

## การศึกษาปัจจัยที่คาดการณ์ผลลัพธ์ NIHSS ต่ำกว่า 6 หลัง 1 ชั่วโมง ของการรักษาด้วย Intravenous rt-PA ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน

จตุรภัทร สมานพงษ์, พ.บ.<sup>1</sup>

### บทคัดย่อ

ในโรงพยาบาลระดับตติยภูมิที่ขาดศักยภาพในการทำศัลยกรรมผ่านสายสวนลากลิ้มเลือด (Mechanical Thrombectomy: MT) การประเมินการตอบสนองต่อยาละลายลิ่มเลือด (IV rt-PA) ในระยะเริ่มต้น มีความสำคัญยิ่งต่อการตัดสินใจส่งต่อผู้ป่วย การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาปัจจัยที่สามารถทำนายการฟื้นตัวทางระบบประสาทระยะเริ่มต้น (Excellent Early Neurological Improvement) กำหนดโดยคะแนน NIHSS ต่ำกว่า 6 ภายใน 1 ชั่วโมงหลังจากการให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ (IV rt-PA) สำหรับพัฒนาระบบคัดกรอง ดูแลรักษาและส่งต่อผู้ป่วยให้เหมาะสม โดยเป็นการศึกษาเชิงวิเคราะห์แบบ Cohort ชนิดย้อนหลังและไปข้างหน้า (ambispective cohort study) ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน จำนวน 62 ราย ที่ได้รับยา IV rt-PA ณ โรงพยาบาลกันทรลักษณ์ วิเคราะห์เปรียบเทียบปัจจัยระหว่างกลุ่ม "ผลลัพธ์ดีเยี่ยม" (Good Outcome: NIHSS < 6 ที่ 1 ชั่วโมง) และกลุ่ม "ผลลัพธ์ไม่ดี" (Poor Outcome: NIHSS ≥ 6 ที่ 1 ชั่วโมง) สถิติที่ใช้ ได้แก่ t-test, Shapiro-Wilk test, Mann-Whitney U test, Chi-square, Fisher's Exact test และ Multivariate Logistic Regression

ผลวิจัยพบว่า ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการฟื้นตัวที่ดีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ 1) ความรุนแรง- เริ่มต้นต่ำ (Baseline NIHSS (Median, IQR) 7.00 (6.00-10.50) vs 14.50 (11.00-20.50), Crude OR 0.78, 95%CI : 0.68-0.90) 2) การไม่มีภาวะหลอดเลือดใหญ่อุดตัน (No LVO) (adjusted OR 0.13, p=0.003, 95%CI : 0.03 - 0.50) 3) การไม่มีภาวะหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว (No AF) 0 (0.0%) vs 7 (19.4%) (Crude OR 0.07, p=0.035, 95%CI 0.00 - 1.36) และ 4) ระยะเวลา Door-to-Needle (DTN) ที่สั้น (Median, IQR 59 vs 74 นาที, adjusted OR 0.95, p=0.005, 95% CI 0.91 ถึง 0.98) ซึ่งสรุปได้ว่า ปัจจัยทำนายที่สัมพันธ์กับการฟื้นตัวทางระบบประสาทที่ดีเลิศ (NIHSS < 6) ภายใน 1 ชั่วโมงหลังได้รับยา IV rt-PA ในโรงพยาบาลชุมชนแม่ข่าย ได้แก่ 1) คะแนน NIHSS เริ่มต้นที่ต่ำ 2) ระยะเวลา Door-to-Needle ที่สั้น 3) การไม่มีภาวะหลอดเลือดใหญ่อุดตัน (LVO) และ 4) การไม่มีภาวะหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว (AF) โดยระยะเวลา Door-to-Needle (DTN) เป็นปัจจัยเชิงระบบที่สำคัญที่สุด ที่โรงพยาบาลชุมชนสามารถปรับปรุง เพื่อเพิ่มโอกาสการฟื้นตัว สำหรับผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง (NIHSS สูง, LVO, AF) จึงควรพิจารณาเตรียมการเริ่มกระบวนการส่งต่อ (Drip and Ship) ทันที โดยไม่ต้องรอประเมินผลซ้ำ เพื่อลดความล่าช้าในการเข้าถึงการรักษาขั้นสูง

**คำสำคัญ:** โรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน, ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ, ระยะเวลา Door-to-Needle, การฟื้นตัวทางระบบประสาทระยะเริ่มต้น

<sup>1</sup> นายแพทย์ชำนาญการ, โรงพยาบาลกันทรลักษณ์ ; E-mail : gpaygg@gmail.com

## Factors anticipated NIHSS below than 6 following rt-PA treatment 1 hour with acute ischemic stroke: FAIB6

Jathurapat Samanpong, M.D.<sup>1</sup>

### Abstract

In secondary care hospitals lacking mechanical thrombectomy (MT) capabilities, determining the appropriate management strategy, whether to transfer or treat locally, remains a challenge. Waiting for a 24-hour assessment is often too late for effective intervention in non-responders. This study aimed to identify predictors of very early neurological improvement (VENI), defined as an NIHSS score < 6 within 1 hour after intravenous thrombolysis (IV rt-PA), to optimize patient triage, treatment, and referral systems. An ambispective cohort study was conducted on 62 acute ischemic stroke patients treated with IV rt-PA at Kantharalak Hospital. Patients were categorized into two groups based on their 1-hour post-treatment status: "Good Outcome" (NIHSS < 6) and "Poor Outcome" (NIHSS ≥ 6). T-tests, the Shapiro-Wilk test, the Mann-Whitney U test, and univariate and multivariate logistic regression analyses were performed to identify significant predictors.

The results revealed that of the 62 patients, factors significantly associated with good recovery included low baseline severity (Crude OR 0.78, 95% CI 0.68-0.90); absence of Large Vessel Occlusion (No LVO) (Adjusted OR 0.13, p=0.003, 95% CI 0.03-0.50); absence of Atrial Fibrillation (No AF) (Crude OR 0.07, p=0.035, 95% CI 0.00-1.36); and short Door-to-Needle (DTN) time (Adjusted OR 0.95, p=0.005, 95% CI 0.91-0.98). In conclusion, the predictors associated with excellent early neurological outcomes (NIHSS < 6) within 1 hour after IV rt-PA administration in a nodal community hospital include 1) a low baseline NIHSS score, 2) a short Door-to-Needle (DTN) time, 3) the absence of Large Vessel Occlusion (LVO), and 4) the absence of Atrial Fibrillation (AF). Notably, DTN time represents the most critical systemic factor that community hospitals can optimize to enhance recovery chances. Therefore, for high-risk patients (i.e., those with high NIHSS scores, LVO, or AF), immediate initiation of the referral process ('Drip and Ship') is recommended without awaiting re-evaluation in order to minimize delays in accessing advanced treatment.

**Keywords:** Acute Ischemic Stroke, IV rt-PA, Door-to-Needle Time, Very Early Neurological Improvement (VENI)

---

<sup>1</sup> Medical physician, Kantharalak hospital ; E-mail: gpaygg@gmail.com

## บทนำ

โรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน (Acute Ischemic Stroke) เป็นสาเหตุสำคัญของความพิการและการเสียชีวิต มาตรฐานการรักษาปัจจุบันประกอบด้วย การให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ (IV rt-PA) ภายใน 4.5 ชั่วโมง ซึ่งได้รับการยืนยันแล้วว่าช่วยเพิ่มโอกาสการรอดชีวิตและลดความพิการได้อย่างมีนัยสำคัญ (Emberson et al., 2014; Powers et al., 2019) และการใส่สายสวนลากลิ่มเลือด (Mechanical Thrombectomy: MT) สำหรับผู้ป่วยที่มีการอุดตันของหลอดเลือดขนาดใหญ่ (Large Vessel Occlusion: LVO) อย่างไรก็ตาม ในบริบทของประเทศไทย การเข้าถึงการรักษาด้วย MT ยังมีข้อจำกัด โดยเฉพาะในโรงพยาบาลชุมชนระดับแม่ข่าย (Node Hospital) เช่น โรงพยาบาลกันทรลักษณ์ ซึ่งต้องใช้ระยะเวลาในการส่งต่อผู้ป่วยเข้าสู่ศูนย์โรคหลอดเลือดสมองระดับตติยภูมิที่ห่างไกล ดังนั้นประสิทธิภาพของการรักษาด้วย IV rt-PA จึงเป็นกลไกหลักในการกู้คืนเนื้อสมองของผู้ป่วย (Suwanwela, 2014) การฟื้นตัวทางระบบประสาทในระยะแรก (Early Neurological Improvement) ภายใน 1 ชั่วโมง (Hyper-acute phase) เป็นตัวบ่งชี้ทางคลินิกที่สำคัญของการเปิดของหลอดเลือด (Recanalization) และสัมพันธ์กับพยากรณ์โรคที่ดีในระยะยาว (Mikhailidis et al., 2022) การทราบปัจจัยที่ทำนายว่าผู้ป่วยรายใดจะตอบสนองดีต่อยาเพียงอย่างเดียว หรือรายใดมีความเสี่ยงสูงที่จะล้มเหลวหรือทรุดลง จึงมีความสำคัญอย่างยิ่งต่อการวางแผนการรักษาและการตัดสินใจเลือกกระหว่าง "Drip and Ship" หรือ "Drip and Stay" ให้เหมาะสมกับทรัพยากรที่มีจำกัด

## วัตถุประสงค์

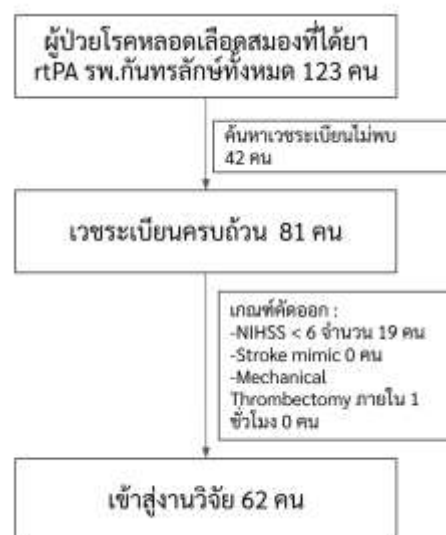
เพื่อศึกษาปัจจัยที่สามารถทำนายการฟื้นตัวทางระบบประสาทระยะเริ่มต้น (Excellent Early Neurological Improvement) กำหนดโดยคะแนน NIHSS ต่ำกว่า 6 ภายใน 1 ชั่วโมงหลังจากการให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ (IV rt-PA)

## วิธีดำเนินงานวิจัย

### รูปแบบการศึกษาและประชากร

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาเชิงวิเคราะห์แบบ Cohort ชนิดย้อนหลังและไปข้างหน้า (ambispective cohort study) โดยเก็บข้อมูลผู้ป่วยจากเวชระเบียนย้อนหลัง ร่วมกับการติดตามผลไปข้างหน้า เพื่อประเมินการฟื้นตัวทางระบบประสาทภายหลังการให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ ซึ่งดำเนินการ ณ กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลกันทรลักษณ์ โดยเก็บรวบรวมข้อมูลจาก 2 ส่วน ได้แก่

1. ส่วนย้อนหลัง (Retrospective Phase): ทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วยตั้งแต่วันที่ 24 มิถุนายน 2566 ถึง 9 มิถุนายน 2568
2. ส่วนไปข้างหน้า (Prospective Phase): เก็บข้อมูลผู้ป่วยรายใหม่ที่ได้รับการรักษาตั้งแต่วันที่ 10 มิถุนายน 2568 ถึง 19 พฤศจิกายน 2568



แผนภาพที่ 1 แผนผังการคัดเลือกและติดตามกลุ่มตัวอย่างในการศึกษา

สามารถอธิบายการศึกษา(แผนภาพที่ 1) เกี่ยวกับการ ค้นหาผู้ป่วยอย่าง เริ่มต้นจากค้นหาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน (Acute Ischemic Stroke) ที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป และได้รับการรักษาด้วยยา IV rt-PA ณ โรงพยาบาลกันทรลักษณ์ จำนวนทั้งหมด 123 ราย โดยในขั้นตอนการรวบรวมข้อมูล มีผู้ป่วยที่ต้องคัดออกเนื่องจากค้นหาเวชระเบียนไม่พบหรือข้อมูลไม่ครบถ้วน จำนวน 42 ราย คงเหลือผู้ป่วยที่มีเวชระเบียนครบถ้วน เพื่อพิจารณาตามเกณฑ์ 81 ราย จากนั้นผู้วิจัยได้ทำการคัดออกตามเกณฑ์ (Exclusion Criteria) ดังนี้:

1. ผู้ป่วยที่มีคะแนนความรุนแรงทางระบบประสาทต่ำ (NIHSS < 6) จำนวน 19 ราย
2. ไม่พบผู้ป่วยที่เป็นภาวะเลียนแบบโรคหลอดเลือดสมอง (Stroke Mimic) (0 ราย)
3. ไม่พบผู้ป่วยที่ถูกส่งต่อเพื่อทำหัตถการลากลิ่มเลือด (Mechanical Thrombectomy) ภายใน 1 ชั่วโมงแรก (0 ราย)

ส่งผลให้มีจำนวนผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์คัดเข้าและมีข้อมูลครบถ้วนสำหรับการวิเคราะห์ผลการศึกษาในขั้นสุดท้าย จำนวน 62 ราย

#### การเก็บรวบรวมข้อมูลและตัวแปร

ผู้วิจัยทำบันทึกข้อความถึงท่านผู้อำนวยการ โรงพยาบาลกันทรลักษณ์ เพื่อขออนุญาตในการดำเนินการวิจัยและเก็บข้อมูล หลังจากนั้นศึกษาเอกสารที่เกี่ยวข้อง โดยผู้วิจัยดำเนินการเก็บรวบรวมข้อมูลลงในแบบบันทึกข้อมูล (Case Record Form) ที่ผู้วิจัยสร้างขึ้น โดยสังเคราะห์ตัวแปรตามแนวทางเวชปฏิบัติมาตรฐานการดูแลผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันของ American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA) (Powers et al., 2019)

เครื่องมือประกอบด้วย 3 ส่วนหลัก ได้แก่ 1) ข้อมูลพื้นฐานและปัจจัยเสี่ยง 2) ข้อมูลทางคลินิกและ

กระบวนการรักษา และ 3) ผลลัพธ์การรักษา สำหรับการประเมินความรุนแรงทางระบบประสาท ใช้แบบประเมินมาตรฐาน NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) (Brott et al., 1989) แบบบันทึกข้อมูล (Case Record Form) ได้ผ่านการตรวจสอบความตรงตามเนื้อหาโดยผู้ทรงคุณวุฒิด้านโรคหลอดเลือดสมองและเวชศาสตร์ฉุกเฉิน โดยพิจารณาความเหมาะสม ความครอบคลุม และความสอดคล้องของตัวแปรกับวัตถุประสงค์ของการวิจัย โดยครอบคลุมตัวแปรดังนี้:

- ข้อมูลพื้นฐาน: อายุ, เพศ, ดัชนีมวลกาย (BMI)
- ปัจจัยเสี่ยงและโรคประจำตัว: ความดันโลหิตสูง, เบาหวาน, ไขมันในเลือดสูง, ภาวะหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว (Atrial Fibrillation), ประวัติโรคหลอดเลือดสมองเดิม
- ข้อมูลทางคลินิกและกระบวนการรักษา: ระดับความดันโลหิตแรกรับ, ระดับน้ำตาลในเลือด, คะแนน NIHSS เริ่มต้น (Baseline NIHSS), ตำแหน่งของรอยโรค, ภาวะหลอดเลือดใหญ่อุดตัน (Large Vessel Occlusion: LVO), ระยะเวลา Onset-to-Needle time และ Door-to-Needle time

#### นิยามผลลัพธ์การศึกษา

ผู้ป่วยถูกแบ่งกลุ่มตามผลลัพธ์ทางระบบประสาทในระยะแรกมาก (Very Early Neurological Improvement) โดยประเมินจากคะแนน NIHSS ภายใน 1 ชั่วโมง หลังการให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ โดยแบ่งเป็น

- (1) **กลุ่มผลลัพธ์ดี (Good outcome)** หมายถึง ผู้ป่วยที่มีคะแนน NIHSS < 6 โดยนิยามผลลัพธ์การรักษาที่ดี (Good Outcome) โดยใช้เกณฑ์ Very Early Neurological Improvement (VENI) คือ ผู้ป่วยที่มีคะแนนความรุนแรงของโรค (NIHSS) น้อยกว่า 6 คะแนน ที่เวลา 1 ชั่วโมง หลังได้รับยาละลายลิ่มเลือด ซึ่งเป็นเกณฑ์ที่บ่งชี้ถึงการ

เปิดของหลอดเลือดและการพยากรณ์โรคที่ดีในระยะยาว (Mikhailidis et al., 2022) และ **(2)กลุ่มผลลัพธ์ไม่ดี (Poor outcome)** หมายถึง ผู้ป่วยที่มีคะแนน NIHSS  $\geq 6$  (Good Outcome)

#### การวิเคราะห์ทางสถิติและการวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์ข้อมูลด้วยโปรแกรมสำเร็จรูปทางสถิติ กำหนดระดับนัยสำคัญที่  $p\text{-value} < 0.05$

- **สถิติเชิงพรรณนา:** ใช้ Mean  $\pm$  SD สำหรับข้อมูลแจกแจงปกติ และ Median (IQR) สำหรับข้อมูลแจกแจงไม่ปกติ ส่วนข้อมูลกลุ่ม ใช้จำนวน และร้อยละ

- **การวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปร:** ทำโดยการเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่าง 2 กลุ่ม โดยใช้ Independent Samples t-test สำหรับตัวแปรเชิงปริมาณที่มีการกระจายใกล้เคียงปกติ และใช้ Mann-Whitney U test สำหรับตัวแปรที่ไม่เป็นไปตามสมมติฐานดังกล่าว โดยใช้ Shapiro-Wilk test ในการทดสอบการกระจายตัวของข้อมูล ในการส่วนตัวแปรเชิงคุณภาพใช้ Chi-square test หรือ Fisher's Exact test ตามความเหมาะสม

- **การวิเคราะห์พหุตัวแปร:** ใช้ Binary Logistic Regression เพื่อหาปัจจัยทำนายอิสระ รายงานผลด้วย Adjusted Odds Ratio (aOR) และ 95% CI เนื่องจากข้อจำกัดด้านขนาดตัวอย่าง จึงคัดเลือกตัวแปรเข้าสู่สมการถดถอยพหุคูณ (Multivariate Logistic Regression) เพียง 2 ตัวแปร ที่มีความสำคัญทางคลินิก และสถิติสูงสุด เพื่อความแม่นยำของโมเดล ได้แก่ Large

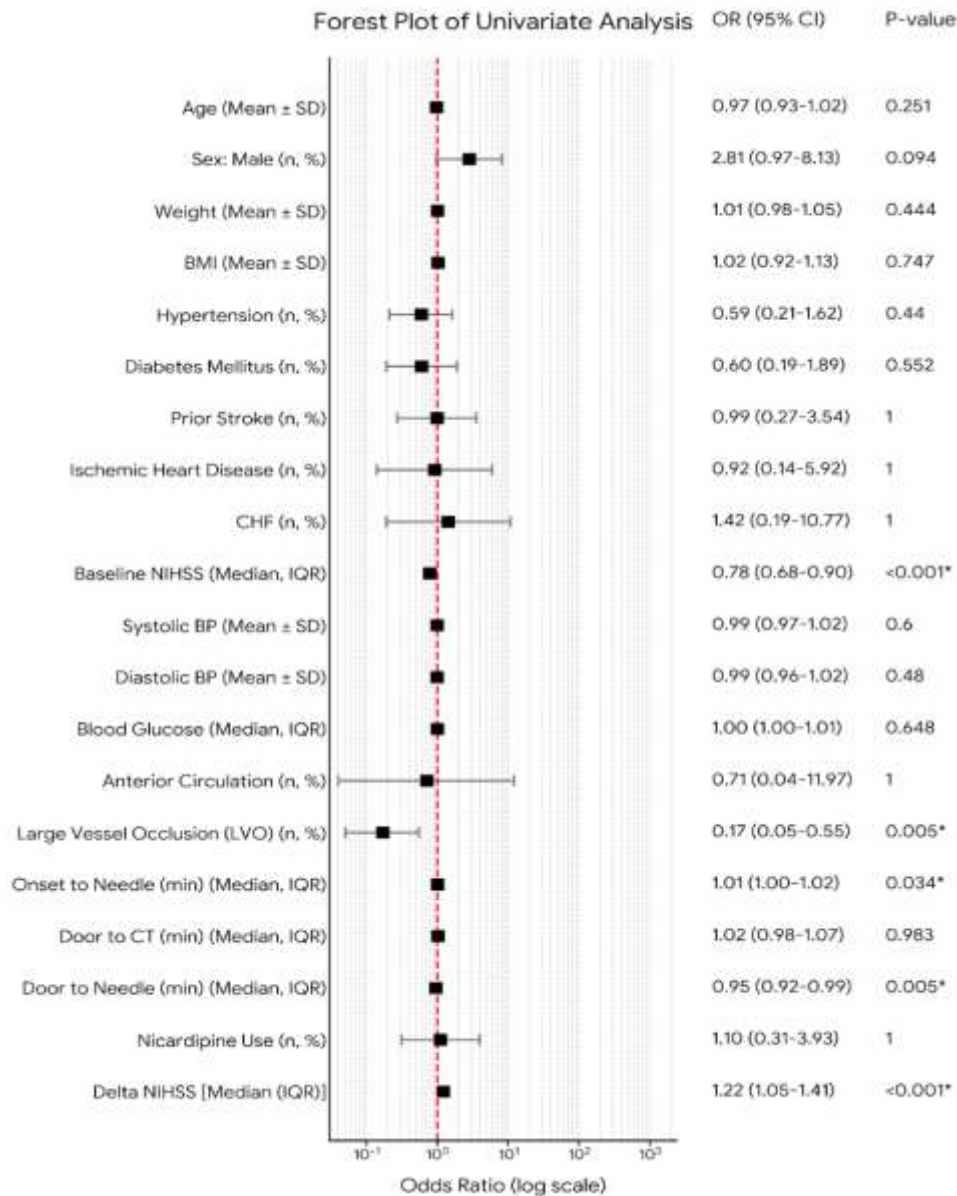
vessel occlusion (LVO) , Door to needle time (Pseudo R-square  $\sim 0.25$ ) , (Correlation ต่ำ  $\sim 0.06$ )

#### จริยธรรมการวิจัย

มีการขออนุญาตศึกษาวิจัยจากนายแพทย์สาธารณสุขจังหวัดและผู้อำนวยการโรงพยาบาลชุมชนทั้ง 7 แห่ง พร้อมชี้แจงวัตถุประสงค์การวิจัยให้ผู้ร่วมวิจัยทราบและอธิบายให้เข้าใจ เพื่อให้การตัดสินใจเข้าร่วมโครงการเป็นไปด้วยความสมัครใจ ข้อมูลที่ได้จากการทบทวนเวชระเบียน จะเก็บเป็นความลับ เข้าถึงได้เฉพาะผู้วิจัย และจะทำลายข้อมูลเมื่อเสร็จสิ้นการวิจัย การนำเสนอข้อมูลเป็นภาพรวม โครงการวิจัยผ่านการพิจารณาจริยธรรมจากคณะกรรมการจริยธรรมวิจัยในมนุษย์ สำนักงานสาธารณสุขจังหวัดศรีสะเกษ เลขที่ SPPH 2025-98 ลงวันที่ 9 มิถุนายน 2568

#### ผลการศึกษา

จากการศึกษาข้อมูลในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน จำนวน 62 ราย ที่ได้รับยา IV rt-PA ณ โรงพยาบาลกันทรลักษณ์ ผู้วิจัยได้จำแนกผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม ตามระดับการฟื้นตัวทางระบบประสาทที่ 1 ชั่วโมง หลังได้รับยา (Very Early Neurological Improvement: VENI) โดยพบว่าผู้ป่วยกลุ่มผลลัพธ์ดี (Good Outcome: NIHSS  $< 6$ ) จำนวน 26 ราย คิดเป็นร้อยละ 41.9 และกลุ่มผลลัพธ์ไม่ดี (Poor Outcome: NIHSS  $\geq 6$ ) จำนวน 36 ราย คิดเป็นร้อยละ 58.1 ผลการวิเคราะห์เชิงลึกจำแนกตามปัจจัยต่างๆ มีรายละเอียดดังนี้



แผนภาพที่ 2 แผนภูมิป่า (Forest plot) แสดงความสัมพันธ์แบบตัวแปรเดียว(Univariate Logistic Regression Analysis) ระหว่างปัจจัยเสี่ยงทางคลินิกกับโอกาสการฟื้นตัวที่ดี (Excellent Recovery), แสดงค่า Odds Ratio (OR) และช่วงความเชื่อมั่น 95% (95% CI) จากการวิเคราะห์ความสัมพันธ์แบบตัวแปรเดียว (Univariate Logistic Regression) ของปัจจัยที่มีผลต่อการเกิด Early Neurological Improvement (ENI)

คำอธิบาย:

- จุดสี่เหลี่ยม (■) แสดงค่า OR และเส้นแนวนอนแสดงช่วง 95% CI
- เส้นประแนวตั้งสีแดงที่ตำแหน่ง OR = 1 แสดงจุดที่ไม่มีความสัมพันธ์
- ปัจจัยที่มีนัยสำคัญทางสถิติ: คือปัจจัยที่เส้น 95% CI ไม่คร่อมเส้นประสีแดง
- หมายเหตุ: แผนภาพไม่ได้แสดงข้อมูลของ *Dyslipidemia*, และ *Atrial Fibrillation* เนื่องจากข้อจำกัดทางสถิติในการคำนวณหรือการแสดงผลบนกราฟ (Zero cell count/Perfect separation) แม้ว่าปัจจัยเหล่านี้จะมีนัยสำคัญทางสถิติก็ตาม

จากแผนภาพที่ 2 อธิบายได้ว่าปัจจัยที่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ ) ดังนี้:

### 1. ลักษณะทางคลินิกและความรุนแรงของโรค (Stroke Severity):

- **การเปลี่ยนแปลงของคะแนน NIHSS (Delta NIHSS):** เป็นปัจจัยที่มีความสัมพันธ์เชิงบวกกับผลลัพธ์อย่างชัดเจน โดยทุกๆ 1 คะแนนของ NIHSS ที่ลดลง (อาการดีขึ้น) จะเพิ่มโอกาสการเกิด EENI ขึ้น 1.22 เท่า (OR 1.22; 95% CI 1.05-1.41,  $P < 0.001$ )
- **คะแนนความรุนแรงแรกเริ่ม (Baseline NIHSS):** มีความสัมพันธ์ผกผันกับผลลัพธ์ โดยผู้ป่วยที่มีคะแนนความรุนแรงเริ่มต้นสูง มีโอกาสเกิด EENI น้อยกว่า (OR 0.78; 95% CI 0.68-0.90,  $P < 0.001$ )

### 2. ปัจจัยด้านลักษณะทางคลินิกและกระบวนการรักษา (Clinical & Process Metrics):

- **การอุดตันของหลอดเลือดขนาดใหญ่ (LVO):** เป็นปัจจัยลบที่สำคัญ ผู้ป่วยที่มีภาวะ LVO มีโอกาสเกิด EENI ลดลงอย่างมาก (OR 0.17; 95% CI 0.05-0.55,  $P = 0.005$ )
- **ระยะเวลา Door to Needle:** ระยะเวลาที่นานขึ้นสัมพันธ์กับโอกาสเกิดผลลัพธ์ที่ลดลง (OR 0.95; 95% CI 0.92-0.99,  $P = 0.005$ )
- **ระยะเวลา Onset to Needle:** พบความสัมพันธ์ทางสถิติที่คาบเกี่ยวเส้นวิกฤตเล็กน้อย (OR 1.01; 95% CI 1.00-1.02,  $P = 0.034$ )

สำหรับปัจจัยพื้นฐานอื่นๆ เช่น อายุ (Age), เพศ (Sex), และโรคประจำตัวส่วนใหญ่ ไม่พบความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในการวิเคราะห์ครั้งนี้ โดยจะอธิบายผลการศึกษาดังละเอียด ในหัวข้อต่างๆ ในลำดับต่อไป

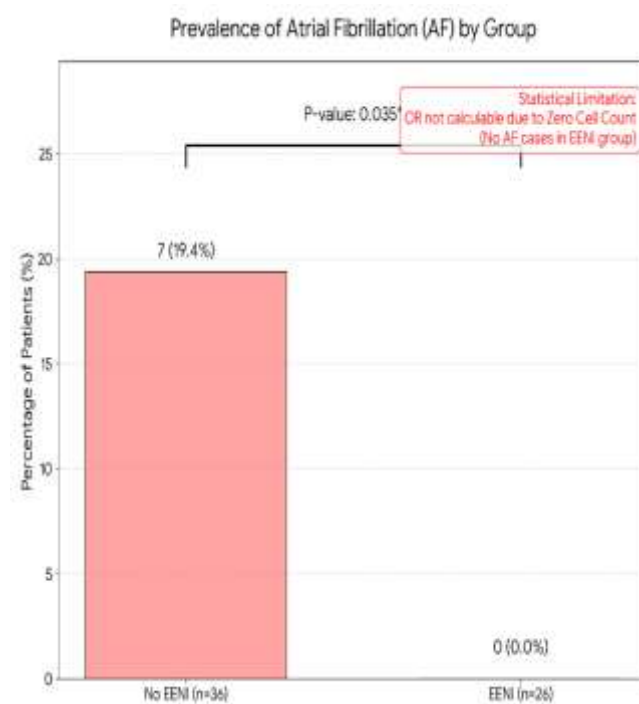
### 1. ข้อมูลพื้นฐานและลักษณะทางประชากร

• **อายุและเพศ:** อายุเฉลี่ยของกลุ่มตัวอย่างทั้งหมดคือ  $63.39 \pm 11.03$  ปี เมื่อเปรียบเทียบระหว่าง 2 กลุ่มพบว่าอายุเฉลี่ยมีความใกล้เคียงกัน (Good Outcome:  $61.42 \pm 12.12$  ปี vs Poor Outcome:  $64.81 \pm 10.10$  ปี,  $p=0.251$ ) สำหรับเพศ พบสัดส่วนเพศชายในกลุ่ม Good Outcome สูงกว่าเล็กน้อย ( $69.2\%$  vs  $44.4\%$ ) แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05 ( $p=0.094$ )

• **ปัจจัยเสี่ยงและโรคร่วม:** การกระจายตัวของโรคประจำตัวทั่วไป เช่น ความดันโลหิตสูงและเบาหวาน ไม่มีความแตกต่างกันระหว่างสองกลุ่ม อย่างไรก็ตาม พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญใน 2 ประเด็น คือ

#### 1) ภาวะไขมันในเลือดสูง (Dyslipidemia):

พบในกลุ่ม Good Outcome ถึงร้อยละ 100 เทียบกับร้อยละ 83.3 ในกลุ่ม Poor Outcome เนื่องจากพบภาวะไขมันในเลือดสูงเป็น 100% ในกลุ่ม Poor outcome ทำให้ไม่สามารถคำนวณ OR ได้ (Perfect Separation) แต่มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญ ( $P=0.035$ ) ซึ่งอาจสอดคล้องกับปรากฏการณ์ Stroke Lipid Paradox ที่พบในงานวิจัยอื่น



แผนภาพที่ 3 แผนภูมิแสดงความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยเสี่ยงทางคลินิก หัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว กับโอกาสการฟื้นตัวที่ดี (Excellent Recovery)

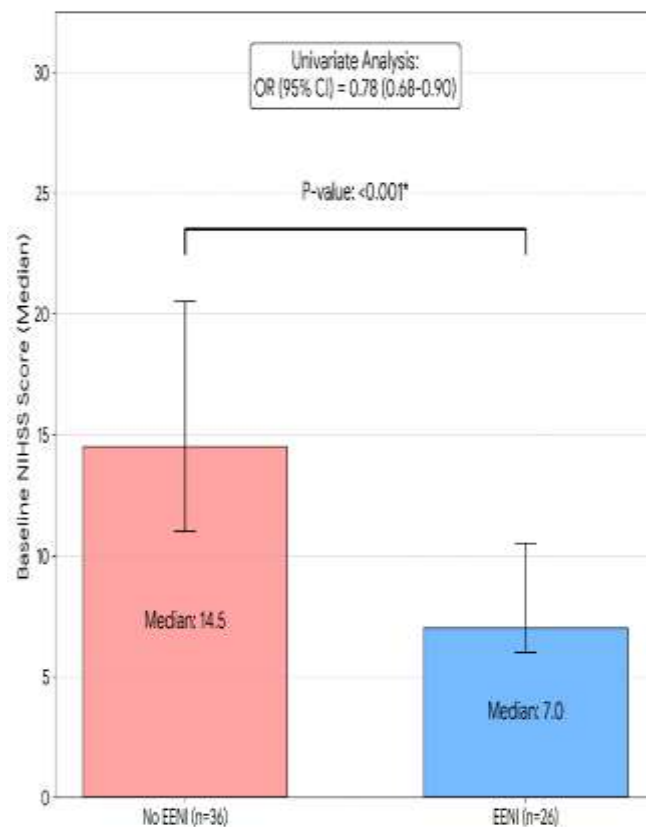
## 2) ภาวะหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว (Atrial

**Fibrillation - AF):** จากแผนภาพที่ 3 พบว่า AF เป็นปัจจัยแยกกลุ่มที่ชัดเจนที่สุด โดยพบ AF ในกลุ่ม Poor Outcome ถึงร้อยละ 19.4 ในขณะที่ไม่พบผู้ป่วย AF เลยในกลุ่ม Good Outcome (0%,  $p=0.035$ ) ข้อมูลนี้บ่งชี้ว่า AF เป็นปัจจัยพยากรณ์เชิงลบที่สำคัญสำหรับการตอบสนองต่อยาในระยะแรก สืบเนื่องจากเกิดจาก "ข้อจำกัดทางเทคนิคของการคำนวณ" ในกรณีที่มีกลุ่มใดกลุ่มหนึ่งเป็นศูนย์ (Zero Cell) จะทำให้สูตรคำนวณ OR หาค่าไม่ได้จากตาราง 2x2 หากพยายามคำนวณโดยใช้สูตรปรับแก้ (เช่น Haldane-Anscombe correction ที่บวก 0.5 เข้าไปในทุกช่อง) จะได้ค่าช่วงความเชื่อมั่น (95% CI) ที่กว้างมาก

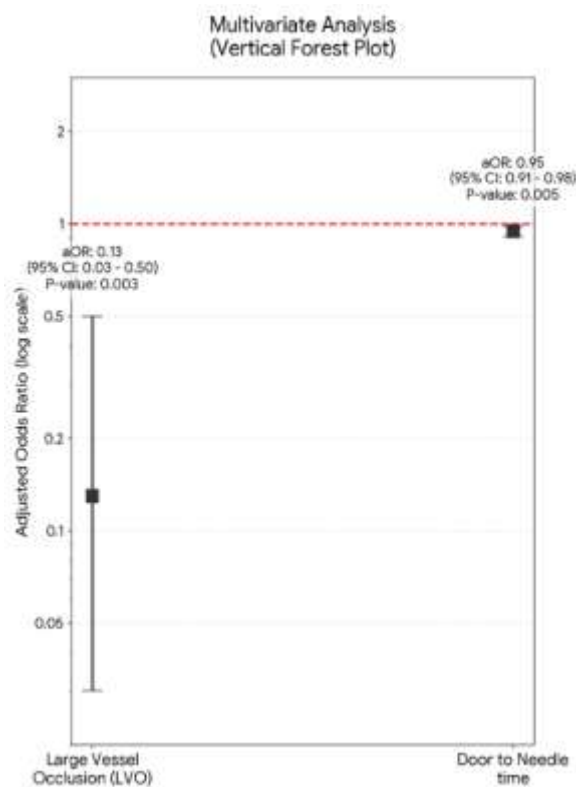
## 2. ลักษณะทางคลินิกและความรุนแรงของโรค

- **ความรุนแรงเริ่มต้น (Baseline NIHSS):** จากแผนภาพที่ 4 อธิบายได้ว่า คะแนนความรุนแรงก่อนเริ่มยาเป็นตัวแปรที่มีอำนาจการจำแนกสูงที่สุด กลุ่ม Good Outcome ค่ามัธยฐานของคะแนน NIHSS ก่อนเริ่มยาดำกว่ากลุ่มที่ฟื้นตัวไม่ได้อย่างชัดเจน (7.00 [IQR 6.00-10.50] เทียบกับ 14.50 [IQR 11.00-20.50],  $p<0.001$ , OR 0.78, 95%CI 0.68-0.90 ส่วนต่างคะแนนนี้ สะท้อนถึงปริมาณลิ่มเลือด (Clot Burden) ที่ต่างกันอย่างชัดเจนตั้งแต่แรกเริ่ม จนขาดความน่าเชื่อถือทางคลินิก โดยได้ Odds Ratio (OR) เท่ากับ 0.07 ได้ช่วงความเชื่อมั่น 95% ของค่า Odds Ratio (OR) คือ 0.00 - 1.36 ซึ่งจากเหตุผลดังกล่าวในตัวแปรนี้จึงวิเคราะห์ความสัมพันธ์โดยใช้ P-value ซึ่งมาจาก **Fisher's Exact test** (เนื่องจากมี cell ที่ค่าคาดหวังต่ำ) ซึ่งได้  $P = 0.035$  ซึ่งแปลว่ามีความสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญ

Comparison of Baseline NIHSS between Groups



**แผนภาพที่ 4** แผนภูมิป่า(Forest plot)แสดงผลต่างค่าเฉลี่ยของคะแนนความรุนแรงโรคหลอดเลือดสมองแรกเริ่ม (Baseline NIHSS Score) ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่มีการฟื้นตัวดีและฟื้นตัวไม่ดี จุดทึบแสดงค่าผลต่างค่ามัธยฐาน -7.5 คะแนน และเส้นขีดขวางแสดงช่วงความเชื่อมั่น 95% (0.68 ถึง 0.90) ซึ่งไม่ครอบคลุมเส้นประแนวตั้งที่ 0 แสดงว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.001$ )



แผนภาพที่ 5 แผนภูมิป่า(Forest plot) แสดงผลการวิเคราะห์พหุตัวแปร (Multivariate analysis) ระหว่างภาวะหลอดเลือดสมองใหญ่อุดตัน (LVO) และ Door to Needle time กับโอกาสการฟื้นตัวที่ดี โดยนำเสนอภาวะหลอดเลือดสมองใหญ่อุดตัน (LVO) ด้วยค่าอัตราส่วนแอดัมโต (Adjusted Odds Ratio: aOR) จุดทึบแสดงค่า OR เท่ากับ 0.13 และเส้นขีดขวางแสดงช่วงความเชื่อมั่น 95% (0.03 – 0.50) เส้นประแนวตั้งแสดงค่า Null value ที่ 1.0 ผลลัพธ์แสดงให้เห็นว่า LVO มีความสัมพันธ์เชิงลบกับการฟื้นตัวที่ดีอย่างมีนัยสำคัญ ( $p = 0.003$ ) และนำเสนอ Door to Needle time ด้วยค่าอัตราส่วนแอดัมโต (Adjusted Odds Ratio: aOR) จุดทึบแสดงค่า OR เท่ากับ 0.95 และเส้นขีดขวางแสดงช่วงความเชื่อมั่น 95% (0.91 – 0.98) เส้นประแนวตั้งแสดงค่า Null value ที่ 1.0 ผลลัพธ์แสดงให้เห็นว่ากลุ่มผลลัพธ์ได้รับยาเร็วกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.005$ )

● **การอุดตันของหลอดเลือดใหญ่ (Large Vessel Occlusion - LVO):** จากแผนภาพที่ 5 อธิบายได้ว่าพบความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญระหว่าง LVO กับผลลัพธ์ที่ไม่ดี โดยกลุ่ม Poor Outcome มีอัตราการเกิด LVO สูงถึงร้อยละ 58.3 เทียบกับเพียงร้อยละ 19.2 ในกลุ่ม Good

Outcome ( $p=0.003$ ) ค่า Adjusted Odds Ratio (OR) เท่ากับ 0.13 (95% CI: 0.03 - 0.50) บ่งชี้ว่าผู้ป่วยที่ไม่มี LVO มีโอกาสฟื้นตัวดีกว่าผู้ป่วยที่มี LVO ถึง 7.7 เท่า

### 3. ประสิทธิภาพของกระบวนการรักษาและตัวแปรด้านเวลา

● **Door-to-Needle (DTN) Time:** จากแผนภาพที่ 5 พบว่า เมื่อพิจารณา Door-to-Needle (DTN) Time ซึ่งเป็นตัวชี้วัดประสิทธิภาพที่สำคัญ พบว่ากลุ่ม Good Outcome มีค่ามัธยฐานของเวลาอยู่ที่ 59.0 นาที (IQR 49.2-71.8) ซึ่งอยู่ในเกณฑ์มาตรฐานสากล ( $< 60$  นาที) ในขณะที่กลุ่ม Poor Outcome ใช้เวลานานกว่าอย่างมีนัยสำคัญ โดยมีค่ามัธยฐานอยู่ที่ 74.0 นาที (IQR 59.0-92.0) ทั้งนี้ ผลการวิเคราะห์หาค่าเฉลี่ยพหุคูณยืนยันว่า DTN Time ที่เพิ่มขึ้นสัมพันธ์กับโอกาสการฟื้นตัวที่ดีที่ลดลง (Adjusted OR 0.95; 95% CI: 0.91-0.98,  $p=0.005$ ) ซึ่งสนับสนุนความสำคัญของกระบวนการในโรงพยาบาลที่รวดเร็วช่วยเพิ่มโอกาสการฟื้นตัวอย่างมีนัยสำคัญ

● **Onset-to-Needle (OTN) Time:** ในส่วนของระยะเวลา Onset-to-Needle (OTN) พบความสัมพันธ์ในลักษณะ Paradoxical กล่าวคือ กลุ่ม Good Outcome มีค่ามัธยฐานระยะเวลาดังแต่เริ่มมีอาการจนถึงได้รับยานานกว่ากลุ่ม Poor Outcome อย่างมีนัยสำคัญ (193.5 นาที [IQR 140.8-234.5] เทียบกับ 147.0 นาที [IQR 110.0-195.8]) โดยการวิเคราะห์เบื้องต้นพบค่า Crude OR เท่ากับ 1.01 (95% CI: 1.00-1.02,  $p=0.034$ ) ปรากฏการณ์นี้อาจอธิบายได้ด้วยลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยที่มีอาการน้อย (Mild Stroke) ซึ่งมักมาโรงพยาบาลล่าช้ากว่าผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง แต่พยากรณ์ภาพของลิ้มเลือดในผู้ป่วยกลุ่มนี้มักตอบสนองต่อยาละลายลิ้มเลือดได้ดีกว่า จึงส่งผลให้ผลลัพธ์การรักษาออกมาดีแม้จะได้รับการช้ากว่าก็ตาม

#### 4. การเปลี่ยนแปลงทางระบบประสาท (Neurological Outcome)

● **Delta NIHSS:** เมื่อพิจารณาค่าการเปลี่ยนแปลงของคะแนน (NIHSS ก่อนให้ยา ลบด้วย NIHSS ที่ 1 ชั่วโมง) พบว่ากลุ่ม Good Outcome มีค่ามัธยฐานของคะแนนลดลง 4.50 [IQR 3.00-8.00] เทียบกับ คะแนนในขณะในกลุ่ม Poor Outcome ลดลงเพียง 2.00 [IQR 1.00-4.00] , OR 1.22 (95%CI 1.05 - 1.41) ,  $p < 0.001$  แสดงให้เห็นว่านอกจากจะมีคะแนนตั้งต้นที่ต่ำกว่าแล้ว กลุ่ม Good Outcome ยังมีการตอบสนองต่อยาในเชิงปริมาณ (Magnitude of response) ที่ดีกว่าอีกด้วย

#### อภิปรายผล

การศึกษาครั้งนี้มุ่งเน้นไปที่ "ชั่วโมงทอง" (The Golden Hour) ของการตอบสนองต่อยาละลายลิ่มเลือด ซึ่งเป็นช่วงเวลาวิกฤตที่มักถูกมองข้าม ในการศึกษาส่วนใหญ่ที่เน้นผลลัพธ์ที่ 24 ชั่วโมง หรือ 3 เดือน ผลการศึกษานี้ไม่เพียงแต่ยืนยันปัจจัยเสี่ยงแบบดั้งเดิม แต่ยังเปิดเผยข้อมูลเชิงลึกที่ท้าทายและมีนัยสำคัญต่อการปฏิรูประบบการดูแลผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองในโรงพยาบาลระดับทุติยภูมิ ดังนี้

**1) บทบาทสำคัญของเวลา (The Critical Role of DTN Time):** ในขณะที่ปัจจัยทางชีวภาพของผู้ป่วยเป็นสิ่งที่ไม่สามารถแก้ไขได้ ระยะเวลา Door-to-Needle (DTN) เป็นปัจจัยเชิงระบบเพียงอย่างเดียวที่โรงพยาบาลสามารถควบคุมได้ ผลการศึกษาชี้ชัดว่า DTN ที่สั้นกว่า (มัธยฐานเวลา 59 นาที) สัมพันธ์กับผลลัพธ์ที่ดีเลิศ ข้อมูลนี้สอดคล้องกับ Meta-analysis ของ Emberson et al. (2014) และการศึกษาของ Xian et al. (2019) ที่ยืนยันตรงกันว่าทุกนาทีที่ลดได้ของความล่าช้าในการเริ่มยา สัมพันธ์โดยตรงกับการรอดชีวิตและโอกาสการฟื้นตัวของระบบประสาท

**2) ข้อจำกัดของยาในกลุ่ม High Risk (Limits of Thrombolysis):** ภาวะหลอดเลือดใหญ่อุดตัน (LVO) และ หัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว (AF) เป็นปัจจัยพยากรณ์ความล้มเหลวที่สำคัญ ลิ่มเลือดจาก Cardioembolism มักมีขนาดใหญ่และมีส่วนประกอบของ Fibrin สูง ทำให้ทนทานต่อการสลายด้วย rt-PA เพียงอย่างเดียว (Mikhailidis et al., 2022) นอกจากนี้ ผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังมีความเสี่ยงสูงต่อการทรุดลงของอาการทางระบบประสาท (Neurological Deterioration) ภายใน 24 ชั่วโมงแรก หากไม่ได้รับการเปิดหลอดเลือดที่ทันเวลาที่ (Seners et al., 2015) ข้อมูลนี้สนับสนุนแนวคิดที่ว่า ผู้ป่วยกลุ่มนี้ควรถือเป็นกลุ่ม "Drip and Ship" โดยอัตโนมัติในบริบทของโรงพยาบาลที่ไม่มีศักยภาพทำ MT เพื่อไม่ให้เสียโอกาสในการรักษา

**3) ปริศนาของเวลาเริ่มมีอาการ (Onset-Time Paradox):** การพบว่ากลุ่มผลลัพธ์ดีมาช้ากว่ากลุ่มผลลัพธ์ไม่ดี อาจอธิบายได้ด้วย "Clot Burden Hypothesis" ผู้ป่วยที่มีลิ่มเลือดขนาดเล็กมักมีอาการไม่รุนแรง (Low NIHSS) จึงตัดสินใจมาโรงพยาบาลช้ากว่า แต่ลิ่มเลือดเหล่านี้ตอบสนองต่อยาได้ดีกว่า ในขณะที่ผู้ป่วยอาการหนัก (High NIHSS, Large Clot) ญาติจะรีบพามาเร็วแต่ลิ่มเลือดตอบสนองยากกว่า รวมถึงจากบริบทสังคมในปัจจุบันผู้สูงอายุมักอยู่บ้านลำพัง มักจะพบว่า First seen abnormal และ Last seen normal ค่อนข้างห่างกันทำให้ Onset to Door อาจมีความคลาดเคลื่อนได้

#### สรุปผลและข้อเสนอแนะ

**1) สรุปผลการศึกษา** ปัจจัยทำนายที่สัมพันธ์กับการฟื้นตัวของระบบประสาทที่ดีเลิศ (NIHSS < 6) ภายใน 1 ชั่วโมงหลังได้รับยา IV rt-PA ในโรงพยาบาลชุมชนแม่ข่าย ได้แก่ 1) คะแนน NIHSS เริ่มต้นที่ต่ำ 2) ระยะเวลา Door-to-Needle ที่สั้น 3) การไม่มีภาวะหลอดเลือดใหญ่อุดตัน (LVO) และ 4) การไม่มีภาวะหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว (AF)

## 2) ข้อเสนอแนะเชิงนโยบายและการปฏิบัติ

จากผลการศึกษา มีข้อเสนอแนวทางการปรับปรุงระบบ Stroke Fast Track สำหรับโรงพยาบาลชุมชนแม่ข่าย ดังนี้:

**2.1) ยกระดับเป้าหมาย DTN:** โรงพยาบาลควรกำหนดตัวชี้วัด DTN time ให้ต่ำกว่า 60 นาที ในผู้ป่วยทุกราย โดยการลดขั้นตอนที่ไม่จำเป็น (Lean Process) และใช้ระบบ Pre-notification จากโรงพยาบาล และ Rapid CT brain request โดยพยาบาลเมื่ออาการสงสัยในกรณีผู้ป่วยใน

**2.2) แนวทางการคัดกรองเพื่อการส่งต่อ (Targeted Referral Protocol):**

- **กลุ่มเสี่ยงสูง (High Risk):** ผู้ป่วยที่มี NIHSS สูง (>8) หรือมีประวัติ AF หรือสงสัย LVO ควรเริ่มกระบวนการประสานงานส่งต่อ (Early Transfer Activation) ทันทีที่เริ่มให้ยา (Drip and Ship) โดยไม่ต้องรอประเมินผลที่ 1 ชั่วโมง เพื่อไม่ให้เสียโอกาสในการทำ Mechanical Thrombectomy

- **กลุ่มตอบสนองดี (Good Responder):** ผู้ป่วยที่มี NIHSS ต่ำและไม่มีปัจจัยเสี่ยงข้างต้น สามารถให้การดูแลรักษาต่อที่โรงพยาบาลชุมชนได้ (Drip and Stay) หากอาการดีขึ้นตามเกณฑ์ เพื่อลดความแออัดของโรงพยาบาลศูนย์

## 3) ข้อเสนอแนะสำหรับการวิจัยครั้งต่อไป

(Recommendations for Future Research)

**3.1) การขยายขอบเขตพื้นที่และกลุ่มตัวอย่าง:** ควรทำการศึกษาในรูปแบบพหุสถาบัน (Multicenter

Study) หรือขยายระยะเวลาเก็บข้อมูลเพื่อเพิ่มขนาดตัวอย่าง (Sample size) ซึ่งจะช่วยลดข้อจำกัดทางสถิติในบางตัวแปร (เช่น กรณีค่าเป็นศูนย์ในกลุ่ม AF และทำให้ผลการวิจัยสามารถนำไปอ้างอิงในระดับประชากรที่กว้างขึ้นได้

**3.2) การติดตามผลลัพธ์ระยะยาว:** ควรมีการศึกษาติดตามผลการรักษาต่อเนื่องไปจนถึง 3 เดือน (90 วัน) โดยประเมินด้วย Modified Rankin Scale (mRS) เพื่อยืนยันว่าการฟื้นตัวที่ดีในระยะ 1 ชั่วโมงแรก (VENI) มีความสัมพันธ์กับความสามารถในการทำกิจวัตรประจำวันในระยะยาวหรือไม่

**3.3) การศึกษาตัวแปรเชิงลึกเพิ่มเติม:** ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับประเด็น "Stroke Lipid Paradox" หรือปัจจัยทางชีวภาพอื่นๆ ที่อาจส่งผลต่อการตอบสนองต่อยา เพื่อหาคำอธิบายทางการแพทย์ที่ชัดเจนยิ่งขึ้น

**3.4) การศึกษาความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์:** ควรมีการวิเคราะห์ต้นทุนและประสิทธิผล (Cost-effectiveness analysis) ของแนวทาง "Drip and Ship" เปรียบเทียบกับ "Drip and Stay" ในบริบทของโรงพยาบาลชุมชน เพื่อใช้เป็นข้อมูลประกอบการกำหนดนโยบายสาธารณสุขระดับประเทศ

**3.5) การให้ความรู้ประชาชน:** รมรณรงค์เรื่องอาการเตือนของโรคหลอดเลือดสมอง โดยเน้นย้ำว่าแม้จะมีอาการเพียงเล็กน้อยก็ควรรีบมาโรงพยาบาลทันที เพื่อแก้ไขปัญหา Patient delay ในกลุ่มอาการ

## เอกสารอ้างอิง

- Brott, T., Adams, H. P., Jr., Olinger, C. P., Marler, J. R., Barsan, W. G., Biller, J., ... & Hertzberg, V. (1989). Measurements of acute cerebral infarction: A clinical examination scale. *Stroke*, 20(7), 864–870. <https://doi.org/10.1161/01.STR.20.7.864>
- Embersson, J., Lees, K. R., Lyden, P., Blackwell, L., Albers, G., Bluhmki, E., ... & Baigent, C. (2014). Effect of treatment delay, age, and stroke severity on tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke: A meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *The Lancet*, 384(9958), 1929–1935. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60584-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60584-5)
- Mikhailidis, A., Tsiertsides, K., & Karapanayiotides, T. (2022). Ultra-early neurological improvement after intravenous thrombolysis: Definition, predictors, and clinical outcome. *Journal of Neurology*, 269(6), 3215–3226. <https://doi.org/10.1007/s00415-022-10985-7>
- Powers, W. J., Rabinstein, A. A., Ackerson, T., Adeoye, O. M., Bambakidis, N. C., Becker, K., ... & Tirschwell, D. L. (2019). 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*, 50(12), e344–e418. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000211>
- Seners, P., Turc, G., Oppenheim, C., & Baron, J. C. (2015). Incidence, causes and predictors of neurological deterioration occurring within 24 h following acute ischaemic stroke: A systematic review with pathophysiological implications. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 86(1), 87–94. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-308778>
- Suwanwela, N. C. (2014). Stroke epidemiology in Thailand. *Journal of Stroke*, 16(1), 1–7. <https://doi.org/10.5853/jos.2014.16.1.1>
- Xian, Y., Xu, H., Lytle, B., Blevins, J., Peterson, E. D., Hernandez, A. F., ... & Fonarow, G. C. (2019). Association of door-to-needle time with long-term outcomes after acute ischemic stroke. *JAMA*, 321(18), 1755–1765. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.4168>