการศึกษา

### รูปแบบการศึกษา

งานวิจัยนี้มีรูปแบบการศึกษาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลังแบบไปข้างหน้า (retrospective cohort study) ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่เข้านอนรักษาตัวแบบผู้ป่วยใน ณ โรงพยาบาลนาน ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2555 ถึง วันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2562 โดยรวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยนอก เวชระเบียนผู้ป่วยใน และฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ ทั้งนี้งานวิจัยนี้ได้ผ่านการอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลนาน (เลขที่โครงการวิจัย REC No.100/2564) และมหาวิทยาลัยศิลปากร (เลขที่โครงการวิจัย REC 63.0924-096-4537)

### ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

งานวิจัยนี้ศึกษาในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่เข้านอนรักษาตัวแบบผู้ป่วยใน ณ โรงพยาบาลนานที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือด โดยมีเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษา (inclusion criteria) ดังนี้ 1) ผู้ป่วยที่มีอายุ 18 ปีขึ้นไป ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน และ 3) เข้ารับการรักษาตัวแบบผู้ป่วยในด้วยสาเหตุเนื่องมาจากโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน ณ โรงพยาบาลนาน ส่วนเกณฑ์การคัดผู้ป่วยออกจากการศึกษา (exclusion criteria) ได้แก่ 1) ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดชั่วคราว (transient ischemic attack) 2) ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่มีคะแนน

NIHSS แรกรับน้อยกว่า 4 และ 3) ผู้ป่วยที่ไม่สามารถสืบค้นข้อมูลผลการรักษาที่จำเป็นได้ครบถ้วน

จากผลการศึกษาของงานวิจัย The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group (NINDS)<sup>7</sup> ที่พบว่ายา alteplase ลดภาวะทุพพลภาพจากโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดโดยผู้ป่วยที่ได้รับยา alteplase ร้อยละ 39.0 ไม่มีอาการหรือมีอาการทุพพลภาพเล็กน้อย (ประเมินจาก mRs) และผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา alteplase เกิดผลดังกล่าวเพียงร้อยละ 26.0<sup>7</sup> เมื่อนำข้อมูลที่ได้มาคำนวณขนาดตัวอย่างตามสมการ<sup>13</sup> กำหนดช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 ยอมรับค่าความคลาดเคลื่อนไม่เกินร้อยละ 5 และระดับ power ที่ร้อยละ 80 จึงกำหนดให้จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยาและไม่ได้รับยา alteplase ในการศึกษาครั้งนี้มีจำนวนตัวอย่างกลุ่มละ 200 ราย และเพื่อป้องกันกรณีที่ไม่สามารถติดตามข้อมูลของผู้ป่วยได้อย่างต่อเนื่อง จึงคำนวณขนาดตัวอย่างเพิ่มร้อยละ 20 ดังนั้นขนาดตัวอย่างในการศึกษานี้ควรมีอย่างน้อยกลุ่มละ 220 ราย

### เครื่องมือที่ใช้ในการศึกษา

1. เวชระเบียนผู้ป่วยนอก และเวชระเบียนผู้ป่วยใน
2. แบบบันทึกข้อมูลซึ่งประกอบด้วย 1) ข้อมูลทั่วไป ได้แก่ อายุ เพศ โรคประจำตัว ประวัติการได้รับยาต้านเกล็ดเลือด หรือยาต้านการแข็งตัวของเลือด ระดับน้ำตาลในเลือดก่อนได้รับการรักษา ระดับ INR ก่อนได้รับการรักษา ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มมีอาการจนกระทั่งได้รับการรักษา การได้รับยา nicardipine ในช่วง 24 ชั่วโมงแรกของการนอนรักษาตัวในโรงพยาบาล ผล CT scan ก่อนการรักษา 2) ความรุนแรงของโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือด โดยประเมินจากคะแนน NIHSS และระดับความทุพพลภาพจากเกณฑ์ mRs และ Barthel Index ซึ่งผู้ประเมินและให้คะแนน NIHSS, mRs และ Barthel Index ได้แก่แพทย์ผู้ให้การรักษาในหอผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองและคลินิกโรคหลอดเลือดสมอง ณ โรงพยาบาลน่าน (NIHSS เป็นเกณฑ์ประเมินความรุนแรงของโรคหลอดเลือด

เลือดสมองเฉียบพลันโดยมีการประเมิน 11 หัวข้อในด้านต่าง ๆ เช่น ระดับความรู้สึกตัว ความสามารถในการพูด การทำตามคำสั่ง เป็นต้น โดยมีคะแนน 0-42 คะแนน ทั้งนี้คะแนนที่มากขึ้นหมายถึง ระดับความรุนแรงของโรคที่เพิ่มขึ้น<sup>7</sup> ส่วน mRs เป็นเกณฑ์ประเมินระดับความทุพพลภาพโดยประเมินตามความสามารถทางกายภาพและการดำเนินชีวิตประจำวัน แบ่งเป็น 6 ระดับ คะแนนที่มากขึ้นบ่งบอกถึงระดับความทุพพลภาพที่เพิ่มขึ้น ส่วนคะแนนเท่ากับ 0 หมายถึง ไม่มีอาการที่แสดงถึงความทุพพลภาพ คะแนนเท่ากับ 1 หมายถึง ไม่มีอาการของความทุพพลภาพรุนแรง และยังสามารถทำกิจวัตรประจำวันได้ทุกประการ<sup>8</sup> และ Barthel Index เป็นเกณฑ์ประเมินผลความสามารถของผู้ป่วยหลังเกิดโรคหลอดเลือดสมอง โดยมีการประเมิน 10 หัวข้อในด้านต่าง ๆ เช่น การรับประทานอาหาร การอาบน้ำ การสวมใส่เสื้อผ้า เป็นต้น มีคะแนนตั้งแต่ 0-100 คะแนน โดยคะแนนที่มากขึ้น บ่งบอกถึงความสามารถในการช่วยเหลือตนเองที่เพิ่มขึ้น และความทุพพลภาพน้อยลง<sup>9</sup>) และ 3) ผลลัพธ์การรักษา ได้แก่ การเกิดผลลัพธ์ที่ดีหลังจากได้รับการรักษา การเกิดภาวะเลือดออก การเสียชีวิต และระยะเวลาที่นอนรักษาตัวในโรงพยาบาล

### ขั้นตอนการศึกษา

- 1) คัดเลือกผู้ป่วยตามเกณฑ์การคัดเลือกเข้า
- 2) จำแนกผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่มคือ ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่ได้รับยา alteplase และ ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่ไม่ได้รับยา alteplase แต่ยังคงได้รับยามาตรฐานในการรักษาโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน
- 3) รวบรวมข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยจากเวชระเบียนผู้ป่วยนอก และเวชระเบียนผู้ป่วยใน
- 4) รวบรวมข้อมูลและประเมินระดับความรุนแรงของโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน จากคะแนน NIHSS ก่อนและหลังได้รับการรักษา 24 ชั่วโมง คะแนนประเมิน mRs และคะแนนประเมิน Barthel Index

รวมทั้งอัตราการตายจากทุกสาเหตุ และอัตราการตายจากโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน

### การวิเคราะห์ทางสถิติ

การวิเคราะห์ทางสถิติทำโดยใช้โปรแกรม IBM SPSS Statistics version 27 ใช้สถิติเชิงพรรณนาสำหรับรายงานผลข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย และข้อมูลผลลัพธ์ภายหลังจากการรักษา โดยรายงานเป็นจำนวน ร้อยละ ค่าเฉลี่ย หรือค่ามัธยฐาน และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ใช้สถิติเชิงอนุมานเพื่อเปรียบเทียบข้อมูลเชิงปริมาณ โดยใช้การทดสอบ Student's t test กรณีข้อมูลมีการแจกแจงปกติ และใช้การทดสอบ Mann-Whitney U test กรณีข้อมูลแจกแจงไม่ปกติ สำหรับการเปรียบเทียบสัดส่วนของผู้ป่วยที่เกิดผลลัพธ์ที่ดีและสัดส่วนของผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดออก ระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา alteplase และไม่ได้รับยา alteplase จะใช้ Chi-square test ในการทดสอบโดยกำหนดระดับนัยสำคัญที่  $\alpha = 0.05$  และใช้ logistic regression สำหรับการวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดผลลัพธ์จากการใช้ยา alteplase

### ผลการศึกษา

จากการรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่เข้านอนรักษาตัวแบบผู้ป่วยใน ณ โรงพยาบาลนาน ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2555 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2562 พบว่ามีผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์การคัดเข้าจำนวน 246 ราย แบ่งเป็นผู้ป่วยที่ได้รับยา alteplase จำนวน 142 ราย (ร้อยละ 57.72) และผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา alteplase แต่ได้รับการรักษามาตรฐาน จำนวน 104 ราย (ร้อยละ 42.28) ส่วนใหญ่กลุ่มที่ได้รับยา alteplase เป็นเพศชาย จำนวน 82 ราย (ร้อยละ 57.75) ค่ามัธยฐาน (median) ของอายุ 67 (57.00, 72.25) ปี น้ำหนักตัวเฉลี่ย (mean)  $58.08 \pm 12.56$  กก. โรคร่วม 3 อันดับแรกได้แก่ โรคความดันโลหิตสูง 73 ราย (ร้อยละ 51.41) โรคหัวใจห้องบนสั่นพริ้ว 31 ราย (ร้อยละ 21.83) และโรคไขมันในเลือดสูง 25 ราย (ร้อยละ 17.61) ค่ามัธยฐานของคะแนน

NIHSS แรกรับเท่ากับ 10.00 (6.00, 16.00) คะแนน ผู้ป่วยส่วนใหญ่ (ร้อยละ 63.38) มีระดับความรุนแรงของโรคหลอดเลือดสมองอยู่ในระดับปานกลาง (คะแนน NIHSS แรกรับ 5-15 ค่ามัธยฐานของระยะเวลาตั้งแต่เริ่มมีอาการของโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดจนกระทั่งได้รับการรักษาเท่ากับ 135 (104.75, 180) นาที โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่เข้ารับการรักษาภายใน 3 ชั่วโมงภายหลังเริ่มมีอาการ (ร้อยละ 76.65) ส่วนกลุ่มที่ไม่ได้รับยา alteplase ส่วนใหญ่เป็นเพศชาย จำนวน 57 ราย (ร้อยละ 54.81) ค่ามัธยฐานของอายุ 72 (63.25, 79.00) ปี น้ำหนักตัวเฉลี่ย  $55.57 \pm 12.82$  กก. โรคร่วม 3 อันดับแรกได้แก่ โรคความดันโลหิตสูง 54 ราย (ร้อยละ 51.92) โรคหัวใจห้องบนสั่นพริ้ว 20 ราย (ร้อยละ 19.23) และโรคเบาหวาน 18 ราย (ร้อยละ 17.31) ค่ามัธยฐานของคะแนน NIHSS แรกรับ 8.50 (6.00, 14.75) คะแนน ผู้ป่วยส่วนใหญ่ (ร้อยละ 70.19) มีระดับความรุนแรงของโรคหลอดเลือดสมองอยู่ในระดับปานกลาง ค่ามัธยฐานของระยะเวลาตั้งแต่เริ่มมีอาการของโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดจนกระทั่งได้รับการรักษา  $570 \pm (216.50, 1320)$  นาที โดยร้อยละ 71.15 เป็นผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาล้างเริ่มมีอาการนานกว่า 4.5 ชั่วโมง (ตารางที่ 1)

ผลการศึกษาพบว่า กลุ่มที่ได้รับยา alteplase มีคะแนนประเมินอาการทางระบบประสาท NIHSS score ลดลงมากกว่า 4 คะแนน ใน 24 ชั่วโมง มากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา alteplase อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 48.94 และ ร้อยละ 26.51 ตามลำดับ) โดยมีค่า Odd ratio (OR) เท่ากับ 2.66 (95% confidence interval (CI) 1.48-4.79,  $p$ -value = 0.001)) ในส่วนของการประเมินระดับความพิการในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่ระยะเวลา 1, 3 และ 6 เดือนหลังถูกจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล ซึ่งประเมินโดยใช้เกณฑ์คะแนน Barthel Index ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 95 พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา alteplase มีจำนวนผู้ป่วยที่มี Barthel Index มากกว่าหรือเท่ากับ 95 ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ไม่ได้รับยา [OR

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปและข้อมูลคุณลักษณะส่วนบุคคลของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน (จำนวน 246 ราย)

ข้อมูลทั่วไป	กลุ่มที่ได้รับยา alteplase [จำนวน (ร้อยละ)]	กลุ่มที่ไม่ได้รับยา alteplase [จำนวน (ร้อยละ)]	p-value
อายุ (Median (IQR), ปี)	67 (57.00,72.25)	72 (63.25,79.00)	0.049
อายุ $\geq$ 80	27 (19.01)	21 (20.19)	0.818
เพศชาย (ร้อยละ)	82 (57.75)	57 (54.81)	0.646
น้ำหนักตัว (Mean $\pm$ SD, กิโลกรัม)	58.08 $\pm$ 12.56	55.57 $\pm$ 12.82	0.131
<b>โรคประจำตัว</b>			
โรคความดันโลหิตสูง	73 (51.41)	54 (51.92)	0.936
โรคหัวใจห้องบนสั่นพริ้ว	31 (21.83)	20 (19.23)	0.619
โรคไขมันในเลือดสูง	25 (17.61)	17 (16.35)	0.795
โรคเบาหวาน	10 (7.04)	18 (17.31)	0.012
โรคหลอดเลือดหัวใจ	5 (3.52)	2 (1.92)	0.456
ประวัติโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือด ในช่วง 1 ปีก่อนหน้า	6 (4.22)	15 (14.42)	0.005
มีประวัติใช้ยาต้านเกล็ดเลือด หรือ ยาต้านการแข็งตัวของเลือดมาก่อน	23 (16.20)	23 (22.12)	0.240
ประวัติการสูบบุหรี่	12 (8.45)	13 (12.50)	0.175
<b>ระดับความดันโลหิตแรกจับ</b> (Mean $\pm$ SD, มม.ปรอท)			
Systolic blood pressure	146.63 $\pm$ 27.23	150.28 $\pm$ 24.19	0.278
Diastolic blood pressure	86.17 $\pm$ 16.99	85.86 $\pm$ 16.08	0.884
ได้รับยา nicedipine ใน 24 ชั่วโมง	20 (14.08)	4 (3.85)	0.008
<b>ค่า INR แรกจับ (Mean <math>\pm</math> SD)</b>			
$\geq$ 1.2	13 (9.15)	8 (7.69)	0.987
<b>ระดับน้ำตาลในเลือดแรกจับ</b> (Mean $\pm$ SD, มก./ดล.)			
$\geq$ 180 มก./ดล.	13 (9.15)	8 (7.69)	0.685
<b>NIHSS แรกจับ (Median (IQR), คะแนน)</b>			
$\geq$ 16	39 (27.46)	22 (21.15)	0.257
ผล CT ก่อนการรักษาพบการเปลี่ยนแปลง ของเนื้อเยื่อสมองเนื่องจากการขาดเลือด	75 (52.82)	72 (69.23)	0.010
ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มมีอาการจนได้รับการ รักษา (Median (IQR), นาที)	135 (104.75, 180.00)	570 (216.25, 1320.00)	0.000
ระยะเวลาที่นอนรักษาตัวในโรงพยาบาล (Median (IQR), วัน)	6 (5, 9)	5 (4.00, 8.75)	0.008

คำย่อ: SD = Standard deviation, IQR = Interquartile range มม.ปรอท = มิลลิเมตรปรอท, มก./ดล. = มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร, NIHSS = National Institute of Health Stroke Scale, CT = Computerized tomography, INR = International Normalized Ratio

เท่ากับ 1.69 (95%CI 0.88-3.23), *p*-value = 0.140 ที่ระยะเวลา 1 เดือน, OR เท่ากับ 1.54 (95%CI 0.71-3.38), *p*-value = 0.322 ที่ระยะเวลา 3 เดือน หลังผู้ป่วยถูกจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล และ OR เท่ากับ 2.14 (95%CI 0.93-4.93), *p*-value = 0.091 ที่ระยะเวลา 6 เดือน หลังผู้ป่วยถูกจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล ซึ่งมีการศึกษาว่าคะแนน Barthel Index ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 95 คะแนน จะมีความเทียบเคียงกับคะแนนประเมิน mRs ที่ 0-1 คะแนน อย่างไรก็ตามขณะได้รับการจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล กลุ่มที่ได้รับยา alteplase มีคะแนน mRs

อยู่ในช่วง 0-1 มากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา alteplase อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 59.62 และร้อยละ 30.30 ตามลำดับ) โดยมีค่า OR เท่ากับ 3.40 (95%CI 1.76-6.54), *p*-value =0.000 ส่วนอัตราการตายจากทุกสาเหตุภายในระยะเวลา 1 เดือน 2 เดือน และ 3 เดือน รวมทั้งอัตราการตายจากโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันพบว่า กลุ่มที่ได้รับยา alteplase มีอัตราการตายไม่ต่างจากกลุ่มที่ได้รับการรักษาตามมาตรฐานโดยไม่ได้รับยา alteplase (ตารางที่ 2)

**ตารางที่ 2** ผลลัพธ์ทางคลินิกหลังได้รับการรักษาในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน

ผลลัพธ์ทางคลินิก	กลุ่มที่ได้ alteplase n/N (ร้อยละ)	กลุ่มที่ไม่ได้ alteplase n/N (ร้อยละ)	OR (95% CI)	<i>p</i> -value*
<b>ผลลัพธ์ที่ดี</b>				
<b>ผลลัพธ์หลัก</b>	69/141 (48.94)	22/83 (26.51)	2.66 (1.48-4.79)	0.001
NIHSS ลดลง $\geq$ 4 คะแนน ใน 24 ชม.				
<b>ผลลัพธ์รอง</b>				
<b>Barthel index <math>\geq</math> 95 คะแนน</b>				
ที่ 1 เดือน	43/72 (59.72)	36/77 (46.75)	1.69 (0.88--3.23)	0.140
ที่ 3 เดือน	41/59 (69.49)	31/52 (59.62)	1.54 (0.71--3.38)	0.322
ที่ 6 เดือน	50/64 (78.13)	30/48 (62.50)	2.14 (0.93-4.93)	0.091
<b>mRs 0-1</b>				
ณ เวลาที่จำหน่ายผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาล	62/104 (59.62)	20/66 (30.30)	3.40 (1.76-6.54)	0.000
<b>อัตราการตายจากทุกสาเหตุ</b>				
ภายใน 1 เดือน	15/142 (10.56)	11/104 (10.58)	0.99 (0.44-2.27)	1.000
ภายใน 3 เดือน	18/142 (12.67)	13/104 (12.50)	1.02 (0.47-2.18)	1.000
ภายใน 6 เดือน	14/61 (22.95)	18/83 (21.69)	0.93 (0.42-2.05)	1.000
<b>อัตราการตายจากโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน</b>	6/82 (7.32)	8/60 (13.34)	0.51 (0.16-1.57)	0.265

หมายเหตุ: \* วิเคราะห์ด้วยการทดสอบ Chi-square test

คำย่อ: OR= Odd ratio, NIHSS = National Institute of Health Stroke Scale, mRs = Modified Rankin Scale



เมื่อศึกษาการเกิดภาวะเลือดออกในระยะเวลา 14 วัน หลังได้รับการรักษาโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา alteplase เกิดภาวะเลือดออกทุกชนิดมากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา alteplase อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 23.24 และร้อยละ 6.73 ตามลำดับ) โดยมีค่า OR เท่ากับ 4.20 (95%CI 1.61-8.06,  $p$ -value=0.001) เช่นเดียวกับการเกิดภาวะเลือดออกในสมองทุกชนิด และการเกิดภาวะเลือดออกในสมองที่แสดงอาการ (ตารางที่ 3)

### อภิปรายผลการศึกษา

Alteplase เป็นยาละลายลิ่มเลือดที่แนวทางการรักษาโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลัน แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวที่มีอาการของโรคไม่เกิด 3-4.5 ชั่วโมงและไม่มีข้อห้ามใช้ เนื่องจากประสิทธิภาพของยาจะลดลงตามระยะเวลาหลังเกิดอาการที่เพิ่มขึ้น อย่างไรก็ตามการใช้ยาอาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกในสมองหรือภาวะเลือดออกในบริเวณอื่นของร่างกายได้ ดังนั้นจึงควรติดตามการรักษาอย่างใกล้ชิด ทั้งประเด็นของผลลัพธ์ที่ดีและการเกิดภาวะเลือดออกจากการใช้ยา<sup>4</sup>

งานวิจัยที่ศึกษาผลลัพธ์ของการใช้ยา alteplase ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลัน เช่นการศึกษา NINDS Study Group<sup>7</sup> ที่ศึกษาถึงประสิทธิภาพของยา alteplase ขนาด 0.9 มก./กก. ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่มีอาการของโรคไม่เกิน 180 นาที ผลการศึกษาพบว่า การเกิดผลลัพธ์ที่ดีจากการรักษาที่ 24 ชั่วโมง ไม่แตกต่างกันระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยา alteplase และไม่ได้รับยา alteplase (ประเมินจากการมีคะแนน NIHSS ลดลงมากกว่าหรือเท่ากับ 4 คะแนน หรือมีการฟื้นฟูของระบบประสาทอย่างสมบูรณ์ (complete resolution) แต่พบว่าที่ระยะเวลา 90 วันหลังถูกวินิจฉัยว่าเป็นโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือด กลุ่มที่ได้รับ alteplase เกิดผลลัพธ์ที่ดีจากการรักษาดีกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา alteplase อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (OR เท่ากับ 1.7 (95% CI 1.2-2.6,  $p$ -value= 0.008)) โดยผลลัพธ์ที่ดีจากการรักษาที่ระยะเวลา 90 วันประเมินจาก Global outcome ได้แก่การที่มีคะแนน NIHSS น้อยกว่าหรือเท่ากับ 1, Barthel index 95-100, mRs น้อยกว่าหรือเท่ากับ 1 และ Glasgow outcome scale เท่ากับ 1, การศึกษา ECASS III โดย Hacke W. และคณะ<sup>8</sup> ที่ศึกษาผลของยา alteplase ขนาด 0.9 มก./กก.

ตารางที่ 3 การเกิดภาวะเลือดออกหลังได้รับการรักษาในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน

การเกิดภาวะเลือดออก (ร้อยละ)	ผู้ป่วยที่ได้รับยา alteplase (n=142)	ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา alteplase (n=104)	$p$ -value*
การเกิดภาวะเลือดออกทุกชนิด	33 (23.24)	7 (6.73)	0.001
การเกิดภาวะเลือดออกในสมองทุกชนิด	27 (19.01)	3 (2.88)	0.000
การเกิดภาวะเลือดออกในสมองที่แสดงอาการ	13 (9.15)	1 (0.96)	0.006

หมายเหตุ: \*วิเคราะห์ด้วยการทดสอบ Chi-square test, การเกิดเลือดออกทุกชนิด ได้แก่ ภาวะที่ผู้ป่วยเกิดเลือดออกผิดปกติทั้งในสมองและบริเวณอื่น ๆ ของร่างกาย, การเกิดเลือดออกในสมองทุกชนิด ได้แก่ ภาวะที่ผู้ป่วยเกิดเลือดออกในสมองซึ่งวินิจฉัยจากการทำ CT scan, การเกิดเลือดออกในสมองที่แสดงอาการ ได้แก่ ภาวะที่ผู้ป่วยมีเลือดออกในสมองซึ่งส่งผลให้อาการทางระบบประสาทแย่ลง โดยมีคะแนน NIHSS เพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 4 คะแนน หรือทำให้เสียชีวิต

(ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 90 มก.) ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองเฉียบพลันที่แสดงอาการ 3-4.5 ชั่วโมงเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ผลการศึกษาพบว่าที่ระยะเวลา 90 วัน กลุ่มที่ได้รับยา alteplase มีสัดส่วนของผู้ป่วยที่เกิดผลลัพธ์ที่ดีจากการรักษามากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (OR เท่ากับ 1.34 (95% CI 1.02-1.76,  $p$ -value = 0.04)) โดยผลลัพธ์ที่ดีจากการรักษาที่ระยะเวลา 90 วันประเมินจากการที่มีคะแนน mRS 0-1 สำหรับงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการศึกษาผลลัพธ์ของการใช้ยา alteplase ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลันในประเทศไทย ได้แก่ งานวิจัยของเพิ่มพันธุ์ ธรรมสโรช และคณะ<sup>5</sup> ที่ศึกษาผลการใช้ยา alteplase ขนาด 0.9 มก./กก. ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองเฉียบพลันที่มีอาการไม่เกิน 4.5 ชั่วโมง จำนวน 209 ราย โดยไม่มีกลุ่มเปรียบเทียบ ผลการศึกษาพบว่าที่ 90 วัน ผู้ป่วยร้อยละ 47 เกิดผลลัพธ์ที่ดีจากการรักษา (mRS 0-1) เช่นเดียวกับการศึกษาของ กนกวรรณ วัชรศักดิ์ศิลป์<sup>6</sup> ซึ่งศึกษาผลของการใช้ยา alteplase ในขนาดยาและระยะเวลาที่เกิดอาการของโรคเช่นเดียวกับการศึกษาข้างต้น ในผู้ป่วยจำนวน 92 รายโดยไม่มีกลุ่มเปรียบเทียบ ผลการศึกษาพบว่าที่ 90 วัน ผู้ป่วยร้อยละ 42.35 เกิดผลลัพธ์ที่ดีจากการรักษา (มีคะแนน mRS ในช่วง 0-1)

การศึกษานี้พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา alteplase มีคะแนน NIHSS score ลดลงมากกว่า 4 คะแนน ใน 24 ชั่วโมงมากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา alteplase ซึ่งแตกต่างจากผลจากการศึกษา NINDS study group ซึ่งใช้คะแนนการประเมิน NIHSS เช่นเดียวกัน แต่พบว่าการเกิดผลลัพธ์ที่ดีจากการรักษาที่ 24 ชั่วโมงไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่ได้รับและไม่ได้รับยา alteplase<sup>7</sup> ทั้งนี้อาจเกิดจากผู้ป่วยที่ได้รับยา alteplase ในการศึกษาครั้งนี้มีอาการทางระบบประสาทแรกเริ่มดีกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา alteplase ในการศึกษาของ NINDS study group โดยมีค่ามัธยฐานของคะแนน NIHSS เท่ากับ 10 และ 14 คะแนนตามลำดับ อาจเกิดจากอาการทางระบบประสาทแรกเริ่มที่ไม่รุนแรง

เป็นปัจจัยเสริมการเกิดผลลัพธ์ที่ดีจากการใช้ยา alteplase<sup>14,15</sup>

เมื่อพิจารณาการมีคะแนนประเมิน mRS ที่ 0-1 คะแนน (ซึ่งหมายถึงผู้ป่วยมีความทุพพลภาพน้อยและช่วยเหลือตนเองได้ทุกอย่าง) การศึกษานี้พบว่าขณะได้รับการจำหน่ายออกจากโรงพยาบาลกลุ่มที่ได้รับยา alteplase มี mRS ที่ 0-1 คะแนนมากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา alteplase อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งบ่งชี้ถึงประสิทธิผลของยาในการฟื้นฟูความสามารถในการช่วยเหลือตนเองและลดความทุพพลภาพได้อย่างรวดเร็ว อย่างไรก็ตามเมื่อติดตามที่ระยะเวลา 1 เดือน 3 เดือน และ 6 เดือน หลังผู้ป่วยถูกจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล การศึกษานี้พบว่าการมีคะแนน Barthel index ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 95 คะแนน (ซึ่งหมายถึงการมีความสามารถในการช่วยเหลือตนเองได้อย่างอิสระและเทียบเท่าคะแนน mRS เท่ากับ 0-1<sup>16</sup>) ในกลุ่มที่ได้รับยา alteplase มีสัดส่วนมากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยาแต่ไม่มีความแตกต่างทางสถิติ ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาในต่างประเทศที่มีรายงานก่อนหน้าพบว่ากลุ่มที่ได้รับยา alteplase มีคะแนน Barthel Index ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 95 คะแนน มีสัดส่วนมากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>7,8</sup> โดยผลที่ไม่สอดคล้องกันอาจมีสาเหตุมาจากการศึกษานี้จำนวนผู้ป่วยในการศึกษาค่อนข้างน้อยเมื่อเทียบกับการศึกษาข้างต้น

ด้านอัตราการตายภายใน 1 เดือน 3 เดือน และ 6 เดือน รวมถึงอัตราการตายจากโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน พบว่าผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีอัตราการตายไม่แตกต่างกันซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาในอดีตที่พบว่า การได้รับยาช่วยลดความทุพพลภาพแม้จะไม่ช่วยลดอัตราการเสียชีวิต<sup>7</sup>

การศึกษานี้ใช้คะแนน Barthel index ในการติดตามผลดีจากการรักษาเนื่องจากแนวทางการดำเนินงานในคลินิกโรคหลอดเลือดสมองของโรงพยาบาลนำใช้เกณฑ์คะแนน Barthel index ในการประเมินผู้ป่วยตาม

ตัวชี้วัด (KPI หรือ Key performance index) ตามที่กระทรวงสาธารณสุขกำหนด<sup>17</sup> โดยการศึกษาในครั้งนี้ติดตาม Barthel index ถึงระยะเวลา 6 เดือน ซึ่งยาวนานกว่าการศึกษาในอดีตที่มักติดตามประเมินที่ 90 วัน ดังนั้นผู้วิจัยคาดหวังว่าหากสามารถติดตามที่ระยะเวลานานขึ้นอาจทำให้เห็นความแตกต่างของคะแนนการประเมินดังกล่าวระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา alteplase และกลุ่มที่ไม่ได้รับยาเพิ่มขึ้น อย่างไรก็ตามการศึกษานี้พบข้อจำกัดในการเก็บข้อมูลเมื่อติดตามเป็นระยะเวลานาน ส่งผลให้การประเมินความสามารถในการดำเนินชีวิตประจำวันและความทุพพลภาพเพื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาและไม่ได้รับยาทำได้ไม่ชัดเจนนัก

ในส่วนของภาวะเลือดออกในสมองซึ่งเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญของยา alteplase ในอดีตมีการรายงานว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา alteplase เกิดภาวะเลือดออกในสมองที่แสดงอาการรุนแรงมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา<sup>18</sup> โดยอัตราการเกิดภาวะเลือดออกในสมองจากยา alteplase ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน หลังเกิดอาการ 3-4.5 ชั่วโมง พบประมาณร้อยละ 2.2 – 27 โดยร้อยละ 1.7-6.4 เป็นการเกิดภาวะเลือดออกในสมองที่แสดงอาการรุนแรง<sup>7,8,18</sup> ทั้งนี้อัตราการเกิดภาวะเลือดออกในสมองของแต่ละการศึกษาค่อนข้างมีความแตกต่างกัน ถึงแม้ว่าจะใช้ยา alteplase ขนาด 0.9 มก./กก. เช่นเดียวกัน อาจเกิดจากเกณฑ์หรือนิยามที่ใช้ในการประเมินหรือวินิจัยที่แตกต่างกัน จากการศึกษา ECASS III study<sup>8</sup> พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา alteplase จำนวน 418 ราย เกิดภาวะเลือดออกในสมองจำนวน 113 ราย (ร้อยละ 27) และเกิดภาวะเลือดออกในสมองที่แสดงอาการรุนแรงจำนวน 10 ราย (ร้อยละ 2.4) มากกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา alteplase อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p$ -value = 0.008) สำหรับเกณฑ์การวินิจัยภาวะเลือดออกในสมองที่แสดงอาการรุนแรงจากการศึกษา ECASS III study พิจารณาจากอาการทางระบบ

ประสาทที่แย่ง โดยพิจารณาจากคะแนน NIHSS เพิ่มมากขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 4 คะแนน หรือผู้ป่วยเสียชีวิตร่วมกับการมีผล CT scan ที่ระยะเวลา 22-36 ชั่วโมงหลังเกิดอาการแสดงถึงการเกิดภาวะเลือดออกในสมอง ส่วนการศึกษาในประเทศไทย<sup>5,6,19</sup> พบว่าอัตราการเกิดเลือดออกในสมองที่แสดงอาการรุนแรงตามเกณฑ์การวินิจัยของ ECASS III study เกิดร้อยละ 3.4 - 4.54

การศึกษานี้พบการเกิดภาวะเลือดออกในสมองในผู้ป่วยที่ได้รับยา alteplase ขนาด 0.9 มก./กก. จำนวน 27 ราย (ร้อยละ 19.01) และเกิดภาวะเลือดออกในสมองที่แสดงอาการรุนแรงจำนวน 13 ราย (ร้อยละ 9.15) ซึ่งมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา alteplase ที่เกิดภาวะเลือดออกในสมองที่แสดงอาการรุนแรงเพียง 1 ราย (ร้อยละ 0.96) โดยอัตราการเกิดภาวะเลือดออกในสมองทุกชนิดใกล้เคียงกับการศึกษาในประเทศไทยที่ผ่านมา<sup>5,6,19</sup> อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้พบผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยา alteplase เกิดภาวะเลือดออกในสมองที่มีอาการรุนแรงค่อนข้างสูง และมีแนวโน้มการเกิดมากกว่าการศึกษาในอดีต ทั้งนี้อาจเกิดจากผู้ป่วยที่ได้รับยา alteplase ในการศึกษาที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 80 ปีถึงร้อยละ 19.01 ซึ่งปัจจัยเสี่ยงดังกล่าวสอดคล้องกับข้อมูลที่ได้จากการทบทวนวรรณกรรมว่าอายุที่มากกว่าหรือเท่ากับ 80 ปี จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกในสมองที่รุนแรงได้<sup>20</sup>

เนื่องจากผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การคัดเข้าของการศึกษามีจำนวนน้อยกว่าที่ได้จากการคำนวณขนาดตัวอย่าง ประกอบกับมีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งถูกส่งตัวไปรับการรักษาที่โรงพยาบาลชุมชนหลังได้รับการรักษาในระยะเฉียบพลัน จึงทำให้จำนวนผู้ป่วยในระยะติดตามผลลัพธ์การรักษาที่เวลา 1 เดือน 3 เดือน และ 6 เดือน มีจำนวนลดลง จึงอาจส่งผลต่อการวิเคราะห์ทางสถิติของผลลัพธ์ทางคลินิก จากข้อจำกัดดังกล่าวจึงควรมีการเก็บข้อมูล คะแนน mRS และ Barthel index ในโรงพยาบาลชุมชนที่ผู้ป่วยถูกส่งตัวไป

รับการรักษาต่อ และมีการส่งต่อข้อมูล เพื่อให้มีการติดตามผลลัพธ์การรักษาได้อย่างต่อเนื่อง และนำมาใช้ต่อยอดสำหรับการศึกษาวิจัยในอนาคตต่อไป

### สรุปผลการศึกษา

การใช้ยา alteplase ร่วมกับการรักษามาตรฐานในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลันหลังจากเกิดอาการไม่เกิน 4.5 ชั่วโมง ในโรงพยาบาลน่าพบว่าทำให้ความรุนแรงของอาการโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดลดลงและมีคะแนนประเมินความทุกข์ทรมานอยู่ในเกณฑ์ดีมากกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษามาตรฐานแต่ไม่ได้รับยา alteplase รวมทั้งเกิดผลลัพธ์ที่ดีจากการรักษาหลังติดตามที่ระยะเวลา 24 ชั่วโมง 1 เดือน 3 เดือน และ 6 เดือน อย่างไรก็ตาม การใช้ยา alteplase ส่งผลทำให้เกิดภาวะเลือดออกในสมองได้โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออก

### กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณ พญ.ทยานันท์ อรรถเวชกุล คุณวรวรรณ ชำนาญช่าง คุณจริญญา ไชยกลางเมือง แพทย์และพยาบาลวิชาชีพประจำหอผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองและคลินิกโรคหลอดเลือดสมอง เจ้าหน้าที่งานเวชระเบียน เวชสถิติของโรงพยาบาลน่านที่ให้ความช่วยเหลือในการเก็บข้อมูลงานวิจัยนี้

### เอกสารอ้างอิง

1. Prasat Neurological Institute. Clinical Practice Guidelines for ischemic stroke. Bangkok: The Institute; 2019. (In Thai)
2. Prapa-Anantachai P, Muengtawepong S. Stroke syndrome. Thai J Neurol. 2014;30:24-34. (In Thai)
3. Division of Non Communicable Diseases [Internet] . Bangkok: Ministry of Public Health; 2019 [cited 2019 Dec 9]. Available from: <http://www.thaincd.com/2016/mission/documents.php?tid=32&gid=1-020>. (In Thai)
4. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management

- of acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/ American Stroke Association. Stroke. 2019; 50(12):e344-e418.
5. Dharmasaroja PA, Dharmasaroja P, Muengtawepong S. Outcomes of Thai patients with acute ischemic stroke after intravenous thrombolysis. J Neurol Sci. 2011. 2011;300(1-2):74-7.
6. Watcharasakul K. The outcome of thrombolytic therapy for acute ischemic stroke after extended treatment from 3 to 4.5 hours in Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital. Chiang Mai Med J. 2015;54(2):71-80.
7. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. N Eng J Med. 1995;333(24):1581-8.
8. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. N Eng J Med. 2008;359(13): 1317-29.
9. Brott T, Adams Jr HP, 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.
10. Banks JL, Marotta CA. Outcomes validity and reliability of the modified Rankin scale: implications for stroke clinical trials: a literature review and synthesis. Stroke. 2007;38(3):1091-6.
11. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel Index: a simple index of independence useful in scoring improvement in the rehabilitation of the chronically ill. Md State Med J.1965;14:61-5.
12. Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. J Thromb Haemost. 2005;3(4):692-4.
13. Wang H, Chow SC. Sample size calculation for comparing proportions. Encyclopedia of statistical sciences. 2004:3-4.
14. Demchuk A, Tanne D, Hill M, Kasner S, Hanson S, Grond M, et al. Predictors of good outcome after intravenous tPA for acute ischemic stroke. Neurology. 2001;57(3):474-80.
15. Mehrpour M, Afrakhte M, Shojaei SF, Sohrabi A, Ashayeri R, Esmaeili S, et al. Factors predicting the outcome of intravenous thrombolysis in stroke patients before rt-PA administration. Caspian J Intern Med. 2019;10(4):424-30.

16. 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.
17. Strategy and Planning division, Office of permanent secretary. Functional key performance indicators of year 2019. Bangkok: Ministry of Public Health; 2019. (In Thai)
18. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the safe implementation of thrombolysis in stroke-monitoring study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet*. 2007;369(9558):275-82.
19. Boontho J. Clinical outcome of thrombolytic therapy for acute ischemic stroke at Somdejprabuddhalertla Hospital. *Region 4-5 medical J*. 2015;34(4):297-307.
20. Demaerschalk BM, Kleindorfer DO, Adeoye OM, Demchuk AM, Fugate JE, Grotta JC, et al. Scientific rationale for the inclusion and exclusion criteria for intravenous alteplase in acute ischemic stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart association/american stroke association. *stroke*. 2016;47(2):581-641.