



ผลลัพธ์ของการใช้ยาละลายลิ่มเลือดในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน  
ณ โรงพยาบาลน่าน



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก แผนก ก แบบ ก 1 ระดับปริญญาโทมหาบัณฑิต

บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร

ปีการศึกษา 2563

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร

ผลลัพธ์ของการใช้ยาละลายลิ่มเลือดในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน  
ณ โรงพยาบาลน่าน



โดย  
นางสาวนลินอร คูอารียะกุล

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต  
สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก แผนก ก แบบ ก 1 ระดับปริญญาโทมหาบัณฑิต  
บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร  
ปีการศึกษา 2563  
ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร

OUTCOMES OF INTRAVENOUS FIBRINOLYTIC AGENT IN ACUTE ISCHEMIC  
STROKE PATIENTS AT NAN HOSPITAL



A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements  
for Master of Pharmacy (CLINICAL PHARMACY)  
Graduate School, Silpakorn University  
Academic Year 2020  
Copyright of Graduate School, Silpakorn University

หัวข้อ ผลลัพธ์ของการใช้ยาละลายลิ่มเลือดในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง  
ขาดเลือดเฉียบพลัน  
ณ โรงพยาบาลน่าน

โดย นลินอร คูอาริยะกุล

สาขาวิชา เภสัชกรรมคลินิก แผนก ก แบบ ก 1 ระดับปริญญาโทมหาบัณฑิต

อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก รองศาสตราจารย์ ดอกเตอร์ เภสัชกรหญิง พรวัลย์ บุญเมือง

---

บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร ได้รับพิจารณาอนุมัติให้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา  
ตามหลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

..... คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย  
(รองศาสตราจารย์ ดร.จุไรรัตน์ นันทานิช)

พิจารณาเห็นชอบโดย

..... ประธานกรรมการ  
(รองศาสตราจารย์ ดอกเตอร์ เภสัชกรอรั้มซ์ เจษฎาณานเมธา)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก  
(รองศาสตราจารย์ ดอกเตอร์ เภสัชกรหญิงพรวัลย์ บุญเมือง)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.จุฑาทิพย์ สุพรรณกลาง)

..... ผู้ทรงคุณวุฒิภายใน  
(อาจารย์ ดร.วีรยุทธ์ แซ่ลิ้ม)

61351201 : เกสัชกรรมคลินิก แผน ก แบบ ก 1 ระดับปริญญามหาบัณฑิต

คำสำคัญ : โรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน, ยาละลายลิ่มเลือด, ผลลัพธ์ที่ดีทางคลินิก, ภาวะเลือดออกในสมองที่แสดงอาการ

นางสาว นลินอร คูอาริยะกุล: ผลลัพธ์ของการใช้ยาละลายลิ่มเลือดในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน ณ โรงพยาบาลน่าน อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก : รองศาสตราจารย์ ดอกเตอร์ เกสัชกรหญิง พรวัลย์ บุญเมือง

อุบัติการณ์ของโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดพบได้บ่อยในวัยผู้ใหญ่และผู้สูงอายุทั่วโลก รวมถึงในประเทศไทยและจังหวัดน่านซึ่งพบอัตราการเกิดโรคหลอดเลือดสมองเพิ่มสูงขึ้นทุกปี โรงพยาบาลน่านจึงมีการพัฒนาแนวทางเพื่อดูแลผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองในระยะเฉียบพลัน (stroke fast track) ซึ่งรวมถึงการให้การรักษาด้วยยา alteplase การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลลัพธ์จากการรักษาด้วยยา alteplase ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน ณ โรงพยาบาลน่าน เพื่อให้ทราบถึงประสิทธิผลของการรักษา, อาการไม่พึงประสงค์, ปัจจัยที่สัมพันธ์กับผลลัพธ์ทางการรักษา, อุบัติการณ์การเกิดผลลัพธ์การรักษ, อัตราการรอดชีวิต, อัตราอันตราย (Hazard ratio) และวันนอนเฉลี่ยต่อรายของผู้ป่วยใน (length of stay; LOS) ของการรักษาด้วยยา alteplase ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน โดยเก็บข้อมูลย้อนหลังระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2555 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2562 โดยรวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยนอก เวชระเบียนผู้ป่วยใน และฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาได้แก่ 1) ผู้ป่วยที่มีอายุ 18 ปีขึ้นไป 2) ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน 3) เข้ารับการรักษาด้วยผู้ป่วยในด้วยสาเหตุเนื่องมาจากโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน ณ โรงพยาบาลน่าน ผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือกจะถูกแบ่งออกเป็นสองกลุ่มตามแต่การรักษาที่ได้รับ ได้แก่ กลุ่มที่ได้รับยา alteplase และกลุ่มที่ได้รับการรักษาตามมาตรฐานโดยไม่ได้รับยา alteplase การวิเคราะห์ข้อมูลกระทำโดยโปรแกรม SPSS version 27 ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์การวิจัยทั้งหมด 246 ราย แบ่งเป็นผู้ป่วยที่ได้รับยา alteplase จำนวน 142 ราย (ร้อยละ 57.72) และผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา alteplase แต่ได้รับการรักษามาตรฐาน จำนวน 104 ราย (ร้อยละ 42.28) กลุ่มที่ได้รับยา alteplase มีคะแนน NIHSS ที่ลดลงมากกว่า 4 คะแนน ใน 24 ชั่วโมงแรก มากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา (ร้อยละ 48.94 และร้อยละ 26.51 ตามลำดับ, OR 2.66 (95%CI 1.48-4.97,  $p$ -value = 0.001)) เมื่อติดตามที่ 1, 3 และ 6 เดือน พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา alteplase มีค่า Barthel index มากกว่าหรือเท่ากับ 95 คะแนนไม่ต่างจากกลุ่มที่ไม่ได้รับยา [(OR 1.58 [(95%CI 0.88-3.00,  $p$ -value = 0.163), OR 1.21 (95%CI 0.57-2.57,  $p$ -value = 0.623), OR 2.00 (95%CI 0.88-4.55,  $p$ -value = 0.096) ตามลำดับ] แต่ผู้ป่วยที่ได้รับยา alteplase มี Modified Rankin Scale 0-1 ขณะ

จำหน่ายออกจากโรงพยาบาลมากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [OR 3.56 (95%CI 1.85-6.84),  $p$ -value =0.000] ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา alteplase เกิดเลือดออกในสมองร้อยละ 19.01 ปัจจัยที่พบว่าสัมพันธ์ต่อการเกิดผลลัพธ์ที่ดี ได้แก่ เพศชาย, ระดับความรุนแรงของโรคหลอดเลือดสมองประเมินโดยคะแนนประเมิน NIHSS ก่อนการรักษาที่สูงกว่า 15 คะแนนและการมีความผิดปกติของเนื้อเยื่อสมองซึ่งเกิดจากสมองขาดเลือดเฉียบพลันก่อนการรักษาโดยประเมินจากการทำ Computer tomography (CT) scan ปัจจัยที่พบว่าสัมพันธ์ต่อการเกิดเลือดออกในสมองที่แสดงอาการรุนแรง ได้แก่ การมีอายุมากกว่า 80 ปี และการมีความผิดปกติของเนื้อเยื่อสมองซึ่งเกิดจากสมองขาดเลือดเฉียบพลันก่อนการรักษาโดยประเมินจากการทำ CT scan ผลการศึกษาในครั้งนี้พบว่าการได้รับยา alteplase ช่วยลดความรุนแรงในระยะเฉียบพลันได้ แต่จำเป็นต้องเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิดในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกในสมอง



61351201 : Major (CLINICAL PHARMACY)

Keyword : ACUTE ISCHEMIC STROKE, THROMBOLYTIC AGENT, GOOD OUTCOME, SYMTOMATIC INTRACEREBRAL HEMORRHAGE

MISS NALINORN KUARIYAKUL : OUTCOMES OF INTRAVENOUS FIBRINOLYTIC AGENT IN ACUTE ISCHEMIC STROKE PATIENTS AT NAN HOSPITAL THESIS ADVISOR : ASSOCIATE PROFESSOR PORNWALAI BOONMUANG, Ph.D.

Introduction: Ischemic stroke has increasing trends in Thailand and around the globe. Alteplase is approved thrombolytic agent for the treatment of acute ischemic stroke in Stroke Fast Track Strategy. This study aimed to determine the clinical outcomes of alteplase in acute ischemic stroke patients at Nan hospital.

Method and Results: This retrospective study collected data from acute ischemic stroke patients admitted at Nan hospital between January 2012 and December 2019. A total of 246 patients were included. 142 patients were in alteplase group and 104 patients were treated without alteplase. At twenty-four hours, 48.94 percentage in alteplase group had a favorable outcome (NIHSS score declined greater than or equal to 4 points) compared with 26.51 percentage in without alteplase group [OR 2.66 (95%CI 1.48-4.97),  $p$ -value = 0.001]. At 1, 3 and 6 months of followed up, good clinical outcome (Barthel index greater than or equal to 95 points) did not differ significantly between the alteplase and without alteplase groups [OR 1.58 (95%CI 0.83-3.00),  $p$ -value=0.163, OR 1.21 (95%CI 0.71-3.38),  $p$ -value=0.623 and OR 2.00 (95%CI 0.88-4.55),  $p$ -value=0.096), respectively]. At discharge, the Modified Rankin Scale 0-1 was higher with alteplase than without alteplase groups (OR 3.56 (95%CI 1.85-6.84,  $p$ -value =0.000). Intracerebral hemorrhage occurred in 19.01% of patients receiving alteplase. Factors associated with good clinical outcomes were male sex, NIHSS more than 15 and Brain CT scan finding of ischemic change before treatment.

Conclusion: Alteplase reduced severity and disability of patients with acute ischemic stroke within hospital admission. However, intracerebral hemorrhage should be closely monitored.





## กิตติกรรมประกาศ

ข้าพเจ้าขอขอบคุณ ภาณุ.รศ.ดร.พรวลัย บุญเมือง อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก และ ภาณุ. ผศ. ดร. จุฑาทิพย์ สุพรรณกลาง อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม สำหรับคำแนะนำ การช่วยเหลือ และการแก้ไขข้อบกพร่องต่างๆ ในการทำวิทยานิพนธ์ให้ลุล่วง ขอขอบคุณ ภก.รศ.ดร. อรัณย์ เจษฎาญาณเมธา ประธานกรรมการและผู้ทรงคุณวุฒิภายนอกในการสอบป้องกันวิทยานิพนธ์ และภก.อ. ดร.วีรยุทธ์ แซ่ลิ้ม กรรมการสอบป้องกันวิทยานิพนธ์ สำหรับคำแนะนำในการทำวิทยานิพนธ์จนสำเร็จลงได้อย่างสมบูรณ์

ขอขอบคุณคณาจารย์ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร สำหรับ ข้อเสนอแนะที่เป็นประโยชน์ในการทำวิทยานิพนธ์ ขอขอบคุณผู้แทนบัณฑิตวิทยาลัยประจำคณะเภสัชศาสตร์ และผู้แทนบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากรที่กรุณาให้คำแนะนำการจัดทำวิทยานิพนธ์ให้มีความเรียบร้อยและสมบูรณ์มากยิ่งขึ้น ขอขอบคุณพญ. ทยานันท์ ศรีสุภโอสาร คุณวรวรรณ ชำนาญช่าง คุณจริณญา ไชยกลางเมือง แพทย์และพยาบาลวิชาชีพประจำหอผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองและคลินิกโรคหลอดเลือดสมอง เจ้าหน้าที่งานเวชระเบียนและเวชสถิติ โรงพยาบาลน่าน ที่ให้ความอนุเคราะห์ในการรวบรวมข้อมูล ขอขอบคุณบุคลากรโรงพยาบาลน่านทุกท่านที่ให้การช่วยเหลือสนับสนุนและเป็นที่กำลังใจทำให้งานวิจัยนี้ สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

นลินอร คูอาริยะกุล

## สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	ฉ
กิตติกรรมประกาศ.....	ช
สารบัญ.....	ฅ
สารบัญตาราง.....	ฉ
สารบัญภาพ.....	ฐ
บทที่ 1 .....	1
1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา.....	1
1.2 วัตถุประสงค์งานวิจัย.....	4
1.3 สมมติฐานงานวิจัย.....	4
1.4 ขอบเขตของการวิจัย.....	4
1.5 นิยามศัพท์เฉพาะ.....	5
1.6 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	6
บทที่ 2 .....	7
2.1 ข้อมูลทั่วไปเกี่ยวกับโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน .....	7
2.2 กระบวนการเกิดลิ่มเลือดในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดและกลไกของยาสลายลิ่มเลือด.....	11
2.3 แนวทางการใช้ยาสลายลิ่มเลือดในการรักษาโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน.....	14
2.4 การศึกษาผลของยา alteplase ในการรักษาโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน.....	16
2.5 อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา alteplase ในการรักษาโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน.....	21

2.6 ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกจาก alteplase ในโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน.....	29
บทที่ 3 .....	31
3.1 รูปแบบการวิจัย .....	31
3.2 เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษา.....	31
3.3 เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยออกจากการศึกษา.....	31
3.4 ข้อมูลที่ต้องการเก็บเพื่อนำมาวิเคราะห์ทางสถิติ.....	31
3.5 กรอบแนวคิดของงานวิจัย.....	33
3.6 ขั้นตอนการเก็บข้อมูล .....	33
3.7 สมมติฐานทางสถิติ.....	35
3.8 การทดสอบสมมติฐาน.....	36
3.9 สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล.....	36
3.10 ขนาดตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษา.....	37
3.11 ขั้นตอนของการศึกษา.....	38
บทที่ 4 .....	41
4.1 ขั้นตอนคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมงานวิจัย .....	41
4.2 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย.....	42
4.3 การศึกษาด้านประสิทธิผลจากการรักษา.....	42
4.4 การศึกษาด้านอาการไม่พึงประสงค์.....	46
4.5 ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดผลลัพธ์ที่ดีจากการรักษา.....	47
4.6 ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดออกในสมองทุกชนิดในผู้ป่วยที่ได้รับยา alteplase....	48
4.7 ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดออกในสมองที่แสดงอาการในผู้ป่วยที่ได้รับยา alteplase .....	50
บทที่ 5 .....	57

5.1 สรุปผลการวิจัย..... 57

5.2 อภิปรายผล..... 58

5.3 ข้อจำกัดของงานวิจัย..... 66

5.4 ข้อเสนอแนะ ..... 67

ภาคผนวก..... 68

รายการอ้างอิง..... 70

ประวัติผู้เขียน..... 78



## สารบัญตาราง

หน้า

ตารางที่ 1 คะแนนจากการประเมินด้วย modified Rankin scale.....	9
ตารางที่ 2 คะแนนจากการประเมินด้วย The Barthel Index of activities daily living.....	10
ตารางที่ 3 คำจำกัดความ เกณฑ์วินิจฉัย และอัตราการเกิด sICH จากการศึกษา NINDS และ ECASS II.....	24
ตารางที่ 4 คำจำกัดความ เกณฑ์วินิจฉัย และอัตราการเกิด sICH จากการศึกษา ECASS III และ SITS-MOST.....	25
ตารางที่ 5 คำจำกัดความ เกณฑ์วินิจฉัย และอัตราการเกิด sICH จากการศึกษา ATLANTIS และ SITS-NEW.....	26
ตารางที่ 6 คำจำกัดความ เกณฑ์วินิจฉัย และอัตราการเกิด sICH จากการศึกษาในอดีต.....	27
ตารางที่ 7 ข้อมูลทั่วไปและข้อมูลคุณลักษณะส่วนบุคคลของของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน (จำนวน 246 ราย).....	51
ตารางที่ 8 ผลลัพธ์ทางคลินิกหลังได้รับการรักษาในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน	53
ตารางที่ 9 การเกิดภาวะเลือดออกหลังได้รับการรักษาในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน.....	54
ตารางที่ 10 ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดผลลัพธ์ที่ดีจากการรักษาที่ 3 เดือนภายหลังการจำหน่าย ในผู้ป่วยที่ได้รับและไม่ได้รับยา alteplase (N=116).....	54
ตารางที่ 11 ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดเลือดออกในสมองทุกชนิดในผู้ป่วยที่ได้รับยา alteplase (N=142).....	55
ตารางที่ 12 ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดเลือดออกในสมองที่แสดงอาการ ในผู้ป่วยที่ได้รับยา alteplase (N=142).....	56
ตารางที่ 13 เปรียบเทียบลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยจากการศึกษาผลจากการใช้ยา alteplase ในประเทศไทย.....	62

## สารบัญภาพ

	หน้า
ภาพที่ 1 กลไกของระบบสลายลิ้มเลือด (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 35).....	13
ภาพที่ 2 กรอบแนวคิดของงานวิจัย.....	33
ภาพที่ 3 ขั้นตอนการเก็บข้อมูล.....	35
ภาพที่ 4 วิธีดำเนินการวิจัย.....	40
ภาพที่ 5 ขั้นตอนคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมงานวิจัย.....	41
ภาพที่ 6 อัตราการรอดชีวิตที่ระยะเวลา 1 เดือน จำแนกตามการรักษาที่ได้รับ.....	45
ภาพที่ 7 อัตราการรอดชีวิตที่ระยะเวลา 3 เดือน จำแนกตามการรักษาที่ได้รับ.....	45
ภาพที่ 8 อัตราการรอดชีวิตที่ระยะเวลา 6 เดือน จำแนกตามการรักษาที่ได้รับ.....	46



## บทที่ 1

### บทนำ

#### 1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

โรคหลอดเลือดสมอง (Stroke) เป็นโรคที่เกิดจากความผิดปกติของระบบประสาทอย่างทันทีทันใด และมีอาการแสดงนานกว่า 24 ชั่วโมง<sup>[1]</sup> ซึ่งเป็นโรคที่พบบ่อยในวัยผู้ใหญ่และผู้สูงอายุทั่วโลก โดยอัตราการเกิดโรคหลอดเลือดสมองในประเทศไทยมีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้นอย่างต่อเนื่อง (451.39 คนต่อประชากร 1 แสนคน ในปี 2559, 467.46 คนต่อประชากร 1 แสนคน ในปี 2560 และ 506.20 คนต่อประชากร 1 แสนคน ในปี 2561)<sup>[2]</sup> ทั้งนี้โรคหลอดเลือดสมองอาจส่งผลให้ผู้ป่วยเกิดภาวะทุพพลภาพและเสียค่าใช้จ่ายในการดูแลรักษาพยาบาลเป็นจำนวนมาก กรณีอาการรุนแรงอาจทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้

ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองแบ่งเป็น โรคหลอดเลือดสมองแตก (Hemorrhagic stroke) กับ โรคหลอดเลือดสมองขาดเลือด (Ischemic stroke) ส่วนใหญ่มักเกิดจากโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดซึ่งมีกลไกเกิดจากหลอดเลือดอุดตันเนื่องจากลิ่มเลือด ทำให้ออกซิเจนในเลือดไม่สามารถไปเลี้ยงเนื้อสมองได้ ทำให้เกิดความเสียหายต่อเนื้อสมอง รวมถึงการทำงานของระบบประสาทบริเวณที่สมองส่วนนั้นควบคุมการทำงาน ซึ่งโรคดังกล่าวมีความชุกประมาณร้อยละ 85 ของโรคหลอดเลือดสมองทุกชนิด ส่วนโรคหลอดเลือดสมองแตกพบการเกิดน้อยกว่าโดยมีความชุกประมาณร้อยละ 15<sup>[3]</sup> จากกลไกการเกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดดังกล่าว ปัจจุบันการรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดในระยะเฉียบพลันมีจุดมุ่งหมายหลักดังนี้

1. เพื่อให้เลือดไหลเวียนมาเลี้ยงสมองบริเวณที่มีการขาดเลือด (reperfusion) ในเวลาอันรวดเร็ว
2. เพื่อลดการเกิดความเสียหายต่อเนื้อสมอง
3. ลดการเกิดความทุพพลภาพในระยะยาว<sup>[4]</sup>

การรักษาภาวะอุดตันของหลอดเลือดสมองในระยะเฉียบพลันแบ่งเป็น

1. การรักษาโดยการทำการผ่าตัดผ่านสายสวนหลอดเลือด (endovascular treatment)
2. การใช้ยาละลายลิ่มเลือด (fibrinolytic agents)

แนวทางการรักษาโรคหลอดเลือดสมองในระยะเฉียบพลันที่ได้รับการยอมรับเป็นมาตรฐานของการรักษาได้แก่แนวทางการรักษาโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลันของประเทศสหรัฐอเมริกาโดยในปี ค.ศ. 2019 American Heart Association และ American Stroke

Association แนะนำยาละลายลิ่มเลือดเพื่อใช้เป็นทางเลือกในการรักษา 2 ชนิดได้แก่ยา alteplase และยา tenecteplase<sup>[5]</sup> ซึ่งประเทศไทยเลือก alteplase ขึ้นทะเบียนเป็นยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ และกระทรวงสาธารณสุขประกาศให้ใช้ยาดังกล่าวเป็นยาละลายลิ่มเลือดตามแนวทาง Stroke Fast Track เพื่อดูแลรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดในระยะเฉียบพลัน เมื่อผู้ป่วยเกิดความผิดปกติของระบบประสาทแบบทันทีทันใด เช่น แขนขาอ่อนแรงครึ่งซีก พูดไม่ชัด ปากเบี้ยว เดินเซ ทรงตัวไม่ได้ เวียนศีรษะเฉียบพลัน หรือมองเห็นภาพซ้อนอย่างเฉียบพลัน ภายในเวลาไม่เกิน 4.5 ชั่วโมง และได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันด้วยผลภาพถ่ายจากเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (Computerized Tomography scan; CT scan) และไม่มีข้อห้ามใช้ยาละลายลิ่มเลือดจะได้รับการพิจารณาให้ยา alteplase ขนาด 0.9 มิลลิกรัม/น้ำหนักตัวผู้ป่วย 1 กิโลกรัม ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 90 มิลลิกรัม<sup>[6]</sup>

จากการศึกษาในอดีตพบว่าการใช้ยา alteplase ในการรักษาโรคหลอดเลือดสมองในระยะเฉียบพลันสามารถลดความทุพพลภาพจากโรคได้ แม้ว่าจะไม่ลดอัตราการเสียชีวิต สำหรับการศึกษาวินิจฉัยที่เกี่ยวข้องกับผลลัพธ์ของการใช้ยา alteplase ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน เช่นการศึกษาของ The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke (NINDS) Study Group ที่ศึกษาถึงผลของยา alteplase ขนาด 0.9 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่มีอาการของโรคไม่เกิน 180 นาที ผลการศึกษาพบว่าการเกิดผลลัพธ์ที่ดีจากการรักษาที่ 24 ชั่วโมง ไม่แตกต่างกันระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยา alteplase และไม่ได้รับยา alteplase (ประเมินจากการมีคะแนน NIHSS ลดลงมากกว่าหรือเท่ากับ 4 คะแนน หรือมีการฟื้นฟูของระบบประสาทอย่างสมบูรณ์) แต่พบว่าที่ระยะเวลา 90 วันหลังถูกวินิจฉัยว่าเป็นโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือด กลุ่มที่ได้รับ alteplase เกิดผลลัพธ์ที่ดีจากการรักษามากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา 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<sup>[7]</sup> ผลดังกล่าวยังพบในผู้ป่วยที่ได้รับยาภายในเวลาไม่เกิน 3-4.5 ชั่วโมงจากการศึกษา European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) III study โดย Hacke W. และคณะ ที่ศึกษาผลของยา alteplase ขนาด 0.9 มิลลิกรัม/กิโลกรัม (ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 90 มิลลิกรัม) 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 วันประเมินจากการที่มี คะแนน mRs 0-1<sup>[8]</sup> การศึกษาที่เกี่ยวข้องกับการศึกษาผลลัพธ์ของการใช้ยา



alteplase ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลันในประเทศไทย เช่นการศึกษาของเพิ่มพันธุ์ ธรรมสโรช และคณะ<sup>[9]</sup> ที่ศึกษาผลการใช้ยา alteplase ขนาด 0.9 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองเฉียบพลันที่มีอาการไม่เกิน 4.5 ชั่วโมง จำนวน 209 ราย โดยไม่มีกลุ่มเปรียบเทียบ ผลการศึกษาพบว่าที่ 90 วัน ผู้ป่วยร้อยละ 47 เกิดผลลัพธ์ที่ดีจากการรักษา (mRs 0-1) เช่นเดียวกับการศึกษาของ กนกวรรณ วัชรศักดิ์ศิลป์<sup>[10]</sup> ซึ่งศึกษาผลของการใช้ยา alteplase ในขนาดยาและระยะเวลาที่เกิดอาการของโรคเช่นเดียวกับการศึกษาข้างต้น ในผู้ป่วยจำนวน 92 ราย โดยไม่มีกลุ่มเปรียบเทียบ ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยร้อยละ 42.35 ได้รับผลลัพธ์ที่ดีจากการรักษา (mRs 0-1)

นอกเหนือจากประโยชน์ที่ได้จากการใช้ยาแล้ว ข้อมูลจากหลายการศึกษายังพบว่า การใช้ยา alteplase ทำให้เกิดผลข้างเคียงคือ การเกิดภาวะบวมที่ริมฝีปากและลิ้น (มีอัตราการเกิดร้อยละ 1.3-5.1)<sup>[11]</sup> รวมทั้งการเกิดภาวะเลือดออก<sup>[5]</sup> ซึ่งภาวะเลือดออกจากยา alteplase สามารถแบ่งชนิดออกได้เป็นการเกิดเลือดออกในสมองและการเกิดเลือดออกที่ส่วนอื่นของร่างกาย การศึกษาในต่างประเทศพบว่าอัตราการเกิดเลือดออกในสมองของผู้ป่วยที่ได้รับยา alteplase หลังจากเกิดอาการมาไม่เกิน 3-4.5 ชั่วโมงมีตั้งแต่ร้อยละ 2.2 – 27 ซึ่งร้อยละ 1.7-6.4 มีอาการเลือดออกในสมองที่แสดงอาการรุนแรง<sup>[8, 12, 13]</sup> ซึ่งอัตราการเกิดเลือดออกในสมองจากแต่ละการศึกษาแตกต่างกันอาจเนื่องมาจากเกณฑ์หรือนิยามที่ใช้ในการวินิจฉัยที่แตกต่างกัน ส่วนการศึกษาที่เคยมีในประเทศไทยพบว่าอัตราการเกิดเลือดออกในสมองที่แสดงอาการรุนแรง (เกณฑ์การวินิจฉัยตาม ECASS III) อยู่ระหว่างร้อยละ 3.4-11.2<sup>[9, 10, 14, 15]</sup> ทั้งนี้ปัจจัยที่ส่งผลเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกจากยา alteplase ได้แก่ ผู้ป่วยสูงอายุ ระดับความรุนแรงของโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือด (ประเมินจากคะแนน NIHSS) ระดับความดันโลหิตสูงหรือระดับน้ำตาลในเลือดก่อนได้รับยา alteplase สูง การมีประวัติใช้ยาต้านเกล็ดเลือดหรือยาต้านการแข็งตัวของเลือดร่วมด้วย เป็นต้น<sup>[13, 16-19]</sup>

การศึกษาเกี่ยวกับผลดีจากการใช้ยาและอาการไม่พึงประสงค์ของการรักษาด้วยยา alteplase ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดในอดีตส่วนใหญ่เป็นการศึกษาในต่างประเทศ ส่วนการศึกษาในประเทศไทยนั้นส่วนใหญ่เป็นการศึกษาวิจัยในโรงพยาบาลระดับตติยภูมิที่ทำการศึกษาผลลัพธ์จากการใช้ยา alteplase โดยไม่มีการเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา alteplase แต่ได้รับเพียงยามาตรฐานสำหรับการรักษา ข้อมูลจากโรงพยาบาลทั่วไประดับตติยภูมิที่มีการดำเนินการตามแนวทาง stroke fast track และมีการใช้ยา alteplase ในการรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองในระยะเฉียบพลันเช่นโรงพยาบาลน่านยังคงมีอยู่จำกัด ดังนั้นผู้วิจัยจึงมีความตั้งใจที่จะศึกษาผลลัพธ์จากการใช้ยา alteplase ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองเฉียบพลัน ณ โรงพยาบาลน่านเพื่อให้ทราบถึงการเกิดผลลัพธ์ทั้งในประเด็นของผลดีจากการรักษา ความปลอดภัย ลักษณะทั่วไปของกลุ่มผู้ป่วย รวมทั้งปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดผลลัพธ์ดังกล่าว โดยคาดว่าผลการศึกษาที่ได้

จะสามารถนำไปใช้เป็นข้อมูลเบื้องต้นสำหรับการพัฒนาแนวทางสำหรับให้การบริบาลทางเภสัชกรรมแก่ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันอย่างเหมาะสมต่อไป

## 1.2 วัตถุประสงค์งานวิจัย

### 1.2.1 วัตถุประสงค์หลัก

เพื่อศึกษาประสิทธิผลของการรักษาด้วยยา alteplase ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน

### 1.2.2 วัตถุประสงค์รอง

1.2.2.1 เพื่อศึกษาการไม่พึงประสงค์ของการรักษาด้วยยา alteplase ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน

1.2.2.2 เพื่อศึกษาปัจจัยที่สัมพันธ์กับผลลัพธ์ทางการรักษาด้วยยา alteplase ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน

1.2.2.3 เพื่อศึกษาอุบัติการณ์การเกิดผลลัพธ์การรักษาด້วยยา alteplase ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน

1.2.2.4 เพื่อศึกษาอัตราการรอดชีวิต อัตราอันตราย (Hazard ratio) และวันนอนเฉลี่ยต่อรายของผู้ป่วยใน (length of stay; LOS) ของการรักษาด้วยยา alteplase ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน

## 1.3 สมมติฐานงานวิจัย

1.3.1 สัดส่วนของผู้ป่วยที่เกิดผลลัพธ์ที่ดีในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา alteplase มีความแตกต่างจากกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา

1.3.2 ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่เกิดผลลัพธ์ที่ดีหลังได้รับยา alteplase มีลักษณะแตกต่างจากผู้ป่วยที่เกิดผลลัพธ์ไม่ดีหลังได้รับยา alteplase

1.3.3 ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่เกิดภาวะเลือดออกหลังได้รับยา alteplase มีลักษณะแตกต่างจากผู้ป่วยที่ไม่เกิดภาวะเลือดออก

1.3.4 ลักษณะแตกต่างที่พบมีความสัมพันธ์กับภาวะเลือดออกจากยา alteplase

## 1.4 ขอบเขตของการวิจัย

การศึกษานี้เป็นแบบเก็บข้อมูลย้อนหลังแบบไปข้างหน้า (Retrospective cohort study) ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่ได้รับการรักษาด้วยยา alteplase ณ โรงพยาบาล

นาน ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2555 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2562 โดยรวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยนอก เวชระเบียนผู้ป่วยใน และฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ของโรงพยาบาล เพื่อศึกษาผลลัพธ์ของการใช้ยา alteplase ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน ทั้งในแง่ของประสิทธิผล และความปลอดภัย รวมถึงความสัมพันธ์ระหว่างผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นกับปัจจัยส่วนบุคคลของผู้ป่วยที่ได้รับยา alteplase เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา alteplase

## 1.5 นิยามศัพท์เฉพาะ

1.5.1 โรคหลอดเลือดสมองขาดเลือด<sup>[1]</sup> หมายถึง โรคซึ่งผู้ป่วยมีความผิดปกติของระบบประสาทที่เกิดขึ้นอย่างทันทีทันใดและมีอาการแสดงนานกว่า 24 ชั่วโมง ซึ่งมีสาเหตุเกิดจากความผิดปกติ ของหลอดเลือดสมอง

1.5.2 ผลลัพธ์ที่ดี (Good outcome) จำแนกเป็นผลลัพธ์หลัก หมายถึง การมีระดับความรุนแรงของโรคหลอดเลือดสมองลดลง โดยประเมินตามเกณฑ์ National Institute of Health Stroke Scale หรือ NIHSS ลดลงมากกว่าหรือเท่ากับ 4 คะแนน<sup>[13, 20]</sup> ภายใน 24 ชั่วโมงแรกของการนอนโรงพยาบาล

ผลลัพธ์รอง หมายถึง การมีคะแนนประเมินระดับความทุพพลภาพตามเกณฑ์ของ Modified Rankin Scale (mRs) อยู่ในช่วง 0-1<sup>[13, 21, 22]</sup> ณ วันที่จำหน่ายออกจากโรงพยาบาล, การมีคะแนนประเมินระดับความทุพพลภาพตามเกณฑ์ของ Barthel Index มากกว่าหรือเท่ากับ 75 คะแนน ซึ่งจัดเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่ช่วยเหลือตนเองได้มากและมีภาวะพึ่งพาน้อย<sup>[23]</sup>, การมีคะแนนประเมินระดับความทุพพลภาพตามเกณฑ์ของ Barthel Index มากกว่าหรือเท่ากับ 95<sup>[22, 24]</sup> ซึ่งมีการศึกษาว่าคะแนน Barthel Index ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 95 คะแนน จัดเป็นผู้ป่วยที่ช่วยเหลือตัวเองได้โดยไม่ต้องพึ่งพาผู้อื่นและมีความเทียบเท่ากับคะแนนประเมิน mRs ที่ 0-1 คะแนน<sup>[25]</sup> หลังผู้ป่วยถูกจำหน่ายออกจากโรงพยาบาลที่ระยะเวลา 1, 3 และ 6 เดือน

1.5.3 อาการไม่พึงประสงค์จากยา<sup>[26]</sup> หมายถึง ปฏิกริยาตอบสนองต่อยาที่เป็นอันตรายแก่ร่างกายเกิดขึ้นเองเมื่อใช้ยาในขนาดปกติเพื่อการป้องกัน วินิจฉัย บำบัดหรือบรรเทาโรค หรือเพื่อเปลี่ยนแปลงแก้ไขการทำงานของอวัยวะในร่างกาย แต่ไม่รวมถึงการใช้ยาในขนาดสูงทั้งโดยตั้งใจหรือไม่ได้ตั้งใจ หรือจากการใช้ยาในทางที่ผิด

1.5.4 ภาวะเลือดออกจากยา alteplase<sup>[27]</sup> หมายถึง อาการไม่พึงประสงค์จากยา alteplase ซึ่งส่งผลให้ผู้ป่วยเกิดภาวะเลือดออกอย่างผิดปกติในสมองหรือส่วนอื่นของร่างกาย โดยภาวะเลือดออกซึ่งมีความสำคัญเนื่องจากส่งผลต่ออาการและผลการรักษาของผู้ป่วย จำแนกเป็น

1.5.4.1 ภาวะเลือดออกในสมองที่แสดงอาการ (Symptomatic intracerebral hemorrhage; sICH) โดยในการศึกษานี้จะใช้นิยามโดยอ้างอิงตามการศึกษา ECASS III<sup>[8]</sup> ซึ่งนิยามไว้ว่า sICH ได้แก่ การเกิดภาวะเลือดออกในสมองที่ส่งผลให้ผู้ป่วยมีอาการทางระบบประสาทที่แย่งลง โดยมีคะแนน NIHSS เพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 4 คะแนน หรือทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิต ร่วมกับมีผล CT scan ซ้ำหลังการรักษาพบการเกิดภาวะเลือดออกในสมอง

1.5.4.2 ภาวะเลือดออกที่ส่วนอื่นของร่างกายที่มีอาการรุนแรง (Serious systemic bleeding) หมายถึงการเกิดเลือดออกบริเวณอื่นของร่างกายนอกเหนือจากในกะโหลกศีรษะ ซึ่งมีความรุนแรงทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิต และ/หรือส่งผลให้ระดับฮีโมโกลบิน (Hemoglobin) ลดลงมากกว่าหรือเท่ากับ 2 g/dL หรือทำให้ผู้ป่วยต้องได้รับเลือดทดแทนมากกว่าหรือเท่ากับ 2 unit<sup>[28]</sup>

1.5.5 ภาวะบวมที่ริมฝีปากและลิ้น (Orolingual angioedema) หมายถึง การบวมของริมฝีปากและลิ้นอย่างเฉียบพลันภายหลังจากได้รับยา alteplase โดยเกิดขึ้นและหายอย่างรวดเร็วภายในไม่กี่ชั่วโมง<sup>[29]</sup>

1.5.6 การรักษามาตรฐาน หมายถึง การรักษาโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน ตามแนวทางการรักษาโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตัน โดยสถาบันประสาทวิทยา กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข<sup>[6]</sup>

1.5.7 ภาพ CT scan สมอังก่อนได้รับยา หมายถึง ผลภาพถ่ายสมองจากเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (Computerized Tomography scan; CT scan) ซึ่งผู้ป่วยที่มีอาการของโรคหลอดเลือดสมองเฉียบพลันทุกรายจะได้รับการตรวจเพื่อวินิจฉัยแยกโรคก่อนเริ่มการรักษา

1.5.8 การมีภาพ CT scan สมอังก่อนได้รับยา alteplase พบลักษณะของเนื้อเยื่อสมองที่เปลี่ยนแปลงไปอย่างผิดปกติ หมายถึง การพบลักษณะของเนื้อเยื่อสมองที่ผิดปกติจากการทำ CT scan ซึ่งแพทย์วินิจฉัยว่าเข้าได้กับการเกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันอย่างน้อย 1 ตำแหน่ง เช่น hypodensity (ภาพเนื้อสมองสีจางลง), loss of grey-white differentiation, cerebral edema, mass effect<sup>[18]</sup>

## 1.6 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

ทราบผลลัพธ์ของการรักษาด้วยยา alteplase ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันทั้งในด้านประสิทธิผลและอาการไม่พึงประสงค์ และทราบปัจจัยที่สัมพันธ์กับผลลัพธ์ทางการรักษา เพื่อนำไปใช้เป็นข้อมูลเบื้องต้นสำหรับพัฒนาแนวทางการให้การบริบาลทางเภสัชกรรม ในด้านการประเมินความเหมาะสมของการใช้ยาและการเฝ้าระวังติดตามอาการไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดที่ได้รับยา alteplase

## บทที่ 2

### วรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

ปัจจุบันยาละลายลิ่มเลือดมีบทบาทสำคัญในการรักษาโรคหลอดเลือดสมองระยะเฉียบพลัน โดยแนวทางการรักษาแนะนำให้ใช้ยา alteplase หรือ rt-PA สำหรับข้อบ่งใช้ดังกล่าว เนื่องจากมีหลายการศึกษาสนับสนุนถึงประสิทธิภาพจากยา alteplase ในการลดความทุพพลภาพจากการเกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือด อย่างไรก็ตามการใช้ยามีผลข้างเคียงสำคัญคือ การเกิดภาวะเลือดออก ดังนั้นผู้วิจัยจึงทำการศึกษาเรื่องผลลัพธ์ทางคลินิกของการใช้ยาละลายลิ่มเลือดในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน และทบทวนวรรณกรรมในประเด็นต่าง ๆ ดังต่อไปนี้

- 2.1 ข้อมูลทั่วไปเกี่ยวกับโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน
- 2.2 กระบวนการเกิดลิ่มเลือดในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดและกลไกของยาละลายลิ่มเลือด
- 2.3 แนวทางการใช้ยาละลายลิ่มเลือดในการรักษาโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน
- 2.4 การศึกษาผลของยา alteplase ในการรักษาโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน
- 2.5 อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา alteplase ในการรักษาโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน
- 2.6 ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกจาก alteplase ในโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน

#### 2.1 ข้อมูลทั่วไปเกี่ยวกับโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน

โรคหลอดเลือดสมองหมายถึงโรคที่มีความผิดปกติของระบบประสาทที่เกิดขึ้นอย่างทันทีทันใด และมีอาการแสดงนานกว่า 24 ชั่วโมง<sup>[1]</sup> โดยอาจมีอาการชา อ่อนแรงข้างใดข้างหนึ่ง พูดไม่ชัด ฟังไม่เข้าใจ เดินเซ เวียนศีรษะ ตามองเห็นภาพซ้อนหรือมัวข้างใดข้างหนึ่ง เป็นต้น โรคหลอดเลือดสมองแบ่งออกเป็นสองกลุ่มตามกลไกการเกิดโรคคือโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือด และโรคหลอดเลือดสมองแตก โดยพบว่าความชุกของโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดสูงถึงร้อยละ 85 ของโรคหลอดเลือดสมองทั้งหมด<sup>[3]</sup>

โรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเกิดจากการอุดตันของหลอดเลือดสมองเนื่องจากลิ่มเลือด ทำให้ออกซิเจนในเลือดไม่สามารถไปเลี้ยงเนื้อสมองได้ เนื้อสมองจึงเริ่มตายและเกิดความเสียหายต่อการทำงานของระบบประสาทที่สมองส่วนนั้นควบคุมการทำงาน โดยพบว่าหลังเกิดการขาดเลือดไม่เกิน 2-3 ชั่วโมง เนื้อสมองจะเกิดความเสียหายแต่ยังสามารถกลับมาเป็นปกติได้หากได้รับการรักษาที่

ถูกต้องและทันท่วงทีโดยให้เลือดไหลเวียนมาเลี้ยงเนื้อสมองที่ขาดเลือด เนื้อสมองส่วนนี้เรียกว่า penumbra zone การรักษาโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดจึงจำเป็นต้องได้รับการรักษาอย่างเร่งด่วนเพื่อให้ penumbra zone ฟื้นสภาพได้ ส่งผลให้ความเสียหายต่อระบบประสาทลดลง ลดภาวะทุพพลภาพและการเสียชีวิต<sup>[30]</sup>

สาเหตุของโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดจำแนกได้ดังนี้<sup>[31]</sup>

1. Large artery atherosclerosis คือโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดที่เกิดการอุดตันของหลอดเลือดจากการฉีกขาดของ atherosclerotic plaque
2. Cardio-aortic embolism คือโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดที่เกิดจากการอุดตันจากลิ่มเลือดที่มีสาเหตุจากห้องหัวใจ ได้แก่ผู้ป่วยที่มีโรคหัวใจห้องบนสั่นพริ้ว (atrial fibrillation; AF) หรือผู้ป่วยที่ใส่ลิ้นหัวใจเทียม (prosthetic valve replacement) การพบก้อนเลือดในหัวใจห้องล่างซ้าย (left ventricular thrombus) เป็นต้น
3. Small artery occlusion คือโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดที่เกิดการอุดตันของหลอดเลือดขนาดเล็กจากการสะสมของของไขมันรวมทั้งการหนาตัวของผนังหลอดเลือดซึ่งปัจจัยเสี่ยงได้แก่การมีโรคความดันโลหิตสูงและโรคเบาหวาน<sup>[32]</sup>
4. สาเหตุอื่น ได้แก่การมีโรคที่มีความผิดปกติทำให้เลือดแข็งตัวง่าย หรือมีความผิดปกติของหลอดเลือด เช่น vasculitis ภาวะพร่อง protein C/protein S เป็นต้น
5. Cryptogenic คือโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดที่ไม่ทราบสาเหตุแน่ชัด

การตรวจวินิจฉัยยืนยันและแยกโรคตามแนวทางมาตรฐานกำหนดการใช้ผลตรวจภาพสมองจาก CT scan เนื่องจากสามารถแยกโรคได้อย่างชัดเจนว่าสาเหตุเกิดจากการขาดเลือดหรือเส้นเลือดสมองแตก นอกจากนี้ในกรณีที่น่าจะเป็นอาจใช้การตรวจประเภทอื่นเช่นการตรวจด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (Magnetic Resonance Imaging ;MRI), การตรวจโดยใช้คลื่นอัลตราซาวด์ และการตรวจโดยการฉีดสีหลอดเลือดสมอง (Cerebral angiogram) ส่วนการประเมินผู้ป่วยทางคลินิกนอกเหนือจากอาการแสดงข้างต้นได้แก่การประเมินสัญญาณชีพ อาการแสดงทางระบบประสาทและการประเมินระดับความรุนแรงของโรคหลอดเลือดสมอง ซึ่งการประเมินระดับความรุนแรงของโรคหลอดเลือดสมองที่แนวทางการรักษาในปัจจุบันแนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยทุกราย<sup>[5]</sup> ได้แก่การประเมินตามเกณฑ์ของ National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) ซึ่งเป็นการวัดความบกพร่องของการควบคุมระบบประสาท ซึ่งคะแนน NIHSS 0 คะแนนหมายถึงการควบคุมระบบประสาทเป็นปกติ คะแนนที่มากขึ้นแสดงถึงความบกพร่องในการควบคุมระบบประสาทที่เพิ่มขึ้นเช่นเดียวกัน โดยคะแนนสูงสุดคือ 42 คะแนน<sup>[20]</sup>

การรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดในระยะเฉียบพลันมีจุดมุ่งหมายหลักคือเพื่อให้เลือดสามารถไหลมาเลี้ยงสมองบริเวณที่มีการขาดเลือดในเวลาอันรวดเร็วเพื่อช่วยให้สมองมี

การฟื้นกลับมาเป็นปกติแบ่งการรักษาได้เป็นการดูแลทั่วไป (General management) และการรักษาเพื่อแก้ไขการอุดตันของหลอดเลือดสมอง ซึ่งแบ่งได้เป็นการใช้ยาเพื่อสลายลิ่มเลือด (Fibrinolytic agent) และการทำหัตถการเพื่อนำลิ่มเลือดออก (Mechanical thrombectomy)<sup>[5]</sup>

การประเมินอาการผู้ป่วยภายหลังจากให้การดูแลรักษาจำเป็นต้องมีการติดตามผลอย่างต่อเนื่อง เนื่องจากการฟื้นฟูของสมองและการทำงานของระบบประสาทใช้ระยะเวลาอันยาวนานและระดับการฟื้นฟูมีความแตกต่างกันในผู้ป่วยแต่ละราย การประเมินผลลัพธ์ในภาพรวมจากการรักษาโรคหลอดเลือดสมองควรประกอบไปด้วยการประเมินอาการทางระบบประสาทซึ่งนิยมใช้คะแนน NIHSS ร่วมกับการประเมินศักยภาพของผู้ป่วยในการประกอบชีวิตประจำวัน เนื่องจากโรคหลอดเลือดสมองส่งผลให้เกิดความทุพพลภาพและกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย<sup>[33]</sup> โดยการประเมินผลลัพธ์จากการรักษาในการศึกษาในอดีตมักติดตามเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 90 วันหลังจากวินิจฉัย สำหรับเกณฑ์การประเมินผลลัพธ์หลังการรักษาด้วยยา alteplase ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่ภูมามาใช้อย่างแพร่หลาย ได้แก่

1. Modified Rankin scale (mRS)<sup>[21]</sup> เป็นการประเมินระดับความทุพพลภาพของผู้ป่วย นิยมใช้ในการประเมินระดับความทุพพลภาพและการฟื้นตัวของผู้ป่วยภายหลังจากเกิดโรคหลอดเลือดสมอง โดยให้คะแนนประเมินตามความสามารถทางกายภาพและการดำเนินชีวิตประจำวัน การให้คะแนนจากการประเมินด้วย mRS แบ่งเป็น 6 ระดับดังนี้

#### ตารางที่ 1 คะแนนจากการประเมินด้วย modified Rankin scale

คะแนน	อาการของความทุพพลภาพและการดำเนินกิจวัตรประจำวัน
0	No symptoms at all; ไม่มีอาการที่แสดงถึงความทุพพลภาพ
1	No significant disability: despite symptoms, able to carry out all usual duties and activities; ไม่มีอาการของความทุพพลภาพรุนแรง สามารถทำกิจวัตรประจำวันได้ทุกประการ
2	Slight disability: unable to perform all previous activities but able to look after own affairs without assistance มีอาการของความทุพพลภาพเล็กน้อย สามารถประกอบกิจวัตรประจำวันได้ทุกประการ
3	Moderate disability: requiring some help but able to walk without assistance มีอาการของความทุพพลภาพปานกลาง ต้องการความช่วยเหลือในการทำกิจวัตรประจำวันบ้างแต่สามารถเดินได้เอง

4	Moderately severe disability: unable to walk without assistance and unable to attend to own bodily needs without assistance; มีอาการของความทุพพลภาพมาก ต้องการความช่วยเหลือในการทำกิจวัตรประจำวันและการเดิน
5	Severe disability: bedridden, incontinent and requiring constant nursing care and attention; มีอาการของความทุพพลภาพรุนแรง ติดเตียง กลั้นปัสสาวะไม่ได้ ต้องดูแลอย่างใกล้ชิด
6	Death; เสียชีวิต

2. The Barthel Index of activities daily living<sup>[24]</sup> เป็นการประเมินศักยภาพของผู้ป่วยตามความสามารถในการประกอบชีวิตประจำวัน ซึ่งเป็นที่นิยมในการประเมินผลทางความสามารถของผู้ป่วยภายหลังจากเกิดโรคหลอดเลือดสมองเนื่องจากมีความไวต่อการเปลี่ยนแปลงและมีความน่าเชื่อถือสูงและมีการนำไปใช้กันอย่างแพร่หลายทั้งในการประเมินผู้ป่วยในสถานพยาบาลและในการวิจัย<sup>[22]</sup> มีเกณฑ์การให้คะแนน ดังต่อไปนี้

#### ตารางที่ 2 คะแนนจากการประเมินด้วย The Barthel Index of activities daily living

กิจกรรม	คะแนน
การรับประทานอาหาร Feeding	0 = ไม่สามารถตักอาหารเข้าปากได้ ต้องมีคนป้อนให้ 5 = ต้องมีคนช่วยใช้ช้อนตักอาหารไว้ให้หรือตัดเป็นชิ้นเล็ก ๆ ไว้ล่วงหน้า 10 = ตักอาหารและช่วยตัวเองได้ปกติ
การลุกนั่งจากที่นอนหรือ จากเตียงไปยังเก้าอี้ Transfer	0 = นั่งแล้วจะล้มเสมอ 5 = นั่งได้แต่ต้องอาศัยความช่วยเหลืออย่างมาก ต้องมีคนพยุงหรือดันขึ้นนั่ง 10 = ต้องการความช่วยเหลือบ้าง เช่น บอกให้ทำตามหรือช่วยพยุงเล็กน้อย หรือมีคนดูแลความปลอดภัย 15 = ทำได้เอง
การล้างหน้า หวีผม แปรง ฟัน โกนหนวด Grooming	0 = ต้องการความช่วยเหลือ 5 = ทำได้เอง
การเข้าห้องน้ำ Toilet use	0 = ช่วยเหลือตัวเองไม่ได้ 5 = ทำเองได้บ้าง (อย่างน้อยทำความสะอาดตัวเองได้หลังเสร็จธุระ) แต่ ต้องการความช่วยเหลือในบางเรื่อง 10 = ช่วยเหลือตัวเองได้ดี (ขึ้นนั่งและลงจากโถส้วมได้เอง ทำความสะอาด ได้หลังจากเสร็จธุระ ถอดใส่เสื้อผ้าได้เรียบร้อย)



การอาบน้ำ Bathing	0 = ต้องมีคนช่วยหรือทำให้ 5 = ทำได้เอง
การเคลื่อนที่ภายในห้อง หรือบ้าน Mobility	0 = เคลื่อนที่ไปไหนไม่ได้ 5 = ใช้รถเข็นช่วยเหลือตัวเองเคลื่อนที่ได้โดยไม่ต้องมีคนเข็น และเข้า ออกมุมหรือประตูได้ 10 = เดินหรือเคลื่อนที่ได้โดยต้องมีคนช่วย เช่น พยุงหรือบอกให้ทำตาม หรือ มีคนดูแลความปลอดภัย 15 = เดินหรือเคลื่อนที่ได้เอง
การขึ้นลงบันได	0 = ไม่สามารถทำได้ 5 = ต้องการความช่วยเหลือ 10 = ขึ้นลงเองได้
การสวมใส่เสื้อผ้า	0 = ต้องมีผู้ดูแลสวมใส่ให้ 5 = สามารถทำได้เองได้ราวร้อยละ 50 ที่เหลือต้องมีคนช่วย 10 = สามารถสวมใส่เองได้ (รวมทั้งการติดกระดุม รูดซิป หรือการใส่เสื้อผ้า ที่มีการดัดแปลงให้เหมาะสม)
การกลืนอุจจาระ	0 = กลืนไม่ได้ หรือจำเป็นต้องสวนอุจจาระเสมอ 5 = กลืนไม่ได้เป็นบางครั้ง (ไม่เกิน 1 ครั้งต่อสัปดาห์) 10 = กลืนได้ปกติ
การกลืนปัสสาวะ	0 = กลืนไม่ได้ หรือจำเป็นต้องใส่สายสวนปัสสาวะและไม่สามารถดูแลเองได้ 5 = กลืนไม่ได้เป็นบางครั้ง (ไม่เกิน 1 ครั้งต่อสัปดาห์) 10 = กลืนได้ปกติ
<b>คะแนนรวม</b>	<b>คะแนนเต็ม 100 คะแนน</b>

## 2.2 กระบวนการเกิดลิ่มเลือดในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดและกลไกของยาละลายลิ่มเลือด

โรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเกิดจากการอุดตันของหลอดเลือดสมองเนื่องจากลิ่มเลือด โดยกระบวนการเกิดลิ่มเลือดเกิดจากระบบห้ามเลือดของร่างกาย มีกลไกดังนี้

### 2.2.1 ระบบห้ามเลือด (Hemostasis)<sup>[34]</sup>

เป็นกระบวนการสำคัญในการป้องกันไม่ให้ร่างกายสูญเสียเลือดจากระบบไหลเวียนโลหิตเมื่อมีการฉีกขาดของหลอดเลือด ประกอบด้วยกลไกสำคัญ 2 ระบบได้แก่ ระบบการสร้างลิ่มเลือด (Coagulation system) และระบบการสลายลิ่มเลือด (Fibrinolytic system) ซึ่งทั้ง 2

ระบบจะทำงานร่วมกันอย่างมีประสิทธิภาพเพื่อให้ระบบการห้ามเลือดของร่างกายอยู่ในภาวะสมดุล

### 2.2.1.1 ระบบการสร้างลิ่มเลือด (Coagulation system)

ประกอบด้วย 3 กระบวนการหลักได้แก่

1. Platelet adhesion ในสภาวะปกติเลือดจะไม่เกิดการแข็งตัวเป็นลิ่มเลือดเนื่องจากเซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือดยับยั้งการสร้างลิ่มเลือด แต่เมื่อเกิดการทำลายชั้น endothelium ของหลอดเลือดด้วยสาเหตุต่าง ๆ เช่น atherosclerotic plaque ที่ผนังหลอดเลือดฉีกขาด เกล็ดเลือดที่ไหลเวียนอยู่ในกระแสเลือดจะสัมผัสและเริ่มยึดเกาะกับชั้น subendothelial layer จากนั้นจะเหนี่ยวนำให้เกล็ดเลือดที่ไหลเวียนมาเกาะกลุ่มกันเพิ่มขึ้น

2. Platelet activation เกล็ดเลือดที่มารวมตัวกันจากกระบวนการ platelet adhesion จะหลั่งสาร Thromboxane A<sub>2</sub> และ Adenosine diphosphate (ADP) ออกมาจากแกรนูล ส่งผลให้หลอดเลือดเกิดการหดตัวและกระตุ้นให้เกล็ดเลือดมารวมตัวกันมากขึ้น

3. Platelet aggregation เมื่อเกล็ดเลือดถูกกระตุ้น เกล็ดเลือดจะแสดงตัวรับ glycoprotein IIb/IIIa ที่อยู่บริเวณผิวเซลล์ จากนั้นจะเกิดการเชื่อมต่อกับไฟบริโนเจน (fibrinogen) เกิดเป็นก้อนเลือด หรือ platelet plug ซึ่งสามารถห้ามเลือดได้ แต่ยังไม่แข็งแรงมากพอเทียบเท่า blood clot และอาจหลุดได้ง่าย

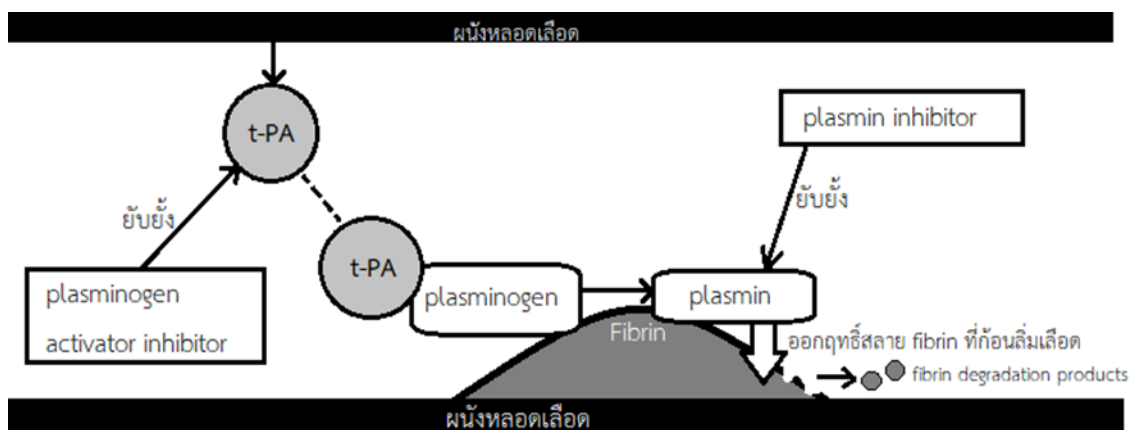
ในระยะต่อมาจะเกิดกระบวนการ secondary hemostasis ขึ้นเพื่อทำให้เกิดก้อนเลือดที่แข็งแรง และห้ามเลือดได้อย่างมีประสิทธิภาพ โดยกระบวนการนี้ thrombin จะเข้ามาเปลี่ยน fibrinogen ให้เป็น fibrin ซึ่ง fibrin จะเชื่อมโยงและห่อหุ้มก้อนเลือดที่ได้จากกระบวนการ primary hemostasis นำไปสู่ก้อนเลือดที่สมบูรณ์ต่อไป

### 2.2.1.2 ระบบการสลายลิ่มเลือด (Fibrinolytic system)

ระบบการสลายลิ่มเลือดในภาวะปกติมีความสำคัญไม่น้อยกว่ากระบวนการสร้างลิ่มเลือดเนื่องจากเป็นกระบวนการที่ช่วยป้องกันไม่ให้เกิดการอุดตันของหลอดเลือดจากลิ่มเลือด โดยกระบวนการนี้อาศัยการทำงานของเอนไซม์ plasmin ที่มีฤทธิ์สลายโปรตีนและสามารถสลาย fibrin ได้ ทำให้ลิ่มเลือดถูกทำลาย

ในสภาวะปกติ plasmin ที่อยู่ในกระแสเลือดจะอยู่ในรูป inactive form เรียกว่า plasminogen ซึ่งเซลล์ของผนังหลอดเลือดชั้น endothelium สามารถหลั่งสาร tissue plasminogen activator (t-PA) ซึ่งทำหน้าที่เปลี่ยน plasminogen ให้เป็น plasmin ไปจับกับ fibrin ที่ลิ่มเลือดและทำให้เกิดการสลายของลิ่มเลือด ซึ่งการควบคุมสมดุลของระบบการสลายลิ่มเลือดในร่างกายไม่ให้มากเกินไปนั้น ไซกัลไคยับยั้งการทำงานของ t-PA โดย

plasminogen activator inhibitor และยับยั้งการทำงานของ plasmin โดย plasmin inhibitor ในกระแสเลือด<sup>[35]</sup> ดังภาพที่ 1



ภาพที่ 1 กลไกของระบบสลายลิ่มเลือด (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 35)

## 2.2.2 พยาธิสรีรวิทยาของการเกิดลิ่มเลือดที่ผิดปกติ

Virchow's triad เป็นทฤษฎีซึ่งอธิบายพยาธิสรีรวิทยาของการเกิดลิ่มเลือดอย่างผิดปกติในร่างกาย โดยปัจจัยที่ส่งเสริมให้เกิดลิ่มเลือดอย่างผิดปกติตามทฤษฎีดังกล่าว<sup>[36]</sup> ได้แก่

2.2.2.1 การมีภาวะที่เลือดแข็งตัวง่ายผิดปกติ (Hypercoagulable state) ยกตัวอย่างเช่น การขาดโปรตีน C ซึ่งส่งเสริมการทำงานของเอนไซม์ plasmin ทำให้กระบวนการสลายลิ่มเลือดน้อยกว่าปกติ

2.2.2.2 ความผิดปกติของผนังหลอดเลือด (Endothelial injury) เช่น การฉีกขาดของ Atherosclerotic plaque และกระตุ้นกลไกการแข็งตัวของเลือด

2.2.2.3 การไหลเวียนเลือดที่ผิดปกติโดยการไหลเวียนไม่เป็นระเบียบหรือเกิดการไหลเวียนที่ช้าลง (Stasis) ซึ่งส่งผลทำให้ผนังหลอดเลือดหลังสารสื่ออักเสบ ทำให้เกิดความเสียหายของผนังหลอดเลือดและกระตุ้นกลไกการแข็งตัวของเลือด

## 2.2.3 กลไกการออกฤทธิ์ของยาสลายลิ่มเลือด<sup>[35, 37]</sup>

ยาสลายลิ่มเลือดในปัจจุบันมีการพัฒนาโดยใช้หลักการของระบบสลายลิ่มเลือด โดยยามีกกลไกการออกฤทธิ์คล้ายกับ t-PA ในร่างกายซึ่งสามารถออกฤทธิ์เปลี่ยนพลาสมิโนเจนในพลาสมาให้เป็น plasmin ซึ่งมีฤทธิ์สลายโปรตีนไปจับกับ fibrin บริเวณลิ่มเลือด เกิดเป็น fibrin degradation products ทำให้ก้อนลิ่มเลือดสลายตัวในที่สุด<sup>[35]</sup> ยาสลายลิ่มเลือดแบ่งเป็นสองกลุ่มตามความจำเพาะต่อการออกฤทธิ์ ได้แก่<sup>[37]</sup>

2.2.3.1 Streptokinase เป็นยาสลายลิ่มเลือดกลุ่มแรก ออกฤทธิ์โดยจับกับ plasminogen

แล้วเปลี่ยนให้เป็น plasmin ซึ่งยาชนิดนี้มีข้อเสียคือกระตุ้นการสร้าง plasmin ทั้งทั้งร่างกายโดยไม่จำเพาะต่อก่อนลิ่มเลือด นอกจากนี้ยังสามารถกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย ทำให้ร่างกายสร้าง antibody ต่อยา ส่งผลให้ผู้ป่วยเกิดการแพ้ยาและใช้ยาไม่ได้ผล

2.2.3.2 ยาที่ได้จากการสังเคราะห์ t-PA ด้วยกระบวนการ recombinant DNA ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ alteplase, reteplase และ tenecteplase ยาในกลุ่มนี้มีการออกฤทธิ์เช่นเดียวกับ t-PA ในร่างกายซึ่งต้องอาศัย fibrin ที่กอนลิ่มเลือดกระตุ้นให้เกิดการเปลี่ยน plasminogen เป็น plasmin ทำให้การออกฤทธิ์มีความจำเพาะต่อกอนลิ่มเลือดมากกว่า streptokinase

### 2.3 แนวทางการใช้ยาสลายลิ่มเลือดในการรักษาโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน

ปัจจุบันยาสลายลิ่มเลือดที่แนวทางในการรักษาโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลันตาม American Heart Association/American Stroke Association ปีค.ศ. 2019<sup>[5]</sup> และแนวทางการรักษาโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดของประเทศไทย<sup>[6]</sup> แนะนำใช้เป็นยาชนิดแรก (Drug of choice) ได้แก่ alteplase ส่วน tenecteplase มีความปลอดภัยในการใช้ยาใกล้เคียงกับ alteplase แต่ยังไม่สามารถพิสูจน์ได้ว่ามีผลเทียบเท่าหรือเหนือกว่า แนวทางการรักษาจึงแนะนำว่าอาจใช้ในกรณีผู้ป่วยมีอาการทางระบบประสาทรุนแรงน้อย (NIHSS ไม่เกิน 4 คะแนน) โดยแนวทางการรักษาข้างต้นแนะนำผู้ป่วยควรได้รับยาภายใน 3 ชั่วโมง แต่ไม่เกิน 4 ชั่วโมงครึ่งหลังเริ่มมีอาการของโรค<sup>[5]</sup> โดยก่อนได้รับยาผู้ป่วยต้องได้รับการตรวจยืนยันว่าไม่พบการเกิดเลือดออกในสมอง และต้องผ่านเกณฑ์ข้อบ่งชี้ยา รวมถึงไม่มีข้อห้ามใช้ยา alteplase ครบทุกข้อ ดังต่อไปนี้<sup>[18]</sup>

ข้อบ่งชี้ยา Inclusion criteria (ต้องมีครบทุกข้อ)<sup>[18]</sup>

1. มีอาการของโรคหลอดเลือดสมอง ภายใน 4.5 ชั่วโมง ในกรณีไม่ทราบเวลาที่เริ่มอาการอย่างชัดเจน หรือ มีอาการหลังตื่นนอน ให้นับเวลาล่าสุดที่มีพยานยืนยันว่ายังเป็นปกติ เป็นเวลาที่เริ่มมีอาการ)

2. อายุ  $\geq 18$  ปี

3. ผล CT brain ไม่พบว่ามีเลือดออกหรือพบลักษณะ early ischemic change

ข้อห้ามใช้ยา Absolute exclusion criteria (ต้องไม่มีครบทุกข้อ)<sup>[18]</sup>

1. ความดันโลหิตช่วงก่อนให้การรักษาสูง (Systolic blood pressure (SBP)  $\geq 185$  มิลลิเมตรปรอท หรือ Diastolic blood pressure (DBP)  $\geq 110$  มิลลิเมตรปรอท) และไม่สามารถลดความดันโลหิตลงได้ก่อนให้ยาสลายลิ่มเลือด

2. มีอาการที่สงสัยว่ามีเลือดออกชั้นใต้เยื่อหุ้มสมอง (subarachnoid hemorrhage)

3. มีการแทงหลอดเลือดแดงขนาดใหญ่ในตำแหน่งที่ไม่สามารถกดได้ภายใน 7 วัน

4. มีประวัติเลือดออกในสมองหรือกะโหลกศีรษะ

5. มีเนื้องอกในสมอง หลอดเลือดสมองโป่งพอง หรือหลอดเลือดผิดปกติ (arteriovenous malformation; AVM)
6. มีประวัติผ่าตัดสมอง หรือไขสันหลังภายในช่วง 3 เดือน
7. มีเลือดออกหรือมีความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออก
  - ปริมาณเกล็ดเลือดน้อยกว่า 100,000 เซลล์/ลูกบาศก์มิลลิเมตร
  - รับประทาน heparin ภายใน 48 ชั่วโมง และมีค่า partial thromboplastin time (PTT) สูง
  - มีประวัติได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดโดย PT  $\geq$  15 วินาที หรือ INR  $\geq$  1.7
8. มีระดับน้ำตาลในเลือด  $\leq$  50 มิลลิกรัม/เดซิลิตร

9. CT brain พบมีสมองขาดเลือดมากกว่าขนาด 1/3 ของ cerebral hemisphere

ข้อห้ามใช้ยา Relative exclusion criteria (อาจใช้ยาได้โดยต้องพิจารณาข้อดีข้อเสีย)<sup>[18]</sup>

1. อาการทางระบบประสาทที่ขึ้นอย่างรวดเร็วจนเกือบเป็นปกติ หรือมีอาการชนิดเดียวไม่รุนแรง
2. ตั้งครรภ์
3. มีประวัติผ่าตัดใหญ่หรือบาดเจ็บรุนแรงภายใน 14 วัน
4. มีเลือดออกในทางเดินอาหารหรือทางเดินปัสสาวะภายใน 21 วัน
5. มีอาการชักตอนเริ่มมีอาการร่วมกับอ่อนแรงหลังชัก
6. มีประวัติ recent myocardial infraction ภายใน 3 เดือน

ข้อห้ามเพิ่มเติมกรณีให้ยาระหว่าง 3 ถึง 4.5 ชั่วโมง<sup>[18]</sup>

1. อายุมากกว่า 80 ปี
2. มีประวัติได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือด (Oral anticoagulant)
3. NIHSS  $>$  25 คะแนน
4. มีประวัติเป็นโรคหลอดเลือดสมองร่วมกับโรคเบาหวาน
5. ผลการทำ CT scan พบมีสมองขาดเลือดมากกว่า 1 ใน 3 ของบริเวณ middle cerebral artery

ขนาดยา Alteplase ที่แนะนำในการรักษาโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดในระยะเฉียบพลันในปัจจุบันอ้างอิงตามการศึกษาของ National Institute of Neurological Disorder and Stroke<sup>[13]</sup> ที่แนะนำการใช้ยาในขนาด 0.9 มิลลิกรัม/น้ำหนักตัวผู้ป่วย 1 กิโลกรัม ทางหลอดเลือดดำ โดยร้อยละ 10 ของปริมาณยาให้ฉีดเข้าหลอดเลือดดำทันที (Bolus) ภายใน 1 นาที และอีกร้อยละ 90 ให้หยดเข้าทางหลอดเลือดดำภายใน 1 ชั่วโมง โดยใช้ infusion pump กำหนดอัตราการให้ยา รวมปริมาณยาทั้งหมดที่ใช้ไม่เกิน 90 มิลลิกรัม ซึ่งการแบ่งให้ยาปริมาณร้อยละ 90 หยดเข้าทางหลอดเลือดภายหลังจาก bolus นั้นมีเหตุผลเนื่องจากยาถูกขจัดได้อย่างรวดเร็วโดยมี elimination half-life 5 นาที<sup>[38]</sup> การละลายผงยาแนะนำให้ใช้ sterile water for injection และเจือจางด้วยน้ำเกลือสำหรับฉีด (normal saline for injection) ในกรณีหยดยาเข้าทางหลอดเลือดดำ

ข้อควรปฏิบัติระหว่างการบริหารยามีดังต่อไปนี้<sup>[5]</sup>

1. รับผู้ป่วยเข้ารักษาตัวในหอผู้ป่วยวิกฤตหรือ Stroke unit เพื่อติดตามประเมินอาการ
2. หากผู้ป่วยมีอาการปวดศีรษะอย่างรุนแรง ความดันโลหิตสูงเฉียบพลัน คลื่นไส้อาเจียน หรือมีอาการทางระบบประสาทแย่งลง ระหว่างบริหารยาละลายลิ่มเลือด ให้หยุดการหยดยาเข้าหลอดเลือดทันที และนำผู้ป่วยไปทำ CT scan สมอง
3. วัดความดันโลหิตและประเมินอาการทางระบบประสาททุก 15 นาที ระหว่างการหยดยาจนกระทั่งถึง 2 ชั่วโมงหลังบริหารยาหมด หลังจากนั้นประเมินทุก 30 นาทีเป็นเวลา 6 ชั่วโมง จากนั้นให้ติดตามประเมินทุก 24 ชั่วโมง
4. ให้ยาลดความดันโลหิตสูงเมื่อ SBP มากกว่า 185 มิลลิเมตรปรอท หรือ DBP มากกว่า 105 มิลลิเมตรปรอท
5. ภายหลังจากได้รับยาครบ 24 ชั่วโมง ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจสแกนสมองซ้ำเพื่อประเมินความเหมาะสมของการเริ่มยาป้องกันลิ่มเลือดอุดตันเพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำต่อไป

#### 2.4 การศึกษาผลของยา alteplase ในการรักษาโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน

ในปี 1992 มีผู้ทำการศึกษาแบบ pilot study (open-label) ที่มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาขนาดยาและระยะเวลาที่เหมาะสมในการใช้ยา alteplase ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน ผลการศึกษาพบว่าระยะเวลาที่สามารถในการใช้ยาได้โดยเกิดผลดีจากการใช้ยาและเกิดผลข้างเคียงน้อยที่สุดคือภายใน 180 นาทีภายหลังเริ่มเกิดอาการ<sup>[39, 40]</sup>

The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke (NINDS) Study Group ในประเทศสหรัฐอเมริกาจึงได้ทำการศึกษามีชื่อว่า Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke<sup>[7]</sup> ตีพิมพ์ในปี ค.ศ. 1995 ซึ่งเป็นการศึกษาแบบ Randomized double-blind study เพื่อศึกษาผลของยา alteplase ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือด ผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับการคัดเลือกเข้าร่วมในการศึกษาจะต้องเป็นผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดที่สามารถระบุช่วงเวลาที่เริ่มเกิดอาการของโรคได้อย่างชัดเจน, มีอาการทางระบบประสาทบกพร่องซึ่งใช้ NIHSS วินิจฉัยได้อย่างชัดเจน และผลจากการทำ CT scan สมองไม่พบเลือดออกในสมอง ผู้ป่วยจะถูกสุ่มตามสถานพยาบาลที่เข้ารับการรักษาและระยะเวลาตั้งแต่เกิดอาการ (ตั้งแต่ 0-90 นาที และ 90-180 นาที) เป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับยา alteplase (ขนาด 0.9 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ซึ่งขนาดยาดังกล่าวผู้ทำการศึกษาได้วิเคราะห์จากการศึกษา pilot study ก่อนหน้าพบว่ามีความปลอดภัย<sup>(38, 39)</sup>) และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (Placebo) ผลลัพธ์ (Outcome) ที่ศึกษา มี 4 ด้าน ได้แก่ 1) คะแนนจากการประเมินตาม Barthel index โดยหลังจากได้รับการรักษาแล้วหากผู้ป่วยได้รับการประเมินว่ามีคะแนน 95-100 จัดเป็นผลลัพธ์ที่พึงประสงค์ (Favorable outcome)

- 2) คะแนนจากการประเมินตาม Modified Rankin scale โดยหลังจากได้รับการรักษาแล้วหากผู้ป่วยได้รับการประเมินว่ามีคะแนนน้อยกว่าหรือเท่ากับ 1 จัดเป็นผลลัพธ์ที่พึงประสงค์
- 3) คะแนนจากการประเมินตาม Glasgow Outcome โดยหลังจากได้รับการรักษาแล้วหากผู้ป่วยได้รับการประเมินว่ามีคะแนน 1 จัดเป็นผลลัพธ์ที่พึงประสงค์
- 4) คะแนนจากการประเมินตาม NIHSS โดยหลังจากได้รับการรักษาแล้วหากผู้ป่วยได้รับการประเมินว่ามีคะแนนน้อยกว่าหรือเท่ากับ 1 จัดเป็นผลลัพธ์ที่พึงประสงค์

โดยติดตามผลการรักษาที่ 2 ช่วงเวลาคือ ได้แก่ ภายหลังจากได้รับยา 24 ชั่วโมง และ 90 วัน ผลการศึกษาไม่พบความแตกต่างของคะแนนประเมินอาการทางระบบประสาทของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ภายหลังจากได้รับยา 24 ชั่วโมง แต่พบว่าที่ 90 วันกลุ่มที่ได้รับ alteplase เกิดความทุพพลภาพ (disability) น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยประเมินจากการเกิดผลลัพธ์ ทั้ง 4 ด้านข้างต้น (Odd ratio (OR) 1.7, 95% Confidence interval (CI) 1.2-2.6,  $p$ -value = 0.0008) ทั้งกลุ่มที่ได้รับยาภายหลังจากเกิดอาการภายใน 0- 90 นาที และกลุ่มที่ได้รับยาภายใน 90-180 นาที แนวทางการรักษาโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดของ American Heart Association และ American Stroke Association ในขณะนั้นจึงแนะนำการใช้ยา alteplase ในการรักษาโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดภายหลังเกิดอาการภายใน 180 นาที

ต่อมาในปีค.ศ. 2003 Hacke W. และคณะ(8) ได้วิเคราะห์ผลโดยรวมจากการศึกษาของ NINDS study group และการศึกษาแบบ randomized control trial อื่น ๆที่มีการใช้ยา alteplase จำนวน 6 การศึกษา ผลการศึกษาพบว่ายาอาจยังมีผลดีในการรักษาในผู้ป่วยที่ได้รับยาภายหลังจากเกิดอาการแล้ว 3 ถึง 4.5 ชั่วโมง จึงได้จัดทำการศึกษา European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) III study<sup>[8]</sup> ระหว่างปีค.ศ.2003-2007 ซึ่งเป็นการศึกษาแบบ Randomized control trial โดยมีเกณฑ์คัดเข้าคือ ผู้ป่วยที่เกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันมาแล้วมากกว่า 3 ชั่วโมง แต่ไม่เกิน 4 ชั่วโมงครึ่งและมีอาการของโรคนานกว่า 30 นาที เกณฑ์คัดออกได้แก่

- 1) อายุมากกว่า 80 ปี หรือไม่ทราบระยะเวลาที่เกิดโรครอย่างแน่ชัด
- 2) เป็นโรคหลอดเลือดสมองแตก (ผล CT scan สมองพบภาวะเลือดออก)
- 3) มีอาการชักขณะเกิดอาการ
- 4) ผล CT scan พบการตายของเนื้อสมองในส่วน Middle cerebral artery มากกว่าหนึ่งในสาม
- 5) มีความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกสูง ได้แก่คะแนน NIHSS มากกว่า 25 คะแนน
- 6) มีประวัติเป็นโรคหลอดเลือดสมองหรือมีการบาดเจ็บบริเวณศีรษะมาก่อนภายใน 3 เดือน
- 7) ระดับเกล็ดเลือดน้อยกว่า 100,000 เซลล์/ลูกบาศก์มิลลิเมตร
- 8) ความดันโลหิตสูงกว่า 185/115 มิลลิเมตรปรอท
- 9) ระดับน้ำตาลในเลือดต่ำกว่า 50 หรือสูงกว่า 400 มิลลิกรัม/เดซิลิตร

- 10) มีประวัติเข้ารับการผ่าตัดหรือมีการบาดเจ็บรุนแรงมาก่อนภายใน 3 เดือน
- 11) เป็นโรคเบาหวาน
- 12) กำลังใช้ยาแอสไพรินโดยไม่พิจารณาผล INR
- 13) รับประทาน heparin ภายใน 48 ชั่วโมงก่อนเกิดอาการของโรค โดยมีค่า PTT สูงกว่าค่าปกติ

ทั้งนี้ผู้ป่วยที่อยู่ในการศึกษาจำนวน 821 ราย แบ่งออกเป็น 2 กลุ่มคือ กลุ่มที่ 1 รับประทาน alteplase ขนาด 0.9 มิลลิกรัม/กิโลกรัม (ขนาดสูงสุดไม่เกิน 90 มิลลิกรัม) และกลุ่มที่ 2 รับประทานหลอก โดยประเมินผลลัพธ์การศึกษาจากคะแนน NIHSS (ภายหลังได้รับยา 1 วัน 7 วัน 30 วัน และ 90 วัน) และ mRs ภายหลังได้รับยา 30 วัน และ 90 วัน โดยผู้ป่วยที่มีคะแนน mRs ที่ 90 วัน เท่ากับ 0-1 จัดเป็นผู้ป่วยที่เกิดผลลัพธ์ที่พึงประสงค์ (Favorable outcome) กล่าวคือมีความทุพพลภาพน้อยหรือไม่มีความทุพพลภาพเลย ผลลัพธ์หลัก (Primary end point) ที่ศึกษา ได้แก่ สัดส่วนของจำนวนผู้ป่วยที่มีคะแนน mRs ที่ 90 วัน เท่ากับ 0-1 ในแต่ละกลุ่ม ซึ่งในการศึกษานี้พบว่า ภายหลังจากได้รับยา 90 วัน ผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยา alteplase มีสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีคะแนน mRS ในช่วง 0-1 มากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 52.4 เปรียบเทียบกับร้อยละ 45.2; OR 1.34; 95% CI 1.02-1.76, p-value=0.04) ผู้ทำการศึกษายืนยันว่าการให้ยา alteplase ภายหลังเกิดอาการของโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดต่ำกว่า 3 ชั่วโมงแต่ไม่เกิน 4 ชั่วโมงครึ่ง ก็ยังคงช่วยลดความทุพพลภาพลงได้

จากผลการศึกษาดังกล่าวแนวทางการรักษาของ American Heart Association และ American Stroke Association<sup>[5]</sup> จึงแนะนำการให้ยา alteplase ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่มีอาการความผิดปกติของระบบประสาทภายใน 180 นาที แต่ในผู้ป่วยบางรายยังคงสามารถให้ยาได้ภายใน 4.5 ชั่วโมงหลังจากเริ่มเกิดอาการ โดยผู้ป่วยต้องไม่มีลักษณะตามเกณฑ์การคัดออกทุกข้อตามการศึกษาของ ECASS III ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีประวัติได้รับยา warfarin โดยไม่พิจารณาค่า INR ผู้ป่วยอายุมากกว่า 80 ปี ผู้ป่วยโรคเบาหวานร่วมกับโรคหลอดเลือดสมอง และผู้ป่วยที่มีคะแนน NIHSS มากกว่า 25 คะแนน<sup>[8]</sup>

จากการศึกษาข้างต้นยังมีการพบอาการไม่พึงประสงค์รุนแรงจากยา alteplase คือ การมีเลือดออกในสมอง จึงมีผู้ศึกษาผลของการให้ยา alteplase ในขนาดต่ำกว่าขนาดที่แนวทางการรักษาแนะนำโดยมีจุดมุ่งหมายว่าอาจช่วยลดอาการไม่พึงประสงค์รุนแรงดังกล่าว ยกตัวอย่างเช่น การศึกษาในปี ค.ศ 2002 ของ Yamaguchi และคณะ<sup>[41]</sup> ซึ่งได้จัดทำการศึกษาที่มีชื่อว่า Alteplase at 0.6 mg/kg for Acute Ischemic Stroke Within 3 Hours of Onset หรือ Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT) ซึ่งเป็นการศึกษาแบบ single arm, open-label trial โดยศึกษาผลการให้ยา alteplase ในขนาด 0.6 มิลลิกรัม/กิโลกรัมในผู้ป่วยชาวญี่ปุ่น โดยใช้เกณฑ์คัดเลือกผู้ป่วยตาม NINDS study และมีเกณฑ์คัดออกดังนี้



- 1) ผู้ป่วยที่มีคะแนน NIHSS น้อยกว่า 4 ตั้งแต่แรกเริ่ม
- 2) ผล CT scan พบว่าสมองส่วน Middle cerebral artery เกิดการขาดเลือดมากกว่า 1 ใน 3 ของเนื้อสมอง ผู้ป่วยโคม่า หรือมีคะแนน mRS มากกว่าหรือเท่ากับ 2 ตั้งแต่เริ่มเกิดอาการของโรคหลอดเลือดสมอง

โดยผลลัพธ์หลักที่ศึกษาได้แก่ สัดส่วนของผู้ป่วยที่เกิดผลลัพธ์ที่ต้องการ คือมีคะแนน mRS 0-1 เมื่อวัดหลังได้รับยา 3 เดือน รวมทั้งเก็บข้อมูลด้านความปลอดภัยได้แก่อุบัติการณ์การเกิด symptomatic intracranial hemorrhage ภายใน 36 ชั่วโมงหลังได้รับยา ผู้ทำการวิจัยได้รวบรวมข้อมูลจากการศึกษาอื่นก่อนหน้าและกำหนดเกณฑ์ขั้นต่ำของผลลัพธ์ที่สนใจศึกษา โดยใช้ข้อมูลจากหลายการศึกษารวมถึง NINDS study ซึ่งส่วนใหญ่เป็นการศึกษาในผู้ป่วยจากประเทศสหรัฐอเมริกาและยุโรป โดยรวมแล้วข้อมูลจากการศึกษาผลจากการใช้ยา alteplase ก่อนหน้าสรุปว่ายาทำให้ผู้ป่วยมีคะแนน mRS 0-1 คะแนนเมื่อวัดภายหลังการให้ยา 3 เดือนร้อยละ 42.0 (90%CI ที่ร้อยละ 33.9-50.1) ผู้ทำการวิจัยจึงกำหนดเกณฑ์ขั้นต่ำของ Primary outcome ของการศึกษานี้ว่าควรมากกว่าร้อยละ 33.9 ส่วนในด้านความปลอดภัยมีข้อมูลจากการศึกษาก่อนหน้าสรุปผลว่ายา alteplase ทำให้ผู้ป่วยเกิด symptomatic intracranial hemorrhage เฉลี่ยร้อยละ 5.8 (90%CI ที่ร้อยละ 2.0-9.6) ผู้ทำการวิจัยจึงกำหนดเกณฑ์ของผลลัพธ์ด้านความปลอดภัยว่าอุบัติการณ์ของ sICH ภายใน 36 ชั่วโมงควรน้อยกว่าร้อยละ 9.6 ผลการศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 103 ราย พบว่าผู้ป่วยเกิดผลลัพธ์หลัก ร้อยละ 36.9 มากกว่าเกณฑ์ขั้นต่ำที่ตั้งไว้คือ ร้อยละ 33.9 และผู้ป่วยร้อยละ 5.8 เกิด sICH ซึ่งใกล้เคียงกับค่าเฉลี่ยจากการศึกษาก่อนหน้าและต่ำกว่าเกณฑ์ของผลลัพธ์ด้านความปลอดภัยที่กำหนดไว้ว่า sICH ภายใน 36 ชั่วโมง ควรน้อยกว่าร้อยละ 9.6 ผู้ทำการศึกษาก็สรุปว่าการใช้ alteplase ในขนาด 0.6 มิลลิกรัม/กิโลกรัมในผู้ป่วยชาวญี่ปุ่นมีผลดีจากการใช้ยาและความปลอดภัยเทียบเคียงกันกับการใช้ยาในขนาด 0.9 มิลลิกรัม/กิโลกรัมในผู้ป่วยจากประเทศสหรัฐอเมริกาและยุโรป

ต่อมา Anderson และคณะ<sup>[42]</sup> จึงได้จัดทำการศึกษาที่มีชื่อว่า Enhanced Control of hypertension and thrombolysis stroke study (ENCHANTED) ในปีค.ศ. 2012-2015 โดยเป็นการศึกษาแบบ open-labeled randomized trial เปรียบเทียบผลการใช้ยา alteplase ในขนาดต่ำคือ 0.6 มิลลิกรัม/กิโลกรัม กับ alteplase ในขนาดปกติคือ 0.9 มิลลิกรัม/กิโลกรัมในผู้ป่วยอายุมากกว่า 18 ปีที่เกิดอาการของโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดมาเป็นเวลาไม่เกิน 4 ชั่วโมงครึ่ง จากผู้ป่วยจำนวน 3310 รายซึ่งส่วนใหญ่เป็นชาวเอเชีย (ร้อยละ 63) โดยผลลัพธ์หลักที่ศึกษาได้แก่ จำนวนผู้ป่วยที่เสียชีวิตหรือเกิดความทุพพลภาพ (ประเมินจาก mRS ได้ตั้งแต่ 2-6 คะแนน) ส่วนผลลัพธ์รองคือ การเกิดภาวะเลือดออกในสมอง ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ใช้ยาในขนาดต่ำเกิดผลลัพธ์หลัก ร้อยละ 53.2 และกลุ่มที่ใช้ยาในขนาดปกติเกิดผลลัพธ์หลัก ร้อยละ 51.1 (OR 1.09,

95% CI 0.95-1.25,  $p$ -value for non-inferiority= 0.51) การศึกษานี้จึงไม่สามารถสรุปได้ว่าการใช้ยา alteplase ขนาดต่ำให้ผลลัพธ์การรักษาไม่ด้อยไปกว่าการใช้ยาในขนาดปกติ อย่างไรก็ตามกลุ่มที่ใช้ยาในขนาดต่ำเกิดเลือดออกในสมองที่มีอาการรุนแรงน้อยกว่ากลุ่มที่ใช้ยาในขนาดปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 1 เปรียบเทียบกับร้อยละ 2.1 ตามลำดับ,  $p$ -value=0.01)

ผลจากการศึกษาการใช้ยา alteplase ในขนาด 0.6 มิลลิกรัม/กิโลกรัมในการรักษาโรคหลอดเลือดสมองเฉียบพลันดังที่กล่าวมาข้างต้นยังไม่สามารถยืนยันผลดีจากการใช้ยาได้อย่างแน่ชัด ขนาดยาที่แนะนำโดยทั่วไปจึงยังคงแนะนำขนาด 0.9 มิลลิกรัม/กิโลกรัม

นอกจากนี้ยังมีผู้ศึกษาผลดีจากการใช้ยาและความปลอดภัยของยา alteplase ในผู้ป่วยซึ่งไม่ทราบเวลาที่เริ่มเกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดอย่างแน่ชัดโดยใช้เทคโนโลยีการตรวจที่ได้รับพัฒนาขึ้น ได้แก่การศึกษาของ Thomolla และคณะ<sup>[43]</sup> ซึ่งตีพิมพ์ในปี ค.ศ. 2018 ซึ่งเป็นการศึกษาชนิด multicenter randomized double-blind placebo control trial ที่มีชื่อว่า MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset ในยุโรป หลักการของการศึกษานี้คือผู้ป่วยที่เกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดมาเป็นเวลาไม่เกิน 4 ชั่วโมงครึ่ง เมื่อตรวจโดยใช้ MRI ชนิด diffusion-weight imaging (DWI) จะพบร่องรอยที่แสดงว่าสมองมีการขาดเลือดแต่เมื่อตรวจโดยใช้วิธี Fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) จะยังไม่พบรอยโรค (parenchymal hyperintensity) ดังนั้นหากนำภาพสมองที่ได้จากการตรวจ 2 วิธีนี้มาเปรียบเทียบกันจะพบความแตกต่างกัน (Mismatch) ผู้ทำการศึกษาดังสมมติฐานว่าในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่ไม่ทราบระยะเวลาที่เกิดโรคซึ่งมี DWI-FLAIR mismatch น่าจะเกิดอาการของโรคมาไม่เกิน 4 ชั่วโมงครึ่ง และน่าจะได้รับประโยชน์จากการใช้ยาละลายลิ่มเลือดเมื่อเปรียบเทียบกับทำให้ placebo ผลลัพธ์หลักที่ผู้ทำการศึกษาเก็บข้อมูลได้แก่ สัดส่วนของผู้ป่วยที่เกิดผลลัพธ์ที่ต้องการได้แก่ ผู้ป่วยที่มีคะแนน mRS 0-1 คะแนนภายหลังให้ยา 90 วัน ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา alteplase เกิดผลลัพธ์ที่ต้องการมากกว่า placebo (adjusted OR 1.61, 95%CI 1.09-2.36,  $p$ -value=0.02) โดยการเกิด sICH ไม่แตกต่างกัน (OR 4.95, 95%CI 0.57-42.87,  $p$ -value=0.15) การศึกษานี้จึงสรุปว่าในผู้ป่วยที่ไม่ทราบระยะเวลาที่เกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันอย่างแน่ชัด การตรวจโดยวิธี MRI จะช่วยให้แพทย์ผู้ทำการรักษาในการตัดสินใจว่าผู้ป่วยมีข้อบ่งชี้ยา alteplase หรือไม่และช่วยให้ผู้ป่วยมีโอกาสได้รับยาจึงเป็นโอกาสพัฒนาหนึ่งของแนวทางการวินิจฉัยและการใช้ยาต่อไป

การศึกษาผลลัพธ์ของการใช้ยา alteplase ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลันในประเทศไทย เช่นการศึกษาของเพ็ญพันธุ์ ธรรมสโรช และคณะ<sup>[9]</sup> ที่ศึกษาผลการใช้ยา alteplase ขนาด 0.9 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองเฉียบพลันที่มีอาการไม่เกิน 4.5 ชั่วโมง จำนวน 209 ราย โดยไม่มีกลุ่มเปรียบเทียบ ผลลัพธ์หลักที่ทำการศึกษาได้แก่การเกิดผลลัพธ์ที่ดีจากการรักษา (mRS 0-1) และการเสียชีวิตที่ 90 วัน ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วย 39 ราย

(ร้อยละ 47) เกิดผลลัพธ์ที่ดีจากการรักษา และเสียชีวิต 23 ราย (ร้อยละ 12) ซึ่งใกล้เคียงกับผลจากการศึกษาของ กนกวรรณ วัชรศักดิ์ศิลป์<sup>[10]</sup> ซึ่งศึกษาผลของการใช้ยา alteplase ขนาด 0.9 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองเฉียบพลันที่มีอาการไม่เกิน 4.5 ชั่วโมงเช่นเดียวกัน ในผู้ป่วยจำนวน 92 รายโดยไม่มีกลุ่มเปรียบเทียบ ผลลัพธ์หลักที่ทำการศึกษาได้แก่การเกิดผลลัพธ์ที่ดีจากการรักษา (mRs 0-1) ที่ 90 วัน โดยผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วย 37 ราย (ร้อยละ 42.35) เกิดผลลัพธ์ที่ดีจากการรักษา, ผลจากการศึกษาของจิราพร บุญโท<sup>[14]</sup> ซึ่งศึกษาผลของการใช้ยา alteplase ขนาด 0.9 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองเฉียบพลันที่มีอาการไม่เกิน 4.5 ชั่วโมง ในผู้ป่วยจำนวน 22 รายโดยไม่มีกลุ่มเปรียบเทียบ ผลลัพธ์หลักที่ทำการศึกษาได้แก่การเกิดผลลัพธ์ที่ดีจากการรักษา (mRs 0-1) ที่ 90 วันโดยผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วย 10 ราย (ร้อยละ 45.45) เกิดผลลัพธ์ที่ดีจากการรักษา และผลจากการศึกษาของสตรีรัตน์ จันทะศรี<sup>[15]</sup> ซึ่งศึกษาผลของการใช้ยา alteplase ขนาด 0.9 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองเฉียบพลันที่มีอาการไม่เกิน 4.5 ชั่วโมง ในผู้ป่วยจากโรงพยาบาลชุมชนในจังหวัดอุดรธานีจำนวน 215 ราย และในผู้ป่วยจากโรงพยาบาลอุดรธานีจำนวน 403 ราย ผลลัพธ์หลักที่ทำการศึกษาได้แก่การเกิดผลลัพธ์ที่ดีจากการรักษา (mRs 0-1) ที่ 90 วันโดยผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยจากโรงพยาบาลชุมชนในจังหวัดอุดรธานีร้อยละ 57.7 และผู้ป่วยจากโรงพยาบาลอุดรธานีร้อยละ 54.8 เกิดผลลัพธ์ที่ดีจากการรักษา

## 2.5 อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา alteplase ในการรักษาโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน

อาการไม่พึงประสงค์จากยา (ADR; Adverse drug reaction)<sup>[26]</sup> หมายถึง ปฏิกริยาตอบสนองต่อยาที่เป็นอันตรายแก่ร่างกาย เกิดขึ้นเองเมื่อใช้ยาในขนาดปกติเพื่อการป้องกัน วินิจฉัย บำบัด หรือบรรเทาโรค หรือเพื่อเปลี่ยนแปลงแก้ไขการทำงานของอวัยวะในร่างกาย แต่ไม่รวมถึงการใช้ยาในขนาดสูงทั้งโดยตั้งใจหรือมีได้ตั้งใจหรือจากการใช้ยาในทางที่ผิด โดยแนวทางการรักษาโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดในระยะเฉียบพลันในปัจจุบันแนะนำการเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์จากยา alteplase โดยมีรายงานอุบัติการณ์ที่สำคัญได้แก่ การเกิดภาวะเลือดออกและอาการบวม<sup>[5]</sup>

### 2.5.1 ภาวะเลือดออก (Bleeding)

จากกลไกของ alteplase ที่มีการออกฤทธิ์คล้ายกับสาร tissue plasminogen activator (t-PA) ในร่างกายซึ่งต้องอาศัยไฟบรินที่ลิ่มเลือดกระตุ้นให้เกิดการเปลี่ยนพลาสมิโนเจนในพลาสมาให้เป็นพลาสมินซึ่งมีฤทธิ์สลายโปรตีน จากนั้นพลาสมินจะไปจับกับไฟบรินบริเวณลิ่มเลือด ทำให้ลิ่มเลือดสลายตัว การเกิดภาวะเลือดออกจากยา alteplase เกิดจากการกระตุ้นให้เกิด consumptive coagulopathy โดยส่งผลให้ระดับไฟบริโนเจนในเลือดลดลง และเกิดความผิดปกติของการแข็งตัวของเลือดตามมา และทำให้ภาวะเลือดออกที่เกิดจากยา

หยุดได้ยาก แม้ว่าจะได้รับยา alteplase มานานกว่า 24 ชั่วโมงก็ตาม<sup>[27]</sup> การเกิดภาวะเลือดออกอาจแบ่งตามบริเวณที่เกิดอาการออกได้เป็นภาวะเลือดออกในสมอง และภาวะเลือดออกที่ส่วนอื่นของร่างกาย

#### 2.5.1.1 ภาวะเลือดออกในสมอง (Intracerebral hemorrhage)

ภาวะเลือดออกในสมอง คือการเกิดเลือดออกจากหลอดเลือดในเนื้อสมอง ส่งผลให้เกิดอาการซึ่งคล้ายกับอาการของโรคหลอดเลือดสมอง อุบัติการณ์ของภาวะเลือดออกในสมองของประชากรทั่วโลกเกิดขึ้นราว 24.6 ต่อ 100,000 person-year และมีอัตราการเสียชีวิตสูงถึงร้อยละ 35-52 ในช่วง 1 เดือนหลังจากเกิดโรค<sup>[44]</sup> สำหรับในประเทศไทยข้อมูลตัวชี้วัดกระทรวงสาธารณสุขในปีงบประมาณ พ.ศ. 2563<sup>[45]</sup> พบอุบัติการณ์โรคหลอดเลือดสมองแตกทุกชนิด 7,721 ราย ซึ่งมีอัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาลร้อยละ 21.86 อย่างไรก็ตามไม่พบรายงานอัตราการเกิดเลือดออกในสมองซึ่งเกิดจากยา alteplase อย่างแน่ชัด

เมื่อหลอดเลือดสมองเกิดการอุดตันและขาดเลือด ร่างกายจะเกิด autoregulation เพื่อเพิ่มความดันโลหิตให้เลือดไหลเวียนไปเลี้ยงสมอง ส่งผลทำให้ความดันโลหิตในหลอดเลือดสมองเพิ่มขึ้น ผนังหลอดเลือดในบริเวณที่เกิดการอุดตันและขาดเลือดที่เสื่อมสภาพ ไม่สามารถทนต่อระดับความดันโลหิตที่สูงขึ้นได้ จึงเกิดการฉีกขาดขึ้นทำให้หลอดเลือดถูกทำลายและมีเลือดไหลออกจากหลอดเลือดไปสู่เนื้อเยื่อสมอง เกิดเป็นภาวะเลือดออกในสมอง การได้รับยา alteplase ซึ่งส่งผลต่อระบบห้ามเลือดจะทำให้ร่างกายไม่สามารถสร้างลิ่มเลือดเพื่อปิดบาดแผลที่หลอดเลือดและยับยั้งการเสียเลือดดังกล่าวได้และทำให้เกิดเลือดออกในสมองที่รุนแรง เกิดเป็นภาวะเลือดออกในสมองที่แสดงอาการ หรือ symptomatic intracerebral hemorrhage (sICH) ซึ่งภาวะดังกล่าวเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญของยา alteplase<sup>[27]</sup>

ภาวะเลือดออกในสมองสามารถวินิจฉัยโดยการตรวจด้วย CT scan หรือ MRI ซึ่งผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดออกในสมองอาจมีอาการและอาการแสดงดังต่อไปนี้<sup>[46]</sup>

1. ปวดศีรษะ เนื่องจากก้อนเลือดมากดเบียดบริเวณเนื้อสมอง จึงเกิดการดึงรั้งของผนังหลอดเลือดดำที่เยื่อหุ้มสมองและหลอดเลือดแดงบริเวณฐานสมอง
2. ระดับความรู้สึกตัวลดลง โดยระดับความรู้สึกตัวที่ลดลงจะเกิดขึ้นเร็วหรือช้า ขึ้นอยู่กับขนาดและตำแหน่งของก้อนเลือดที่เกิดขึ้น
3. ระดับความดันโลหิตสูงขึ้น จากกระบวนการ autoregulation ของร่างกายที่ต้องเพิ่ม cerebral blood flow หลังหลอดเลือดสมองขาดเลือด
4. อาการแขนขาอ่อนแรงเพิ่มมากขึ้นจากการที่ก้อนเลือดไปกดเบียดเนื้อสมอง

การศึกษาของยา alteplase ในการรักษาโรคหลอดเลือดสมองอุดตันระยะเฉียบพลันแต่ละการศึกษาได้กำหนดเกณฑ์ หรือนิยามการเกิดภาวะเลือดออกในสมองที่แสดงอาการแตกต่างกัน ทำให้การรายงานผลอัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวแตกต่างกันออกไปด้วย ทั้งนี้เกณฑ์วินิจฉัย และรายงานอุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือดออกในสมองที่แสดงอาการจากการศึกษาที่ใช้ยา alteplase เพื่อรักษาโรคหลอดเลือดสมองในระยะเฉียบพลันที่แนวทางการรักษาในปัจจุบันอ้างอิง สรุปดังตารางที่ 3-6



### ตารางที่ 3 คำจำกัดความ เกณฑ์วินิจฉัย และอัตราการเกิด sICH จากการศึกษา NINDS และ ECASS II

การศึกษา	ขนาดยา alteplase และระยะเวลาที่ได้รับยาหลังเกิดอาการ	เกณฑ์วินิจฉัยอาการไม่พึงประสงค์	ผลการสแกนทางสมอง	สาเหตุของอาการทางระบบประสาทที่เกี่ยวข้อง	ระยะเวลาที่ประเมินอาการ	อัตราการเกิด sICH	อัตราการเกิด fatal ICH	อัตราการเกิดเลือดออกในสมองทั้งหมด
NINDS <sup>[13]</sup>	0.9 mg/kg ภายใน 3 ชั่วโมง	อาการทางระบบประสาท แย่งหรือมีอาการของเลือดออกในสมอง	ภาพ CT scan แสดงผลว่ามีเลือดออกในสมอง	ไม่ระบุ	CT scan ที่ 24 ชั่วโมง และ 7-10 วันหลังเกิดอาการ หรือเมื่อมีอาการแสดงทางคลินิกที่บ่งชี้ถึงการเกิดเลือดออกในสมองโดยทั่วไปจะทำการประเมินหลังจากได้ยา 36 ชั่วโมง	6.4% vs placebo 0.6% (p-value<0.001)	2.9% vs placebo 0.3% (p-value =N/A)	10.6% vs 3.2% (p-value=N/A)
ECASS II <sup>[47]</sup>	0.9 mg/kg ภายใน 3 ชั่วโมง และ 3-6 ชั่วโมง	มีอาการแสดงทางคลินิกแย่ง (ได้แก่มีอาการทางระบบประสาทแย่ง, มีอาการอ่อนแรงมากขึ้น) หรือมีคะแนน NIHSS เพิ่มมากขึ้น $\geq 4$ คะแนน	ภาพ CT scan แสดงผลว่ามีเลือดออกในสมอง	ไม่ระบุ	CT ที่ 22-36 ชั่วโมงและ 7 วัน ภายหลังเกิดอาการของโรค	Overall: 8.1% vs placebo 0.8% (p-value =N/A) ภายใน 3 ชั่วโมง: 7% vs placebo 1% (p-value =N/A) ภายใน 3-6 ชั่วโมง: 8.3% vs placebo 0.6% (p-value =N/A)	11 ราย vs placebo 2 ราย (p-value =N/A)	48.4% vs 40.2% (p-value=N/A)

คำย่อ: The National Institute of Neurological Disorder and Stroke rt-PA Stroke Study group; NINDS, European Cooperative Stroke Study II; ECASSII, symptomatic Intracerebral Hemorrhage ;sICH, N/A;Not appear, CT scan; Computerized tomography scan)

**ตารางที่ 4** คำจำกัดความ เกณฑ์วินิจฉัย และอัตราการเกิด sICH จากการศึกษา ECASS III และ SITS-MOST

การศึกษา	ขนาดยาลtase และระยะเวลาที่ได้รับ ยาหลังเกิดอาการของโรค	เกณฑ์วินิจฉัยการไม่พึงประสงค์	ผลการตรวจทางสเปกตรัมของอาการทางระบบประสาทที่แสดง	ระยะเวลาที่ประเมินอาการ	อัตราการเกิด sICH	อัตราการเกิด fatal ICH	อัตราการเกิดเลือดออกในสมองทั้งหมด
ECASS III <sup>(8)</sup>	0.9 mg/kg ภายใน 3-4.5 ชั่วโมง	มีอาการทางระบบประสาทแย่ลงโดยมีคะแนน NIHSS เพิ่มขึ้น >4 คะแนน หรือทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิต	ภาพ CT scan แสดงผลว่ามีเลือดออกในสมอง	CT ที่ 22-36 ชั่วโมง ภายหลังเกิดอาการของโรค	2.4% vs placebo 0.2% (p-value =0.008)	3ราย vs placebo 0 ราย(p-value =N/A)	27% vs placebo 17.6% (p-value =0.001)
SITS-MOST <sup>(12)</sup>	0.9 mg/kg ภายใน 3 ชั่วโมง	มีอาการทางระบบประสาทแย่ลงโดยมีคะแนน NIHSS เพิ่มขึ้น >4 คะแนนเทียบกับก่อนได้รับยาหรือคะแนนต่ำสุดในช่วง 24 ชั่วโมง หลังจากได้รับยา หรืออาการเลือดออกในสมองทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิต	ภาพ CT scan แสดงผลว่าบริเวณที่เกิดเลือดออกในสมองมีขนาดมากกว่าร้อยละ 30 ของบริเวณที่เกิดการขาดเลือด	CT ที่ 22-36 ชั่วโมง ภายหลังเกิดอาการของโรค	1.7% (experience centers) 1.6% (new centers)	0.28%	2.2%

คำย่อ : European Cooperative Stroke Study III; ECASS III, Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study The National Institute of Neurological Disorder and Stroke rt-PA Stroke Study group; SITS-MOST; Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke Monitoring Study, symptomatic Intracerebral Hemorrhage ;sICH, N/A; Not appear, CT scan; Computerized tomography scan)

**ตารางที่ 5** คำจำกัดความ เกณฑ์วินิจฉัย และอัตราการเกิด sICH จากการศึกษา ATLANTIS และ SITS-NEW

การศึกษา	ขนาดยา alteplase และระยะเวลาที่ได้รับยาหลังเกิดอาการของโรค	เกณฑ์วินิจฉัยอาการไม่พึงประสงค์	เกณฑ์วินิจฉัยอาการไม่พึงประสงค์	ผลจากการสแกนทางสมอง	สาเหตุของอาการทางระบบประสาทที่แย่ง	ระยะเวลาที่ประเมินอาการ	อัตราการเกิด sICH	อัตราการเกิด fatal ICH	อัตราการเกิดเลือดออกในสมองทั้งหมด
ATLAN	0.9 mg/kg ภายใน 3-5 ชั่วโมง	N/A	(แพทย์ผู้ทำการรักษาในแต่ละแห่งเป็นผู้วินิจฉัยอาการไม่พึงประสงค์)	ภาพ CT scan แสดงผลว่ามีเลือดออกในสมอง (hemorrhage)	ไม่ระบุ	CT ที่ 18-30 ชั่วโมง ภายหลังเกิดอาการของโรค	6.7% vs placebo	2.6% vs placebo	N/A
TIS <sup>(48)</sup>							1.3% (p-value <0.001)	0.3% (p-value <0.001)	
SITS-NEW <sup>(49)</sup>	0.9 mg/kg ภายใน 3 ชั่วโมง	มีอาการทางระบบประสาทเฉื่อยโคมมีคะแนน NIHSS เพิ่มขึ้น >4 คะแนนเทียบกับก่อนได้รับยาหรือคะแนนต่ำสุดในช่วง 24 ชั่วโมง หลังจากได้รับยา หรืออาการเลือดออกในสมองทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิต	มีอาการทางระบบประสาทเฉื่อยโคมมีคะแนน NIHSS เพิ่มขึ้น >4 คะแนนเทียบกับก่อนได้รับยาหรือคะแนนต่ำสุดในช่วง 24 ชั่วโมง หลังจากได้รับยา หรืออาการเลือดออกในสมองทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิต	ภาพ CT scan แสดงผลว่ามีเลือดออกในสมองมีขนาดมากกว่าร้อยละ 30 ของปริมาตรที่เกิดการขาดเลือด	ไม่ระบุ	CT ที่ 22-36 ชั่วโมง ภายหลังเกิดอาการของโรค	1.9%	N/A	N/A

คำย่อ : Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke; ATLANTIS , Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Non-European Union World; SITS-NEW, symptomatic intracerebral Hemorrhage ;sICH, N/A;Not appear, CT scan; Computerized tomography scan)



**ตารางที่ 6** คำจำกัดความ เกณฑ์วินิจฉัย และอัตราการเกิด sICH จากการศึกษาในอดีต

การศึกษา	ขนาดยาalteplase และระยะเวลาที่ได้รับยาหลังเกิดอาการของโรค	เกณฑ์วินิจฉัยอาการ ไม่พึงประสงค์	ผลจากการสแกนทางสมอง	สาเหตุของอาการทางระบบประสาทที่แย่ง	ระยะเวลาที่ประเมินอาการ	อัตราการเกิด sICH	อัตราการเกิด fatal ICH	อัตราการเกิดเลือดออกในสมองทั้งหมด
การศึกษาของเพิ่มพันธุ์ ธรรมเสโรช และคณะ <sup>[9]</sup>	0.9 mg/kg ภายใน 4.5 ชั่วโมง	NINDS, ECASS III	NINDS, ECASS III	NINDS, ECASS III	CT ที่ 22-36 ชั่วโมง ภายหลังเกิดอาการของโรค	NINDS definition: 5.7% ECASS definition: 4.3%	N/A	N/A
การศึกษาของ กนกวรรณ วิษระศักดิ์ศิลป์ <sup>[10]</sup>	0.9 mg/kg ภายใน 3-4.5 ชั่วโมง	NINDS, ECASS III, SITS-MOST	NINDS, ECASS III, SITS-MOST	NINDS, ECASS III, SITS-MOST	CT ที่ 22-36 ชั่วโมง ภายหลังเกิดอาการของโรค	NINDS definition: in3hr 4.8%, in3-4.5 hr 3.4% ECASS definition: in3hr 6.3%, in3-4.5 hr 3.4% SITS-MOST definition: in3hr1.5%, in3-4.5hr 3.4%	N/A	N/A
การศึกษาของจิราพร บุญโท <sup>[14]</sup>	0.9 mg/kg ภายใน 4.5 ชั่วโมง	N/A	พบเลือดออกในสมอง	N/A	N/A	N/A	N/A	5.45%
การศึกษาของสตรีรัตน์ จันทะศรี <sup>[15]</sup>	0.9 mg/kg ภายใน 4.5 ชั่วโมง	ECASS III	ECASS III	ECASS III	CT ภายใน36 ชั่วโมง ภายหลังเกิดอาการของโรค	โรงพยาบาลชุมชน 11.2% โรงพยาบาลอุดรธานี 6.7%	N/A	N/A

คำย่อ : The National Institute of Neurological Disorder and Stroke rt-PA Stroke Study group; NINDS, European Cooperative Stroke Study III;ECASS III, Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study The National Institute of Neurological Disorder and Stroke rt-PA Stroke Study group; SITS-MOST, symptomatic Intracerebral Hemorrhage ;sICH, N/A;Not appear, CT scan; Computerized tomography scan)

### 2.5.1.2 ภาวะเลือดออกส่วนอื่นของร่างกาย (Systemic bleeding)

นอกจากการเกิดภาวะเลือดออกในสมองแล้ว พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา alteplase อาจเกิดภาวะเลือดออกบริเวณอื่น ๆ ของร่างกายได้ โดยรายงานอุบัติการณ์ของ systemic bleeding มีความแตกต่างกันไปในแต่ละการศึกษา เช่น การศึกษา ATLANTIS study<sup>[48]</sup> พบการเกิดน้อยกว่าร้อยละ 0.2 ส่วน NINDS study<sup>[13]</sup> พบการเกิดประมาณร้อยละ 1.6 อย่างไรก็ตามไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของการเกิดเลือดออกที่มีความรุนแรงมาก (serious systemic bleeding) ระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาและไม่ได้รับยา แต่พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาจะเกิดภาวะเลือดออกที่มีความรุนแรงน้อย (minor bleeding) มากกว่า (ร้อยละ 23 เปรียบเทียบกับร้อยละ 2)<sup>[13]</sup>

### 2.5.2 ภาวะบวมบริเวณริมฝีปากและลิ้น (Orolingual angioedema)

การศึกษาผลการใช้ยา alteplase พบว่าอาจทำให้เกิดภาวะบวมบริเวณริมฝีปากและลิ้นหรือ Orolingual angioedema (OLAE) ซึ่งได้แก่ การบวมของริมฝีปากและลิ้นอย่างเฉียบพลัน ภายหลังจากได้รับยา โดยอาจเกิดขึ้นข้างเดียวหรือทั้งสองข้างก็ได้ หากเกิดขึ้นข้างเดียวมักจะเกิดอาการในด้านตรงข้ามกับบริเวณของสมองที่เกิดการอุดตันของหลอดเลือดสมอง อาการ OLAE มักเกิดขึ้นและหายอย่างรวดเร็วภายในไม่กี่ชั่วโมง แต่อาจมีความรุนแรงทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตจากการอุดตันของทางเดินหายใจได้<sup>[11]</sup>

กลไกการเกิด OLAE เกิดจากยา alteplase ออกฤทธิ์เปลี่ยนแปลง plasminogen ให้เป็น plasmin โดยเอนไซม์ plasmin สามารถกระตุ้นให้ร่างกายหลั่งสาร bradykinin ซึ่งเป็นสารสื่ออักเสบชนิดหนึ่งที่ออกฤทธิ์โดยจะไปจับกับ B2 receptor และกระตุ้นให้หลอดเลือดขยายตัว (vasodilation) และเพิ่ม vascular permeability ส่งผลให้เกิดการคั่งของน้ำและเกิดอาการบวม<sup>[11]</sup>

อัตราการเกิด OLAE ในผู้ป่วยที่ได้รับ alteplase พบว่าเกิดขึ้นประมาณร้อยละ 1.3-5.1 โดยพบว่าผู้ป่วยที่ใช้ยาในกลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEIs) จะมีความเสี่ยงต่อการเกิด OLAE มากขึ้น (RR = 13.6) เนื่องจากเอนไซม์ angiotensin converting enzyme ออกฤทธิ์ทำลาย bradykinin ดังนั้นการยับยั้งเอนไซม์ดังกล่าวจึงทำให้ส่งผลเพิ่มระดับ bradykinin ในร่างกาย เมื่อผู้ป่วยได้รับยา alteplase ที่สามารถเพิ่มระดับ bradykinin ได้เช่นเดียวกันจึงทำให้เกิด angioedema นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยที่สมองส่วน insular cortex การขาดเลือดจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด OLAE ด้วยเช่นกัน (relative risk (RR) เท่ากับ 6.4) ซึ่งกลไกดังกล่าวอาจเกิดจากการที่สมองส่วน insular cortex ควบคุมการสร้าง bradykinin ดังนั้นเมื่อเกิดความผิดปกติที่สมองส่วนดังกล่าวจึงทำให้ระบบควบคุมการสร้าง bradykinin สูญเสียไปด้วย<sup>[29]</sup>

## 2.6 ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกจาก alteplase ในโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน

ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกในสมองจากการใช้ยา alteplase จากการศึกษาในอดีต มีดังต่อไปนี้

### 2.6.1 ผู้ป่วยสูงอายุ

การศึกษาในอดีตได้วิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงด้านอายุต่อการเกิดภาวะเลือดออกในสมองและพบว่าอายุที่เพิ่มขึ้นอาจมีผลต่อการเกิดเลือดออกในสมอง เช่นผลจาก NINDS study พบว่าผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 80 ปีจะเกิด sICH มากกว่าผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 80 ปี (OR 3.00, 1.16-7.70)<sup>[18]</sup> ผลจากการวิเคราะห์ข้อมูลจาก SAINT study พบว่าอายุที่เพิ่มขึ้นมีความสัมพันธ์กับการเกิดเลือดออกในสมอง โดยพบว่าอายุที่ของผู้ป่วยที่มากขึ้น 1 ปี จะเกิดเลือดออกในสมองทุกชนิดเพิ่มขึ้นโดยมีค่า OR เพิ่มขึ้น 1.03 ต่อปี (95% CI 1.02-1.05,  $p$ -value < 0.001) แต่ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างอายุที่เพิ่มมากขึ้นกับการเกิด sICH<sup>[19]</sup> ส่วนผลการศึกษาจาก SITS-MOST study พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่เกิด sICH มีอายุมากกว่ากลุ่มที่ไม่เกิด sICH (ค่ามัธยฐานของอายุเท่ากับ 73 ปี และ 68 ปีตามลำดับ,  $p$ -value < 0.001)<sup>[16]</sup>

### 2.6.2 น้ำหนักตัว

การศึกษาของ Simoon และคณะ<sup>[50]</sup> ซึ่งตีพิมพ์ในปี ค.ศ. 1993 รายงานว่าผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวน้อยกว่า 70 กิโลกรัม เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกในกะโหลกศีรษะ (Intracranial hemorrhage) จากยา alteplase โดยมีค่า OR 2.9 (1.7-4.9,  $p$ -value = N/A) อย่างไรก็ตามผลการศึกษาดังกล่าวไม่สอดคล้องกับการศึกษา SITS-MOST study ในปี ค.ศ. 2008<sup>[16]</sup> ซึ่งพบว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่เกิด sICH มีน้ำหนักตัวเฉลี่ยมากกว่ากลุ่มที่ไม่เกิด (80 กิโลกรัม เปรียบเทียบกับ 75 กิโลกรัม, OR 1.32 (95% CI 1.09-1.60,  $p$ -value = 0.03)

### 2.6.3 ระดับความรุนแรงของโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลัน (ประเมินจากคะแนน NIHSS)

จาก NINDS study พบว่าผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่มีอาการรุนแรง โดยมีคะแนน NIHSS มากกว่า 20 จะมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกจากการใช้ยา alteplase มากกว่าผู้ป่วยที่มีระดับความรุนแรงของโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันน้อยกว่า โดยพบว่าผู้ป่วยที่มีคะแนน NIHSS  $\leq$  5 คะแนน มีการเกิด sICH ร้อยละ 2 เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่มีคะแนน NIHSS > 20 ซึ่งเกิดถึงร้อยละ 17 (OR 11, 95%CI 2.1-59,  $p$ -value = N/A)<sup>[13]</sup>

### 2.6.4 การมีระดับน้ำตาลในเลือดสูง

ระดับน้ำตาลในเลือดมีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดออกในสมองของผู้ป่วยที่ได้รับยา alteplase จากการศึกษาของ Ahmed N. และคณะ<sup>[17]</sup> พบว่าผู้ป่วยที่มีระดับน้ำตาลในเลือด

181-200 มก./ดล. เกิด sICH ตามนิยามของ SITS-MOST มากกว่าผู้ป่วยที่มีน้ำตาลในเลือดต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (OR 2.86; 95%CI 1.69-4.83;  $p$ -value<0.001)

#### 2.6.5 การมีความดันโลหิตสูง

การวิเคราะห์ข้อมูลปัจจัยเสี่ยงจาก SITS-MOST study<sup>[16]</sup> พบว่าความดันโลหิตสูงมีความสัมพันธ์กับการเกิดเลือดออกในสมองที่มีอาการรุนแรง (sICH) โดยพบว่าผู้ป่วยที่มีค่า Systolic blood pressure (SBP) มากกว่า 160 มิลลิเมตรปรอท จะเกิด sICH มากกว่าผู้ป่วยที่มีค่า SBP น้อยกว่า (ร้อยละ 43 เปรียบเทียบกับร้อยละ 31 ตามลำดับ,  $p$ -value =0.003) โดยแนวทางการรักษาในปัจจุบันแนะนำให้ควบคุมระดับความดันโลหิตก่อนได้รับยา alteplase ไม่เกิน 185/110 มิลลิเมตรปรอท และระหว่างการบริหารยาระดับความดันโลหิตไม่ควรเกิน 180/105 มิลลิเมตรปรอท<sup>[5]</sup>

#### 2.6.6 การได้รับยาต้านเกล็ดเลือดร่วมด้วย

หลายการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ใช้ยาต้านเกล็ดเลือดอยู่ก่อนหน้าการได้รับยา alteplase มีแนวโน้มเสี่ยงต่อการเกิด sICH มากขึ้น<sup>[16, 18, 19]</sup> โดยเฉพาะผู้ป่วยที่ใช้ยาพร้อมกัน 2 ชนิดขึ้นไป จะมีความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกในสมองมากกว่าผู้ป่วยที่ใช้ยาต้านเกล็ดเลือดเพียงชนิดเดียวหรือไม่ได้ใช้ยาต้านเกล็ดเลือด อย่างไรก็ตามปัจจัยดังกล่าวไม่ส่งผลต่อการรักษาและไม่ได้เป็นข้อห้ามใช้ยา alteplase แนวทางการรักษาในปัจจุบันแนะนำหลีกเลี่ยงการใช้ยาต้านเกล็ดเลือดอย่างน้อย 24 ชั่วโมงหลังจากได้รับ alteplase และยังไม่มียาข้อมูลผลลัพธ์ด้านความปลอดภัยหากใช้ยาในช่วงเวลาดังกล่าว<sup>[18]</sup>

#### 2.6.7 การมีภาพ CT scan สมองก่อนได้รับยาพบ Early ischemic changes (EICs)

Early ischemic changes (EICs) ได้แก่ ภาพ CT สมองก่อนได้รับยา alteplase พบลักษณะของเนื้อสมองมีความเปลี่ยนแปลงอย่างเห็นได้ชัดจากการขาดเลือด ได้แก่ hypodensity (ภาพเนื้อสมองสีจางลง), loss of grey-white differentiation, cerebral edema, mass effect<sup>[18]</sup> ซึ่งการศึกษา NINDS study พบว่าผู้ป่วยที่มีภาพ CT scan ก่อนได้รับยามีภาวะสมองบวม (cerebral edema) หรือมีภาวะ mass effect จะเกิด sICH มากกว่าโดย OR 7.8 (95% CI 2.2-27.1  $p$ -value=N/A)<sup>[13]</sup> แต่ไม่มีการวิเคราะห์ผลโดยแยกความรุนแรงของภาวะ EICs จึงไม่สามารถสรุปได้แน่ชัดว่าการมีภาวะ EICs ส่งผลเพิ่มการเกิดเลือดออกในสมองอย่างชัดเจน อย่างไรก็ตามการมีภาวะ EICs มากกว่า 1 ใน 3 ของบริเวณ middle cerebral artery เกี่ยวข้องกับการพยากรณ์โรคที่ไม่ดีและเป็นข้อห้ามในการใช้ยา alteplase ตามแนวทางการรักษาในปัจจุบัน<sup>[18]</sup>

## บทที่ 3

### วิธีดำเนินการวิจัย

#### 3.1 รูปแบบการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลังแบบไปข้างหน้า (retrospective cohort study) ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันซึ่งเข้าอนรรักษาตัวแบบผู้ป่วยใน ณ โรงพยาบาลน่าน ทั้งที่ ได้รับและไม่ได้รับยา alteplase ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2555 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2562 โดยรวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยนอก เวชระเบียนผู้ป่วยใน และฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์

#### 3.2 เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษา

- 3.2.1 ผู้ป่วยที่มีอายุ 18 ปีขึ้นไป
- 3.2.2 ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน
- 3.2.3 ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาตัวแบบผู้ป่วยในด้วยสาเหตุเนื่องมาจากโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน ณ โรงพยาบาลน่าน

#### 3.3 เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยออกจากการศึกษา

- 3.3.1 ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดชั่วคราว
- 3.3.2 ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่มีคะแนนประเมินอาการทางระบบประสาท NIHSS น้อยกว่า 4 คะแนน
- 3.3.3 ผู้ป่วยที่เป็นโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดที่ไม่ระบุรายละเอียดของภาวะหลอดเลือดสมองขาดเลือดแน่ชัด จากระหัสโรค ICD10 I639
- 3.3.3 ผู้ป่วยที่ไม่สามารถสืบค้นข้อมูลผลการรักษาที่จำเป็นได้ครบถ้วน

#### 3.4 ข้อมูลที่ต้องการเก็บเพื่อนำมาวิเคราะห์ทางสถิติ

- 3.4.1 ข้อมูลลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย ได้แก่ เพศ อายุ น้ำหนักตัว โรคประจำตัว ประวัติการได้รับยาต้านเกล็ดเลือด หรือยาต้านการแข็งตัวของเลือด ระยะเวลาหลังเกิดอาการจนกระทั่งได้รับยา (Onset to needle time) ระดับความดันโลหิตก่อนได้รับยา ระดับน้ำตาลในเลือดก่อนได้รับยา ขนาดยา alteplase ที่ผู้ป่วยได้รับ การพบลักษณะของเนื้อเยื่อสมองที่ผิดปกติ

ซึ่งรังสีแพทย์วินิจฉัยว่าเข้าได้กับการเกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน อย่างน้อย

1 ตำแหน่งจากการทำ CT scan

3.4.2 ข้อมูลผลการรักษาในด้านประสิทธิผล ได้แก่

3.4.2.1 การประเมินระดับความรุนแรงของโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือด โดยประเมินจากคะแนน NIHSS ที่แรกรับและที่ 24 ชั่วโมงหลังจากเริ่มการรักษาด้วยยา alteplase หรือการรักษามาตรฐาน

3.4.2.2 การประเมินระดับความทุพพลภาพจากเกณฑ์ mRs และ Barthel Index ระดับคะแนน modified Rankin scale และ Barthel index เมื่อจำหน่ายผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาล และเมื่อมาตามนัดติดตามการรักษาภายในช่วง 6 เดือนภายหลังจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล

3.4.2.3 การเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ

3.4.2.4 ระยะเวลาที่นอนรักษาตัวในโรงพยาบาล (Length of stay)

3.4.2.5 การเกิดผลลัพธ์ที่ดี (Good outcome) ได้แก่

ผลลัพธ์หลัก โดยศึกษาการมีระดับความรุนแรงของโรคหลอดเลือดสมองลดลง โดยประเมินตามเกณฑ์ National Institute of Health Stroke Scale หรือ NIHSS ลดลงมากกว่าหรือเท่ากับ 4 คะแนน ภายใน 24 ชั่วโมงแรกของการนอนโรงพยาบาล

ผลลัพธ์รอง โดยศึกษา

- การมีคะแนนประเมินระดับความทุพพลภาพตามเกณฑ์ของ Modified Rankin Scale (mRs) อยู่ในช่วง 0-1 ก่อนได้รับการจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล

- การมีคะแนนประเมินระดับความทุพพลภาพตามเกณฑ์ของ Barthel Index มากกว่าหรือเท่ากับ 75 หลังผู้ป่วยถูกจำหน่ายออกจากโรงพยาบาลที่ระยะเวลา 1, 3 และ 6 เดือน

- การมีคะแนนประเมินระดับความทุพพลภาพตามเกณฑ์ของ Barthel Index มากกว่าหรือเท่ากับ 95 หลังผู้ป่วยถูกจำหน่ายออกจากโรงพยาบาลที่ระยะเวลา 1, 3 และ 6 เดือน

3.4.3 ข้อมูลผลการรักษาด้านอาการไม่พึงประสงค์จากยา ได้แก่

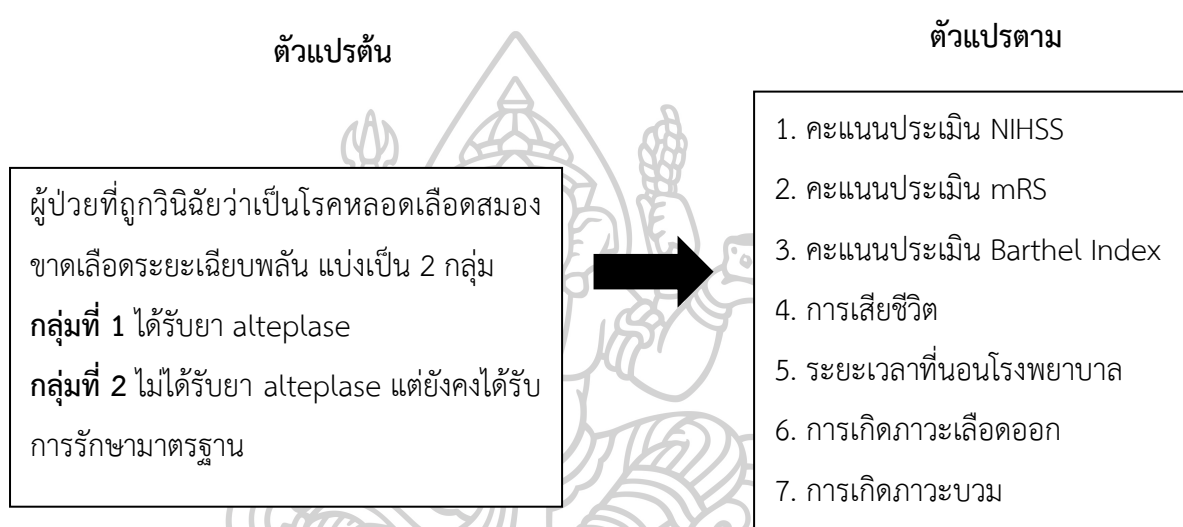
3.4.3.1 อุบัติการณ์ของการเกิดภาวะเลือดออกทุกชนิด โดยเก็บข้อมูลชนิด ความถี่ ความรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์ ภายในช่วงระยะเวลา 14 วันภายหลังจากได้รับการวินิจฉัยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน

3.4.3.2 อุบัติการณ์ของภาวะเลือดออกในสมองที่แสดงอาการ (sICH) ในการศึกษา นี้ใช้นิยามอ้างอิงตามการศึกษา ECASS III(8) ได้แก่ การเกิดภาวะเลือดออกในสมองที่ส่งผล

ให้ผู้ป่วยมีอาการทางระบบประสาทที่แย่ง โดยมีคะแนน NIHSS เพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 4 คะแนน หรือทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิต และผล CT scan ซ้ำภายหลังการรักษาพบการเกิดเลือดออกในสมอง

3.4.3.3 อุบัติการณ์ของการเกิดภาวะบวมที่ริมฝีปากและลิ้นในช่วง 24 ชั่วโมง หลังจากได้รับยา alteplase

### 3.5 กรอบแนวคิดของงานวิจัย



ภาพที่ 2 กรอบแนวคิดของงานวิจัย

### 3.6 ขั้นตอนการเก็บข้อมูล

3.6.1 คัดเลือกผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลด้วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันในตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2555 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2562 เพื่อพิจารณาคัดเลือกผู้ป่วยตามเกณฑ์คัดเข้า และเกณฑ์คัดออก และเก็บรวบรวมข้อมูลโดยใช้แบบบันทึกข้อมูลที่ผู้วิจัยจัดทำขึ้น (ดังเอกสารแนบ) โดยนำเลขประจำตัวผู้ป่วย (Hospital number; HN) ที่ได้มากำหนดรหัสใหม่เพื่อปิดบังข้อมูลของผู้ป่วย จากนั้นดำเนินการรวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยนอก เวชระเบียนผู้ป่วยใน และฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ของโรงพยาบาลน่าน

3.6.2 ผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือกเข้าร่วมการศึกษาจะถูกแบ่งเป็นกลุ่มตามการรักษาที่ได้รับ

3.6.3 ผู้ป่วยแต่ละกลุ่มจะได้รับการศึกษาข้อมูลดังต่อไปนี้

3.6.3.1 ลักษณะทั่วไป ได้แก่ อายุ เพศ โรคประจำตัว ประวัติการได้รับยาต้านเกล็ดเลือด หรือยาต้านการแข็งตัวของเลือด ระดับน้ำตาลในเลือดก่อนได้รับการรักษา ผลการทำ CT scan สมองแรกรับและภายหลังจากการเข้ารับการรักษาในช่วง 24 ชั่วโมง

3.6.3.2 ข้อมูลซึ่งเกี่ยวข้องกับประสิทธิผลในการรักษา ได้แก่ คะแนนประเมิน NIHSS คะแนนประเมิน mRS คะแนนประเมิน Barthel Index การเสียชีวิต ระยะเวลาที่นอนโรงพยาบาล

3.6.3.3 ข้อมูลซึ่งเกี่ยวข้องกับอาการไม่พึงประสงค์จากการรักษา (Adverse event; ADE) ได้แก่ การเกิดภาวะเลือดออก การเกิดภาวะบวม

3.6.4 เปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างกลุ่มซึ่งจัดกลุ่มตามการเกิดผลลัพธ์ที่สนใจศึกษา โดยแยกเป็นการศึกษาด้านประสิทธิผลและด้านอาการไม่พึงประสงค์

3.6.4.1 การศึกษาด้านประสิทธิผล

กลุ่มที่ 1 หมายถึง ผู้ป่วยที่ได้รับยา alteplase และเกิดผลลัพธ์ที่ดีจากการรักษา

กลุ่มที่ 2 หมายถึง ผู้ป่วยที่ได้รับยา alteplase ที่ไม่เกิดผลลัพธ์ที่ดีจากการรักษา

กลุ่มที่ 3 หมายถึง ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาตามมาตรฐานโดยไม่ได้รับยา alteplase และเกิดผลลัพธ์ที่ดีจากการรักษา

กลุ่มที่ 4 หมายถึง ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาตามมาตรฐานโดยไม่ได้รับยา alteplase และไม่เกิดผลลัพธ์ที่ดีจากการรักษา

3.6.4.2 การศึกษาด้านอาการไม่พึงประสงค์

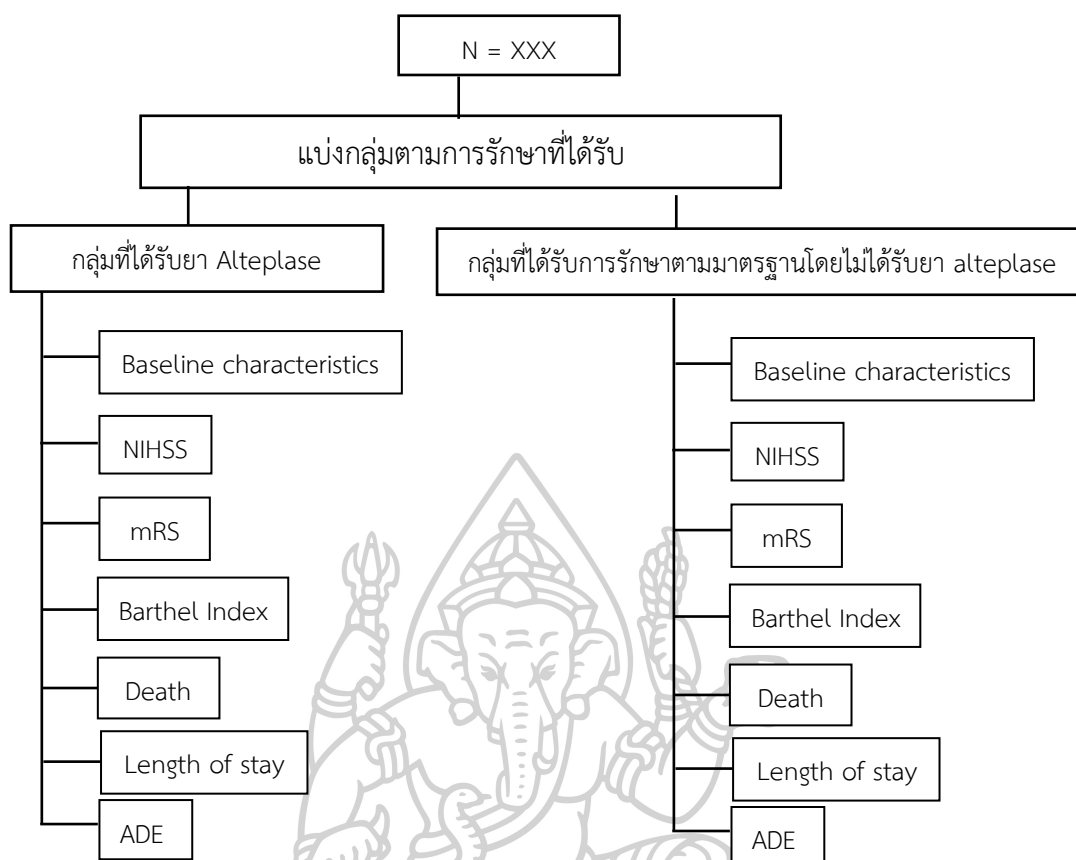
กลุ่มที่ 1 หมายถึง ผู้ป่วยที่ไม่เกิดภาวะเลือดออกหลังได้รับยา alteplase

กลุ่มที่ 2 หมายถึง ผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดออกหลังได้รับยา alteplase

กลุ่มที่ 2.1 หมายถึง ผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดออกในสมอง (ICH)

กลุ่มที่ 2.2 หมายถึง ผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดออกในบริเวณอื่น (Systemic bleeding)





ภาพที่ 3 ขั้นตอนการเก็บข้อมูล

### 3.7 สมมติฐานทางสถิติ

3.7.1 สัดส่วนของผู้ป่วยที่เกิดผลลัพธ์ที่ดีในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา alteplase มีความแตกต่างจากกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา

สมมติฐานหลัก(H0): สัดส่วนของผู้ป่วยที่เกิดผลลัพธ์ที่ดีในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา alteplase ไม่แตกต่างจากกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาตามมาตรฐานโดยไม่ได้รับยา alteplase

สมมติฐานทางเลือก(H1): สัดส่วนของผู้ป่วยที่เกิดผลลัพธ์ที่ดีในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา alteplase มีความแตกต่างจากกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาตามมาตรฐานโดยไม่ได้รับยา alteplase

3.7.2 ภายหลังจากได้รับยา alteplase ผู้ป่วยที่มีผลลัพธ์ที่ดีมีลักษณะที่แตกต่างจากผู้ป่วยที่เข้าแล้วไม่เกิดผลลัพธ์ที่ดี

สมมติฐานหลัก(H0): ผู้ป่วยที่เกิดผลลัพธ์ที่ดีภายหลังจากได้รับยา alteplase มีลักษณะที่ไม่แตกต่างจากผู้ป่วยที่ไม่เกิดผลลัพธ์ที่ดี

สมมติฐานทางเลือก(H1): ผู้ป่วยที่เกิดผลลัพธ์ที่ดีภายหลังจากได้รับยา alteplase มีลักษณะที่แตกต่างจากผู้ป่วยที่ไม่เกิดผลลัพธ์ที่ดี

3.7.3 ผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดออกภายหลังได้รับยา alteplase มีลักษณะที่แตกต่างจากผู้ป่วยที่ไม่เกิดเลือดออก

สมมติฐานหลัก (H0): ผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดออกหลังจากได้รับยา alteplase มีลักษณะที่ไม่แตกต่างจากผู้ป่วยที่ไม่เกิดเลือดออก

สมมติฐานทางเลือก (H1): ผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดออกหลังจากได้รับยา alteplase มีลักษณะที่แตกต่างจากผู้ป่วยที่ไม่เกิดเลือดออก

3.7.4 ลักษณะที่แตกต่างมีความสัมพันธ์กับภาวะเลือดออกจากยา alteplase

สมมติฐานหลัก (H0): ลักษณะที่แตกต่างไม่มีความสัมพันธ์กับภาวะเลือดออกจากยา alteplase

สมมติฐานทางเลือก (H1): ลักษณะที่แตกต่างมีความสัมพันธ์กับภาวะเลือดออกจากยา alteplase

### 3.8 การทดสอบสมมติฐาน

3.8.1 ทดสอบการกระจายตัวของข้อมูล โดยหากจำนวนผู้ป่วยในกลุ่มมีน้อยกว่า 50 ราย จะใช้วิธี Shapiro-Wilk test หากจำนวนผู้ป่วยในกลุ่มมีมากกว่าหรือเท่ากับ 50 รายจะใช้ Kolmogorov-Smirnov test โดยกำหนดให้สมมติฐานหลัก (H0) คือข้อมูลมีการแจกแจงแบบปกติ หากคำนวณค่า  $p$ -value ได้มากกว่า 0.05 หมายถึงยอมรับสมมติฐานหลักสามารถใช้สถิติชนิด parametric ในการวิเคราะห์ความแตกต่างของค่าเฉลี่ยระหว่างผู้ป่วยสองกลุ่มได้

3.8.2 ทดสอบความเป็นอิสระต่อกันของข้อมูลในแต่ละกลุ่ม โดยในการศึกษานี้ผู้ป่วยจะถูกแบ่งเป็นกลุ่มและแต่ละกลุ่มเป็นผู้ป่วยคนละรายกัน ข้อมูลจึงมีความเป็นอิสระต่อกัน

3.8.3 ทดสอบหาความแตกต่างของค่าทางสถิติของลักษณะของผู้ป่วยในแต่ละกลุ่ม

3.8.4 ทดสอบเพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างค่าทางสถิติของลักษณะที่แตกต่างกันกับการเกิดภาวะเลือดออกจากยา alteplase

งานวิจัยนี้กำหนดระดับนัยสำคัญที่ 0.05 ( $\alpha=0.05$ ) หากคำนวณได้ค่า  $p$ -value น้อยกว่า 0.05 หมายถึงปฏิเสธสมมติฐานหลัก (H0) และยอมรับสมมติฐานทางเลือก (H1)

### 3.9 สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล

การวิเคราะห์ทางสถิติ ทำโดยใช้โปรแกรม IBM SPSS Statistics version 27

- ใช้สถิติเชิงพรรณนาเพื่ออธิบายคุณลักษณะส่วนบุคคล โดยการหาจำนวน ร้อยละ ค่าเฉลี่ย หรือ ค่ามัธยฐาน และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน
- ใช้สถิติเชิงอนุมานโดยการเปรียบเทียบข้อมูลเชิงปริมาณจะใช้ Student's t test ในกรณีข้อมูลมีการแจกแจงปกติ และใช้ Mann-Whitney U test กรณีข้อมูลแจกแจงไม่ปกติ
- ใช้สถิติ Multivariable analysis ชนิด Multiple logistic regression เพื่อค้นหาปัจจัยของผู้ป่วยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์

### 3.10 ขนาดตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษา

การคำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่างในการศึกษานี้ใช้ผลการศึกษาจากงานวิจัย The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group<sup>[13]</sup> ที่พบว่า การได้รับยาช่วยลดอุบัติการณ์ความทุพพลภาพจากโรค โดยผู้ป่วยที่ได้รับยา alteplase ร้อยละ 39.0 ไม่มีอาการของความทุพพลภาพหรือน้อย (ประเมินจาก mRS 0-1) มากกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาซึ่งเกิดผลดังกล่าวร้อยละ 26.07 โดยเมื่อนำข้อมูลที่ได้อมาคำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่างตามสมการสำหรับการคำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่างเพื่อเปรียบเทียบสัดส่วนของการเกิดเหตุการณ์ระหว่าง 2 กลุ่ม<sup>[51]</sup> กำหนดช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 ยอมรับค่าความคลาดเคลื่อนไม่เกินร้อยละ 5 และระดับ power ที่ร้อยละ 80

$n_1$  = ขนาดกลุ่มตัวอย่างที่ต้องการในประชากรที่ได้รับยา

$n_2$  = ขนาดกลุ่มตัวอย่างที่ต้องการในประชากรที่ไม่ได้รับยา โดยต้องการให้มีขนาด

เท่ากับ  $n_1$  ดังนั้นจึงกำหนดให้  $k = 1$

$P_1$  = สัดส่วนของลักษณะที่สนใจในประชากรที่ได้รับยา ในที่นี้เท่ากับ 0.39

$P_2$  = สัดส่วนของลักษณะที่สนใจในประชากรที่ไม่ได้รับยา ในที่นี้เท่ากับ 0.26

$Z_\alpha$  = ค่า z ที่ระดับความเชื่อมั่นที่กำหนด โดยที่ระดับความเชื่อมั่นร้อยละ 95 เท่ากับ 1.96

$Z_\beta$  = ค่า z ที่ระดับ Power ที่กำหนดร้อยละ 80 เท่ากับ 0.845

$n = (Z_\alpha + Z_\beta)^2 \times [P_1(1-P_1)/k + P_2(1-P_2)^2] / (P_1 - P_2)^2$

$n = (1.96 + 0.845)^2 \times [0.39(1-0.39)/1 + 0.26(1-0.26)^2] / (0.39-0.26)^2$

$n = 200$

ผลจากสมการจึงกำหนดให้จำนวนของผู้ป่วยทั้งที่ได้และไม่ได้รับยา alteplase เพื่อใช้ในการศึกษาการเกิดผลลัพธ์ที่ดีจากการรักษาในการศึกษานี้จำนวนอย่างน้อยกลุ่มละ 200 ราย และเพื่อ

ป้องกันกรณีที่ไม่สามารถติดตามข้อมูลของผู้ป่วยได้อย่างต่อเนื่อง จึงคำนวณขนาดตัวอย่างเพิ่มร้อยละ 20 ดังนั้นขนาดตัวอย่างในการศึกษานี้ควรมีอย่างน้อยกลุ่มละ 220 ราย

นอกจากนี้ในการศึกษา ECASS III<sup>[8]</sup> พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ alteplase จำนวน 418 ราย เกิดเลือดออกในสมองทุกชนิดจำนวน 113 รายคิดเป็นร้อยละ 27 จึงนำข้อมูลที่ได้มาคำนวณขนาดของกลุ่มตัวอย่างในการศึกษานี้โดยใช้สมการของ Cochran's sample size formula<sup>[52]</sup> โดยกำหนดช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 และยอมรับค่าความคลาดเคลื่อนได้ไม่เกินร้อยละ 5

$$\begin{aligned}
 n &= \text{ขนาดกลุ่มตัวอย่างที่ต้องการ} \\
 P &= \text{สัดส่วนของลักษณะที่สนใจในประชากร ในที่นี้คือ 0.27} \\
 e &= \text{ระดับความคลาดเคลื่อนที่ยอมรับได้ ในที่นี้คือ 0.05} \\
 z &= \text{ค่า } z \text{ ที่ระดับความเชื่อมั่นที่กำหนด ที่ระดับความเชื่อมั่นร้อยละ 95 ค่า } z \text{ เท่ากับ} \\
 &1.96 \\
 n &= Z^2 \times P(1-P) / e^2 \\
 n &= (1.96)^2 \times 0.27(1-0.27) / (0.05)^2 \\
 n &= 303
 \end{aligned}$$

จากสมการจึงกำหนดให้จำนวนผู้ป่วยซึ่งได้รับยา alteplase ในการศึกษานี้ควรมีอย่างน้อย 303 ราย เพื่อศึกษาความชุกของการเกิดภาวะเลือดออกในสมองทุกชนิด

### 3.11 ขั้นตอนของการศึกษา

#### 3.11.1 วิธีดำเนินการวิจัย

##### 3.11.1.1 ทบทวนวรรณกรรม และงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

3.11.1.2 จัดทำโครงร่างวิจัย และนำเสนอโครงร่างต่อคณะกรรมการจริยธรรมของคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

3.11.1.3 นำโครงร่างที่ได้รับการพิจารณาจากคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร เสนอต่อคณะกรรมการจริยธรรมโรงพยาบาลน่าน

3.11.1.4 ทำเรื่องขออนุญาตเก็บข้อมูลจากฐานข้อมูลของโรงพยาบาลน่านหลังจากผ่านการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย เมื่อได้รับอนุญาตจึงเริ่มทำการเก็บข้อมูล

3.11.1.5 พิจารณาคัดเลือกผู้ป่วยตามเกณฑ์คัดเข้า และเกณฑ์คัดออก จากนั้นนำเลขประจำตัวผู้ป่วย ที่ได้มากำหนดรหัสใหม่เพื่อปิดบังข้อมูลของผู้ป่วย จากนั้นเก็บรวบรวมข้อมูลโดยใช้แบบบันทึกข้อมูลที่ผู้วิจัยจัดทำขึ้น โดยเก็บข้อมูลตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2555 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2562 จากเวชระเบียนผู้ป่วยนอก เวชระเบียนผู้ป่วยใน และฐานข้อมูลของโรงพยาบาลน่าน

3.11.1.6 นำข้อมูลที่ได้มาวิเคราะห์ทางสถิติ โดยข้อมูลผู้ป่วยจะถูกแบ่งเป็นสองกลุ่มตามการได้รับยา alteplase ทำการวิเคราะห์ทางสถิติเพื่อหาความแตกต่างของการเกิดผลลัพธ์จากยาระหว่างทั้ง 2 กลุ่ม ทั้งในด้านประสิทธิผลและการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ และค้นหาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา alteplase

3.11.1.7 สรุปและอภิปรายผลการศึกษา

3.11.1.8 จัดทำวิทยานิพนธ์ฉบับสมบูรณ์

3.11.1.9 เผยแพร่ผลการศึกษาในวารสารระดับชาติหรือนานาชาติที่อยู่ในฐานข้อมูล TCI

3.11.2 ข้อมูลตัวแปรที่ทำการเก็บจากฐานข้อมูล

3.11.2.1 เพศ

3.11.2.2 อายุ

3.11.2.3 น้ำหนักตัว

3.11.2.4 โรคร่วม

3.11.2.5 คะแนนประเมินอาการทางระบบประสาท (NIHSS) ก่อนและหลังรับยา alteplase

3.11.2.6 ระยะเวลาที่เกิดอาการของโรคขึ้นก่อนได้รับยา (Onset to needle time)

3.11.2.7 ระดับความดันโลหิตก่อนและระหว่างรักษา

3.11.2.8 การใช้ยากลุ่ม Antiplatelet หรือ Anticoagulant อยู่ก่อนหน้า

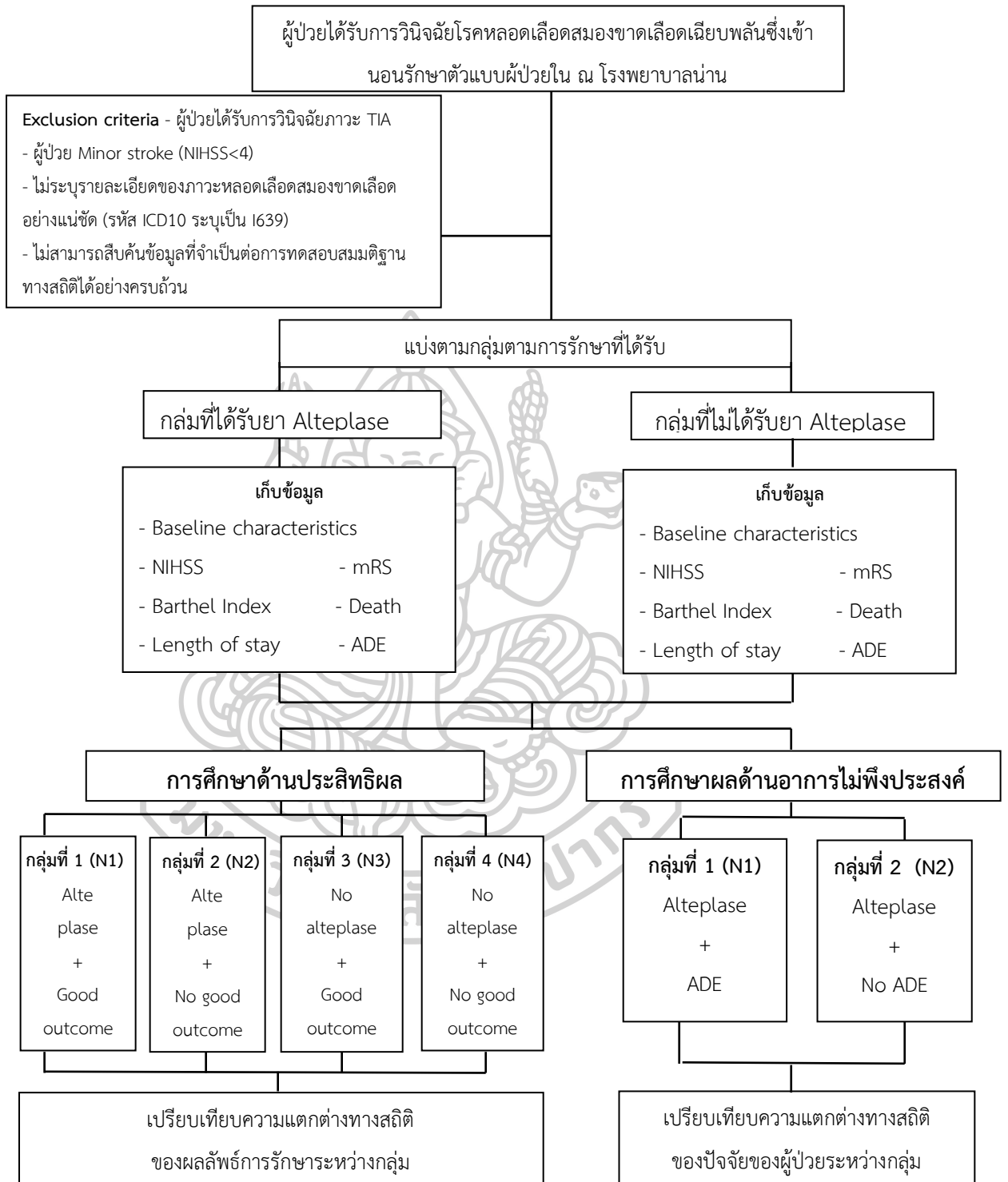
3.11.2.9 ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการได้แก่ ระดับน้ำตาลในเลือดก่อนรับยา alteplase, INR, platelet, hemoglobin/hematocrit level

3.11.2.10 ระดับคะแนน modified Rankin scale และ Barthel index

3.11.2.11 ผล CT scan สมองก่อนและหลังได้รับยา

3.11.2.12 ขนาดยา Alteplase ที่ผู้ป่วยได้รับ

**วิธีดำเนินการวิจัย**



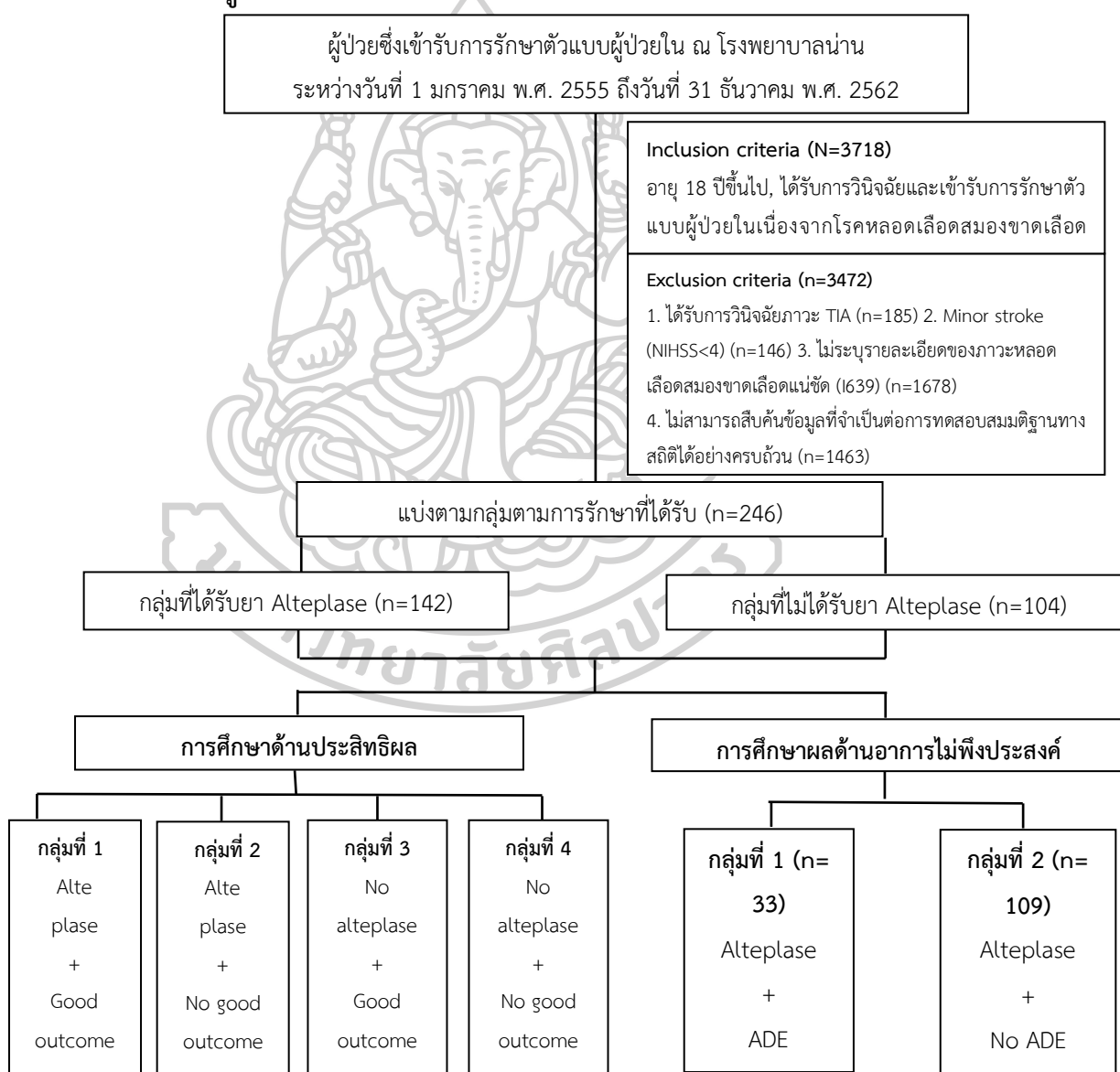
**ภาพที่ 4** วิธีดำเนินการวิจัย

## บทที่ 4

### ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

การศึกษาผลลัพธ์จากการใช้ยา alteplase ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดในโรงพยาบาลนานในครั้งนี้นำเสนอผลการวิเคราะห์ข้อมูลดังต่อไปนี้

#### 4.1 ขั้นตอนคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมงานวิจัย



ภาพที่ 5 ขั้นตอนคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมงานวิจัย

## 4.2 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

จากการเก็บข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนผู้ป่วยนอก เวชระเบียนผู้ป่วยใน และฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ของโรงพยาบาลนาน ระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2555 ถึง 31 ธันวาคม 2562 มีผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์การวิจัยทั้งหมด 246 ราย แบ่งเป็นผู้ป่วยที่ได้รับยา alteplase จำนวน 142 ราย (ร้อยละ 57.72) และผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา alteplase แต่ได้รับการรักษามาตรฐาน จำนวน 104 ราย (ร้อยละ 42.28) ซึ่งจากการคำนวณขนาดตัวอย่างควรมีจำนวนผู้ป่วยอย่างน้อยกลุ่มละ 100 ราย กลุ่มที่ได้รับยา alteplase มีผู้ป่วยเพศชายจำนวน 82 ราย (ร้อยละ 57.75) ค่ามัธยฐาน (Median) และค่าพิสัยระหว่างควอไทล์ (Interquartile range; IQR) ของอายุเท่ากับ 67 (57.00,72.25) ปี น้ำหนักตัวเฉลี่ย (Mean)  $\pm$  ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (Standard deviation; SD) เท่ากับ  $58.08 \pm 12.56$  กิโลกรัม 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 โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่เข้ารับการรักษากายใน 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 เป็นผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษากายหลังเริ่มมีอาการนานกว่า 4.5 ชั่วโมง รายละเอียดแสดงในตารางที่ 7

## 4.3 การศึกษาด้านประสิทธิผลจากการรักษา

### 4.3.1 การเกิดผลลัพธ์ที่ดี (Good outcome)

#### 4.3.1.1 การเกิดผลลัพธ์ที่ดีหลัก

ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้รับยา alteplase มีคะแนนประเมินอาการทางระบบประสาท NIHSS score ลดลงมากกว่า 4 คะแนน ใน 24 ชั่วโมง มากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา alteplase อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 48.94 และ ร้อยละ 26.51 ตามลำดับ) โดยมี



ค่า Odd ratio (OR) เท่ากับ 2.66 [95% confidence interval (CI) 1.48-4.79,  $p$ -value = 0.001]

#### 4.3.1.2 การเกิดผลลัพธ์ที่ตีรอง

ขณะได้รับการจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล ผลการศึกษาพบว่า การประเมินระดับความทุพพลภาพโดยใช้เกณฑ์ mRs 0-1 พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา 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)

การประเมินระดับความทุพพลภาพในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่ระยะเวลา 1, 3 และ 6 เดือนหลังถูกจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล ซึ่งประเมินโดยใช้เกณฑ์คะแนน Barthel Index ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 75 คะแนน การศึกษานี้พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา alteplase มีจำนวนผู้ป่วยที่มี Barthel Index มากกว่าหรือเท่ากับ 75 ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ไม่ได้รับยา [OR เท่ากับ 1.95 (95%CI 0.98--3.90),  $p$ -value = 0.057 ที่ระยะเวลา 1 เดือน, OR เท่ากับ 1.80 (95%CI 0.71--4.52),  $p$ -value = 0.208 ที่ระยะเวลา 3 เดือน หลังผู้ป่วยถูกจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล และ OR เท่ากับ 2.46 (95%CI 0.88-6.92),  $p$ -value = 0.081 ที่ระยะเวลา 6 เดือน หลังผู้ป่วยถูกจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล]

การประเมินระดับความทุพพลภาพในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่ระยะเวลา 1, 3 และ 6 เดือนหลังถูกจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล ซึ่งประเมินโดยใช้เกณฑ์คะแนน Barthel Index ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 95 การศึกษานี้พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา alteplase มีจำนวนผู้ป่วยที่มี Barthel Index มากกว่าหรือเท่ากับ 95 ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ไม่ได้รับยา [OR 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]

#### 4.3.2 อุบัติการณ์ของการเกิดผลลัพธ์ที่ดีจากการรักษา

การศึกษานี้พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา alteplase มีอุบัติการณ์ของผู้ป่วยที่มี Barthel Index มากกว่าหรือเท่ากับ 95 ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ไม่ได้รับยา [OR เท่ากับ 1.20 (95%CI 0.72-2.01),  $p$ -value = 0.489 ภายในระยะเวลา 1 เดือน, OR เท่ากับ 1.26 (95%CI 0.76-2.10),  $p$ -value = 0.372 ภายในระยะเวลา 3 เดือน และ OR เท่ากับ 1.382 (95%CI 0.83-2.23),  $p$ -value = 0.212 ภายในระยะเวลา 6 เดือน หลังผู้ป่วยถูกจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล]

#### 4.3.3 การเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ

การศึกษานี้ไม่พบความแตกต่างทางสถิติของการเสียชีวิตระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยา alteplase และไม่ได้รับยาทั้งในด้านการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ [ร้อยละ 21.7 เปรียบเทียบกับร้อยละ 23.3, OR 0.91 (95%CI 0.411-2.013,  $p$ -value=0.816)] และการเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือด [ร้อยละ 7.32 เปรียบเทียบกับร้อยละ 13.34, OR 0.51 (95%CI 0.168-1.566,  $p$ -value=0.265)]

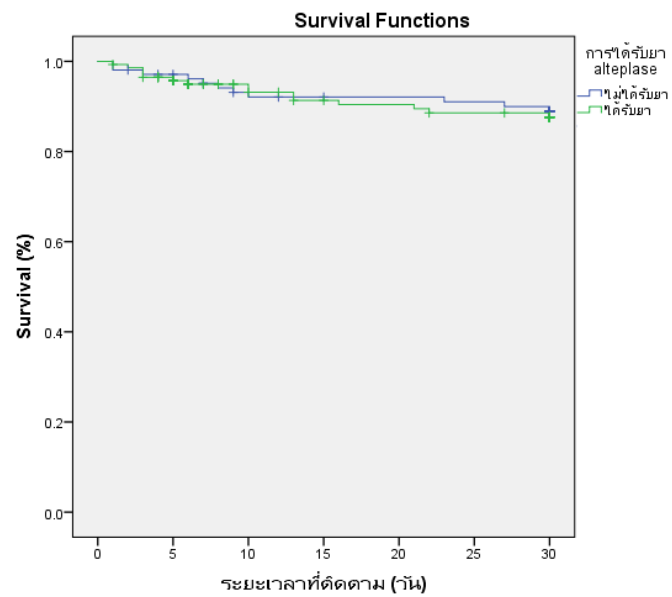
#### 4.3.4 ระยะเวลาที่นอนโรงพยาบาล (length of stay; LOS)

ผู้ป่วยที่ได้รับยา alteplase มีระยะเวลานอนโรงพยาบาลที่นานกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีค่า median(IQR) เท่ากับ 6(5,9) วัน เปรียบเทียบ 5 (4.00, 8.75) วัน,  $p$ -value=0.008

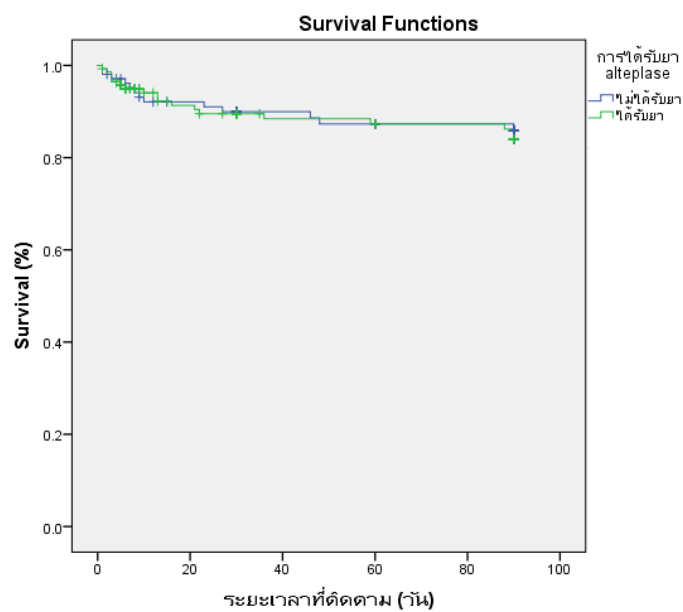
#### 4.3.5 อัตราการรอดชีวิตและอัตราอันตราย (Hazard ratio)

การศึกษานี้ไม่พบความแตกต่างทางสถิติของอัตราการรอดชีวิตระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา alteplase และกลุ่มที่ได้รับการรักษามาตรฐานโดยไม่ได้รับยา alteplase ทั้งที่ระยะเวลา 1, 3 และ 6 เดือน โดยอัตราการรอดชีวิตของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา alteplase ที่ 1, 3 และ 6 เดือน โดยการวิเคราะห์แบบ intention to treat เท่ากับร้อยละ 89.44, 87.32 และ 87.32 ตามลำดับ ส่วนกลุ่มที่ได้รับการรักษามาตรฐานโดยไม่ได้รับยา alteplase มีอัตราการรอดชีวิตที่ 1, 3 และ 6 เดือนเท่ากับร้อยละ 89.42, 87.5, และ 86.54 ตามลำดับ

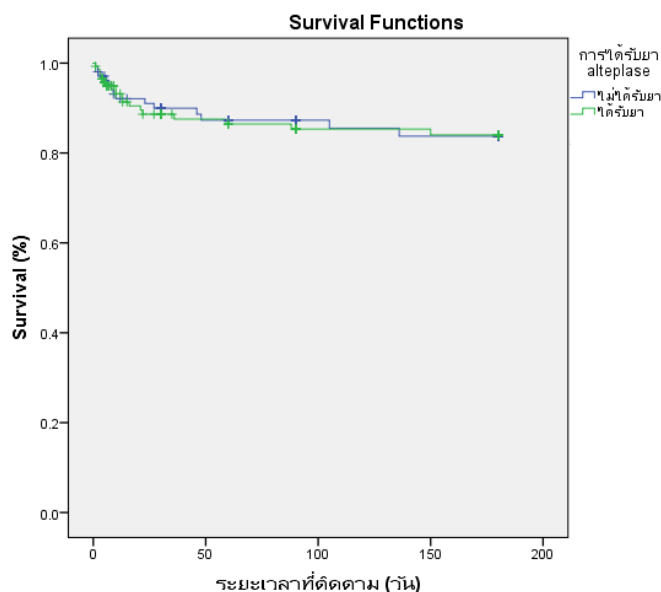
การวิเคราะห์การอยู่รอด (Survival analysis) พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา alteplase และกลุ่มที่ได้รับการรักษามาตรฐานโดยไม่ได้รับยา alteplase มีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตที่ไม่แตกต่างกันทั้งที่ระยะ 1, 3 และ 6 เดือน โดยมีอัตราอันตราย (Hazard ratio) ที่ 1 เดือน เท่ากับ 1.119 (95%CI 0.514-2.438,  $p$ -value 0.777), ที่ 3 เดือน เท่ากับ 1.110 (95%CI 0.544-2.266,  $p$ -value 0.775) และที่ 6 เดือน เท่ากับ 1.030 (95%CI 0.512-2.072,  $p$ -value 0.933)



ภาพที่ 6 อัตราการรอดชีวิตที่ระยะเวลา 1 เดือน จำแนกตามการรักษาที่ได้รับ  
 โค้งการรอดชีวิตของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน  
 (Log-rank test =0.081, p-value=0.776)



ภาพที่ 7 อัตราการรอดชีวิตที่ระยะเวลา 3 เดือน จำแนกตามการรักษาที่ได้รับ  
 โค้งการรอดชีวิตของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน  
 (Log-rank test =0.083, p-value=0.774)



ภาพที่ 8 อัตราการรอดชีวิตที่ระยะเวลา 6 เดือน จำแนกตามการรักษาที่ได้รับ  
 ใ้คงการปลอดเหตุการณ์ทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน  
 (Log-rank test =0.007,  $p$ -value=0.993)

#### 4.4 การศึกษาด้านอาการไม่พึงประสงค์

##### 4.4.1 การเกิดภาวะเลือดออก

เมื่อศึกษาการเกิดภาวะเลือดออกในระยะเวลา 14 วัน หลังได้รับการรักษาโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา alteplase มีอัตราการเกิดภาวะเลือดออกทุกชนิดแตกต่างจากกลุ่มที่ไม่ได้รับยา alteplase อย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 23.24 และร้อยละ 6.73 ตามลำดับ) โดยมีค่า OR เท่ากับ 4.20 (95%CI 1.78-9.92,  $p$ -value=0.001)

##### 4.4.1.1 การเกิดภาวะเลือดออกในสมองทุกชนิด (Intracerebral hemorrhage)

พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา alteplase มีอัตราการเกิดภาวะเลือดออกในสมองทุกชนิดไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ไม่ได้รับยา alteplase (ร้อยละ 19.01 และร้อยละ 25.00 ตามลำดับ) โดยมีค่า OR เท่ากับ 0.70 (95%CI 0.18-2.78,  $p$ -value=0.703)

##### 4.4.1.2 การเกิดภาวะเลือดออกในสมองที่แสดงอาการ (Symptomatic intracerebral hemorrhage)

พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา alteplase มีอัตราการเกิดภาวะเลือดออกในสมองที่แสดงอาการรุนแรงไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ไม่ได้รับยา alteplase (ร้อยละ 9.15 และร้อยละ 8.33 ตามลำดับ) โดยมีค่า OR เท่ากับ 1.11 (95%CI 0.13-9.3,  $p$ -value=1.000)

#### 4.4.1.3 การเกิดภาวะเลือดออกที่ส่วนอื่นของร่างกาย (Systemic bleeding)

พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา alteplase เกิดภาวะเลือดออกที่ส่วนอื่นของร่างกาย 7 ราย จาก 142 ราย (ร้อยละ 4.93) เทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา alteplase ซึ่งเกิด 4 ราย จาก 104 ราย (ร้อยละ 3.85) ซึ่งไม่แตกต่างกัน โดยมีค่า OR เท่ากับ 1.30 (95%CI 0.39-4.55,  $p$ -value=0.685)

อย่างไรก็ตามในการศึกษานี้ไม่พบว่าเกิดภาวะเลือดออกที่ส่วนอื่นของร่างกายที่มีอาการรุนแรงทั้งในกลุ่มที่ได้รับและไม่ได้รับ alteplase

#### 4.4.2 การเกิดภาวะบวมที่ริมฝีปากและลิ้นภายในช่วง 24 ชั่วโมงหลังจากเริ่มรักษา

การศึกษานี้ไม่พบการเกิดภาวะบวมที่ริมฝีปากและลิ้นภายในช่วงเวลา 24 ชั่วโมงหลังได้รับยา alteplase

### 4.5 ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดผลลัพธ์ที่ดีจากการรักษา

การศึกษานี้ได้ศึกษาปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดผลลัพธ์ที่ดีจากการรักษา ในที่นี้คือคะแนนประเมินความทุพพลภาพ Barthel Index ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 95 ที่ระยะเวลา 3 เดือนหลังจากจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล โดยใช้ logistic regression analysis พบว่าที่ 3 เดือนหลังจากจำหน่ายผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาล มีผู้ป่วยมาติดตามการรักษา 116 ราย แบ่งเป็นผู้ป่วยที่ได้รับยา alteplase 64 ราย และผู้ป่วยที่ได้รับการรักษามาตรฐานโดยไม่ได้รับยา alteplase 52 ราย (จากจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 246 ราย) ปัจจัยที่นำมาวิเคราะห์มี 6 ปัจจัย ดังต่อไปนี้

- 1) การได้รับยา alteplase
- 2) อายุ
- 3) เพศ
- 4) ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มมีอาการจนกระทั่งได้รับการรักษา
- 5) ระดับความรุนแรงของโรคหลอดเลือดสมองโดยประเมินจากคะแนน NIHSS score
- 6) การมีภาพ CT scan สมองก่อนได้รับยา alteplase พบลักษณะของเนื้อเยื่อสมองที่เปลี่ยนแปลงไปอย่างผิดปกติซึ่งแพทย์วินิจฉัยว่าเข้าได้กับการเกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน อย่างน้อย 1 ตำแหน่ง

เมื่อทดสอบความสัมพันธ์ระหว่างการมีคะแนน Barthel Index ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 95 ที่ 3 เดือนหลังจากจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล โดยการวิเคราะห์ตัวแปรเดียว (Univariate analysis) โดยกำหนดให้  $p$ -value $\leq$ 0.1 แสดงถึงการมีนัยสำคัญทางสถิติ พบว่าเพศชายมีโอกาสเกิดผลดีจากการรักษาเปรียบเทียบกับผู้ป่วยเพศหญิงประมาณ 2.49 เท่า (unadjusted OR) และมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (95%CI 1.15-5.40,  $p$ -value 0.020), ผู้ป่วยที่มีระดับความรุนแรงของโรคหลอดเลือด

เลือดสมองโดยประเมินจาก NIHSS น้อยกว่าหรือเท่ากับ 15 มีโอกาสเกิดผลดีจากการรักษาเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่มีคะแนน NIHSS มากกว่า 15 ประมาณ 3.62 เท่า (unadjusted OR) และมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (95%CI 1.42-9.23,  $p$ -value 0.005), ผู้ป่วยที่มีผลภาพ CT สมองก่อนได้รับยาพบลักษณะของเนื้อสมองมีความเปลี่ยนแปลงเกิดผลดีจากการรักษาเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ผลภาพ CT สมองก่อนได้รับยาไม่พบลักษณะดังกล่าว ประมาณ 0.40 เท่า (unadjusted OR) และมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (95%CI 0.18-0.88,  $p$ -value=0.021) ส่วนการได้รับยา alteplase, การมีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 80 ปีและ onset to needle time น้อยกว่า 3 ชั่วโมง ไม่พบความสัมพันธ์กับการเกิดผลลัพธ์ที่ดีจากการรักษา (unadjusted OR 1.21 (95%CI 0.57-2.57,  $p$ -value 0.623) , 0.90 (95%CI 0.34-2.41,  $p$ -value 0.834) และ 1.25 (95%CI 0.59-2.65,  $p$ -value 0.569) ตามลำดับ) เมื่อนำปัจจัยดังกล่าวที่มีแนวโน้มว่ามีความสัมพันธ์กับการเกิดผลลัพธ์ที่ดีที่ 3 เดือนหลังจากจำหน่ายออกจากโรงพยาบาลมาทดสอบโดยวิธีการวิเคราะห์หลายตัวแปรพร้อม (Multivariable analysis) พบว่าผู้ป่วยเพศชายมีโอกาสเกิดผลดีจากการรักษาเปรียบเทียบกับผู้ป่วยเพศหญิงประมาณ 3.27 เท่า (adjusted OR) และมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (95%CI 1.38-7.73,  $p$ -value 0.007), ผู้ป่วยที่มีระดับความรุนแรงของโรคหลอดเลือดสมองโดยประเมินจาก NIHSS น้อยกว่าหรือเท่ากับ 15 มีโอกาสเกิดผลดีจากการรักษาเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่มีคะแนน NIHSS มากกว่า 15 ประมาณ 3.43 เท่า (adjusted OR) โดยมี 95%CI 1.25-9.43,  $p$ -value 0.017, ผู้ป่วยที่มีผลภาพ CT สมองก่อนได้รับยาพบลักษณะของเนื้อสมองมีความเปลี่ยนแปลงมีโอกาสเกิดผลดีจากการรักษาเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ผลภาพ CT สมองก่อนได้รับยาไม่พบลักษณะดังกล่าว ประมาณ 0.37 เท่า (adjusted OR) และมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (95%CI 0.17-0.89,  $p$ -value 0.026) รายละเอียดดังตารางที่ 10

#### 4.6 ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดออกในสมองทุกชนิดในผู้ป่วยที่ได้รับยา alteplase

ผู้วิจัยได้ทำการทดสอบปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดเลือดออกในสมองในช่วง 14 วันหลังจากได้รับการวินิจฉัยภาวะหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน โดยใช้ logistic regression analysis โดยผู้ป่วยที่ได้รับยา alteplase ได้รับการประเมินการเกิดเลือดออกในสมองจำนวน 141 ราย ซึ่งการประเมินความสัมพันธ์ใช้ 1 ปัจจัย ต่อกลุ่มตัวอย่าง 20 ราย ปัจจัยที่นำมาวิเคราะห์จึงมี 7 ปัจจัยดังต่อไปนี้

- 1) อายุ
- 2) มีการใช้ยาต้านเกล็ดเลือดหรือยาต้านการแข็งตัวของเลือดมาก่อนหน้าได้รับ alteplase
- 3) ค่า INR ก่อนได้รับยา
- 4) ระดับน้ำตาลในเลือด

- 5) การมีระดับความรุนแรงของโรคหลอดเลือดสมองโดยประเมินจากคะแนน NIHSS score
- 6) การมีระดับความดันโลหิตสูงซึ่งทำให้ต้องได้รับการรักษาด้วย Nicardipine ในช่วง 24 ชั่วโมงแรก
- 7) การมีภาพ CT scan สมอังก่อนได้รับยา alteplase พบลักษณะของเนื้อเยื่อสมองที่เปลี่ยนแปลงไปอย่างผิดปกติซึ่งแพทย์วินิจฉัยว่าเข้าได้กับการเกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน อย่างน้อย 1 ตำแหน่ง

เมื่อทดสอบความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดเลือดออกในสมองในช่วง 14 วันหลังจากได้รับการวินิจฉัยกับปัจจัยข้างต้นที่ละปัจจัย โดยวิธีการวิเคราะห์ตัวแปรเดียว (Univariate analysis) พบว่าผู้ป่วยที่มีคะแนน NIHSS แรกรับมากกว่า 15 คะแนน มีโอกาสเกิดเลือดออกในสมองมากกว่าเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่มีคะแนน NIHSS แรกรับมากกว่าหรือเท่ากับ 15 ประมาณ 2.14 เท่า (unadjusted OR) และมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (95%CI 0.89-5.14,  $p$ -value 0.086), ผู้ป่วยที่มีการใช้ Nicardipine ในช่วง 24 ชั่วโมงแรก มีโอกาสเกิดเลือดออกในสมองมากกว่าเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา Nicardipine ในช่วง 24 ชั่วโมงแรก ประมาณ 2.75 เท่า (unadjusted OR) และมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (95%CI 0.97-7.74,  $p$ -value 0.065), ผู้ป่วยที่มีผลภาพ CT สมอังก่อนได้รับยาพบลักษณะของเนื้อสมองมีความเปลี่ยนแปลงมีโอกาสดังกล่าวเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ผลภาพ CT สมอังก่อนได้รับยาไม่พบลักษณะดังกล่าว ประมาณ 3.95 เท่า (unadjusted OR) และมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (95%CI 1.49-10.52,  $p$ -value 0.004) ส่วนการมีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 80 ปี, การใช้ยาในกลุ่ม antiplatelet หรือ anticoagulant มาก่อน, การมี INR แรกรับมากกว่าหรือเท่ากับ 1.2 และการมีระดับน้ำตาลในเลือดแรกรับ มากกว่า 180 mg/dL ไม่พบว่าสัมพันธ์กับโอกาสเกิดเลือดออกในสมองทุกชนิดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (unadjusted OR 2.13 (95%CI 0.81-5.57,  $p$ -value 0.118), 1.65 (95%CI 0.58-4.68,  $p$ -value 0.385), 0.33 (95%CI 0.04-2.66,  $p$ -value 0.462) และ 0.33 (95%CI 0.04-2.66,  $p$ -value 0.462) ตามลำดับ) และเมื่อนำปัจจัยดังกล่าวที่มีแนวโน้มว่ามีความสัมพันธ์กับการเกิดเลือดออกในสมองมาทดสอบโดยวิธีการวิเคราะห์หลายตัวแปรพร้อม (Multivariable analysis) พบว่าผู้ป่วยที่มีผลภาพ CT สมอังก่อนได้รับยาพบลักษณะของเนื้อสมองมีความเปลี่ยนแปลงมีโอกาสดังกล่าวเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ผลภาพ CT สมอังก่อนได้รับยาไม่พบลักษณะดังกล่าว ประมาณ 3.95 เท่า (adjusted OR) และมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (95%CI 1.49-10.52,  $p$ -value 0.006) รายละเอียดดังตารางที่ 11

#### 4.7 ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดออกในสมองที่แสดงอาการในผู้ป่วยที่ได้รับยา alteplase

ผู้วิจัยได้ทำการทดสอบปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดเลือดออกในสมองที่แสดงอาการในช่วง 14 วันหลังจากได้รับการวินิจฉัยภาวะหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน โดยใช้ logistic regression analysis โดยผู้ป่วยที่ได้รับยา alteplase ได้รับการประเมินการเกิดเลือดออกในสมองที่แสดงอาการจำนวน 141 ราย ซึ่งการประเมินความสัมพันธ์ใช้ 1 ปัจจัย ต่อกลุ่มตัวอย่าง 20 ราย ปัจจัยที่นำมาวิเคราะห์จึงมี 7 ปัจจัย ดังต่อไปนี้

- 1) อายุ
- 2) มีการใช้ยาต้านเกล็ดเลือดหรือยาต้านการแข็งตัวของเลือดมาก่อนหน้าได้รับ alteplase
- 3) ค่า INR ก่อนได้รับยา
- 4) ระดับน้ำตาลในเลือด
- 5) การมีระดับความรุนแรงของโรคหลอดเลือดสมองโดยประเมินจากคะแนน NIHSS score
- 6) การมีระดับความดันโลหิตสูงซึ่งทำให้ต้องได้รับการรักษาด้วย Nicardipine ในช่วง 24 ชั่วโมงแรก
- 7) การมีภาพ CT สมองก่อนได้รับยา alteplase พบลักษณะของเนื้อเยื่อสมองที่เปลี่ยนแปลงไปอย่างผิดปกติซึ่งแพทย์วินิจฉัยว่าเข้าได้กับการเกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน อย่างน้อย 1 ตำแหน่ง

เมื่อทดสอบความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดเลือดออกในสมองที่แสดงอาการในช่วง 14 วันหลังจากได้รับการวินิจฉัยกับปัจจัยข้างต้นทีละปัจจัย โดยวิธีการวิเคราะห์ตัวแปรเดียว (Univariate analysis) พบว่าผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 80 ปี มีโอกาสเกิดเลือดออกในสมองที่แสดงอาการมากกว่าเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 80 ปี ประมาณ 3.04 เท่า (unadjusted OR) โดยมี 95%CI 0.91-10.17,  $p$ -value 0.071, ผู้ป่วยที่มีผลภาพ CT สมองก่อนได้รับยาพบลักษณะของเนื้อเยื่อสมองมีความเปลี่ยนแปลงมีโอกาสเกิดเลือดออกในสมองที่แสดงอาการเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ผลภาพ CT สมองก่อนได้รับยาไม่พบลักษณะดังกล่าว ประมาณ 5.59 เท่า (unadjusted OR) โดยมี 95%CI 1.19-26.84,  $p$ -value 0.029 ) ส่วนการใช้ยากลุ่ม antiplatelet หรือ anticoagulant มาก่อน, การมี NIHSS แรกรับมากกว่า 15 คะแนน และการได้รับยา Nicardipine เพื่อควบคุมความดันโลหิตในช่วง 24 ชั่วโมงแรกของการนอนรักษาตัวในโรงพยาบาล ไม่พบว่าสัมพันธ์กับโอกาสเกิดเลือดออกในสมองทุกชนิดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (unadjusted OR 0.41 (95%CI 0.05-3.28,  $p$ -value 0.397), 2.49 (95%CI 0.78-7.95,  $p$ -value 0.123) และ 1.98 (95%CI 0.49-7.90,  $p$ -value 0.336) ตามลำดับ) และเมื่อนำปัจจัยดังกล่าวที่มีแนวโน้มว่ามีความสัมพันธ์กับการเกิดเลือดออกในสมองที่แสดงอาการมาทดสอบโดยวิธีการวิเคราะห์หลายตัวแปรพร้อม (Multivariable analysis) พบว่าผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 80 ปี มีโอกาสเกิดเลือดออกในสมองที่แสดงอาการมากกว่าเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่



อายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 80 ปี ประมาณ 3.92 เท่า (adjusted OR) และมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (95%CI 1.09-14.13, *p*-value 0.036), ผู้ป่วยที่มีผลภาพ CT สมองก่อนได้รับยาพบลักษณะของเนื้อสมองมีความเปลี่ยนแปลงมีโอกาสดึงเลือดออกในสมองที่แสดงอาการเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่มีผลภาพ CT สมองก่อนได้รับยาไม่พบลักษณะดังกล่าว ประมาณ 6.653 เท่า (adjusted OR) และมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (95%CI 1.36-32.46, *p*-value 0.019) รายละเอียดดังตารางที่ 12

**ตารางที่ 7** ข้อมูลทั่วไปและข้อมูลคุณลักษณะส่วนบุคคลของของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน (จำนวน 246 ราย)

ข้อมูลทั่วไป	กลุ่มที่ได้รับยา alteplase [จำนวน (ร้อยละ)]	กลุ่มที่ไม่ได้รับยา alteplase [จำนวน (ร้อยละ)]	<i>p</i> -value
อายุ (Median (IQR), ปี)	67 (57.00,72.25)	72 (63.25,79.00)	0.049
อายุ ≥ 80	27 (19.01)	21 (20.19)	0.818
เพศชาย (ร้อยละ)	82 (57.75)	57 (54.81)	0.646
น้ำหนักตัว (Mean ± SD, กิโลกรัม)	58.08 ± 12.56	55.57 ± 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
<b>ประวัติโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดในช่วง 1 ปีก่อนหน้า</b>			
มีประวัติใช้ยาต้านเกล็ดเลือดหรือยาต้านการแข็งตัวของเลือดมาก่อน	23 (16.20)	23 (22.12)	0.240
ประวัติการสูบบุหรี่	12 (8.45)	13 (12.50)	0.175
<b>ระดับความดันโลหิตแรกจับ (Mean ± SD, มม.ปรอท)</b>			
Systolic blood pressure	146.63 ± 27.23	150.28 ± 24.19	0.278

Diastolic blood pressure	86.17 ±16.99	85.86 ± 16.08	0.884
<b>ได้รับยา nicardipine ใน 24 ชั่วโมงแรก</b>	20 (14.08)	4 (3.85)	0.008
<b>ค่าไอเอ็นอาร์แรกรับ</b>			
(Mean ± SD)	1.06 ± 0.20	1.08 ± 0.21	0.378
≥ 1.2	13 (9.15)	8 (7.69)	0.987
<b>ระดับน้ำตาลในเลือดแรกรับ</b>			
(Mean ± SD, มก./ดล.)	124.04 ±39.56	123.72 ± 43.64	0.952
≥ 180 มก./ดล.	13 (9.15)	8 (7.69)	0.685
<b>NIHSS แรกรับ (Median (IQR), คะแนน)</b>	10.00 (6.00, 16.00)	8.50 (6.00, 14.75)	0.179
≥ 16	39 (27.46)	22 (21.15)	0.257
<b>ผล CT ก่อนการรักษาพบการเปลี่ยนแปลงของเนื้อเยื่อสมองเนื่องจากการขาดเลือด</b>	75 (52.82)	72 (69.23)	0.010
<b>ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มมีอาการจนได้รับการรักษา (Median (IQR), นาที)</b>	135 (104.75, 180.00)	570 (216.25, 1320.00)	0.000
<b>ระยะเวลาที่นอนรักษาตัวในโรงพยาบาล (Median (IQR), วัน)</b>	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

ตารางที่ 8 ผลลัพธ์ทางคลินิกหลังได้รับการรักษาในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน

ผลลัพธ์ทางคลินิก	กลุ่มที่ได้ alteplase n/N (ร้อยละ)	กลุ่มที่ไม่ได้ alteplase n/N (ร้อยละ)	OR (95% CI)	p- value*
<b>ผลลัพธ์ที่ดี</b>				
ผลลัพธ์หลัก	69/141	22/83 (26.51)	2.66 (1.48-4.79)	0.001
NIHSS ลดลง $\geq$ 4 คะแนน ใน 24 ชม.	(48.94)			
<b>ผลลัพธ์รอง</b>				
<b>mRs 0-1</b>				
ณ เวลาที่จำหน่ายผู้ป่วยออก จากโรงพยาบาล	65/107(60.75)	20/66 (30.30)	3.56 (1.85-6.84)	0.000
<b>Barthel index <math>\geq</math> 75 คะแนน</b>				
ที่ 1 เดือน	55/74 (74.32)	46/77 (59.74)	1.95 (0.98--3.90)	0.057
ที่ 3 เดือน	54/64 (84.38)	39/52 (75.00)	1.80 (0.71--4.52)	0.208
ที่ 6 เดือน	58/65 (89.23)	37/48 (77.08)	2.46 (0.88-6.92)	0.081
<b>Barthel index <math>\geq</math> 95 คะแนน</b>				
ที่ 1 เดือน	43/74 (58.11)	36/77 (46.75)	1.58 (0.83--3.00)	0.163
ที่ 3 เดือน	41/64 (64.06)	31/52 (59.62)	1.21 (0.57--2.57)	0.623
ที่ 6 เดือน	50/65 (76.92)	30/48 (62.50)	2.00 (0.88-4.55)	0.096
<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	18/142 (12.67)	14/104 (13.50)	0.93 (0.44-1.97)	1.000
<b>อัตราการตายจากโรคหลอดเลือด เฉียบพลัน</b>				
เฉียบพลัน	6/82 (7.32)	8/60 (13.34)	0.51 (0.16-1.57)	0.265

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

**ตารางที่ 9** การเกิดภาวะเลือดออกหลังได้รับการรักษาในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน

การเกิดภาวะเลือดออก (ร้อยละ)	ผู้ป่วยที่ได้รับยา alteplase n/N (ร้อยละ)	ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับ ยา alteplase n/N (ร้อยละ)	OR (95% CI)	p-value*
การเกิดภาวะเลือดออกทุกชนิด	33/142 (23.24)	7/104 (6.73)	4.20 (1.78-9.92)	0.001
การเกิดภาวะเลือดออกในสมอง ทุกชนิด	27/142 (19.01)	3/12 (25.00)	0.70 (0.18-2.78)	0.703
การเกิดภาวะเลือดออกในสมอง ที่แสดงอาการ	13/142 (9.15)	1/12 (8.33)	1.11 (0.13-9.3)	1.000

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

**ตารางที่ 10** ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดผลลัพธ์ที่ดีจากการรักษาที่ 3 เดือนภายหลังการจำหน่ายในผู้ป่วยที่ได้รับและไม่ได้รับยา alteplase (N=116)

ปัจจัย	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	Unadjusted OR (95%CI)	p-value	Adjusted OR (95%CI)	p-value
การได้รับยา alteplase	1.21 (0.57-2.57)	0.623	-	-
อายุ $\geq$ 80 ปี	0.90 (0.34-2.41)	0.834	-	-
เพศชาย	2.49 (1.15-5.41)	0.020	3.27 (1.38-7.73)	0.007
Onset < 3 ชั่วโมง	1.25 (0.59-2.65)	0.569	-	-
NIHSS แรกรับ $\leq$ 15 คะแนน	3.621 (1.42-9.23)	0.005	3.428 (1.25-9.43)	0.017
ผล CT ก่อนการรักษาพบการ เปลี่ยนแปลงของเนื้อเยื่อสมอง	0.40 (0.18-0.88)	0.021	0.37 (0.16-0.89)	0.026

หมายเหตุ NIHSS = National Institute of Health Stroke Scale, CT = Computerized tomography, 95%CI = 95% Confidence Interval, การวิเคราะห์แบบ Univariate analysis กำหนดให้ p-value  $\leq$  0.1 แสดงถึงการมีนัยสำคัญทางสถิติ, การวิเคราะห์แบบ Multivariate analysis กำหนดให้ p-value  $\leq$  0.05 แสดงถึงการมีนัยสำคัญทางสถิติ

**ตารางที่ 11** ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดเลือดออกในสมองทุกชนิดในผู้ป่วยที่ได้รับยา alteplase (N=142)

ปัจจัย	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	Unadjusted OR (95%CI)	p-value	Adjusted OR (95%CI)	p-value
อายุ $\geq$ 80 ปี	2.13 (0.81-5.57)	0.118	-	
ใช้ยากลุ่ม antiplatelet หรือ anticoagulant	1.65 (0.58-4.68)	0.385	-	
INR แกรับมากกว่าหรือเท่ากับ 1.2	0.33 (0.04-2.66)	0.462	-	
Blood sugar แกรับ มากกว่า 180 mg/dL	0.33 (0.04-2.66)	0.462	-	
NIHSS แกรับมากกว่า 15 คะแนน	2.14 (0.89-5.14)	0.086	-	
การได้รับยา Nicardipine เพื่อควบคุมความดันโลหิตในช่วง 24 ชั่วโมงแรกของการนอนรักษาตัวในโรงพยาบาล	2.75 (0.97-7.74)	0.065	-	
ผล CT ก่อนการรักษาพบการเปลี่ยนแปลงของเนื้อเยื่อสมอง	3.95 (1.49-10.52)	0.004	3.95 (1.49-10.52)	0.006

**หมายเหตุ:** INR = International normalized ratio, NIHSS = National Institute of Health Stroke Scale, 95%CI = 95% Confidence Interval, การวิเคราะห์แบบ Univariate analysis กำหนดให้  $p\text{-value} \leq 0.1$  แสดงถึงการมีนัยสำคัญทางสถิติ, การวิเคราะห์แบบ Multivariate analysis กำหนดให้  $p\text{-value} \leq 0.05$  แสดงถึงการมีนัยสำคัญทางสถิติ

ตารางที่ 12 ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดเลือดออกในสมองที่แสดงอาการ ในผู้ป่วยที่ได้รับยา alteplase (N=142)

ปัจจัย	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	Unadjusted OR (95%CI)	p-value	Adjusted OR (95%CI)	p-value
อายุ ≥ 80 ปี	3.04 (0.91-10.17)	0.073	3.92 (1.09-14.13)	0.036
ใช้ยากลุ่ม antiplatelet หรือ anticoagulant	0.405 (0.05-3.28)	0.693	-	
NIHSS แกรับมากกว่า 15 คะแนน	2.494 (0.78-7.95)	0.188	-	
การได้รับยา Nicardipine เพื่อ ควบคุมความดันโลหิต ในช่วง 24 ชั่วโมงแรก ของการนอนรักษาตัวใน โรงพยาบาล	1.98 (0.49-7.92)	0.395	-	
ผล CT ก่อนการรักษา พบการเปลี่ยนแปลงของ เนื้อเยื่อสมอง	5.59 (1.19-26.20)	0.016	6.65 (1.36-32.46)	0.019

หมายเหตุ NIHSS = National Institute of Health Stroke Scale, 95%CI = 95% Confidence Interval, การวิเคราะห์แบบ Univariate analysis กำหนดให้  $p\text{-value} \leq 0.1$  แสดงถึงการมีนัยสำคัญทางสถิติ, การวิเคราะห์แบบ Multivariate analysis กำหนดให้  $p\text{-value} \leq 0.05$  แสดงถึงการมีนัยสำคัญทางสถิติ

## บทที่ 5

### สรุป อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

#### 5.1 สรุปผลการวิจัย

งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์หลักเพื่อศึกษาประสิทธิผลของการรักษาด้วยยา alteplase ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันและมีวัตถุประสงค์รองเพื่อศึกษาอาการไม่พึงประสงค์ของการรักษาด้วยยา alteplase, ปัจจัยที่สัมพันธ์กับผลลัพธ์ทางการรักษา, อุบัติการณ์การเกิดผลลัพธ์การ รักษา, อัตราการรอดชีวิต, อัตราอันตราย (Hazard ratio) และวันนอนเฉลี่ยต่อรายของผู้ป่วยใน (length of stay; LOS) ของการรักษาด้วยยา alteplase ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน ซึ่งผลการศึกษาพบว่า ภายใน 24 ชั่วโมงแรกของการรักษา ผู้ป่วยที่ได้รับยา alteplase เกิดผลลัพธ์ที่ดีจากการรักษามากกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา ( $p$ -value = 0.001) แต่เมื่อติดตามผลการรักษาที่ระยะเวลา 1, 3 และ 6 เดือน ไม่พบว่าผลลัพธ์ที่ดีจากการรักษามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา alteplase และกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาโดยวิธีมาตรฐานโดยไม่ได้รับยา alteplase (สัดส่วนของผู้มี Barthel Index มากกว่าหรือเท่ากับ 95 คะแนน มี  $p$ -value = 0.163, 0.623 และ 0.096 ตามลำดับ) ในส่วนของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา alteplase เกิดภาวะเลือดออกมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในด้านของภาวะเลือดออกทุกชนิด แต่การเกิดภาวะเลือดออกในสมองไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดผลดีจากการรักษา ได้แก่ ความรุนแรงของอาการทางระบบประสาทของผู้ป่วยโดยประเมินจาก NIHSS score และการมีเนื้อเยื่อสมองมีความเปลี่ยนแปลงจากปกติซึ่งประเมินจากภาพ CT scan ก่อนการรักษา โดยพบว่าปัจจัยทั้งสองส่งผลแปรผกผันกันกับการเกิดผลดีจากการรักษา ส่วนปัจจัยที่ส่งเสริมการเกิดเลือดออกในสมองที่แสดงอาการรุนแรง ได้แก่การเป็นผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 80 ปีและการมีเนื้อเยื่อสมองมีความเปลี่ยนแปลงจากปกติซึ่งประเมินจากภาพ CT scan ก่อนการรักษา

ในด้านอัตราการรอดชีวิต พบว่าผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันในด้านอัตราการรอดชีพ อัตราการตายจากทุกสาเหตุและอัตราการตายจากโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน อย่างไรก็ตามมีความแตกต่างในด้านวันนอนเฉลี่ยต่อรายของผู้ป่วยใน (length of stay; LOS) โดยพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา alteplase มีระยะเวลาที่นอนรักษาตัวในโรงพยาบาลนานกว่าอย่างมีนัยสำคัญ ( $p$ -value = 0.008)

## 5.2 อภิปรายผล

### 5.2.1 ผลลัพธ์ที่ดี (Good outcome)

#### 5.2.1.1 ผลลัพธ์ที่ดีหลัก

การศึกษานี้ประเมินผลลัพธ์ที่ดีจากการมีระดับความรุนแรงของโรคหลอดเลือดสมองลดลง โดยประเมินตามเกณฑ์ NIHSS ลดลงมากกว่าหรือเท่ากับ 4 คะแนน ภายใน 24 ชั่วโมงแรกของการนอนโรงพยาบาล ซึ่งผลจากการศึกษานี้พบว่าที่ 24 ชั่วโมงผู้ป่วยที่ได้รับ alteplase มีคะแนน NIHSS ลดลงมากกว่าหรือเท่ากับ 4 คะแนน ร้อยละ 48.94 และมีความใกล้เคียงกับการศึกษาในอดีต ยกตัวอย่างเช่น การศึกษาของ NINDS Study Group<sup>[13]</sup> ซึ่งพบว่าที่ 24 ชั่วโมงผู้ป่วยที่ได้รับยา alteplase ร้อยละ 46.5 มีคะแนน NIHSS ลดลงมากกว่าหรือเท่ากับ 4 คะแนนแต่ไม่มีความแตกต่างระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยา alteplase และไม่ได้รับยา alteplase ( $p$ -value = 0.21) ส่วนการศึกษาในประเทศไทยได้แก่การศึกษาของ กนกวรรณ วัชรศักดิ์ศิลป์<sup>[10]</sup> ซึ่งพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา alteplase ร้อยละ 46.7 มีคะแนน NIHSS ลดลงมากกว่าหรือเท่ากับ 4 คะแนนที่ 24 ชั่วโมง

การศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ alteplase เกิดผลลัพธ์ที่ดีในช่วง 24 ชั่วโมงแรกของการรักษามากกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาอย่างมีนัยสำคัญ ( $p$ -value = 0.001) ซึ่งความแตกต่างระหว่างผลการศึกษานี้และผลจากการศึกษาในอดีตอาจเกิดจากผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มในการศึกษานี้มีระยะเวลาที่เกิดอาการจนกระทั่งได้รับการรักษาแตกต่างกันอย่างชัดเจน โดยผู้ป่วยที่ได้รับยา alteplase ทุกรายได้รับการรักษาภายใน 4.5 ชั่วโมง ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษามาตรฐานโดยไม่ได้รับยา alteplase ส่วนใหญ่ (74 รายจาก 104 ราย, ร้อยละ 71.2) เข้ารับการรักษาเมื่อเกิดอาการเป็นระยะเวลานานกว่า 4.5 ชั่วโมง ในขณะที่ในการศึกษาของ NINDS ผู้ป่วยทุกรายเข้ารับการรักษาภายใน 3 ชั่วโมง โดยเมื่อทำการวิเคราะห์ทางสถิติในการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาภายใน 4.5 ชั่วโมงหลังจากเกิดอาการของโรคหลอดเลือดสมองเฉียบพลันมีโอกาสเกิดผลลัพธ์ที่ดีที่ 24 ชั่วโมงมากกว่าผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาหลังจากเกิดอาการเป็นเวลานานกว่า 4.5 ชั่วโมงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีค่า OR 2.51 (95% CI 1.40-4.50,  $p$ -value = 0.002) ซึ่งมีความสอดคล้องกับพยาธิสรีรวิทยาของโรคซึ่งเนื้อสมองที่เสียหายจากการขาดเลือดจะสามารถกลับฟื้นคืนเป็นปกติได้ หากได้รับการรักษาโดยการทำให้ออกซิเจนไหลเวียนไปเลี้ยงเนื้อสมองได้อย่างทันท่วงที<sup>[30]</sup> นอกจากนี้งานวิจัยในครั้งนี้นี้มีลักษณะทั่วไปที่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และอาจส่งผลต่อผลการเกิดผลดีจากการรักษา ได้แก่ การมีประวัติการเกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดมาก่อนภายในช่วง 1 ปีก่อนหน้า ซึ่งกลุ่มที่ได้รับการรักษาตามมาตรฐานโดยไม่ได้รับยา alteplase มีสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีปัจจัยดังกล่าวมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยา



alteplase ผู้วิจัยจึงทำการวิเคราะห์ทางสถิติโดยตัดผู้ป่วยที่มีปัจจัยดังกล่าวออก ซึ่งผลพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา alteplase มีโอกาสเกิดผลลัพธ์ที่ดีที่ 24 ชั่วโมงมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีค่า OR 3.05 (95% CI 1.61-5.76,  $p$ -value =0.000) ซึ่งบ่งชี้ถึงประสิทธิผลของยาในการฟื้นฟูความสามารถในการช่วยเหลือตนเองและลดความทุพพลภาพได้อย่างรวดเร็ว

#### 5.2.1.2 ผลลัพธ์ที่ตรง

การศึกษาในอดีต เช่นการศึกษาของ NINDS Study Group<sup>[13]</sup> กำหนดผลลัพธ์ที่ดีจากการรักษาที่ระยะเวลา 90 วันประเมินจากการใช้วิธีทางสถิติรวมผลของการมีคะแนน NIHSS 0-1, Barthel index 95-100, mRs 0-1 และ Glasgow outcome scale เท่ากับ 1 ในขณะที่การศึกษาของ ECASS III โดย Hacke W. และคณะ<sup>[8]</sup> ใช้เกณฑ์การมีคะแนน mRs 0-1 ส่วนการศึกษาในประเทศไทยในอดีต<sup>[9, 10, 15]</sup> มักใช้เกณฑ์การมีคะแนน mRs 0-1 เช่นกัน อย่างไรก็ตามแนวทางการดำเนินงานโรงพยาบาลนานใช้การประเมินตามเกณฑ์ของ Barthel Index ประเมินความทุพพลภาพของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองเป็นหลัก ซึ่งการมีคะแนน Barthel Index  $\geq 95$  จะมีระดับความทุพพลภาพเทียบเคียงกับการมีคะแนน mRs 0-1 ดังนั้นอัตราการเกิดผลดีจากการรักษาในการศึกษาคั้งนี้จึงน่าจะสามารถนำไปเปรียบเทียบกับการศึกษาในอดีตได้

จากการศึกษาในอดีตทั้งการศึกษาของ NINDS Study Group<sup>[13]</sup> และ ECASS III<sup>[8]</sup> ต่างพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ alteplase เกิดผลลัพธ์ที่ดีจากการรักษาภายในช่วงระยะเวลา 90 วันมากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา alteplase อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่การศึกษานี้พบว่าที่ระยะเวลา 3 เดือน สัดส่วนของผู้ป่วยที่มีคะแนน Barthel Index  $\geq 95$  ในกลุ่มที่ได้รับยา alteplase ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ไม่ได้รับยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมี OR เท่ากับ 1.21 [(95%CI 0.57-2.57),  $p$ -value = 0.623] โดยผลที่ไม่สอดคล้องกันอาจมีสาเหตุมาจากการศึกษานี้จำนวนผู้ป่วยในการศึกษาค่อนข้างน้อยเมื่อเทียบกับการศึกษาข้างต้น

#### 5.2.2 อาการไม่พึงประสงค์

การศึกษากการเกิดเลือดออกในสมองจากยา alteplase ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลันแต่ละการศึกษาได้กำหนดเกณฑ์วินิจฉัยการเกิดภาวะเลือดออกในสมองที่แสดงอาการแตกต่างกัน ทำให้การรายงานผลอัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวแตกต่างกันออกไป ทั้งนี้การศึกษาที่ใช้เกณฑ์วินิจฉัยภาวะเลือดออกในสมองที่แสดงอาการตามเกณฑ์ของการศึกษา ECASS III เช่นเดียวกับการศึกษานี้ ยกตัวอย่างเช่นการศึกษาดังต่อไปนี้

- ECASS) III study โดย Hacke W. และคณะ<sup>[8]</sup> ที่ศึกษาผลของยา alteplase ขนาด 0.9 มิลลิกรัม/กิโลกรัม (ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 90 มิลลิกรัม) ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองเฉียบพลันที่แสดงอาการภายใน 3-4.5 ชั่วโมงเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาเกิดเลือดออกในสมองทุกชนิดร้อยละ 27.6 และภาวะเลือดออกในสมองที่แสดงอาการร้อยละ 2.4 ในขณะที่กลุ่มที่ไม่ได้รับยาเกิดร้อยละ 0.2
- Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST) โดย Wahlgren N. และคณะ<sup>[12]</sup> ที่ศึกษาผลของยา alteplase ขนาด 0.9 มิลลิกรัม/กิโลกรัม (ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 90 มิลลิกรัม) ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองเฉียบพลันที่แสดงอาการไม่เกิน 3 ชั่วโมง โดยไม่มีกลุ่มเปรียบเทียบ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาเกิดเลือดออกในสมองทุกชนิดร้อยละ 2.2 และภาวะเลือดออกในสมองที่แสดงอาการร้อยละ 1.7
- การศึกษาของเพิ่มพันธุ์ ธรรมสโรช และคณะ<sup>[9]</sup> ที่ศึกษาผลการใช้ยา alteplase ขนาด 0.9 มิลลิกรัม/กิโลกรัม (ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 90 มิลลิกรัม) ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองเฉียบพลันที่มีอาการไม่เกิน 4.5 ชั่วโมง โดยไม่มีกลุ่มเปรียบเทียบ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาเกิดเลือดออกในสมองทุกชนิดร้อยละ 18.8 และภาวะเลือดออกในสมองที่แสดงอาการ ตามนิยามของ ECASS III ร้อยละ 4.3
- การศึกษาของ กนกวรรณ วัชรศักดิ์ศิลป์<sup>[10]</sup> ที่ศึกษาผลการใช้ยา alteplase ขนาด 0.9 มิลลิกรัม/กิโลกรัม (ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 90 มิลลิกรัม) ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองเฉียบพลันที่มีอาการไม่เกิน 4.5 ชั่วโมง โดยไม่มีกลุ่มเปรียบเทียบ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาเกิดเลือดออกในสมองทุกชนิดร้อยละ 19.6 และภาวะเลือดออกในสมองที่แสดงอาการ ตามนิยามของ ECASS III ร้อยละ 5.4
- การศึกษาของสตรีรัตน์ จันทะศรี และคณะ<sup>[15]</sup> ที่ศึกษาผลการใช้ยา alteplase ขนาด 0.9 มิลลิกรัม/กิโลกรัม (ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 90 มิลลิกรัม) ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองเฉียบพลันที่มีอาการไม่เกิน 4.5 ชั่วโมง โดยไม่มีกลุ่มเปรียบเทียบ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา alteplase ที่โรงพยาบาลชุมชนเครือข่ายในจังหวัดอุดรธานีเกิดภาวะเลือดออกในสมองที่แสดงอาการ ตามนิยามของ ECASS III ร้อยละ 11.2 ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับยา alteplase ที่โรงพยาบาลอุดรธานีเกิดร้อยละ 6.7

การศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาเกิดเลือดออกในสมองทุกชนิดร้อยละ 19.01 และภาวะเลือดออกในสมองที่แสดงอาการร้อยละ 9.15 ซึ่งจะเห็นได้ว่าแม้ใช้เกณฑ์เดียวกันในการวินิจฉัยภาวะเลือดออกในสมองและใช้ขนาดยาเดียวกันแต่ในแต่ละการศึกษาก็มีอุบัติการณ์ของอาการไม่พึงประสงค์ที่แตกต่างกัน ซึ่งอาจเกิดจากลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยในแต่ละการศึกษาที่แตกต่าง โดยการศึกษา ECASS III ของ Hacke W. และคณะ<sup>[8]</sup> และการศึกษา

ของ Wahlgren N. และคณะ<sup>[12]</sup> ทำการคัดเลือกผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 80 ปีออกจากการศึกษา ซึ่งการศึกษาในครั้งนี้พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดออกในสมองที่รุนแรง เป็นผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 80 ปี ร้อยละ 35.7 เปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เกิดภาวะดังกล่าว ซึ่งมีผู้ป่วยอายุมากกว่า 80 ปีร้อยละ 18.5 และแม้จะไม่มี ความแตกต่างทางสถิติ ( $p$ -value = 0.115) แต่มีแนวโน้มว่าผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดออกในสมองที่รุนแรงในการศึกษานี้จะมีอายุมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่เกิดภาวะดังกล่าว (median ของอายุผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดออกในสมองรุนแรง 73 ปี ในขณะที่ผู้ป่วยที่ไม่เกิดภาวะเลือดออกในสมองรุนแรง 69 ปี) และเป็นผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 80 ปี ซึ่งสอดคล้องกับปัจจัยที่ส่งเสริมต่อการเกิดเลือดออกในสมองที่แสดงอาการรุนแรงจากการศึกษาในอดีต<sup>[16]</sup>

ผู้ป่วยในการศึกษานี้เกิดภาวะเลือดออกในสมองทุกชนิดใกล้เคียงกับผู้ป่วยจากการศึกษาในประเทศไทย ในอดีต อย่างไรก็ตามพบว่ามีร้อยละของการเกิดภาวะเลือดออกในสมองที่มีอาการรุนแรงค่อนข้างสูง ซึ่งเมื่อศึกษาข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยในแต่ละการศึกษาในประเทศไทยเทียบกับการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยมีลักษณะพื้นฐานที่อาจเกี่ยวข้องต่อการเกิดภาวะเลือดออกในสมองที่ใกล้เคียงกัน ผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดออกในสมองที่รุนแรงในการศึกษานี้จึงอาจมีหลายปัจจัยที่ส่งผลทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าว ลักษณะพื้นฐานที่อาจเกี่ยวข้องต่อการเกิดภาวะเลือดออกในสมองจากการศึกษานี้และการศึกษาในอดีต แสดงดังตารางที่ 13

การศึกษาในครั้งนี้พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา alteplase เกิดเลือดออกทุกชนิดมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตามพบว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยาเกิดเลือดออกในสมองมากกว่าแต่ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ไม่ได้รับยา ซึ่งตรงกันข้ามกับการศึกษาในอดีตที่พบว่า การได้รับยาเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกในสมอง<sup>[8, 13]</sup> อย่างไรก็ตามในการศึกษานี้ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา alteplase ส่วนใหญ่ไม่ได้รับการทำ CT scan ซ้ำภายหลังจากเข้ารับการรักษาที่ 24 ชั่วโมง จึงไม่สามารถทราบจำนวนที่แท้จริงของอัตราการเกิดเลือดออกในสมองในกลุ่มที่ไม่ได้รับยาและอาจส่งผลต่อการวิเคราะห์ผลทางสถิติในด้านการเกิดภาวะเลือดออก

ตารางที่ 13 เปรียบเทียบลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยจากการศึกษาผลจากการใช้ยา alteplase ในประเทศไทย

พารามิเตอร์	การศึกษาของ กนกวรรณ วัชรศักดิ์ศิลป์ (N=92)	การศึกษาของ จิราพร บุญโท (N=22)	การศึกษาของ เพิ่มพันธุ์ ธรรมสโรช (N=209)	การศึกษาของ สตรีรัตน์ จันทะศรี (N=618)	การศึกษานี้ (n=142)
sICH ตามนิยาม ของ ECASS III (ร้อยละ)	5.4	5.45	4.3	โรงพยาบาลชุมชน 11.2 (n=215) โรงพยาบาล อุดรธานี 6.7 (n=403)	9.2
ระยะเวลาที่ ติดตามการเกิด เลือดออก	ไม่ระบุ	ไม่ระบุ	90 วัน หลังจากได้รับ ยา	ภายใน 36 ชั่วโมง หลังจากได้รับยา	14 วัน หลังจาก ได้รับยา
อายุ [mean ± SD (ปี)]	กลุ่มที่ได้ยาภายใน 3 hr: 65±3 กลุ่มที่ได้ยาภายใน 3-4.5 hr: 77.6±9	66.4±13.3	64.13±13	64.3±11.8	66±13.5
เพศชาย (ร้อยละ)	48.9	54.5	60	54.7	57.7
น้ำหนักตัว (mean ± SD) (กิโลกรัม)	กลุ่มที่ได้ยาภายใน 3 hr: 57.6 กลุ่มที่ได้ยาภายใน 3-4.5 hr: 51.8	ไม่ระบุ	ไม่ระบุ	ไม่ระบุ	58±12.6
Onset to needle (median)	กลุ่มที่ได้ยาภายใน 3 hr: 2 ชม. 2 นาที กลุ่มที่ได้ยาภายใน 3 -4.5 ชม.: 3 ชม. 28 นาที	3 ชม. 4 นาที	Mean 2 ชม. 34 นาที	2 ชม. 41 นาที	2 ชม. 15 นาที
SBP แรกรับ mean ± SD (มม.ปรอท)	159±16.9	153±31.6	161±32	148.9±27.8	146.6±27.2

NIHSS แรกจับ (median)	13	Mean 13.4±7.1	11	11	10
DTX (mean ± SD) (มก./ดล.)	ไม่ระบุ	142.5±46.3	139±7	ไม่ระบุ	124±36.9
ผล CT scan ก่อนการรักษาพบ ความ เปลี่ยนแปลงของ เนื้อเยื่อสมอง	ASPECT ≤ 7 ร้อยละ 9.5	ไม่ระบุ	ไม่ระบุ	ไม่ระบุ	52.8

คำย่อ: sICH = Symptomatic intracerebral hemorrhage, SD = Standard deviation, ชม. = ชั่วโมง, SBP = Systolic blood pressure, มม.ปรอท = มิลลิเมตรปรอท, มก./ดล. = มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร, NIHSS = National Institute of Health Stroke Scale, CT = Computerized tomography, ASPECTS = Alberta Stroke Program Early Computerized Tomography Score

### 5.2.3 ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดผลลัพธ์ที่ดี

การศึกษาในอดีตพบว่าปัจจัยลักษณะส่วนบุคคลเช่น อายุที่เพิ่มมากขึ้น ระดับน้ำตาลในเลือด, ความรุนแรงของโรคหลอดเลือดสมองประเมินโดย NIHSS มีความสัมพันธ์ต่อผลลัพธ์ที่ดี (mRs 0-1) จากการรักษาโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน<sup>[16]</sup> การศึกษาในครั้งนี้พบว่าปัจจัยที่สัมพันธ์ต่อการมีคะแนน Barthel Index ≥ 95 (ซึ่งเทียบเท่า mRs 0-1) จากการรักษาภายหลังจากการได้รับการจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล 3 เดือน ได้แก่ การเป็นผู้ป่วยเพศชาย การมีระดับความรุนแรงของโรคหลอดเลือดสมองโดยประเมินจาก NIHSS มากกว่า 15 และการเป็นผู้ป่วยที่มีผลภาพ CT สมองก่อนได้รับยาพบลักษณะของเนื้อสมองมีความเปลี่ยนแปลง ซึ่งมีความสอดคล้องกับการศึกษาในอดีต ดังต่อไปนี้

#### 5.2.3.1 ผู้ป่วยเพศชาย

ในการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยเพศชายมีโอกาสเกิดผลลัพธ์ที่ดีจากการรักษาเปรียบเทียบกับผู้ป่วยเพศหญิงประมาณ 3.27 เท่า (adjusted OR) และมีนัยสำคัญทางสถิติ (95%CI 1.38-7.73, *p*-value 0.007) ซึ่งเมื่อศึกษาความแตกต่างระหว่างผู้ป่วยทั้งสองเพศ พบว่าในการศึกษานี้ผู้ป่วยเพศชายมีโรคความดันโลหิตสูงในสัดส่วนที่น้อยกว่าเพศหญิงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [ร้อยละ 44.6 เปรียบเทียบกับ 60.75, OR 0.52 (95%CI 0.31-0.86, *p*-value 0.012)] อย่างไรก็ตามเมื่อวิเคราะห์ปัจจัยการมีโรคความดันโลหิตสูงต่อการเกิดผลลัพธ์ที่ดีในการศึกษานี้พบว่าการมีโรคความดันโลหิตสูงมีแนวโน้มส่งผลในทางลบต่อการเกิดผลลัพธ์ที่ดีแม้ว่าจะไม่พบนัยสำคัญทางสถิติ [OR 0.48 (95%CI 0.22-1.023, *p*-value 0.057)] ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาในอดีตที่พบว่าโรคความดันโลหิตสูงมีความสัมพันธ์ต่อการ

เกิดผลลัพธ์ที่ดีจากการรักษาโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันทั้งในผู้ป่วยที่ได้รับและไม่ได้รับยา alteplase<sup>[16, 53]</sup>

5.2.3.2 ผู้ป่วยที่มีระดับความรุนแรงของโรคหลอดเลือดสมองโดยประเมินจาก NIHSS มากกว่า 15

ผู้ป่วยที่มีคะแนน NIHSS มากกว่า 15 มีโอกาสเกิดผลดีจากการรักษาเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่มีคะแนน NIHSS น้อยกว่าหรือเท่ากับ 15 ประมาณ 0.29 เท่า (adjusted OR) โดยมี 95%CI 0.11-0.80, *p*-value 0.017 ซึ่งสอดคล้องกับหลายการศึกษาในอดีต<sup>[16, 54, 55]</sup> ที่ทำการศึกษาปัจจัยด้านระดับความรุนแรงของโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดโดยประเมินจากอาการทางระบบประสาทก่อนการรักษาต่อการเกิดผลลัพธ์ที่ดีต่อการรักษาและพบว่าการมีระดับความรุนแรงของโรคหลอดเลือดสมองที่สูงขึ้นส่งผลให้เกิดผลลัพธ์ที่ดีจากการรักษาลดลงทั้งในระยะแรกและระยะยาว ตัวอย่างเช่นการศึกษาของ Adams และคณะ<sup>[56]</sup> ซึ่งศึกษาในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันจำนวน 1281 ราย พบว่าการมีคะแนน NIHSS ตั้งแต่ 16 คะแนนขึ้นไปขณะเริ่มการรักษามีความสัมพันธ์ต่อความทุพพลภาพและการเสียชีวิต ผู้ทำการวิจัยจึงนำปัจจัยการมีระดับคะแนน NIHSS ที่มากกว่า 15 คะแนน (ตั้งแต่ 16 คะแนนขึ้นไป) มาวิเคราะห์ทางสถิติในการศึกษานี้ ซึ่งผลก็พบความสอดคล้องกับงานวิจัยดังกล่าว

5.2.3.3 ผู้ป่วยที่มีผลภาพ CT สมองก่อนได้รับยาพบลักษณะของเนื้อสมองมีความเปลี่ยนแปลงจากการขาดเลือด

การมีภาวะ Early ischemic changes (EICs) หมายถึง ภาพ CT สมองก่อนการรักษาพบลักษณะของเนื้อสมองมีความเปลี่ยนแปลงจากการขาดเลือดอย่างเห็นได้ชัด เช่น hypodensity (ภาพเนื้อสมองสีจางลง), การแยกความแตกต่างระหว่าง gray และ white matter ได้ไม่ชัดเจน (Loss of grey-white differentiation), การเกิดเนื้อสมองบวมหรือ cerebral edema หรือเกิด mass effect (ภาวะที่ cerebrospinal fluid space ตีบแคบลงเนื่องจากเกิดการกดเบียดของเนื้อสมอง)<sup>[18, 57]</sup> โดยการประเมินระดับความรุนแรงของภาวะ EICs ที่แพร่หลายในปัจจุบันได้แก่การประเมินตาม Alberta Stroke Program Early Computerized Tomography Score (ASPECTS) ซึ่งเป็นการประเมินการขาดเลือดของสมองในส่วน Middle cerebral artery จากภาพ CT scan สมองและมีคะแนนเต็ม 10 คะแนน ทุก 1 คะแนนที่ลดลงเท่ากับว่าเกิดการขาดเลือดของสมองเพิ่ม 1 บริเวณ การศึกษาในอดีตมีทั้งการศึกษาที่พบว่าการมีภาวะ EICs ส่งผลต่อความทุพพลภาพอย่างมีนัยสำคัญ เช่น การศึกษาของ Demchuk AM และคณะ<sup>[58]</sup> ซึ่งพบว่าผู้ป่วยที่มี ASPECTS มากกว่า 7 คะแนนมีแนวโน้มอัตราการตายต่ำกว่าและเกิดผลลัพธ์ที่ดี (mRs 0-1) ที่ 90 วันมากกว่า

ผู้ป่วยที่คะแนน ASPECTS น้อยกว่า, การศึกษาของ นิสสา อาชวาลี<sup>[59]</sup> ซึ่งพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีคะแนน ASPECTS มากกว่า 7 คะแนนจะมีคะแนนประเมินความทุกข์ทรมาน ได้แก่ mRs และ Barthel Index ขณะได้รับการจำหน่ายออกจากโรงพยาบาลที่ดีกว่า แต่การศึกษาของ พิรณัฐ ศรีวัชรวัฒน์<sup>[60]</sup> พบว่าที่ 90 วันหลังจากจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล ระดับคะแนน ASPECTS ไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดผลลัพธ์ที่ดีจากการรักษา (mRs 0-1)

การประเมินภาพ CT scan ผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาด้วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันในโรงพยาบาลน่านกระทำโดยแพทย์ด้านรังสีรักษาร่วมกับแพทย์อายุรกรรม ทั้งก่อนและหลังการรักษา โดยหากพบความเปลี่ยนแปลงของเนื้อเยื่อสมองจะมีการระบุตำแหน่งที่พบและลักษณะของเนื้อเยื่อสมองที่ผิดปกติซึ่งเข้าได้กับการเกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือด ในการศึกษาครั้งนี้ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติดังกล่าวของเนื้อเยื่อสมองอย่างน้อย 1 ตำแหน่งจะถูกจัดเป็นผู้ป่วยที่มีผล CT scan ก่อนการรักษาพบความเปลี่ยนแปลงของเนื้อเยื่อสมอง ซึ่งผลจากการศึกษานี้พบว่าการมีภาวะดังกล่าวมีความสัมพันธ์ในเชิงลบต่อการเกิดผลดีจากการรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [Adjusted OR 0.37 (95%CI 0.17-0.89, *p*-value 0.026)] ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาในอดีตข้างต้น<sup>[58, 59]</sup> ที่พบว่าการมีเนื้อเยื่อสมองเปลี่ยนแปลงจากการขาดเลือดมีความเกี่ยวข้องกับความทุกข์ทรมานในระยะยาว

ปัจจัยที่สัมพันธ์ต่อการเกิดผลลัพธ์ที่ดีจากการรักษาโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน (mRs 0-1) จากการศึกษาในประเทศไทย<sup>[15, 61]</sup> ได้แก่ โรคหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว (Atrial Fibrillation), การมีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 80 ปี, โรคเบาหวาน, การมีระยะเวลา onset to needle time ที่น้อยกว่า 180 นาที ซึ่งในการศึกษานี้ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดผลลัพธ์ที่ดีจากการรักษากับปัจจัยดังกล่าว

#### 5.2.4 ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดเลือดออกในสมอง

การศึกษาในครั้งนี้พบว่าปัจจัยที่สัมพันธ์ต่อการเกิดเลือดออกในสมองมีดังต่อไปนี้

5.2.4.1 ผู้ป่วยที่มีผลภาพ CT สมองก่อนได้รับยาพบลักษณะของเนื้อสมองมีความเปลี่ยนแปลงจากการขาดเลือด

การศึกษานี้พบว่าการมีภาพ CT สมองก่อนได้รับยาพบลักษณะของเนื้อสมองมีความเปลี่ยนแปลงมีความสัมพันธ์กับการเกิดเลือดออกในสมอง [Adjusted OR 3.95 (95%CI 1.49-10.52, *p*-value 0.006)] และเลือดออกในสมองที่แสดงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [Adjusted OR 6.65 (95%CI 1.36-32.46, *p*-value 0.019)] ซึ่งมีความสอดคล้องกับการศึกษาในอดีต<sup>[18, 19, 62, 63]</sup> อย่างไรก็ตามหากสามารถระบุข้อมูล ASPECTS ของผู้ป่วยในการศึกษานี้ได้น่าจะทำให้สามารถวิเคราะห์ระดับคะแนน ASPECTS ที่มีนัยสำคัญต่อภาวะเกิดเลือดออกในสมองได้ละเอียดยิ่งขึ้น

#### 5.2.4.2 ผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 80 ปี

การศึกษานี้พบว่าการศึกษาในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 80 ปี มีความสัมพันธ์กับการเกิดเลือดออกในสมองอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [Adjusted OR 3.92 (95%CI 1.09-14.13, *p*-value 0.036)] ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาในอดีตที่พบว่าอายุที่มากขึ้นมีความสัมพันธ์ต่อการเกิดเลือดออกในสมองที่แสดงอาการ<sup>[19]</sup> อย่างไรก็ตามการศึกษาในครั้งนี้ไม่พบความแตกต่างของอายุเฉลี่ยในกลุ่มที่เกิดและไม่เกิดภาวะดังกล่าว

จากการวิเคราะห์ univariate พบว่าการได้รับยา nicardipine เป็นปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดเลือดออกในสมอง ผู้วิจัยจึงสนใจศึกษาปัจจัยการมีระดับความดันโลหิตสูงในช่วงแรกของการรักษาว่าอาจมีความสัมพันธ์กับการเกิดเลือดออกในสมองในผู้ป่วยที่ได้รับยา alteplase หรือไม่ โดยผู้วิจัยได้วิเคราะห์กลุ่มที่มีระดับความดันโลหิตสูงกว่า 140/90 มิลลิเมตรปรอท กับการเกิดเลือดออกในสมอง ซึ่งพบว่าการศึกษานี้การมีระดับความดันโลหิตสูงกว่า 140/90 ในช่วง 24 ชั่วโมงแรกของการเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดเลือดออกในสมอง ทั้งการเกิดเลือดออกในสมองทุกชนิด [Unadjusted OR 0.61 (95%CI 0.26-1.43, *p*-value 0.25)] และการเกิดเลือดออกในสมองที่มีอาการรุนแรง [Unadjusted OR 0.82 (95%CI 0.26-2.57, *p*-value 0.731)]

### 5.3 ข้อจำกัดของงานวิจัย

5.3.1 กลุ่มที่ได้รับการรักษามาตรฐานโดยส่วนใหญ่ไม่ได้รับการทำ CT scan ซ้ำภายหลังจากเข้ารับการรักษาที่ 24 ชั่วโมง โดยผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาร้อยละ 11.54 ได้รับการทำ CT scan สมองซ้ำ เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา alteplase ที่ได้รับการทำ CT scan ซ้ำทุกราย จึงอาจส่งต่อการประเมินการเกิดเลือดออกในสมองและอัตราการเกิดเลือดออกเนื่องจากไม่สามารถทราบจำนวนที่แท้จริงของอัตราการเกิดเลือดออกในสมองในกลุ่มที่ไม่ได้รับยาและส่งผลต่อการเปรียบเทียบทางสถิติของการเกิดภาวะเลือดออกในสมอง

5.3.2 การศึกษานี้มีจำนวนกลุ่มตัวอย่างเข้าร่วมการศึกษาน้อยกว่าที่คำนวณไว้ โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่ถูกคัดออกจากการศึกษาเนื่องจากไม่สามารถเก็บข้อมูลที่จำเป็นต่อการวิเคราะห์ทางสถิติได้อย่างเพียงพอ นอกจากนี้เมื่อระยะเวลาผ่านไปจำนวนผู้ป่วยที่เข้ามารับการตรวจติดตามภายหลังจากออกจากโรงพยาบาลมีจำนวนลดลงเนื่องจากได้รับการส่งตัวไปรักษาต่อที่โรงพยาบาลชุมชน จึงส่งผลต่อจำนวนกลุ่มตัวอย่างในการวิเคราะห์ทางสถิติ และอาจส่งผลต่ออำนาจทางสถิติ ซึ่งจากการคำนวณขนาดของกลุ่มตัวอย่างเพื่อใช้ในการศึกษาการเกิดผลลัพธ์ที่ดีจากการรักษาในการศึกษานี้โดยกำหนดช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 และยอมรับค่าความคลาดเคลื่อนได้ไม่เกินร้อยละ 5 ระดับ power ที่ร้อยละ 80 พบว่าจำนวนของผู้ป่วย



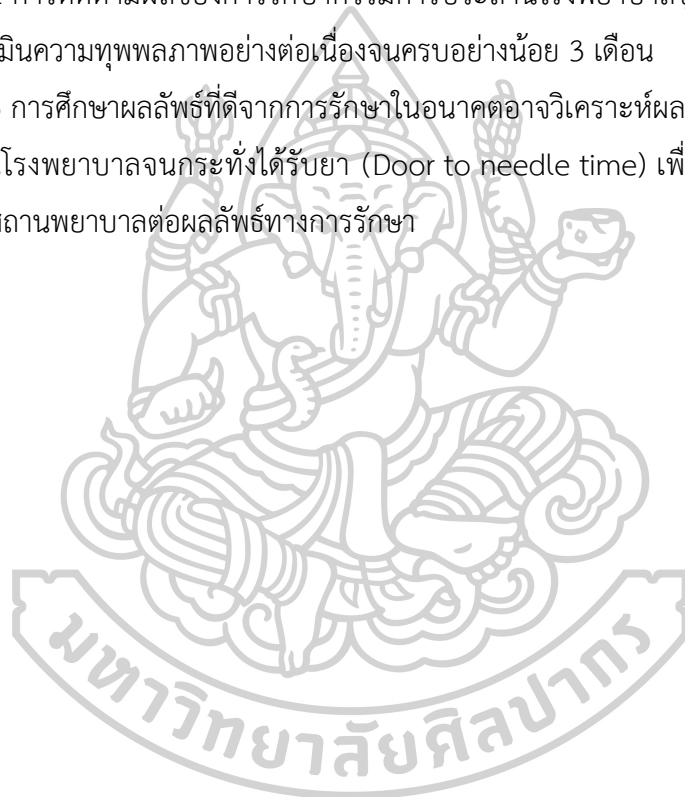
กลุ่มที่ได้รับยา alteplase และกลุ่มที่ไม่ได้รับยาควรมีจำนวนอย่างน้อยกลุ่มละ 200 ราย อย่างไรก็ตามในการศึกษานี้ที่ 3 เดือนพบว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยา alteplase มารับการตรวจ 64 ราย กลุ่มที่ได้รับการรักษามาตรฐานโดยไม่ได้รับยามารับการตรวจ 52 ราย

#### 5.4 ข้อเสนอแนะ

5.4.1 การประเมินความทุพพลภาพจากโรคในระยะติดตามควรมีการใช้เครื่องมือหรือเกณฑ์การประเมินอื่น เช่น mRS ร่วมด้วยเพื่อเพิ่มความแม่นยำในการประเมินความทุพพลภาพ

5.4.2 การติดตามผลของการรักษาควรมีการประสานโรงพยาบาลชุมชนเพื่อติดตามผลการประเมินความทุพพลภาพอย่างต่อเนื่องจนครบอย่างน้อย 3 เดือน

5.4.3 การศึกษาผลลัพธ์ที่ดีจากการรักษาในอนาคตอาจวิเคราะห์ผลของระยะเวลาตั้งแต่เข้ามาในโรงพยาบาลจนกระทั่งได้รับยา (Door to needle time) เพื่อประเมินประสิทธิภาพของสถานพยาบาลต่อผลลัพธ์ทางการรักษา



ภาคผนวก  
แบบเก็บข้อมูล

เลขที่...../25.....

เรื่อง ผลลัพธ์ของการใช้ยาละลายลิ่มเลือดในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน  
ณ โรงพยาบาลน่าน

ส่วน ก ข้อมูลทั่วไป

1. เพศ  ชาย  หญิง
2. อายุ .....ปี
3. น้ำหนักตัว.....กิโลกรัม
4. ขนาดยา alteplase ที่ได้รับ .....มิลลิกรัม
5. Onset to needle time .....ชั่วโมง.....นาที
6. ความดันโลหิต
  - a. ระดับความดันโลหิตก่อนได้รับยา alteplase ...../.....mmHg
  - b. มีการใช้ Nicardipine เพื่อลดระดับความดันโลหิตก่อนได้รับยา  ใช่   
ไม่ใช่
7. ระดับน้ำตาลในเลือดก่อนได้รับยา alteplase.....mg/dL
8. ระดับ INR ก่อนได้รับยา alteplase.....
9. ผล Brain CT scan ก่อนได้รับยา.....
10. ผู้ป่วยมีประวัติใช้ยาต้านเกล็ดเลือดหรือยาต้านการแข็งตัวของเลือด  
 Aspirin  Clopidogrel  Warfarin  อื่น ๆ ระบุ.....
11. โรคร่วม
  - a. โรคร่วมที่พบ  
 Hypertension  Diabetes mellitus  Coronary artery disease  
 CKD stage.....  Dyslipidemia  Atrial fibrillation  อื่นๆ.....
  - b. Compliance ต่อการ  
รักษา.....

ส่วน ข ผลลัพธ์ด้านประสิทธิภาพการรักษา

1. คะแนนประเมินอาการทางระบบประสาท (NIHSS)

ก่อนได้ยา	12 ชั่วโมง	24 ชั่วโมง	ก่อน D/C

เลขที่...../25.....

## แบบเก็บข้อมูล (ต่อ)

## 2. mRS

D/C	1 เดือน	2 เดือน	3 เดือน	6 เดือน

## 3. Barthel index

D/C	1 เดือน	2 เดือน	3 เดือน	6 เดือน

## ส่วน ค อาการไม่พึงประสงค์จากการรักษา

1. อาการแพ้ยา  พบ  ไม่พบ
2. Angioedema ปากและลิ้นขวม  พบ  ไม่พบ
3. ภาวะเลือดออก  พบ  ไม่พบ
  - a. ตำแหน่งที่พบ  Systemic .....  
 Intracerebral .....
  - b. อาการของป่วยภายหลังจากเกิดภาวะเลือดออก  
 เสียชีวิต  อาการแยลง  อาการไม่แยลง  
 - คะแนน NIHSS ที่เปลี่ยนแปลงหลังจากเกิดภาวะเลือดออก.....  
 - Laboratory test

	Baseline	หลังเกิดภาวะเลือดออก
Hemoglobin (g/dL)		
Hematocrit (%)		

- การรักษา.....

4. ผล Brain CT scan หลังได้รับยา.....
5. อาการไม่พึงประสงค์อื่นๆที่พบ

.....

## รายการอ้างอิง

1. Sacco, R.L., et al., *An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association*. *Stroke*, 2013. 44(7): p. 2064-2089.
2. สำนักโรคไม่ติดต่อ กรมควบคุมโรค. ข้อมูลโรคไม่ติดต่อ 2018; Available from: <http://www.thaincd.com/2016/mission/documents.php?tid=32&gid=1-020>.
3. พรพจน์ ประภาอนันตชัย and สมบัติ มุ่งทวีพงษา, กลุ่มอาการสมองขาดเลือด *Stroke syndrome*. วารสารประสาทวิทยาแห่งประเทศไทย, 2557. 30: p. 24-34.
4. Burns, J.D., et al., *Intensive care management of acute ischemic stroke*. *Emergency Medicine Clinics*, 2012. 30(3): p. 713-744.
5. Powers, W.J., 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): p. e344-e418.
6. สถาบันประสาทวิทยา กรมการแพทย์, แนวทางการรักษาโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันสำหรับแพทย์. 2562, กระทรวงสาธารณสุข: กรุงเทพฯ.
7. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study group, *Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke*. *New England Journal of Medicine*, 1995. 333(24): p. 1581-1588.
8. Hacke, W., et al., *Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke*. *New England journal of medicine*, 2008. 359(13): p. 1317-1329.
9. Dharmasaroja, P.A., P. Dharmasaroja, and S. Muengtawepongsa, *Outcomes of Thai patients with acute ischemic stroke after intravenous thrombolysis*. *Journal of the neurological sciences*, 2011. 300(1-2): p. 74-77.
10. 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 Medical Journal*, 2015. 54(2): p. 71-80.

11. Miller, D.J., J.R. Simpson, and B. Silver, *Safety of thrombolysis in acute ischemic stroke: a review of complications, risk factors, and newer technologies*. The Neurohospitalist, 2011. 1(3): p. 138-147.
12. Wahlgren, N., et al., *Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study*. The Lancet, 2007. 369(9558): p. 275-282.
13. The 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): p. 2109-2118.
14. Boontho, J., *Clinical Outcome of Thrombolytic Therapy for Acute Ischemic Stroke at Somdejprabuddhalertla Hospital*. Region 4-5 medical journal, 2015: p. 297-307.
15. Jantasri, S., S. Tiamkao, and P. Sirikarn, *Effectiveness of Intravenous Recombinant Tissue Plasminogen Activator (rtPA) for Acute Ischemic Stroke in Udonthani Hospital versus Node-rtPA Community Hospitals*. Thai Journal of Neurology, 2020. 36(4): p. 34-57.
16. Wahlgren, N., et al., *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(12): p. 3316-3322.
17. Ahmed, N., et al., *Association of admission blood glucose and outcome in patients treated with intravenous thrombolysis: results from the Safe Implementation of Treatments in Stroke International Stroke Thrombolysis Register (SITS-ISTR)*. Archives of neurology, 2010. 67(9): p. 1123-1130.
18. Demaerschalk, B.M., 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): p. 581-641.
19. Cucchiara, B., et al., *Factors associated with intracerebral hemorrhage after thrombolytic therapy for ischemic stroke: pooled analysis of placebo data from*

- the Stroke-Acute Ischemic NXY Treatment (SAINT) I and SAINT II Trials. Stroke, 2009. 40(9): p. 3067-3072.*
20. Brott, T., et al., *Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. Stroke, 1989. 20(7): p. 864-870.*
  21. Banks, J.L. and C.A. Marotta, *Outcomes validity and reliability of the modified Rankin scale: implications for stroke clinical trials: a literature review and synthesis. Stroke, 2007. 38(3): p. 1091-1096.*
  22. Sulter, G., C. Steen, and J. De Keyser, *Use of the Barthel index and modified Rankin scale in acute stroke trials. Stroke, 1999. 30(8): p. 1538-1541.*
  23. Tuida, K., et al., *Factors predicting activities of daily living among stroke patients in Bangkok metropolitan. Journal of Public Health Nursing, 2017. 31(Special edition): p. 28-42.*
  24. Mahoney, F.I. and D.W. Barthel, *Functional evaluation: the Barthel Index: a simple index of independence useful in scoring improvement in the rehabilitation of the chronically ill. Maryland state medical journal, 1965.*
  25. Uyttenboogaart, M., et al., *Optimizing cutoff scores for the Barthel index and the modified Rankin scale for defining outcome in acute stroke trials. Stroke, 2005. 36(9): p. 1984-1987.*
  26. คณะอนุกรรมการติดตามผลการจัดทำหนังสือคัพพเภสัชศาสตร์และจัดทำพจนานุกรมศัพท์เภสัชศาสตร์ สภาเภสัชกรรม, พจนานุกรม ศัพท์ เภสัชศาสตร์-๑. Thai Pharmaceutical and Health Science Journal, 2009. 4(1): p. 136-152.
  27. Yaghi, S., 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(12): p. e343-e361.*
  28. Schulman, S., et al., *Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2005. 3(4): p. 692-694.*
  29. Myslimi, F., et al., *Orolingual angioedema during or after thrombolysis for cerebral ischemia. Stroke, 2016. 47(7): p. 1825-1830.*

30. Xing, C., et al., *Pathophysiologic cascades in ischemic stroke*. International Journal of Stroke, 2012. 7(5): p. 378-385.
31. Ay, H., et al., *A computerized algorithm for etiologic classification of ischemic stroke: the Causative Classification of Stroke System*. Stroke, 2007. 38(11): p. 2979-2984.
32. Caplan, L.R., *Lacunar infarction and small vessel disease: pathology and pathophysiology*. Journal of stroke, 2015. 17(1): p. 2.
33. Kelly-Hayes, P.M., et al., *The American heart association stroke outcome classification*. Stroke, 1998. 29(6): p. 1274-1280.
34. ชัชวาล ศรีสวัสดิ์. การห้ามเลือด (*Hemostasis*) 2555 [cited 2562 4 ก.พ.]; Available from: [http://www.si.mahidol.ac.th/department/biochemistry/home/md/lecture/Hemostasis\\_lecture\\_note.pdf](http://www.si.mahidol.ac.th/department/biochemistry/home/md/lecture/Hemostasis_lecture_note.pdf).
35. Diapharma. *Tissue Plasminogen Activator (tPA)*. 2021 [cited 2021 March 10]; Available from: <https://diapharma.com/tissue-plasminogen-activator-tpa/#Plasminogen%20activator%20inhibitors>.
36. Wolberg, A.S., et al., *Procoagulant activity in hemostasis and thrombosis: Virchow's triad revisited*. Anesthesia and analgesia, 2012. 114(2): p. 275.
37. พีรวัฒน์ จินาทองไทย, การใช้ยาละลายลิ่มเลือดในภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันชนิด ST-elevation, in *เภสัชกรรมปฏิบัติสู่ความเป็นเลิศด้านโรคระบบหัวใจและหลอดเลือด*, ภูษวิญ อรุณมานะกุล, et al., Editors. 2561, มหาวิทยาลัยเชียงใหม่: เชียงใหม่. p. 115-24.
38. Kastrup, E.K., *Drug Fact and Comparisons*. 2013 Edition ed. 2013, Missouri: Wolters Kluwer Health.
39. Brott, T.G., et al., *Urgent therapy for stroke. Part I. Pilot study of tissue plasminogen activator administered within 90 minutes*. Stroke, 1992. 23(5): p. 632-640.
40. Haley Jr, E.C., et al., *Urgent therapy for stroke. Part II. Pilot study of tissue plasminogen activator administered 91-180 minutes from onset*. Stroke, 1992. 23(5): p. 641-645.
41. Yamaguchi, T., et al., *Alteplase at 0.6 mg/kg for acute ischemic stroke within 3 hours of onset*. Stroke, 2006. 37(7): p. 1810-5.

42. Anderson, C.S., et al., *Low-dose versus standard-dose intravenous alteplase in acute ischemic stroke*. New England Journal of Medicine, 2016. 374(24): p. 2313-2323.
43. Thomalla, G., et al., *MRI-guided thrombolysis for stroke with unknown time of onset*. New England Journal of Medicine, 2018. 379(7): p. 611-622.
44. Caceres, J.A. and J.N. Goldstein, *Intracranial hemorrhage*. Emergency medicine clinics of North America, 2012. 30(3): p. 771.
45. กระทรวงสาธารณสุข. ตัวชี้วัดที่ 024.2: อัตราตายของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองแตก (*Hemorrhagic Stroke: I60-I62*). 2563 [cited 2021 4 February]; Available from: [http://healthkpi.moph.go.th/kpi2/kpi/index/?id=1429&kpi\\_year=2563](http://healthkpi.moph.go.th/kpi2/kpi/index/?id=1429&kpi_year=2563).
46. นันทิยา แสงทรงฤทธิ์, การดูแลและเฝ้าระวังการเกิดภาวะเลือดออกในสมองภายหลังได้รับยาละลายลิ่มเลือด (*rt-PA*) ในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลัน. Thai Red Cross Nursing Journal, 2012. 5(1): p. 9-18.
47. Hacke, W., et al., *Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II)*. The Lancet, 1998. 352(9136): p. 1245-1251.
48. Clark, W.M., et al., *Recombinant tissue-type plasminogen activator (alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset: the ATLANTIS study: a randomized controlled trial*. Jama, 1999. 282(21): p. 2019-2026.
49. Rha, J.H., et al., *Thrombolysis for acute ischaemic stroke with alteplase in an Asian population: results of the multicenter, multinational Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke -Non-European Union World (SITS-NEW)*. International Journal of stroke, 2014. 9: p. 93-101.
50. Simoons, M.L., et al., *Individual risk assessment for intracranial haemorrhage during thrombolytic therapy*. The Lancet, 1993. 342(8886-8887): p. 1523-1528.
51. Wang, H. and S.C. Chow, *Sample size calculation for comparing proportions*. Encyclopedia of Statistical Sciences, 2004: p. 1-14.
52. Cochran, W.G., in *Sampling Techniques*. 1977: Massachusettes. p. 75.
53. McManus, M. and D.S. Liebeskind, *Blood pressure in acute ischemic stroke*. Journal of clinical neurology, 2016. 12(2): p. 137.



54. Rost, N.S., et al., *Stroke severity is a crucial predictor of outcome: an international prospective validation study*. Journal of the American Heart Association, 2016. 5(1): p. e002433.
55. Torres-Aguila, N.P., et al., *Clinical variables and genetic risk factors associated with the acute outcome of ischemic stroke: a systematic review*. Journal of stroke, 2019. 21(3): p. 276.
56. Adams, H.P., et al., *Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: a report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST)*. Neurology, 1999. 53(1): p. 126.
57. Tunlayadechanont, P., *Role of CT, CT Angiography, and Perfusion CT in Acute Ischemic Stroke*. Journal of Thai Stroke Society, 2019. 18(3): p. 25-25.
58. Demchuk, A.M., et al., *Importance of early ischemic computed tomography changes using ASPECTS in NINDS rtPA Stroke Study*. Stroke, 2005. 36(10): p. 2110-2115.
59. Archavachalee, N., *Correlation of the Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) and Functional Outcomes in Acute Ischemic Stroke Patients Who Received Intravenous Recombinant Tissue Plasminogen Activator at Phonthong Hospital in Roi-Et Province*. Journal of Health Science, 2019. 28(2): p. 297-312.
60. พิรณัฐ ศรีวิจิรวัดน์, ทัดดาว วิโรจน์อุไรเรือง, and ปริญา ชำนาญ, *การศึกษาความสัมพันธ์ของ Alberta stroke program early CT score (ASPECTS) และปัจจัยความเสี่ยงอื่น ๆ กับภาวะทุพพลภาพที่ 90 วัน ด้วย Modified Rankin Scale (mRS) ในผู้ป่วยสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่รักษาด้วย rtPA ในโรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์*. สรรพสิทธิเวชสาร, 2021. 40(1-3): p. 11-28.
61. Vorasoot, N., et al., *Factors associated with poor clinical outcome after intravenous recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) for acute ischemic stroke in Northeastern Thailand*. Journal of the medical association of Thailand, 2020. 103(1): p. 81.
62. Mokin, M., et al., *Intracerebral hemorrhage secondary to intravenous and endovascular intraarterial revascularization therapies in acute ischemic stroke: an update on risk factors, predictors, and management*. Neurosurgical focus, 2012. 32(4): p. E2.

63. Dzialowski, I., et al., *Extent of early ischemic changes on computed tomography (CT) before thrombolysis: prognostic value of the Alberta Stroke Program Early CT Score in ECASS II*. *Stroke*, 2006. 37(4): p. 973-978.





## ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล	นางสาวนลินอร คูอาริยะกุล
วัน เดือน ปี เกิด	1 สิงหาคม 2527
สถานที่เกิด	จังหวัดน่าน ประเทศไทย
วุฒิการศึกษา	คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร
ที่อยู่ปัจจุบัน	331-3 ถนนสุมนเทวราช ตำบลในเวียง อำเภอเมืองน่าน

