

ความคุ้มค่าทางเศรษฐกิจของการให้ยาละลายลิ่มเลือดในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลัน



นายสุภวรรค์ ชัยสาม

สถาบันวิทยบริการ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

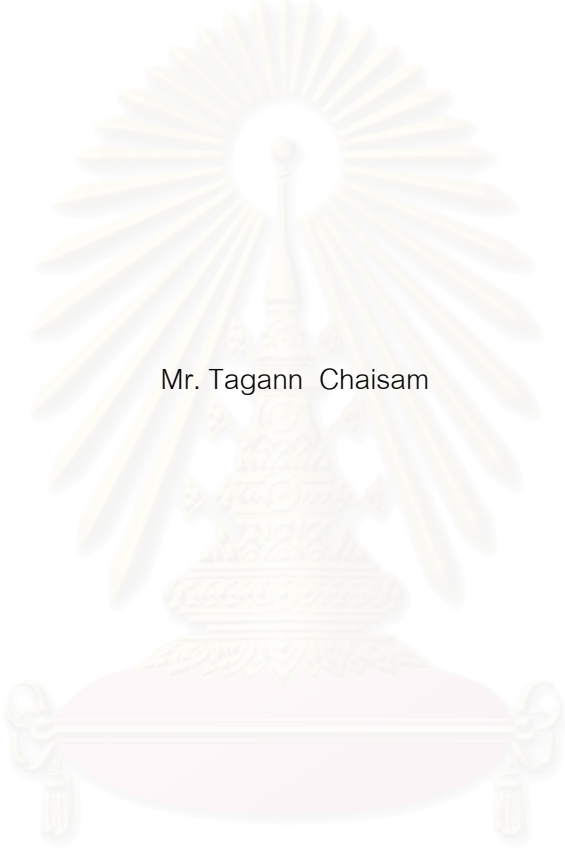
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2550

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

COST-EFFECTIVENESS OF TISSUE PLASMINOGEN ACTIVATOR FOR
ACUTE ISCHEMIC STROKE



Mr. Tagann Chaisam

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science Program in Medicine

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic Year 2007

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	ความคุ้มค่าทางเศรษฐกิจของการให้ยาละลายลิ่มเลือดในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลัน
โดย	นาย รุกรรต์ ชัยสาม
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิง นิจศรี ชาญณรงค์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม	ศาสตราจารย์ นายแพทย์ กัมมันต์ พันธุมจินดา

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้นับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ อติศร ภัทรารัตน์)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ สมพงษ์ สุวรรณวลัยกร)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิง นิจศรี ชาญณรงค์)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ กัมมันต์ พันธุมจินดา)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(นายแพทย์ สุชาติ หาญไชยพิบูลย์กุล)

..... กรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ มนต์ชัย ชลาประวรัตน์)

รุกรรต์ ชัยสาม : ความคุ้มค่าทางเศรษฐกิจของการให้ยาละลายลิ่มเลือดในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง
ตีบเฉียบพลัน. (COST-EFFECTIVENESS OF TISSUE PLASMINOGEN ACTIVATOR FOR ACUTE
ISCHEMIC STROKE) อ. ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก : รศ.พญ.นิจศรี ชาญณรงค์, อ.ที่ปรึกษา
วิทยานิพนธ์ร่วม : ศ.นพ.กัมมันต์ พันธุมจินดา,52หน้า.

ที่มาของงานวิจัย : ยาละลายลิ่มเลือดชนิด recombinant tissue plasminogen activator ได้รับการรับรองให้เป็นการ
รักษามาตรฐานโดยองค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกาตั้งแต่ปีพ.ศ. 2539 เมื่อให้ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลัน
ภายใน 3 ชั่วโมงนับจากเริ่มเกิดอาการ อย่างไรก็ตามค่าใช้จ่ายที่เกิดขึ้นจากการให้ยาเป็นหนึ่งในปัจจัยสำคัญที่ทำให้การใช้นี้ไม่
เป็นที่แพร่หลายเท่าที่ควรในประเทศไทย

วัตถุประสงค์ : เพื่อศึกษาความคุ้มค่าทางเศรษฐกิจของการให้ยาละลายลิ่มเลือดในการรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือด
สมองตีบเฉียบพลัน

วิธีการดำเนินการ : ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ระหว่างเดือน
มกราคมถึงธันวาคม 2549 แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือด 20 คนและไม่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดเนื่องจากมีข้อบ่งห้าม 20
คน ค่าใช้จ่ายทางตรงคือค่าใช้จ่ายที่เกิดจากการนอนโรงพยาบาลทั้งหมด และค่ายามื่อผู้ป่วยมาตรวจติดตามที่ 3 และ 6 เดือน
ค่าใช้จ่ายทางอ้อมคือค่าใช้จ่ายที่เกิดจากการทำกายภาพบำบัดหรือการอยู่ในสถานรับเลี้ยงดูหลังจากออกจากโรงพยาบาล และ
รายได้ที่สูญเสียไปของผู้ป่วย ประสิทธิภาพของยาละลายลิ่มเลือดวัดจากระดับความรุนแรงของอาการโรคหลอดเลือดสมองตีบที่
เปลี่ยนไปจากขณะอยู่โรงพยาบาลที่ 3 และ 6 เดือน

ผลการศึกษา : ผู้ป่วยที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดมีระดับความรุนแรงของอาการโรคหลอดเลือดสมองตีบลดลงอย่างมี
นัยสำคัญทางสถิติเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยาเมื่อตรวจติดตามทั้งที่ 3 และ 6 เดือน ค่าใช้จ่ายที่เกิดขึ้นขณะนอนโรงพยาบาลและ
ค่าใช้จ่ายรวมทั้งที่ 3 และ 6 เดือนของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตามในการทำ
ให้ผู้ป่วย 20 คนที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดมีระดับความรุนแรงของอาการโรคหลอดเลือดสมองตีบลดลงมากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา
1 แต้ม ต้องเสียค่าใช้จ่ายเพิ่มขึ้น 334,155 บาท และ 254,975 บาทที่ระยะเวลาตรวจติดตามที่ 3 และ 6 เดือนตามลำดับ

สรุป : การให้ยาละลายลิ่มเลือดในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันภายใน 3 ชั่วโมงนับแต่เริ่มมีอาการทำให้
อาการของผู้ป่วยดีกว่าไม่ได้ยาอย่างมีนัยสำคัญทั้งที่ 3 และ 6 เดือนโดยค่าใช้จ่ายในการรักษาไม่มีความแตกต่างกันอย่างมี
นัยสำคัญทางสถิติ

ภาควิชา.....อายุรศาสตร์..... ลายมือชื่อนิสิต..... ศุภกมล ชัยสาม
สาขาวิชา.....อายุรศาสตร์..... ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก..... นิจศรี พญ
ปีการศึกษา 2550..... ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม..... กัมมันต์ พันธุมจินดา

4974720330 : MAJOR MEDICINE

KEY WORD: COST-EFFECTIVENESS / TISSUE PLASMINOGEN ACTIVATOR / ACUTE ISCHEMIC STROKE

TAGANN CHAISAM : COST-EFFECTIVENESS OF TISSUE PLASMINOGEN ACTIVATOR FOR ACUTE ISCHEMIC STROKE. THESIS PRINCIPAL ADVISOR : ASSOC. PROF. NIJASRI C. SUWANWELA, M.D., THESIS COADVISOR : PROF. KAMMANT PHANTHUMCHINDA, M.D., 52 pp.

Background: Recombinant tissue plasminogen activator (rtPA) has been shown to improve outcome in stroke patients when used within 3 hours of stroke onset, and has been the standard treatment since 1996. However, the costs associated with this treatment is a main factor determining its utilization in many centers. Thailand is one of developing countries where limited resource is one of the factors for rtPA underutilization.

Objective: To assess the cost-effectiveness of rtPA in Thailand.

Materials and methods: Acute ischemic stroke patients who received rtPA and admitted to Chulalongkorn Hospital between January and December 2006 were collected. The control group was patients, with diagnosis of acute ischemic stroke, who presented within 3 to 9 hours of onset or those who presented within 3 hours but had medical contraindication for rtPA. Direct and indirect costs within 6 months were collected. Direct costs were hospitalization cost and medication cost for outpatient follow-up at 3 and 6 months. Indirect costs included nursing care and rehabilitation cost plus the patients' income loss. Effectiveness was determined by comparing the admission modified Rankin Scale (mRS) to the 3 and 6 months mRS.

Results: There were 20 patients in each group. There was significant improvement in mRS in the rtPA group compared to the control group at 3 months (1.7 vs 0.9; p=0.006) and 6 months (1.85 vs 1.05; p=0.009). The paired t test revealed no significant difference in hospitalization cost and total costs at 3 and 6 months between the two groups. For 1 point difference in mRS for 20 patients in the rtPA group, the costs were 334,155 baht higher at 3 months, and 254,975 baht higher at 6 months than the control group.

Conclusion: The use of rtPA results in a statistically significant improvement in mRS. The cost difference is more than offset by the better functional outcome of the patients.

Department :.....Medicine.....Student's signature : *Tagann Chaisam*

Field of study :.....Medicine..... Principal advisor's signature : *Nijasri C. Suwanwela*

Academic year : 2007..... Co-advisor's signature : *Kammant Phanthumchinda*

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงลงได้ ด้วยความกรุณาช่วยเหลืออย่างยิ่ง ของ รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงนิจศรี ชาบุญวงศ์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ศาสตราจารย์ นายแพทย์กัมมันต์ พันธุมจินดา อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม และผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ธนิษฐ์ อัครวิเชียรจินดา ผู้ให้คำแนะนำและเป็นที่ปรึกษาในเรื่องระเบียบวิธีวิจัยและ วิธีการคำนวณทางเศรษฐศาสตร์

ขอขอบคุณรองศาสตราจารย์พิเศษ ดอกเตอร์สถิกร พงศ์พานิช ที่ให้คำแนะนำและช่วย ตรวจสอบระเบียบวิธีวิจัย

ขอขอบคุณ คุณศุภรัตน์ ชาญวุฒ และคุณทิวาพร มณีรัตนศุกร เจ้าหน้าที่วิจัย ห้องปฏิบัติการหลอดเลือดตมออง สาขาวิชาประสาทวิทยา ที่อำนวยความสะดวกและให้ความ ร่วมมือช่วยเหลือในการทำวิจัยเป็นอย่างดี

ขอขอบคุณ คุณอรัญญา เปาประดิษฐ์ เจ้าหน้าที่ระบบงานคอมพิวเตอร์ โรงพยาบาล จุฬาลงกรณ์ และคุณพัชรินทร์ จุ้ยประเสริฐ เจ้าหน้าที่ฝ่ายการเงิน โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ที่ อำนวยความสะดวกในการสืบค้นและเก็บข้อมูลเกี่ยวกับค่าใช้จ่ายของผู้ป่วยในโรงพยาบาล

ท้ายที่สุดผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณบิดา มารดา และบูรพคณาจารย์ทุกท่าน ที่เป็นหลัก เป็นแบบอย่าง และเป็นกำลังใจที่ดีเสมอมา

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ณ
สารบัญแผนภูมิ.....	ญ
บทที่	
1 บทนำ.....	1
1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา.....	1
1.2 คำถามของการวิจัย.....	2
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	2
1.4 สมมติฐานของการวิจัย.....	2
1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย.....	3
1.6 ข้อยกเว้นเบื้องต้น.....	3
1.7 ข้อยกเว้นของการวิจัย.....	3
1.8 คำสำคัญ.....	4
1.9 คำจำกัดความที่ใช้ในการวิจัย.....	4
1.10 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	4
2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	5
2.1 แนวคิดและทฤษฎี.....	5
2.2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	6
3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	24
3.1 รูปแบบการวิจัย.....	24
3.2 ระเบียบวิธีวิจัย.....	24
3.3 ปัญหาทางจริยธรรม.....	28
3.4 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัยและมาตรการในการแก้ไข.....	28
3.5 การบริหารงานวิจัยและตารางการปฏิบัติงาน.....	29

บทที่	หน้า
4 ผลการวิเคราะห์ข้อมูล.....	30
4.1 คุณลักษณะของประชากร.....	30
4.2 ผลการเปรียบเทียบ.....	33
4.3 ผลการวิเคราะห์.....	39
5 สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ.....	40
5.1 สรุปผลการวิจัย.....	40
5.2 อภิปรายผลการวิจัย.....	41
5.3 ข้อเสนอแนะ.....	42
รายการอ้างอิง.....	43
ภาคผนวก.....	45
ใบอนุญาตเข้าร่วมการวิจัย.....	46
แบบบันทึกผลต่างๆ.....	47
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	52

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 2.1	แสดงการวัดผลทั้งหมดจากการศึกษา ECASS II..... 9
ตารางที่ 2.2	แสดง NIHSS ที่ 24 ชั่วโมงจากการศึกษาของ NINDS..... 10
ตารางที่ 2.3	แสดงการวัดผลที่ระยะเวลา 3 เดือนจากการศึกษาของ NINDS..... 11
ตารางที่ 2.4	แสดงการวัดผลที่ระยะ 3 เดือนแบ่งตามชนิดของโรคหลอดเลือดสมองจากการศึกษาของ NINDS..... 13
ตารางที่ 2.5	แสดงอุบัติการณ์ของภาวะเลือดออกในสมองภายใน 36 ชั่วโมงจากการศึกษาของ NINDS..... 13
ตารางที่ 2.6	แสดงประสิทธิผลของการรักษาที่ 30 และ 90 วันจากการศึกษา ATLANTIS..... 15
ตารางที่ 2.7	แสดงความปลอดภัยของการใช้ยาละลายลิ่มเลือดจากการศึกษา ATLANTIS..... 16
ตารางที่ 2.8	แสดงปัจจัยที่ทำให้ผลการรักษาออกมาเป็นที่น่าพอใจจากการศึกษา STARS..... 17
ตารางที่ 2.9	แสดงลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยเทียบกับของการศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบในอดีตจากการศึกษา SITS-MOST..... 18
ตารางที่ 2.10	แสดงจำนวนผู้ป่วยที่เกิดเลือดออกในสมองชนิดต่างๆจากการศึกษา SITS-MOST..... 19
ตารางที่ 4.1	แสดงประวัติโรคประจำตัวของกลุ่มผู้ป่วย..... 31
ตารางที่ 4.2	แสดงประวัติโรคประจำตัวของกลุ่มควบคุม..... 32
ตารางที่ 4.3	แสดงการเปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มผู้ป่วยและกลุ่มควบคุม..... 33
ตารางที่ 4.4	แสดงการเปรียบเทียบระดับความรุนแรงของอาการตามเกณฑ์ของ NIHSS ที่ระยะเวลา 3 และ 6 เดือนของกลุ่มผู้ป่วยและกลุ่มควบคุม..... 34
ตารางที่ 4.5	แสดงการเปรียบเทียบระดับความรุนแรงของอาการตามเกณฑ์ของ modified Rankin scale ที่ระยะเวลา 3 และ 6 เดือนของกลุ่มผู้ป่วยและกลุ่มควบคุม..... 35
ตารางที่ 4.6	แสดงการเปรียบเทียบระดับคุณภาพชีวิตตามเกณฑ์ของ Barthel index ที่ระยะเวลา 3 และ 6 เดือนของกลุ่มผู้ป่วยและกลุ่มควบคุม..... 36

	หน้า
ตารางที่ 4.7	แสดงการเปรียบเทียบค่าใช้จ่ายทั้งหมดของกลุ่มผู้ป่วยและกลุ่มควบคุม.... 37
ตารางที่ 4.8	แสดงค่าใช้จ่ายทั้งหมดของผู้ป่วยทั้ง 20 คนในกลุ่มผู้ป่วยและกลุ่มควบคุม. 38



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญแผนภูมิ

	หน้า
แผนภูมิที่ 2.1	แสดงการวัดผลด้วย modified Rankin scale ที่ 90 วันจากการศึกษา ECASSII..... 8
แผนภูมิที่ 2.2	แสดงอัตราการอยู่รอดที่ 3 เดือนจากการศึกษาของ NINDS..... 11
แผนภูมิที่ 2.3	แสดงการวัดผลที่ 3 เดือนในส่วนที่ 2 ของการศึกษาของ NINDS..... 12
แผนภูมิที่ 2.4	แสดงการวัดผลในกลุ่มผู้ป่วยที่ทำการศึกษาจากการศึกษา ATLANTIS... 15
แผนภูมิที่ 2.5	แสดงอัตราส่วนของผู้ป่วยที่มีเลือดออกในสมองแบบแสดงอาการ, อัตราตาย และมีความพิการเหลือเพียงเล็กน้อยหรือหายเป็นปกติที่ระยะ 3 เดือนเทียบกับผลการศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบในอดีต จากการศึกษา SITS-MOST..... 19
แผนภูมิที่ 2.6	แสดงอัตราส่วนของผู้ป่วยจำแนกตาม modified Rankin scale คะแนน 0 ถึง 6 ที่ระยะ 3 เดือนเทียบกับผลการศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบในอดีต จากการศึกษา SITS-MOST..... 20
แผนภูมิที่ 4.1	แสดงคะแนน NIHSS, modified Rankin scale และค่าใช้จ่ายทั้งหมดของกลุ่มผู้ป่วยและกลุ่มควบคุมเมื่อแรกรับและที่ระยะเวลา 3 และ 6 เดือน..... 39

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา (Background and Rationale)

โรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลัน (Acute ischemic stroke) เป็นสาเหตุการเสียชีวิตอันดับสองของประชากรทั่วโลก และเป็น 1 ใน 5 สาเหตุของความพิการทุพพลภาพในประชากรทั้งในประเทศพัฒนาแล้วและกำลังพัฒนา การรักษาโดยการให้ยาละลายลิ่มเลือดชนิด tissue plasminogen activator (tPA) ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันที่ไม่มีข้อห้ามภายใน 3 ชั่วโมงนับแต่เริ่มมีอาการเป็นการรักษามาตรฐานตามการรับรองขององค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกาตั้งแต่ปีพ.ศ. 2539 และมีการใช้อย่างแพร่หลายขึ้นเรื่อยๆในประเทศต่างๆ และจากผลการศึกษาของ National Institute of Neurological Disorders and Stroke ประเทศสหรัฐอเมริกาพบว่า การให้ยาละลายลิ่มเลือดในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันภายใน 3 ชั่วโมงนับแต่เริ่มมีอาการมีผลต่อผลลัพธ์ที่ดีขึ้นของผู้ป่วยที่ระยะเวลาติดตาม 3 เดือน[1] อย่างไรก็ตาม ค่าใช้จ่ายที่เกิดขึ้นจากการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดเป็นหนึ่งในปัจจัยสำคัญที่ทำให้การใช้ยาละลายลิ่มเลือดยังอยู่ในวงจำกัด โดยเฉพาะในประเทศกำลังพัฒนาซึ่งมีทรัพยากรและงบประมาณจำกัด รวมทั้งประเทศไทยซึ่งยังมีการให้ยาละลายลิ่มเลือดในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันเฉพาะในโรงพยาบาลและศูนย์การแพทย์ที่มีความพร้อมของทรัพยากรทั้งในด้านบุคลากรและเงินทุน เนื่องจากเป็นวิธีรักษาที่มีค่าใช้จ่ายสูงและจำเป็นต้องมีคณะบุคลากรทางการแพทย์ที่มีความพร้อมในการดูแลผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองโดยเฉพาะ

โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์เป็นหนึ่งในโรงพยาบาลระดับตติยภูมิของประเทศ และมีผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันมารับการรักษาเป็นจำนวนมากในแต่ละปีทั้งที่อยู่ในหอผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองและหอผู้ป่วยทั่วไป ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่เข้ารับการรักษามีลักษณะอาการและอาการแสดงของโรคที่หลากหลาย รวมทั้งมีกระบวนการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันที่มาถึงโรงพยาบาลเร็วโดยคณะบุคลากรทางการแพทย์แบบครบวงจร (stroke fast track) และมีการให้ยาละลายลิ่มเลือดชนิด recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) ในการรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันมากเป็นอันดับต้นๆของประเทศ

ในสถานะเศรษฐกิจปัจจุบัน กอปรกับการใช้ระบบหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้าของประเทศไทย ทำให้จำเป็นต้องมีการเลือกวิธีการรักษาที่ได้ประโยชน์มากที่สุดและมีความคุ้มค่าทางเศรษฐกิจมากที่สุดด้วย คณะผู้ทำการวิจัยเชื่อว่าการให้ยาละลายลิ่มเลือดชนิด recombinant

tissue plasminogen activator ในการรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันภายใน 3 ชั่วโมงนับแต่เริ่มมีอาการจะเป็นการรักษาที่มีความคุ้มค่าทางเศรษฐกิจเมื่อเปรียบเทียบค่าใช้จ่ายที่เกิดขึ้นกับผลการรักษาที่ได้

1.2 คำถามของการวิจัย (Research Questions)

คำถามหลัก

การให้ยาละลายลิ่มเลือดชนิด recombinant tissue plasminogen activator ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์มีความคุ้มค่าทางเศรษฐกิจหรือไม่

คำถามรอง

การให้ยาละลายลิ่มเลือดชนิด recombinant tissue plasminogen activator ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์มีผลต่อผลลัพธ์ที่ดีขึ้นของผู้ป่วยที่ระยะเวลาติดตาม 6 เดือนหรือไม่

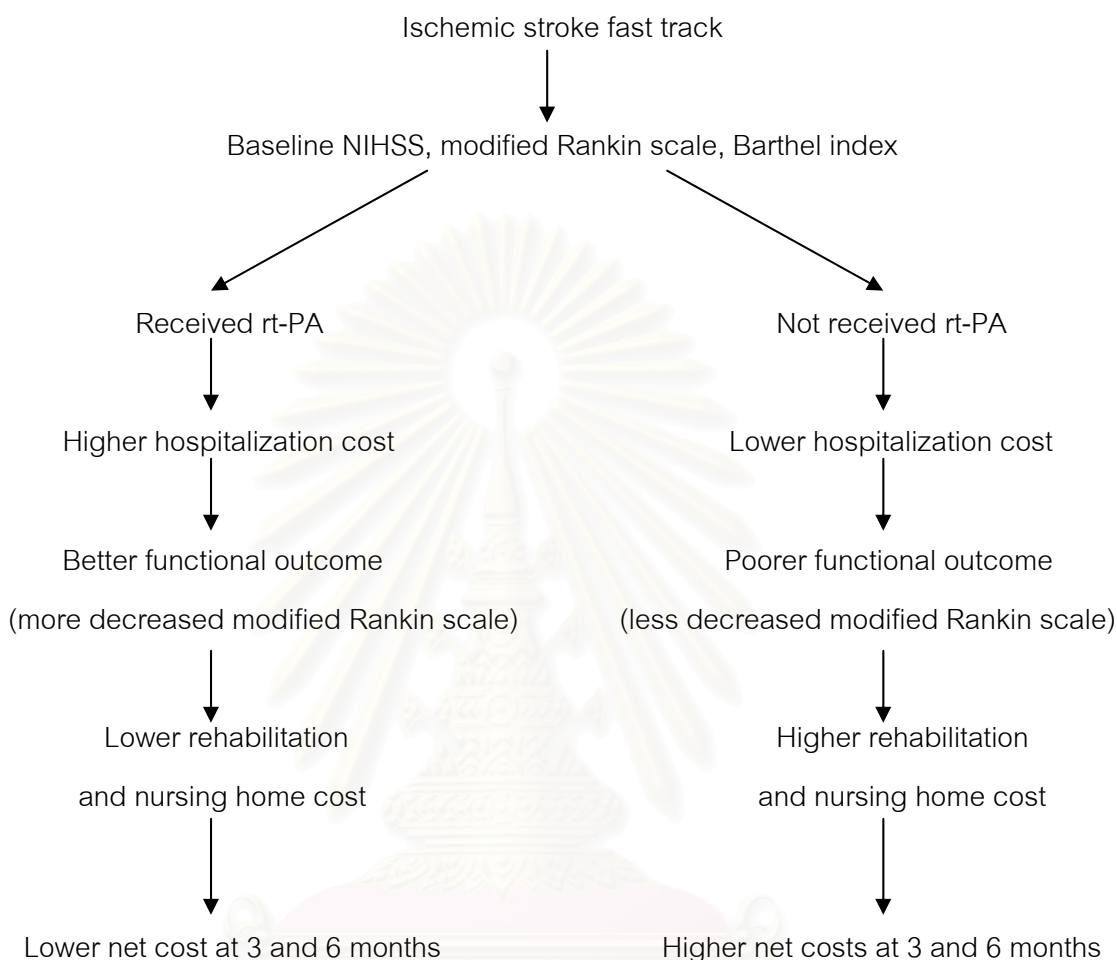
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objectives)

เพื่อศึกษาถึงความคุ้มค่าทางเศรษฐกิจของการให้ยาละลายลิ่มเลือดชนิด recombinant tissue plasminogen activator ในการรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันภายใน 3 ชั่วโมงนับแต่เริ่มมีอาการ

1.4 สมมติฐานของการวิจัย (Hypothesis)

การให้ยาละลายลิ่มเลือดชนิด recombinant tissue plasminogen activator ในการรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันมีความคุ้มค่าทางเศรษฐกิจ และส่งผลต่อผลลัพธ์ที่ดีขึ้นของผู้ป่วยที่ระยะเวลาติดตาม 6 เดือน

1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย (Conceptual Framework)



1.6 ข้อตกลงเบื้องต้น

ไม่มี

1.7 ข้อจำกัดของการวิจัย (Limitation)

เนื่องจากการเก็บข้อมูลเกี่ยวกับสถานะทางการเงินและค่าใช้จ่ายของผู้ป่วยและญาติที่เกิดขึ้นในการรักษา ข้อมูลบางส่วนอาจเป็นค่าที่ได้จากการประมาณของผู้ป่วยหรือญาติอาที่รายได้ที่สูญเสียไป ค่าใช้จ่ายในการทำกายภาพบำบัดหรือการพักผ่อนในสถานเลี้ยงดูหลังออกจากโรงพยาบาล และเนื่องจากลักษณะของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันแต่ละคนมีความ

หลากหลาย การค้นหาผู้ป่วยกลุ่มควบคุมที่มีลักษณะใกล้เคียงกับผู้ป่วยในกลุ่มศึกษาทำได้ค่อนข้างยาก ซึ่งอาจทำให้ได้จำนวนผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มไม่มาก ทำให้คุณค่าของงานวิจัยนี้ลดลงได้

1.8 คำสำคัญ (Key Words)

Cost-effectiveness

Recombinant tissue plasminogen activator

Acute ischemic stroke

1.9 คำจำกัดความที่ใช้ในการวิจัย (Operational Definition)

1) Acute ischemic stroke หมายถึง ภาวะที่สมองขาดเลือดเฉียบพลัน ซึ่งให้อาการและอาการแสดงทางระบบประสาทที่สามารถอธิบายได้ด้วยตำแหน่งในสมองที่เลี้ยงด้วยหลอดเลือดนั้นๆ

2) Direct cost หมายถึง ค่าใช้จ่ายทางตรงที่เกิดขึ้นในการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลัน อันได้แก่ ค่าใช้จ่ายทั้งหมดที่เกิดขึ้นขณะที่ผู้ป่วยอยู่โรงพยาบาล และค่ายาเมื่อผู้ป่วยมาตรวจติดตามที่ระยะเวลา 3 และ 6 เดือน

3) Indirect cost หมายถึง ค่าใช้จ่ายทางอ้อมที่เกิดขึ้นในการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลัน ได้แก่ ค่าทำกายภาพบำบัดหลังจากออกจากโรงพยาบาล ค่าสถานรับเลี้ยงดูแลหลังจากออกจากโรงพยาบาล และจำนวนรายได้ที่สูญเสียไปของผู้ป่วยหรือญาติ

1.10 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ (Expected Benefit and Application)

แสดงให้เห็นว่าการให้ยาละลายลิ่มเลือดชนิด recombinant tissue plasminogen activator ในการรักษาโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันมีความคุ้มค่าทางเศรษฐกิจ และเพื่อเป็นการส่งเสริมการใช้ยาละลายลิ่มเลือดในการรักษาผู้ป่วยหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันให้เป็นที่แพร่หลายมากขึ้นในประเทศไทย

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

2.1 แนวคิดและทฤษฎี

โรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลัน (Acute ischemic stroke) ยังคงเป็นหนึ่งในสาเหตุของการเสียชีวิตและทุพพลภาพอันดับต้นๆทั้งในประเทศพัฒนาแล้วและกำลังพัฒนา ที่ผ่านมามีการพัฒนาในเรื่องของวิธีการป้องกันและการรักษาที่มีประสิทธิภาพมากขึ้น เป้าหมายหลักยังคงอยู่ที่การดูแลผู้ป่วยแบบองค์รวมอย่างมีคุณภาพ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในช่วงภาวะเร่งด่วน ช่วงแรกหลังเกิดอาการของโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลัน กระบวนการดูแลผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันแบบเร่งด่วน (stroke fast track) จึงเป็นหนึ่งในขั้นตอนที่สำคัญในการดูแลผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันที่มาถึงโรงพยาบาลภายใน 3 ชั่วโมงนับแต่เริ่มเกิดอาการ ซึ่งจะมีการพิจารณาให้ยาละลายลิ่มเลือดในผู้ป่วยที่ไม่มีข้อห้าม จุดประสงค์ของการให้ยาละลายลิ่มเลือดคือการช่วยรักษาบริเวณเนื้อสมองที่อยู่ในภาวะขาดเลือดไปเลี้ยงแต่ยังไม่ตายซึ่งเรียกว่า ischemic penumbra เอาไว้โดยการทำให้มีเลือดไปเลี้ยงที่เนื้อสมองบริเวณดังกล่าวมากขึ้น เป็นการจำกัดบริเวณของเนื้อสมองที่ตายจากการขาดเลือดไปเลี้ยงให้เหลือน้อยที่สุด

ในอดีตมีการศึกษาและทดลองใช้ยาละลายลิ่มเลือดหลายชนิด ในการรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลัน อาทิ prourokinase, streptokinase, desmoteplase และ recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) แต่จากการศึกษาทั้งหมดจนถึงปัจจุบันพบว่า recombinant tissue plasminogen activator เป็นยาที่มีหลักฐานมากที่สุด และมีการใช้กันอย่างแพร่หลาย และเป็นยาละลายลิ่มเลือดเพียงชนิดเดียวที่ได้รับการรับรองให้ใช้เป็นการรักษามาตรฐานในการรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลัน โดยให้ทางหลอดเลือดดำ และจะต้องให้ยาภายใน 3 ชั่วโมงหลังจากเกิดอาการ

2.2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

กลไกการเกิดภาวะสมองขาดเลือดและหลักการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือด[2]

เมื่อเกิดพยาธิสภาพที่ทำให้เลือดไปเลี้ยงสมองในบริเวณใดบริเวณหนึ่งลดลง จะเกิดการเปลี่ยนแปลงที่แบ่งได้เป็น 3 ระดับ[3] ได้แก่

1) การขาดเลือดชนิดที่ยังไม่รุนแรง (benign oligemia) หมายถึงภาวะที่มีเลือดไปเลี้ยงสมองลดลงแต่การทำงานของเซลล์สมองยังปกติ เมื่อมีการลดลงของเลือดที่ไปเลี้ยงสมองจนทำให้ cerebral blood flow ลดลงจนมีค่าต่ำกว่าปกติคือน้อยกว่า 50 มล/100 กรัม/นาที จะมีระบบการปรับตัวภายในสมองโดยจะมีการขยายตัวของหลอดเลือดโดยเฉพาะในส่วนปลายต่อบริเวณที่มีการอุดตัน ทำให้มีเลือดเข้าไปเลี้ยงเนื้อสมองในส่วนปลายนั้นมากขึ้น ซึ่งเลือดส่วนใหญ่มาจากหลอดเลือดข้างเคียง (collateral circulation) โดยเฉพาะจากผิวสมองซึ่งจะมีหลอดเลือดอยู่เป็นจำนวนมาก ทำให้เนื้อสมองส่วนนั้นยังคงสามารถทำงานได้ตามปกติ

2) การขาดเลือดชนิดที่รุนแรงขึ้น (ischemic penumbra) หมายถึงการขาดเลือดในระดับที่จะทำให้มีการสูญเสียหน้าที่การทำงานของเซลล์สมองและมีอาการทางคลินิกที่บ่งชี้ถึงความผิดปกติของระบบประสาท แต่การสูญเสียหน้าที่ของเซลล์สมองนี้สามารถแก้ไขให้กลับคืนมาได้ หากมีเลือดกลับไปเลี้ยงเป็นปกติอีกครั้ง (reperfusion) เนื่องจากเนื้อเยื่อสมองส่วนนี้จะมีการปรับตัวให้สามารถใช้ออกซิเจนที่มีอยู่จำกัดจากเลือดที่มาเลี้ยงน้อยลงจนเพียงพอที่จะทำให้เซลล์ยังมีชีวิตอยู่ได้ แต่หากการขาดเลือดนั้นไม่ได้รับการแก้ไขในเวลาอันรวดเร็วเท่าที่ควร เซลล์สมองก็จะค่อยๆเกิดการเปลี่ยนแปลงเช่น ระบบการแลกเปลี่ยนสารและเกลือแร่ที่ผิวเซลล์เสียไป ทำให้มีแคลเซียมคั่งภายในเซลล์มากขึ้นจนเกิดการกระตุ้นระบบเอนไซม์ต่างๆภายในเซลล์ มีการสร้างอนุมูลอิสระ และเกิดการตายของเซลล์สมองในที่สุด

3) การขาดเลือดชนิดรุนแรงมาก (ischemic core) เป็นบริเวณที่เนื้อสมองมีการขาดเลือดอย่างรุนแรง ทำให้มีการขาดพลังงานของเซลล์สมองอย่างมากจนไม่สามารถดำรงสภาพและหน้าที่ของเซลล์ได้ จนเกิดการตายของเซลล์สมองอย่างรวดเร็วตามมา

การรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดจะได้ผลดีที่สุดเฉพาะในบริเวณที่มีสมองขาดเลือดอยู่ในระยะ ischemic penumbra ซึ่งในการศึกษาการให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำก็มีระยะเวลาที่สามารถให้ยาได้ภายใน 3 ชั่วโมงนับแต่เริ่มมีอาการ ซึ่งเป็นระยะที่คาดว่าเนื้อสมองส่วนใหญ่ที่ขาดเลือดจะยังอยู่ในระยะ ischemic penumbra แต่ถ้าสมองบริเวณที่ขาดเลือดส่วน

ใหญ่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างถาวรและมีการตายของเซลล์สมองไปแล้ว การให้ยาละลายลิ่มเลือดก็ไม่สามารถช่วยให้เนื้อสมองส่วนนั้นฟื้นกลับมาได้ อีกทั้งยังอาจก่อให้เกิดภาวะแทรกซ้อนคือเลือดออกในสมองซึ่งเป็นอันตรายได้

หลักฐานทางการแพทย์ที่ยืนยันประสิทธิภาพของยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลัน[2]

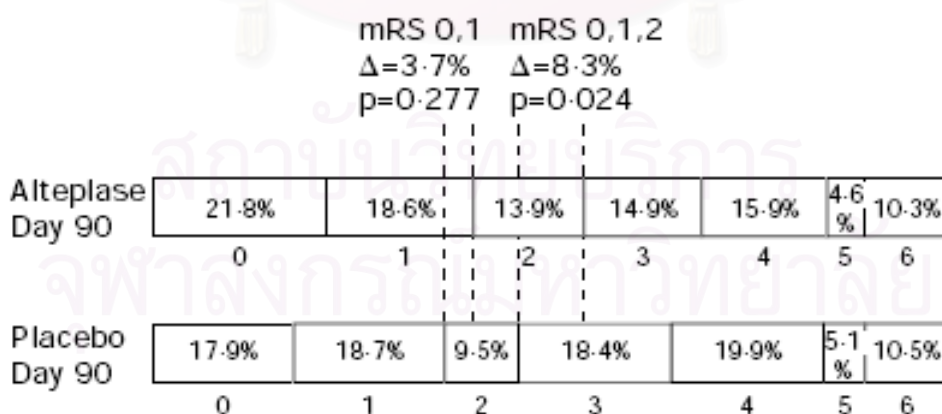
1. การศึกษา European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS)[4]

การศึกษานี้ได้รวบรวมผู้ป่วยจากโรงพยาบาล 75 แห่งจากประเทศในแถบยุโรป 14 ประเทศ จัดเป็นงานวิจัยขนาดใหญ่ชิ้นแรกที่เกี่ยวข้องกับการให้ยาละลายลิ่มเลือด โดยเปรียบเทียบการให้ rt-PA ภายใน 6 ชั่วโมงหลังจากเกิดอาการเทียบกับการให้ยาหลอก ใช้เวลาการศึกษานาน 14 เดือน รวบรวมข้อมูลผู้ป่วยได้ 620 ราย โดยใช้หลักเกณฑ์ทางเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง (CT scan) ว่าผู้ป่วยรายที่มี infarction ขนาดใหญ่ มีสมองบวมเป็นบริเวณมากกว่า 1 ใน 3 ของบริเวณที่เลี้ยงด้วยหลอดเลือด middle cerebral ให้คัดออกจากการศึกษา และการศึกษานี้ยังไม่รวมผู้ป่วยที่หมดสติ หรือมีอาการอ่อนแรงอย่างรุนแรงร่วมกับตามองไปข้างใดข้างหนึ่ง หรือมีความผิดปกติของการใช้ภาษาชนิด global aphasia และผู้ป่วยที่เป็นโรคหลอดเลือดสมองในระบบ vertebrobasilar หลังจากนั้นแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม โดยกลุ่มแรกได้รับ rt-PA ขนาด 1.1 มก/กก. โดยแบ่งร้อยละ 10 ฉีดเข้าหลอดเลือดดำทันที ที่เหลือหยดเข้าหลอดเลือดดำให้หมดใน 60 นาที และกลุ่มที่ 2 รับประทานหลอก การศึกษานี้วัดผลที่คุณภาพชีวิตโดยใช้ modified Rankin scale และ Barthel index ที่ 90 วันและอัตราตายที่ 30 วัน ผลการศึกษาพบว่าผลการรักษาในกลุ่มที่ได้รับยา rt-PA ไม่มีความแตกต่างจากผู้ที่ได้รับยาหลอก และในกลุ่มที่ได้ rt-PA มีอัตราการเกิดเลือดออกในสมองสูงกว่าคือร้อยละ 19.8 เทียบกับร้อยละ 6.5 ในกลุ่มที่ได้ยาหลอก อย่างไรก็ตามการศึกษา ECASS นี้มีข้อจำกัดและเป็นที่ยกเถียงกันอย่างมาก เนื่องจากมีผู้ป่วยถึงร้อยละ 20 ที่เข้าร่วมในการศึกษาแต่มีลักษณะที่ควรจะถูกคัดออกตั้งแต่แรกได้แก่ มีความผิดปกติจากเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองที่พบว่าเริ่มมีการบวมของสมองมากกว่า 1 ใน 3 ของบริเวณที่เลี้ยงด้วยหลอดเลือด middle cerebral ซึ่งแสดงถึงการมีภาวะสมองขาดเลือดอย่างถาวรและรุนแรง และมีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งซึ่งได้รับบางชนิดโดยเฉพาะ heparin มาก่อนภายใน 24 ชั่วโมง ซึ่งเป็นข้อห้ามของการวิจัยนี้ ทำให้ผลการศึกษาไม่ดีเท่าที่ควร หลังจากที่ถูกวิจัยได้ทำการประเมินการศึกษาใหม่และได้คัดเลือกเฉพาะผู้ที่มีลักษณะที่ตรงกับกลุ่มที่ต้องการศึกษาจำนวนทั้งสิ้น 511

ราย พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ rt-PA มีคุณภาพชีวิตที่ 90 วันดีกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยอัตราการตายของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน แต่ในกลุ่มที่ได้ rt-PA มีการเกิดเลือดออกในสมองบ่อยกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอก

2. การศึกษา European Cooperative Acute Stroke Study II (ECASS II)[5]

มีจุดประสงค์เพื่อประเมินประสิทธิผลและความปลอดภัยของยา alteplase (rt-PA) ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันภายใน 6 ชั่วโมง เป็นการศึกษาชนิดสุ่มเปรียบเทียบการให้ยา rt-PA กับยาหลอก โดยใช้ยา rt-PA ในขนาด 0.9 มก/กก. รวบรวมผู้ป่วยจำนวน 800 ราย โดยแบ่งเป็นกลุ่มที่ได้ rt-PA 409 รายและกลุ่มที่ได้ยาหลอก 391 ราย วัดผลโดย modified Rankin scale ที่ 90 วัน พบว่าจำนวนผู้ป่วยที่มีผลลัพธ์ที่ดีที่ระยะเวลา 90 วันในทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตามในการประเมินภายหลังโดยถือว่าผู้ป่วยที่มีคะแนน modified Rankin scale ระหว่าง 0-2 เป็นผลลัพธ์ที่ดี พบว่าในกลุ่มที่ได้ rt-PA มีผลลัพธ์ที่ดีมากกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยที่มีอัตราการตายไม่แตกต่างกัน แต่กลุ่มที่ได้ยา rt-PA มีโอกาสเกิดภาวะเลือดออกในสมองมากกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอก (ร้อยละ 8.8 เทียบกับร้อยละ 3.4) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ



แผนภูมิที่ 2.1 แสดงการวัดผลด้วย modified Rankin scale ที่ 90 วัน (คัดลอกจากการศึกษา ECASSII)

Endpoint	Alteplase (n=409)	Placebo (n=391)	Difference (alteplase minus placebo)	Odds ratio (95% CI)	p
mRS 0 or 1 at day 90*	165 (40.3% [35.6-45.4])	143 (36.6% [31.8-41.6])	3.7%	1.17 (0.9-1.6)	0.277
Median mRS+BI at day 90†					
Survivors (n=717)	100	95	5	..	0.098
ITT population (n=800)	90	90	0	..	0.153
Median change in NIHSS, baseline to day 30†	-6	-5	1	..	0.035

ตารางที่ 2.1 แสดงการวัดผลทั้งหมดจากการศึกษา ECASS II

3. การศึกษาของ National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS)[1]

จัดทำที่ประเทศสหรัฐอเมริกา และเป็นงานวิจัยที่แสดงถึงประโยชน์ที่ชัดเจนของการรักษาโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันด้วยยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ เป็นการศึกษาในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันภายใน 3 ชั่วโมงหลังเกิดอาการ รวบรวมผู้ป่วยทั้งหมด 624 คนโดยแบ่งการศึกษาออกเป็น 2 ส่วน ในส่วนแรกที่มีผู้ป่วย 291 คนเพื่อศึกษาเปรียบเทียบผลของการใช้ยาในช่วง 24 ชั่วโมงแรกโดยมีการวัดผลคือคะแนนของความผิดปกติทางระบบประสาทโดย NIHSS ดีขึ้นมากกว่า 4 คะแนนหรือหายเป็นปกติภายใน 24 ชั่วโมง ในส่วนที่ 2 มีผู้ป่วย 333 คนเพื่อเปรียบเทียบผลของการใช้ยา โดยวัดผลที่ภาพรวมของความพิการและคุณภาพชีวิตที่ระยะเวลา 3 เดือน ผู้ป่วยทุกรายที่เข้ารับการรักษาจะต้องมีอาการของสมองขาดเลือดมานานไม่เกิน 3 ชั่วโมง โดยครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยมีอาการมาไม่เกิน 90 นาที และต้องไม่มีความดันโลหิตสูงจนเกินไปหรือมีภาวะที่ทำให้เกิดเลือดออกง่ายกว่าปกติ การบริหารยาได้ rt-PA 0.9 มก/กก. ในกลุ่มรักษาและให้ยาหลอกในกลุ่มควบคุม ผลการศึกษาพบว่าในกลุ่มที่ได้รับยา rt-PA มีโอกาสมากขึ้นร้อยละ 30 ที่จะมีความพิการเหลือเพียงเล็กน้อยหรือหายเป็นปกติภายใน 3 เดือนจากการวัดโดยเกณฑ์ต่างๆ ได้แก่ Barthel index, modified Rankin scale, Glasgow outcome scale, NIHSS โดยกลุ่มที่ได้รับยา rt-PA มีผลการรักษาที่ดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ยังพบว่าการใช้ยา rt-PA ยังได้ประโยชน์ในทุกสาเหตุของโรคหลอดเลือดสมองไม่ว่าจะเกิดจากหลอดเลือดเล็ก (lacunar stroke) โรคหลอดเลือดแดงแข็ง (atherosclerosis) หรือจากลิ่มเลือดหัวใจ (cardioembolic stroke) ในส่วนของการเกิดภาวะเลือดออกในอวัยวะต่างๆรวมทั้งใน

สมองซึ่งเป็นผลข้างเคียงที่สำคัญของการใช้ยา rt-PA ผลการศึกษาของ NINDS พบว่าการเกิดเลือดออกในสมองที่ทำให้ผู้ป่วยมีอาการเลวลงในกลุ่มที่ได้รับยา rt-PA พบได้ร้อยละ 6.4 ภายใน 36 ชั่วโมง ซึ่งสูงกว่าในกลุ่มที่ได้ยาหลอกประมาณ 10 เท่า แต่พบว่าอัตราการตายที่ระยะเวลา 3 เดือนของทั้ง 2 กลุ่มไม่มีความแตกต่างกัน แต่มีแนวโน้มว่ากลุ่มที่ได้รับยา rt-PA จะมีอัตราการตายน้อยกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอก (ร้อยละ 17 เทียบกับร้อยละ 21)

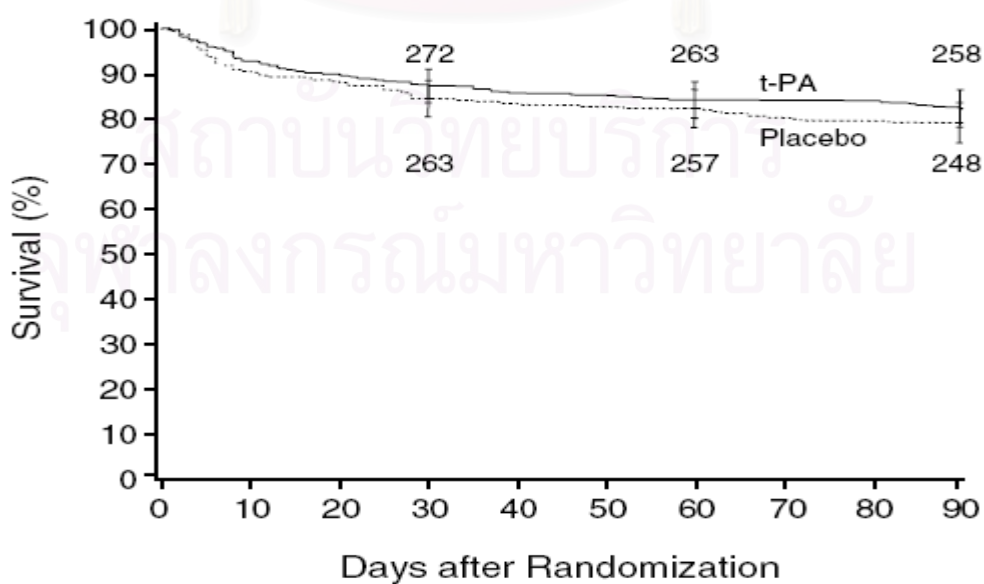
จากผลการศึกษาทำให้องค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกา (US FDA) ให้การรับรองการรักษาด้วย rt-PA ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันที่มีอาการมาไม่เกิน 3 ชั่วโมง นับตั้งแต่มิถุนายน พ.ศ. 2539 เป็นต้นมา

TIME TO TREATMENT AFTER STROKE ONSET	t-PA		PLACEBO		RELATIVE RISK (95% CI) [†]	P VALUE [‡]	NIHSS SCORE	
	NO. OF PATIENTS	NO. WITH IMPROVEMENT (%) [*]	NO. OF PATIENTS	NO. WITH IMPROVEMENT (%) [*]			t-PA	PLACEBO
							<i>min</i>	<i>median (range)[§]</i>
Part 1								
0-90	71	36 (51)	68	31 (46)	1.1 (0.8-1.6)	0.56	9 (3-17)	11 (5-17)
91-180	73	31 (42)	79	26 (33)	1.3 (0.9-1.9)	0.23	8 (3-17)	12 (8-20)
0-180	144	67 (47)	147	57 (39)	1.2 (0.9-1.6)	0.21	8 (3-17)	12 (6-19)
Part 2								
0-90	86	51 (59)	77	30 (39)	1.5 (1.1-2.1)	0.02	9 (2-18)	12 (8-20)
91-180	82	29 (35)	88	35 (40)	0.9 (0.6-1.3)	0.52	9 (3-20)	14 (6-19)
0-180	168	80 (48)	165	65 (39)	1.2 (0.9-1.5)	0.19	9 (3-20)	14 (7-19)
Combined results								
0-90	157	87 (55)	145	61 (42)	1.3 (1.0-1.7)	0.02	9 (2-17)	12 (6-18)
91-180	155	60 (39)	167	61 (37)	1.1 (0.8-1.4)	0.73	8 (3-19)	13 (7-19)
0-180	312	147 (47)	312	122 (39)	1.2 (1.0-1.4)	0.06	8 (3-18)	12 (6-19)

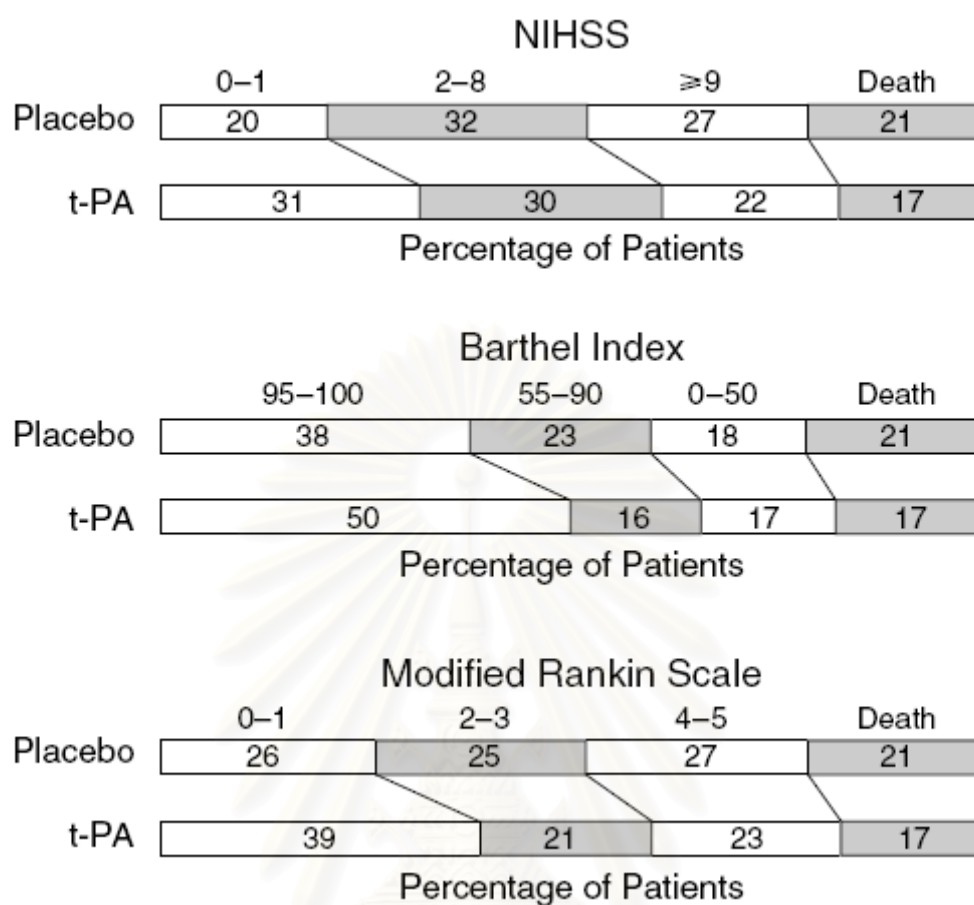
ตารางที่ 2.2 แสดง NIHSS ที่ 24 ชั่วโมง (คัดลอกจากการศึกษาของ NINDS)

ASSESSMENT INSTRUMENT	PERCENTAGE WITH FAVORABLE OUTCOME*		ODDS RATIO (95% CI)†	RELATIVE RISK (95% CI)†	P VALUE
	t-PA	PLACEBO			
Part 2, 0–180 min‡					
No. of patients	168	165			
Global test	—	—	1.7 (1.2–2.6)	—	0.008
Barthel index	50	38	1.6 (1.1–2.5)	1.3 (1.0–1.7)	0.026
Modified Rankin scale	39	26	1.7 (1.1–2.6)	1.5 (1.1–2.0)	0.019
Glasgow outcome scale	44	32	1.6 (1.1–2.5)	1.4 (1.0–1.8)	0.025
NIHSS	31	20	1.7 (1.0–2.8)	1.5 (1.0–2.2)	0.033
Part 1, 0–180 min‡§					
No. of patients	144	147			
Global test	—	—	2.1 (1.3–3.2)	—	0.001
Barthel index	54	39	1.8 (1.1–2.8)	1.4 (1.1–1.8)	0.012
Modified Rankin scale	47	27	2.3 (1.4–3.6)	1.7 (1.3–2.3)	<0.001
Glasgow outcome scale	47	31	2.0 (1.2–3.1)	1.5 (1.1–2.0)	0.005
NIHSS	38	21	2.2 (1.3–3.7)	1.8 (1.2–2.6)	0.002
Combined results§					
0–90 min‡					
No. of patients	157	145			
Global test	—	—	1.9 (1.2–2.9)	—	0.005
Barthel index	53	38	1.8 (1.2–2.9)	1.4 (1.1–1.8)	0.010
Modified Rankin scale	40	28	1.7 (1.0–2.6)	1.4 (1.0–1.9)	0.035
Glasgow outcome scale	43	32	1.6 (1.0–2.5)	1.3 (1.0–1.8)	0.057
NIHSS	34	20	2.0 (1.2–3.4)	1.7 (1.1–2.5)	0.008
91–180 min‡					
No. of patients	155	167			
Global test	—	—	1.9 (1.3–2.9)	—	0.002
Barthel index	51	38	1.6 (1.1–2.5)	1.3 (1.0–1.7)	0.026
Modified Rankin scale	45	25	2.4 (1.5–3.7)	1.8 (1.3–2.4)	<0.001
Glasgow outcome scale	47	30	2.0 (1.3–3.2)	1.6 (1.2–2.1)	0.002
NIHSS	34	21	2.0 (1.2–3.2)	1.6 (1.1–2.3)	0.008

ตารางที่ 2.3 แสดงการวัดผลที่ระยะเวลา 3 เดือน (คัดลอกจากการศึกษาของ NINDS)



แผนภูมิที่ 2.2 แสดงอัตราการอยู่รอดที่ 3 เดือน (คัดลอกจากการศึกษาของ NINDS)



แผนภูมิที่ 2.3 แสดงการวัดผลที่ 3 เดือนในส่วนที่ 2 ของการศึกษา (ตัดออกจากการศึกษาของ NINDS)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

STROKE SUBTYPE*	t-PA		PLACEBO	
	NO. OF PATIENTS	% WITH FAVORABLE OUTCOME†	NO. OF PATIENTS	% WITH FAVORABLE OUTCOME†
Small-vessel occlusive	51		30	
Barthel index		75		50
Modified Rankin scale		63		40
Glasgow outcome scale		63		43
NIHSS		47		33
Large-vessel occlusive	117		135	
Barthel index		49		36
Modified Rankin scale		40		22
Glasgow outcome scale		45		28
NIHSS		33		18
Cardioembolic	136		137	
Barthel index		46		37
Modified Rankin scale		38		28
Glasgow outcome scale		39		31
NIHSS		29		20

ตารางที่ 2.4 แสดงการวัดผลที่ระยะ 3 เดือนแบ่งตามชนิดของโรคหลอดเลือดสมอง (คัดลอกจากการศึกษาของ NINDS)

TYPE OF INTRACRANIAL HEMORRHAGE	no. (%)	
	t-PA	PLACEBO
Part 1	144	147
Symptomatic	8 (6)	0
Fatal*	4	0
Nonfatal	4	0
Asymptomatic	5 (3)	3 (2)
Part 2	168	165
Symptomatic	12 (7)	2 (1)
Fatal*	5	1
Nonfatal	7	1
Asymptomatic	9 (5)	6 (4)

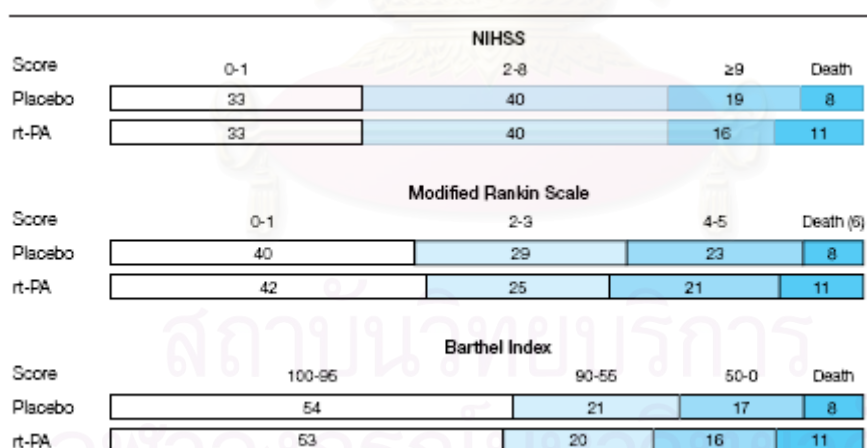
ตารางที่ 2.5 แสดงอุบัติการณ์ของภาวะเลือดออกในสมองภายใน 36 ชั่วโมง (คัดลอกจากการศึกษาของ NINDS)

4. การศึกษา Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke (ATLANTIS)[6]

เนื่องจากมีหลักฐานที่แสดงถึงประโยชน์ของการใช้ rt-PA ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันที่ได้รับยาภายใน 3 ชั่วโมง แต่มีผู้ป่วยอีกจำนวนมากที่มาถึงโรงพยาบาลหลัง 3 ชั่วโมง ดังนั้นในการศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินประสิทธิผลและความปลอดภัยของการใช้ rt-PA ในผู้ป่วยที่ได้รับยาระหว่าง 3 ถึง 5 ชั่วโมงหลังเกิดอาการ มีจำนวนผู้ป่วยที่เข้าศึกษาทั้งหมด 613 คน โดยมีผู้ป่วยจำนวน 547 คนได้รับการรักษาภายใน 3-5 ชั่วโมงหลังเกิดอาการ มีผู้ป่วยจำนวน 39 คนได้รับการรักษาภายใน 3 ชั่วโมง และผู้ป่วยอีก 24 คนได้รับการรักษาเกินกว่า 5 ชั่วโมงหลังเกิดอาการ ผู้ป่วยที่เหลืออีก 3 คนไม่ได้รับยาใดๆเลย การบริหารยาใช้ rt-PA ขนาด 0.9 มก/กก. หยดทางหลอดเลือดดำใน 1 ชั่วโมง มีผู้ป่วยในกลุ่มรักษา 272 คนและในกลุ่มยาหลอก 275 คน ผลการรักษาประเมินจากอาการทางระบบประสาทที่ดีขึ้นชัดเจนใน 90 วัน พบว่าผลที่ได้ทั้ง 2 กลุ่มไม่มีความแตกต่างกัน แต่กลุ่มที่ได้รับ rt-PA เกิดภาวะเลือดออกในสมองสูงกว่าคือร้อยละ 7 เทียบกับร้อยละ 1.1 ในกลุ่มที่ได้ยาหลอก จากผลการศึกษานี้จึงสรุปว่าไม่สนับสนุนให้ใช้ยา rt-PA ทางหลอดเลือดดำรักษาช้ากว่า 3 ชั่วโมงหลังเกิดอาการ

End Point	Intent-to-Treat Population			Target Population†		
	Placebo (n = 306)	rt-PA (n = 307)	P Value	Placebo (n = 275)	rt-PA (n = 272)	P Value
Day 90						
NIHSS score, 0 or 1	34.0	34.5	.89	32.0	33.8	.65
Barthel index, >95	54.6	54.1	.90	53.5	53.7	.96
Modified Rankin scale, 0 or 1	40.5	41.7	.77	38.9	42.3	.42
Glasgow Outcome Scale, 1	46.1	46.3	.97	44.0	46.3	.59
Barthel/Rankin‡	36.6	37.5	.83	34.5	37.9	.42
NIHSS score, >11 improvement	39.0	45.1	.13	36.0	44.9	.03
Day 30						
NIHSS score, 0 or 1	26.2	32.8	.08	24.6	32.1	.06
Barthel index, >95	47.0	47.2	.96	46.8	46.6	.96
Modified Rankin scale, 0 or 1	31.9	36.2	.26	31.2	36.5	.20
Glasgow Outcome Scale, 1	38.0	42.3	.29	36.9	41.1	.32
Barthel/Rankin‡	28.9	32.2	.37	28.3	32.0	.35
NIHSS score, >11 improvement	32.2	41.1	.02	30.6	40.4	.02
Infarct volume, cm ³ , mean (SD)	47 (71)	47 (66)	.98	47 (74)	46 (66)	.95

ตารางที่ 2.6 แสดงประสิทธิผลของการรักษาที่ 30 และ 90 วัน (คัดลอกจากการศึกษา ATLANTIS)



แผนภูมิที่ 2.4 แสดงการวัดผลในกลุ่มผู้ป่วยที่ทำการศึกษา (คัดลอกจากการศึกษา ATLANTIS)

Serious Adverse Event	Intent-to-Treat Population			Target Population†		
	Placebo (n = 306)	rt-PA (n = 307)	P Value	Placebo (n = 275)	rt-PA (n = 272)	P Value
Asymptomatic ICH	4.2	11.3	.001	4.7	11.4	.004
Symptomatic ICH	1.3	6.7	<.001	1.1	7.0	<.001
Fatal ICH	0.3	2.6	<.001	0.3	3.0	<.001
Death within 90 d	6.9	10.9	.08	6.9	11.0	.09
Death within 30 d	4.2	7.6	.08	4.4	7.0	.18

ตารางที่ 2.7 แสดงความปลอดภัยของการใช้ยาละลายลิ่มเลือด (คัดลอกจากการศึกษา ATLANTIS)

5. การศึกษา Standard Treatment with Alteplase to Reverse Stroke (STARS)[7]

วัตถุประสงค์ของการศึกษานี้เพื่อประเมินความปลอดภัย ผลการรักษา และผลไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วยที่ได้รับยา rt-PA ทางหลอดเลือดดำสำหรับโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลัน มีจำนวนผู้ป่วยในการศึกษาทั้งหมด 389 คน มีเวลาเฉลี่ยตั้งแต่เกิดอาการจนได้รับการรักษา 2 ชั่วโมง 44 นาที พบว่ามีอัตราการตายที่ระยะเวลา 30 วันร้อยละ 13 และมีผู้ป่วยที่มีอาการดีขึ้นชัดเจนร้อยละ 35 มีผู้ป่วยที่ช่วยเหลือตัวเองได้ร้อยละ 43 มีผู้ป่วยที่มีเลือดออกในสมองจำนวน 13 คน (ร้อยละ 33) และมีผู้ป่วยเสียชีวิต 7 คน จากการวิเคราะห์พบว่าปัจจัยที่ทำให้ผลการรักษาออกมาเป็นที่น่าพอใจได้แก่ ระดับความรุนแรงทางระบบประสาทก่อนเริ่มการรักษา ผล CT scan ก่อนการรักษา มีรอยโรคน้อยกว่า 1 ใน 3 ของบริเวณที่เลี้ยงด้วยหลอดเลือด middle cerebral และไม่พบหลอดเลือด middle cerebral มีสีขาวขึ้นเป็นแนวยาวใน CT scan (hyperdense MCA) อายุผู้ป่วยไม่เกิน 85 ปี และมีค่า mean arterial pressure ไม่สูงก่อนการรักษา

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Covariate	Neurologic Recovery (Modified Rankin Score, 0-1)		Neurologic Independence (Modified Rankin Score, 0-2)	
	Odds Ratio (95% Confidence Interval)	P Value	Odds Ratio (95% Confidence Interval)	P Value
Age, y				
>85	0.55 (0.3-1.1)	.11	0.41 (0.20-0.84)	.02
<65	1.25 (0.7-2.2)	.50	1.32 (0.74-2.34)	.35
Mean arterial pressure per 10 mm Hg*	0.81 (0.68-0.98)	.03	0.81 (0.71-1.01)	.07
National Institutes of Health Stroke Scale*				
Score per 5 points	0.78 (0.54-1.11)	.16	0.77 (0.55-1.07)	.12
>10	0.25 (0.10-0.63)	.003	0.24 (0.10-0.58)	.002
Early computed tomographic sign†	0.13 (0.03-0.58)	.008	0.13 (0.04-0.46)	.002

ตารางที่ 2.8 แสดงปัจจัยที่ทำให้ผลการรักษาออกมาเป็นที่น่าพอใจ (คัดลอกจากการศึกษา STARS)

6. การศึกษา Thrombolysis with alteplase for acute ischemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring (SITS-MOST)[8]

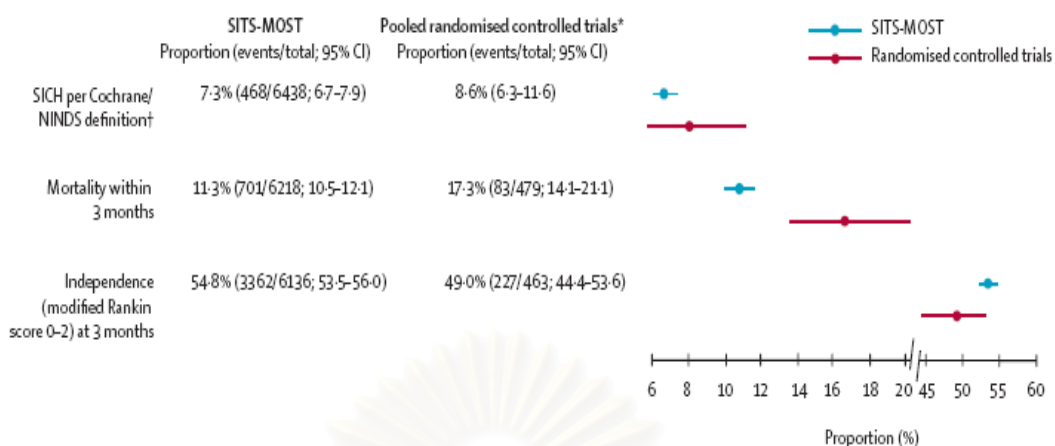
จุดประสงค์ของการศึกษานี้คือเพื่อยืนยันประสิทธิผลและความปลอดภัยในทางคลินิกของการใช้ยาละลายลิ่มเลือด rt-PA ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันภายใน 3 ชั่วโมงหลังจากเกิดอาการโดยการเปรียบเทียบผลกับผลการรักษาชนิดสุ่มเปรียบเทียบในอดีต โดยมีจำนวนผู้ป่วยในการศึกษานี้ทั้งหมด 6,483 คน จากโรงพยาบาล 285 แห่ง (ซึ่งร้อยละ 50 ของโรงพยาบาลเหล่านี้มีประสบการณ์ในการใช้ยาละลายลิ่มเลือดน้อย) ใน 14 ประเทศในทวีปยุโรป ระหว่างปีพ.ศ. 2545 ถึง 2549 และวัดผลที่เกิดภาวะเลือดออกในสมองแบบแสดงอาการ (มีการลดลงของ NIHSS มากกว่า 4 คะแนน) ภายใน 24 ชั่วโมง และอัตราการตายที่ระยะเวลา 3 เดือน

ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกในสมองแบบแสดงอาการภายใน 24 ชั่วโมงคิดเป็นร้อยละ 1.7 และที่ 7 วันคิดเป็นร้อยละ 7.3 (เทียบกับร้อยละ 8.6 จากผลการรักษาแบบสุ่มเปรียบเทียบในอดีต) สำหรับอัตราการตายที่ 3 เดือนคิดเป็นร้อยละ 11.3 เทียบกับร้อยละ 17.3 จากผลการรักษาแบบสุ่มเปรียบเทียบในอดีต สรุปได้ว่าการใช้ยาละลายลิ่มเลือด rt-PA ทางหลอดเลือดดำในทางคลินิกมีความปลอดภัยและมีประสิทธิผลเมื่อให้ภายใน 3 ชั่วโมงหลังเกิดอาการจากโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลัน แม้ในโรงพยาบาลที่มีประสบการณ์ในการใช้น้อย

	SITS-MOST (n=6483)	Pooled randomised controlled trials, ^{a,c} 0-3 h	
		Placebo (n=465)	Alteplase (n=464)
Age (years)	68 (59-75)	67.1 (59.5-74.2)	69.6 (61.3-75.4)
Sex (female)	2581 (39.8%)	187 (40.2%)	186 (40.1%)
Independence (modified Rankin score 0-1) before stroke	5899/6337 (93.1%)	NA	NA
Hypertension	3710/6318 (58.7%)	282 (60.7%)	277 (59.7%)
Diabetes mellitus	1020/6374 (16.0%)	88 (18.9%)	98 (21.1%)
Hyperlipidaemia	1967/5661 (34.8%)	NA	NA
Atrial fibrillation	1507/6306 (23.9%)	93 (20.0%)	96 (20.7%)
Congestive heart failure	467/6339 (7.5%)	71 (15.3%)	61 (13.2%)
Smoking (current=1474; previous=1169)	2643/6114 (43.2%)	NA	NA
Aspirin at stroke onset	1918/6441 (29.8%)	134 (28.8%)	169 (36.4%)
Anti-hypertensive	2983/6429 (46.4%)	NA	NA
Blood glucose (mmol/L)	6.4 (5.6-7.7)	6.9 (5.9-8.4)	6.6 (5.8-8.8)
Weight (kg)	75 (68-85)	79.4 (66-90.7)	75 (65-84)
Systolic blood pressure (mm Hg)	150 (137-166)	152 (140-170)	156 (140-170)
Diastolic blood pressure (mm Hg)	81 (74-90)	86 (77-95.5)	84 (78-92)
Degree of neurological severity (NIHSS excluding distal motor function)	12 (8-17)	14 (9-19)	13 (8-18)
Mild (NIHSS 1-7)	1494 (23%)
Moderate (NIHSS 8-14)	2409 (37%)
Severe (NIHSS ≥15)	2571 (40%)
Previous stroke	643/6395 (10.1%)	59 (12.7%)	64 (13.8%)
Previous stroke and reduced functional status (modified Rankin score > 1)	80/643 (12.4%)
Cause of stroke			
Large vessel disease with substantial carotid stenosis	844 (13%)
Large vessel disease other than substantial carotid stenosis	1435 (22.1%)
Cardiac origin	2270 (35%)
Lacunar stroke	535 (8.3%)
Other	1171 (18.1%)
Unknown	228 (3.5%)
Signs of current infarction on baseline imaging study	1315/6450 (20.4%)
Stroke onset to treatment time (min)	140 (115-165)	138 (90-165)	140 (90-168)
Mean delay between stroke onset and treatment (min)	136 (33)
Treated within 90 min	671 (10.6%)
Treated within 120-180 min	4276 (66%)
Door-to-needle time (ie, from entering the facility to receiving treatment with alteplase) (min)	68 (30)

ตารางที่ 2.9 แสดงลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยเทียบกับของการศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบในอดีต (คัดลอกจากการศึกษา SITS-MOST)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



แผนภูมิที่ 2.5 แสดงอัตราส่วนของผู้ป่วยที่มีเลือดออกในสมองแบบแสดงอาการ, อัตราตาย และมีความพิการเหลือเพียงเล็กน้อยหรือหายเป็นปกติที่ระยะ 3 เดือนเทียบกับผลการรักษาแบบสุ่มเปรียบเทียบในอดีต (คัดลอกจากการศึกษา SITS-MOST)

	Haemorrhages at 22-36 h imaging scans	Haemorrhages on any post-treatment imaging scans
Local haemorrhages	n=6283	n=6352
None	5369 (85.5%)	5267 (82.9%)
Haemorrhagic infarct type 1	338 (5.4%)	402 (6.3%)
Haemorrhagic infarct type 2	250 (4.0%)	297 (4.7%)
Primary intracerebral haemorrhage type 1	166 (2.6%)	202 (3.2%)
Primary intracerebral haemorrhage type 2	160 (2.5%)	184 (2.9%)
Known remote haemorrhages	n=6282	n=6350
No remote haemorrhage	6111 (97.3%)	6155 (96.9%)
Remote primary intracerebral haemorrhage type 1	105 (1.7%)	113 (1.8%)
Remote primary intracerebral haemorrhage type 2	66 (1.1%)	82 (1.3%)

ตารางที่ 2.10 แสดงจำนวนผู้ป่วยที่เกิดเลือดออกในสมองชนิดต่างๆ (คัดลอกจากการศึกษา SITS-MOST)

	0	1	2	3	4	5	Dead
Pooled placebo 0-3 h (n=465)	14%	15%	11%	15%	20%	8%	17%
Pooled alteplase 0-3 h (n=463)	19%	23%	7%	14%	12%	7%	18%
SITS-MOST (n=6136)	19%	20%	16%	15%	14%	5%	11%

แผนภูมิที่ 2.6 แสดงอัตราส่วนของผู้ป่วยจำแนกตาม modified Rankin scale คะแนน 0 ถึง 6 ที่ระยะ 3 เดือนเทียบกับผลการศึกษารูปแบบสุ่มเปรียบเทียบในอดีต

การศึกษาความคุ้มค่าทางเศรษฐกิจ (Cost-effectiveness) ของการรักษาด้วย rt-PA

เนื่องจาก rt-PA เป็นยาที่มีราคาค่อนข้างสูง ขนาดที่ใช้ในปัจจุบันมีราคาประมาณ 25,000 ถึง 50,000 บาท ทำให้การพยายามทำให้นี้เป็นการรักษามาตรฐานสำหรับประชากรทั่วไปในประเทศไทยจำเป็นต้องมีการคำนึงถึงความคุ้มค่าทางเศรษฐกิจด้วย

1. การศึกษา Cost-effectiveness of tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke

จากผลการศึกษาของ NINDS[9] ซึ่งทำการศึกษาความคุ้มค่าทางเศรษฐกิจของการให้ยา rt-PA ติดตามจนครบ 1 ปีหลังจากให้ยา จากผลการคำนวณโดยใช้ Markov model เพื่อประเมินค่าใช้จ่ายสำหรับรักษาผู้ป่วย 1,000 คนด้วยยา rt-PA เทียบกับค่าใช้จ่ายสำหรับผู้ป่วย 1,000 คนที่ไม่ได้รับยา พบว่าในการรักษาผู้ป่วย 1,000 คนด้วย rt-PA จะมีจำนวนผู้ป่วยที่เกิดเลือดออกในสมองมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา 55 คน แต่จะมีจำนวนผู้ป่วยที่สามารถกลับบ้านได้ และมีคุณภาพชีวิตที่ดีเพิ่มขึ้น 116 คน และเมื่อคำนวณค่าใช้จ่ายที่เกิดขึ้นในการอยู่โรงพยาบาลของผู้ป่วยที่ได้รับ rt-PA พบว่ามีค่าสูงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยาประมาณ 1.7 ล้านดอลลาร์สหรัฐ อย่างไรก็ตามเมื่อติดตามผลในระยะยาวพบว่ากลับสามารถลดค่าใช้จ่ายในการดูแลผู้ป่วยซึ่งต้องเข้ารับการรักษาต่อในสถานรับเลี้ยงดูแลและในการทำกายภาพบำบัดหลังจากออกจากโรงพยาบาลได้รวมถึง 6.1 ล้านดอลลาร์สหรัฐ ดังนั้นโดยรวมแล้วในการรักษาผู้ป่วย 1,000 คนด้วย rt-PA สามารถลด

ค่าใช้จ่ายได้ถึงประมาณ 4 ล้านเหรียญสหรัฐ และเมื่อคำนวณเป็น quality adjusted life years (QALYs) พบว่าสามารถเพิ่มได้ 751 QALYs ถ้ารักษาผู้ป่วยเป็นจำนวน 1,000 คนในเวลา 30 ปี

2. การศึกษา Cost-Effectiveness of Intravenous Thrombolysis With Alteplase Within a 3-Hour Window After Acute Ischemic Stroke [10]

เป็นการศึกษาโดยใช้รูปแบบทางเศรษฐศาสตร์สุขภาพเพื่อคำนวณหาสัดส่วนความคุ้มค่าทางเศรษฐกิจที่ระยะเวลา 1, 2, 3 และ 30 ปี ใช้ข้อมูลเกี่ยวกับประสิทธิผลของยาละลายลิ่มเลือดชนิด Alteplase จาก meta-analysis ของการศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบ 6 การศึกษา และข้อมูลเกี่ยวกับค่าใช้จ่ายจากโรงพยาบาล Aarhus ในประเทศเดนมาร์กและจากวารสารที่เคยได้รับการตีพิมพ์ การศึกษานี้ใช้ American quality-of-life assumptions และจำนวนของ quality-adjusted life-years ได้มาจากสูตรคำนวณโดยใช้จำนวนปีที่ผู้ป่วยมีชีวิตรอดอยู่หลังจากเกิดภาวะหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันคูณกับ utility value สำหรับแต่ละ Rankin scale ของผู้ป่วยบนพื้นฐานที่ว่าผลการรักษาจะคงที่หลังจากผ่านไป 3 เดือน

ผลการศึกษาพบว่ายาละลายลิ่มเลือดมีความคุ้มค่าทางเศรษฐกิจที่ระยะเวลา 1 ปีแรกเท่ากับ 55,591 ดอลลาร์สหรัฐต่อ 1 quality-adjusted life-year และมีความคุ้มค่าทางเศรษฐกิจมากขึ้นเรื่อยๆที่ระยะ 2, 3 และ 30 ปี ถึงแม้ว่าการให้ยาละลายลิ่มเลือดชนิด Alteplase จะทำให้มีค่าใช้จ่ายของการรักษาตัวในโรงพยาบาลมากกว่าการไม่ให้ยาประมาณ 5,978 ดอลลาร์สหรัฐต่อผู้ป่วยหนึ่งคน (หรือประมาณ 2 เท่า) ก็ตาม

3. การศึกษา Cost-Effectiveness of Thrombolysis With Recombinant Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke Assessed by a Model Based on UK NHS Costs [11]

การศึกษานี้ใช้ Markov model เพื่อคำนวณความคุ้มค่าทางเศรษฐกิจของการให้ยาละลายลิ่มเลือดชนิด rt-PA โดยใช้ข้อมูลเกี่ยวกับประสิทธิภาพของยาละลายลิ่มเลือดจาก Cochrane systematic review และข้อมูลผลการรักษาในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองจากทะเบียนข้อมูลผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองจากโรงพยาบาลในประเทศอังกฤษ ใช้การวัดผลทั้งที่ระยะสั้น (1 ปี) และระยะยาว (ตลอดชีวิตของผู้ป่วย) ผลการศึกษาพบว่าที่ระยะเวลา 1 ปี การรักษาด้วยยา

ละลายลิ่มเลือดมีค่าใช้จ่ายเพิ่มขึ้นกว่าการไม่ให้ยา 11,001 ปอนด์และทำให้มี QALY เพิ่มขึ้น 0.81 ต่อจำนวนผู้ป่วย 100 คนที่ได้รับยา คิดเป็นสัดส่วนของความคุ้มค่าทางเศรษฐกิจเท่ากับเงินที่เพิ่มขึ้น 13,581 ปอนด์ต่อ 1 QALY ที่เพิ่มขึ้น และจากการวิเคราะห์ข้อมูลพบว่าการให้ยาละลายลิ่มเลือดมีความน่าจะเป็นที่จะทำให้ QALY เพิ่มขึ้นร้อยละ 85.5 แต่เมื่อทำการคำนวณถึงความคุ้มค่าทางเศรษฐกิจในระยะยาวพบว่า การให้ยาละลายลิ่มเลือดทำให้ QALY เพิ่มขึ้น 3.63 และสามารถประหยัดค่าใช้จ่ายได้ 350,532 ปอนด์ต่อผู้ป่วย 100 คนที่ได้รับยา หรือเท่ากับค่าใช้จ่ายที่ลดลง 96,565 ปอนด์ต่อ 1 QALY ที่เพิ่มขึ้น

4. การศึกษา Cost Effectiveness of Thrombolytic Therapy With Tissue Plasminogen Activator As Compared With Streptokinase For Acute Myocardial Infarction [12]

จากการศึกษา Global Utilization of Steptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries (GUSTO) พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดชนิด t-PA มีอัตราตายที่ 30 วันลดลงร้อยละ 15 เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยา Streptokinase จึงมีการศึกษาถึงความคุ้มค่าทางเศรษฐกิจของการให้ยาละลายลิ่มเลือดชนิด t-PA เมื่อเทียบกับ Streptokinase ในการรักษาผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน ผลการศึกษาพบว่า ค่าใช้จ่ายเฉลี่ยที่ระยะเวลา 1 ปีจากการให้ยา t-PA เท่ากับ 24,990 ดอลลาร์สหรัฐเทียบกับ 24,575 ดอลลาร์สหรัฐจากการให้ยา Streptokinase แต่เมื่อพิจารณาถึงระยะเวลาการมีชีวิตรอดแล้วพบว่า การให้ยา t-PA ทำให้มีระยะเวลาการมีชีวิตรอด 15.41 ปีเทียบกับ 15.27 ปีจากการให้ยา Streptokinase ซึ่งหมายถึงการให้ยา t-PA ทำให้ผู้ป่วย 1 คนมีชีวิตอยู่ได้นานมากกว่า Streptokinase 0.14 ปี และเมื่อคำนวณความคุ้มค่าทางเศรษฐกิจแล้วพบว่าการให้ยา t-PA สามารถทำให้ประหยัดค่าใช้จ่ายได้คิดเป็นเงิน 32,678 ดอลลาร์สหรัฐต่อปีที่เพิ่มขึ้นของการรอดชีวิตของผู้ป่วย

ผลการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ได้เริ่มมีการใช้ยาละลายลิ่มเลือดในการรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันที่มาจากภายใน 3 ชั่วโมงหลังจากเกิดอาการ มาตั้งแต่พ.ศ. 2540 โดยมีการนำกระบวนการดูแลผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองแบบเร่งด่วน (stroke fast track) มาใช้ตั้งแต่พ.ศ. 2542 การศึกษาโดยสุพรรณเวลาและคณะ[13] โดยรวบรวมข้อมูลระหว่างปีพ.ศ. 2545-2547 พบว่ามีผู้ป่วยจำนวน 168 คนที่ได้เข้ากระบวนการ stroke fast track (คิดเป็นร้อยละ 9.8 ของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองทั้งหมด) และมีผู้ป่วยจำนวน 34 คนที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดซึ่งคิดเป็นร้อยละ 2.1 (มีผู้ป่วย 58 คนตรวจพบภาวะเลือดออกในสมองจากเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ ผู้ป่วย 24 คนมีอาการดีขึ้นเองหรือมีอาการน้อยมาก่อนให้ยา ผู้ป่วย 21 คนมีอาการมานานเกิน 3 ชั่วโมงหรือไม่ทราบเวลาที่เกิดอาการชัดเจนเมื่อซักประวัติโดยละเอียด ผู้ป่วย 20 คนพบลักษณะของสมองขาดเลือดชัดเจนและเป็นบริเวณกว้างจากเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ ผู้ป่วย 5 คนมีข้อห้ามทางอายุรกรรมของการให้ยาละลายลิ่มเลือด และผู้ป่วย 3 คนที่เมื่อซักประวัติโดยละเอียดและตรวจด้วยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์แล้วไม่ได้เป็นโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลัน) ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยามีระยะเวลาเฉลี่ยที่มาถึงโรงพยาบาล 72 นาที ใช้เวลาดำเนินการตรวจวินิจฉัยทั้งหมดจนถึงเวลาที่ผู้ป่วยได้รับยาจริง (door to needle time) เฉลี่ยเท่ากับ 70.5 นาที (ตั้งแต่ 20-150 นาที) โดยเฉลี่ยระยะเวลาตั้งแต่เริ่มเกิดอาการจนถึงได้รับการรักษาด้วยยาอยู่ที่ 142.9 นาที

ผลการรักษาพบว่าผู้ป่วยคิดเป็นร้อยละ 41 มีอาการดีขึ้นอย่างชัดเจนภายใน 24 ชั่วโมง โดยการประเมินจากค่า NIHSS ที่ลดลงจากเดิมมากกว่า 8 คะแนนหรือจนเหลือเท่ากับ 0 (กลับเป็นปกติ) และดีขึ้นเรื่อยๆหลังจากนั้น และเมื่อพิจารณาถึงผลลัพธ์ที่ดีขึ้นที่ระยะเวลา 3 เดือน พบว่ามีผู้ป่วยคิดเป็นร้อยละ 32.8 มีคะแนน modified Rankin scale เท่ากับ 0-1 (ไม่มีอาการหรือมีอาการเพียงเล็กน้อยและสามารถดำเนินชีวิตได้ตามปกติ) ในส่วนของผลข้างเคียงของการให้ยา โดยเฉพาะอย่างยิ่งภาวะเลือดออกในสมอง พบว่ามีผู้ป่วย 10 คนที่มีเลือดออกในสมอง แต่มีเพียง 4 คนที่มีอาการเลวลง คิดเป็นร้อยละ 5.9 ซึ่งอัตราการเกิดเลือดออกในสมองนี้ไม่แตกต่างจากที่เคยมีรายงานไว้ในการศึกษาของต่างประเทศ

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกที่รวบรวมข้อมูลจากผู้ป่วยซึ่งเป็นชาวเอเชีย และแสดงให้เห็นว่าการให้ยาละลายลิ่มเลือดในคนไทยได้ประโยชน์พอๆกันและมีผลข้างเคียงที่รุนแรงไม่แตกต่างกันกับที่เคยมีรายงานไว้ในต่างประเทศ

บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย

3.1 รูปแบบการวิจัย (Research design)

การศึกษาเชิงพรรณนา (retrospective observational descriptive study)

3.2 ระเบียบวิธีวิจัย (Research Methodology)

3.2.1 ประชากร (Population) และตัวอย่าง (Sample)

ผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลัน

3.2.1.1 กลุ่มผู้ป่วย (study group) คือผู้ป่วยอายุ 18 ปีขึ้นไปที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันภายใน 3 ชั่วโมงนับแต่เริ่มเกิดอาการและได้รับยาละลายลิ่มเลือด ที่เข้ารับการรักษแบบผู้ป่วยในที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ระหว่างเดือนมกราคม-ธันวาคม พ.ศ. 2549

3.2.1.2 กลุ่มควบคุม (control group) คือผู้ป่วยอายุ 18 ปีขึ้นไปที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันที่มีระดับความรุนแรงของอาการตามเกณฑ์ของ modified Rankin scale เท่ากับกลุ่มผู้ป่วย อยู่ในกลุ่มอายุเดียวกัน และมีความรุนแรงของอาการตามเกณฑ์ของ NIHSS ใกล้เคียงกับกลุ่มผู้ป่วย แต่ไม่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดเนื่องจากมาถึงโรงพยาบาลระหว่าง 3-9 ชั่วโมงหลังจากเกิดอาการ หรือมีข้อห้ามทางอายุกรรมของการให้ยาละลายลิ่มเลือด ที่เข้ารับการรักษแบบผู้ป่วยในที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ระหว่างเดือนมกราคม-ธันวาคม พ.ศ. 2549

3.2.2 กฎเกณฑ์การคัดเลือกเข้ามศึกษา (Inclusion criteria)

3.2.2.1 กลุ่มผู้ป่วย (study group) คือผู้ป่วยอายุ 18 ปีขึ้นไปที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันภายใน 3 ชั่วโมงนับแต่เริ่มเกิดอาการและได้รับยาละลายลิ่มเลือด

3.2.2.2 กลุ่มควบคุม (control group) คือผู้ป่วยอายุ 18 ปีขึ้นไปที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันที่มีระดับความรุนแรงของอาการตามเกณฑ์ของ modified Rankin scale เท่ากับกลุ่มผู้ป่วย อยู่ในกลุ่มอายุเดียวกัน และมีความรุนแรงของอาการตามเกณฑ์ของ NIHSS ใกล้เคียงกับกลุ่มผู้ป่วย แต่ไม่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดเนื่องจากมาถึงโรงพยาบาลระหว่าง 3-9 ชั่วโมงหลังจากเกิดอาการ หรือมีข้อห้ามทางอายุกรรมของการให้ยาละลายลิ่มเลือด

3.2.3 กฎเกณฑ์การคัดออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

- 1) ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นภาวะเลือดออกในสมอง
- 2) ผู้ป่วยที่มีเลือดออกในช่องเยื่อหุ้มสมอง
- 3) ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นภาวะหลอดเลือดดำในสมองอุดตัน

3.2.4 การคำนวณขนาดตัวอย่าง

เนื่องจากผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันที่มาถึงโรงพยาบาลภายใน 3 ชั่วโมงหลังจากเกิดอาการและได้รับยาละลายลิ่มเลือดมีจำนวนไม่มากนักในระยะเวลา 1 ปี เป็นเหตุให้ประชากรในกลุ่มนี้อาจไม่สามารถเป็นตัวแทนของประชากรทั้งหมดได้ ดังนั้นในการศึกษานี้จำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาจึงเป็นจำนวนผู้ป่วยจริงที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดในปีพ.ศ. 2549 ซึ่งคาดว่าจะมีจำนวนประมาณ 20-25 คน

3.2.5 การสังเกตและการวัด (Observation and measurement)

เก็บข้อมูลของผู้ป่วยโดยใช้แบบบันทึก (Record form) ซึ่งประกอบด้วย

1) ข้อมูลทั่วไป ได้แก่ ชื่อ อายุ เพศ เลขที่ผู้ป่วยนอก เลขที่ผู้ป่วยใน โรคประจำตัว เช่นโรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง โรคหลอดเลือดหัวใจตีบ โรคหัวใจเต้นผิดจังหวะ ประวัติการสูบบุหรี่และดื่มสุรา จากเวชระเบียน

2) ข้อมูลเฉพาะที่เกี่ยวกับโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลัน ได้แก่ ระยะเวลาในการรักษาตัวในโรงพยาบาล ชนิดของโรคหลอดเลือดสมอง ระดับความรุนแรงของอาการตามเกณฑ์ของ NIHSS, modified Rankin scale ระดับคุณภาพชีวิต Barthel index ทั้งหมดเมื่อแรกรับ ออกจากโรงพยาบาล ที่ระยะเวลา 3 และ 6 เดือน

3) ข้อมูลค่าใช้จ่าย ได้แก่ ค่าใช้จ่ายทั้งหมดที่เกิดขึ้นจากการนอนรักษาตัวในโรงพยาบาล ค่าใช้จ่ายทางตรงและทางอ้อมที่ระยะเวลา 3 และ 6 เดือน

3.2.6 วิธีการดำเนินการวิจัย

1) อธิบายให้ผู้ป่วยและ/หรือญาติเข้าใจเกี่ยวกับการร่วมโครงการวิจัยและขั้นตอนการวิจัย

2) ผู้เข้ารับการศึกษาลงชื่อในใบยินยอมเข้าร่วมการวิจัย (informed consent)

3) บันทึกข้อมูลที่เกี่ยวข้องตามแบบบันทึกข้อมูล โดยเก็บข้อมูลจากเวชระเบียน ฝ่ายการเงินโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ การสัมภาษณ์ผู้ป่วยและ/หรือญาติ

3.2.7 เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

- 1) แบบบันทึกข้อมูล
- 2) แบบประเมินระดับความรุนแรงของอาการโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันตามเกณฑ์ของ NIHSS มีคะแนนตั้งแต่ 0-42 โดยคะแนนที่เพิ่มขึ้นบ่งถึงความรุนแรงของอาการที่มากขึ้น
- 3) แบบประเมินความรุนแรงตามเกณฑ์ของ modified Rankin scale มีคะแนนตั้งแต่ 0-5 โดย
 - 0 หมายถึง ไม่มีอาการใดๆ
 - 1 หมายถึง มีอาการเพียงเล็กน้อยและไม่มีicapการ ยังสามารถดูแลตัวเองได้ตามปกติ
 - 2 หมายถึง มีความพิการเล็กน้อย คือไม่สามารถทำงานได้ตามปกติแต่ยังสามารถดูแลตัวเองได้โดยไม่ต้องมีคนช่วย
 - 3 หมายถึง มีความพิการปานกลาง ต้องการคนช่วยดูแลกิจวัตรประจำวันแต่ยังสามารถเดินได้เอง
 - 4 หมายถึง มีความพิการรุนแรงมากปานกลาง คือไม่สามารถเดินได้เอง จำเป็นต้องมีผู้ช่วยดูแลกิจวัตรประจำวัน
 - 5 หมายถึง มีความพิการรุนแรงมากที่สุด ต้องนอนติดเตียง ไม่สามารถดูแลตัวเองได้เลย

- 4) แบบประเมินคุณภาพชีวิตตามเกณฑ์ของ Barthel index มีคะแนนตั้งแต่ 0-100 โดยคะแนนที่เพิ่มขึ้นหมายถึงผู้ป่วยสามารถช่วยเหลือตัวเองและดูแลกิจวัตรประจำวันได้ดีขึ้น

3.2.8 การเก็บรวบรวมข้อมูล (Data Collection)

ข้อมูลทั้งหมดของผู้เข้ารับการศึกษาจะถูกบันทึกลงบนแบบบันทึกข้อมูล และจัดเก็บเข้าสู่ระบบคอมพิวเตอร์เพื่อนำข้อมูลไปสู่การวิเคราะห์ข้อมูลต่อไป โดยผู้ทำการวิจัยเป็นผู้รวบรวม

3.2.9 การวิเคราะห์ข้อมูล (Data Analysis)

วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรม SPSS version 13.0

1) การวิเคราะห์ข้อมูลเชิงพรรณนา คำนวณเป็นค่าเฉลี่ย และเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างกลุ่มผู้ป่วยและกลุ่มควบคุมโดย paired t-test สำหรับข้อมูลค่าใช้จ่ายใช้การเปรียบเทียบด้วยวิธี Wald-Wolfowitz test

2) การเปรียบเทียบความคุ้มค่าทางเศรษฐกิจ ใช้การคำนวณอัตราส่วนระหว่างค่าใช้จ่ายที่ต่างกันต่อระดับ modified Rankin scale ที่ต่างกันในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มที่ระยะติดตาม 3 และ 6 เดือน (cost difference per effectiveness difference)

3.3 ปัญหาทางจริยธรรม (Ethical Consideration)

ในการศึกษาครั้งนี้ ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันที่มีข้อบ่งชี้ของการให้ยาละลายลิ่มเลือดจะได้รับคำชี้แจงถึงผลดีและผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นจากการได้รับยา และต้องได้รับความยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษรจากผู้ป่วยหรือญาติก่อนการให้ยาทุกครั้ง นอกจากนี้ข้อมูลเกี่ยวกับสถานะทางการเงินและค่าใช้จ่ายของผู้ป่วยและญาติจะถูกเก็บเป็นความลับ และการวิจัยนี้ได้รับความเห็นชอบจากคณะกรรมการจริยธรรมของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

3.4 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัยและมาตรการในการแก้ไข (Obstacles and problem solving strategies)

การศึกษานี้เป็นการเก็บรวบรวมข้อมูลเกี่ยวกับค่าใช้จ่ายของผู้ป่วยและ/หรือญาติซึ่งต้องอาศัยความร่วมมือในการให้ประวัติดังกล่าว จึงควรต้องอธิบายให้ผู้ป่วยและ/หรือญาติเข้าใจและมั่นใจถึงการเก็บข้อมูลเป็นความลับ

3.5 การบริหารงานวิจัยและตารางการปฏิบัติงาน (Administration and Time Schedule)

กิจกรรม	พ.ศ. 2549						พ.ศ. 2550											
	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1. ศึกษาเตรียมงาน																		
2. รวบรวมข้อมูล																		
3. วิเคราะห์ข้อมูล																		
4. รายงานผลวิจัย																		

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 4

ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

4.1 คุณลักษณะของประชากร

การศึกษานี้มีผู้ป่วยเข้าร่วมในการศึกษาทั้งหมด 40 คน แบ่งเป็นผู้ป่วยในกลุ่มผู้ป่วย 20 คนและในกลุ่มควบคุม 20 คน ผู้ป่วยแต่ละรายในกลุ่มผู้ป่วยจะได้รับการจับคู่กับผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมที่อยู่ในกลุ่มอายุเดียวกัน เป็นโรคหลอดเลือดสมองชนิดเดียวกัน มีคะแนน modified Rankin scale เมื่อแรกรับในโรงพยาบาลเท่ากัน และมีคะแนนตามเกณฑ์ของ NIHSS เมื่อแรกรับในโรงพยาบาลใกล้เคียงกัน

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมในการศึกษามีอายุอยู่ในช่วง 28-89 ปี (ค่าเฉลี่ย 63.23 ± 15.59 ปี) แบ่งเป็นเพศชายทั้งหมด 19 คนและเพศหญิงทั้งหมด 21 คน มีระยะเวลาของการอยู่โรงพยาบาลอยู่ในช่วง 4-96 วัน (ค่าเฉลี่ย 17.35 ± 19.78 วัน) มีระดับความรุนแรงของอาการตามเกณฑ์ของ NIHSS เมื่อแรกรับอยู่ในช่วง 3-20 (ค่าเฉลี่ย 12.1 ± 4.27) มีคะแนน modified Rankin scale เมื่อแรกรับอยู่ในช่วง 1-5 (ค่าเฉลี่ย 3.63 ± 0.89) มีระดับคุณภาพชีวิตตามเกณฑ์ของ Barthel index เมื่อแรกรับอยู่ในช่วง 45-100 (ค่าเฉลี่ย 57.38 ± 15.65) มีผู้ป่วยที่เป็นโรคของหลอดเลือดสมอง middle cerebral ทั้งหมด 30 คน (คิดเป็นร้อยละ 75) และเป็นโรคของหลอดเลือดเล็ก 10 คน (ร้อยละ 25)

4.1.1 รายละเอียดข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มผู้ป่วย

ในจำนวนผู้ป่วย 20 คน มีอายุอยู่ในช่วง 28-89 ปี (ค่าเฉลี่ย 62.2 ± 16.4 ปี) เป็นเพศชาย 8 คน และเพศหญิง 12 คน มีระยะเวลาของการอยู่โรงพยาบาลอยู่ในช่วง 4-37 วัน (ค่าเฉลี่ย 12 ± 7.4 วัน) มีระดับความรุนแรงของอาการตามเกณฑ์ของ NIHSS เมื่อแรกรับอยู่ในช่วง 3-20 (ค่าเฉลี่ย 12.75 ± 4.46) มีระดับคุณภาพชีวิตตามเกณฑ์ของ Barthel index อยู่ในช่วง 45-100 (ค่าเฉลี่ย 56.25 ± 14.77) ประวัติโรคประจำตัว อาทิ โรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง โรคหลอดเลือดหัวใจตีบ ดังแสดงในตารางที่ 4.1

	จำนวนผู้ป่วย (คน)	คิดเป็นร้อยละ
โรคเบาหวาน	7	35
โรคความดันโลหิตสูง	12	60
โรคไขมันในเลือดสูง	8	40
โรคหลอดเลือดหัวใจตีบ	3	15
โรคหัวใจเต้นผิดจังหวะ	9	45
มีประวัติการสูบบุหรี่	3	15
มีประวัติการดื่มสุรา	3	15

ตารางที่ 4.1 แสดงประวัติโรคประจำตัวของกลุ่มผู้ป่วย

4.1.2 รายละเอียดข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มควบคุม

ในจำนวนผู้ป่วย 20 คน มีอายุอยู่ในช่วง 34-88 ปี (ค่าเฉลี่ย 64.25 ± 15.1 ปี) เป็นเพศชาย 11 คนและเพศหญิง 9 คน มีระยะเวลาของการอยู่โรงพยาบาลอยู่ในช่วง 4-96 วัน (ค่าเฉลี่ย 22.65 ± 26.25 วัน) มีระดับความรุนแรงของอาการตามเกณฑ์ของ NIHSS เมื่อแรกรับอยู่ในช่วง 4-19 (ค่าเฉลี่ย 11.45 ± 4.1) มีระดับคุณภาพชีวิตตามเกณฑ์ของ Barthel index อยู่ในช่วง 45-95 (ค่าเฉลี่ย 58.5 ± 16.78) ประวัติโรคประจำตัว อาทิ โรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง โรคหลอดเลือดหัวใจตีบ ดังแสดงในตารางที่ 4.2

	จำนวนผู้ป่วย (คน)	คิดเป็นร้อยละ
โรคเบาหวาน	4	20
โรคความดันโลหิตสูง	16	80
โรคไขมันในเลือดสูง	10	50
โรคหลอดเลือดหัวใจตีบ	1	5
โรคหัวใจเต้นผิดจังหวะ	4	20
มีประวัติการสูบบุหรี่	5	25
มีประวัติการดื่มสุรา	2	10

ตารางที่ 4.2 แสดงประวัติโรคประจำตัวของกลุ่มควบคุม

4.1.3 ผลการศึกษาเปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานระหว่างกลุ่มผู้ป่วยและกลุ่มควบคุม

เมื่อศึกษาเปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานระหว่างกลุ่มผู้ป่วยและกลุ่มควบคุม โดยใช้ paired t-test พบว่าอายุเฉลี่ย ระดับความรุนแรงของอาการตามเกณฑ์ของ NIHSS และระดับคุณภาพชีวิตตามเกณฑ์ของ Barthel index เมื่อแกร็บในโรงพยาบาลไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตามระยะเวลาเฉลี่ยของการอยู่โรงพยาบาลในทั้งสองกลุ่มมีความแตกต่างกันแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 4.3

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ข้อมูลพื้นฐาน	กลุ่มผู้ป่วย	กลุ่มควบคุม	p-value
อายุเฉลี่ย (ปี) \pm SD	62.2 \pm 16.4	64.25 \pm 15.1	0.138
Mean NIHSS on admission \pm SD	12.75 \pm 4.46	11.45 \pm 4.1	0.135
Mean mRS on admission \pm SD	3.65 \pm 0.933	3.60 \pm 0.883	0.33
Mean Barthel index on admission \pm SD	56.25 \pm 14.77	58.5 \pm 16.78	0.411
ระยะเวลาอยู่โรงพยาบาล (วัน) \pm SD	12 \pm 7.4	22.65 \pm 26.25	0.085

ตารางที่ 4.3 แสดงการเปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มผู้ป่วยและกลุ่มควบคุม

4.2 ผลการเปรียบเทียบ

4.2.1 ระดับความรุนแรงของอาการตามเกณฑ์ของ NIHSS

จากการศึกษาพบว่าที่ระยะเวลา 3 เดือนกลุ่มผู้ป่วยมีคะแนนความรุนแรงของอาการตามเกณฑ์ของ NIHSS อยู่ในช่วง 0-16 (ค่าเฉลี่ย 5.0 \pm 4.97) เทียบกับกลุ่มควบคุมซึ่งมีคะแนนอยู่ในช่วง 0-13 (ค่าเฉลี่ย 6.65 \pm 4.17) และที่ระยะเวลา 6 เดือนกลุ่มผู้ป่วยมีคะแนนความรุนแรงตามเกณฑ์ของ NIHSS อยู่ในช่วง 0-16 (ค่าเฉลี่ย 4.45 \pm 4.90) เทียบกับกลุ่มควบคุมซึ่งมีค่าอยู่ในช่วง 0-13 (ค่าเฉลี่ย 6.2 \pm 4.45) และเมื่อคำนวณคะแนนที่ลดลงที่ระยะเวลา 3 เดือนพบว่าในกลุ่มผู้ป่วยมีคะแนนลดลงเฉลี่ย 7.75 \pm 4.77 เทียบกับกลุ่มควบคุมซึ่งมีคะแนนลดลงเฉลี่ย 4.8 \pm 2.62 ส่วนที่ระยะเวลา 6 เดือนกลุ่มผู้ป่วยมีคะแนนลดลงเฉลี่ย 8.30 \pm 4.70 เทียบกับกลุ่มควบคุมซึ่งมีคะแนนลดลงเฉลี่ย 5.25 \pm 3.30 ซึ่งทั้งคะแนนเฉลี่ยและคะแนนที่ลดลงเฉลี่ยทั้งที่ระยะเวลา 3 และ 6 เดือนในกลุ่มผู้ป่วยและกลุ่มควบคุมมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 4.4

ในส่วนของการมีอาการดีขึ้นอย่างชัดเจน โดยประเมินจากการลดลงของคะแนน NIHSS มากกว่าหรือเท่ากับ 8 หรือจนเท่ากับ 0 พบว่ามีผู้ป่วยจำนวน 8 คนในกลุ่มผู้ป่วย (คิดเป็นร้อยละ 40) ซึ่งมีอาการดีขึ้นอย่างชัดเจน แต่มีผู้ป่วยเพียง 1 คนในกลุ่มควบคุม (คิดเป็นร้อยละ 5) ที่มีอาการดีขึ้นอย่างชัดเจน

	กลุ่มผู้ป่วย	กลุ่มควบคุม	p-value
Mean NIHSS at 3 month \pm SD	5.0 \pm 4.97	6.65 \pm 4.17	0.033
Mean NIHSS difference at 3 month \pm SD	7.75 \pm 4.77	4.8 \pm 2.62	0.02
Mean NIHSS at 6 month \pm SD	4.45 \pm 4.90	6.2 \pm 4.45	0.034
Mean NIHSS difference at 6 month \pm SD	8.30 \pm 4.70	5.25 \pm 3.30	0.02

ตารางที่ 4.4 แสดงการเปรียบเทียบระดับความรุนแรงของอาการตามเกณฑ์ของ NIHSS ที่ระยะเวลา 3 และ 6 เดือนของกลุ่มผู้ป่วยและกลุ่มควบคุม

4.2.2 ระดับความรุนแรงของอาการตามเกณฑ์ของ modified Rankin scale

จากการศึกษาพบว่าที่ระยะเวลา 3 เดือนกลุ่มผู้ป่วยมีคะแนนความรุนแรงของอาการตามเกณฑ์ของ modified Rankin scale อยู่ในช่วง 0-4 (ค่าเฉลี่ย 1.95 ± 1.79) เทียบกับกลุ่มควบคุมซึ่งมีคะแนนอยู่ในช่วง 0-4 (ค่าเฉลี่ย 2.70 ± 1.41) และที่ระยะเวลา 6 เดือนกลุ่มผู้ป่วยมีคะแนนความรุนแรงของอาการตามเกณฑ์ของ modified Rankin scale อยู่ในช่วง 0-4 (ค่าเฉลี่ย 1.80 ± 1.85) เทียบกับกลุ่มควบคุมซึ่งมีค่าอยู่ในช่วง 0-4 (ค่าเฉลี่ย 2.55 ± 1.46) และเมื่อคำนวณคะแนนที่ลดลงที่ระยะเวลา 3 เดือนพบว่าในกลุ่มผู้ป่วยมีคะแนนลดลงเฉลี่ย 1.70 ± 1.72 เทียบกับกลุ่มควบคุมซึ่งมีคะแนนลดลงเฉลี่ย 0.90 ± 1.16 ส่วนที่ระยะเวลา 6 เดือนกลุ่มผู้ป่วยมีคะแนนลดลงเฉลี่ย 1.85 ± 1.75 เทียบกับกลุ่มควบคุมซึ่งมีคะแนนลดลงเฉลี่ย 1.05 ± 1.27 ซึ่งทั้งคะแนนเฉลี่ยและคะแนนที่ลดลงเฉลี่ยทั้งที่ระยะเวลา 3 และ 6 เดือนในกลุ่มผู้ป่วยและกลุ่มควบคุมมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 4.5

	กลุ่มผู้ป่วย	กลุ่มควบคุม	p-value
Mean mRS at 3 month \pm SD	1.95 \pm 1.79	2.70 \pm 1.41	0.007
Mean mRS difference at 3 month \pm SD	1.70 \pm 1.72	0.90 \pm 1.16	0.006
Mean mRS at 6 month \pm SD	1.80 \pm 1.85	2.55 \pm 1.46	0.012
Mean mRS difference at 6 month \pm SD	1.85 \pm 1.75	1.05 \pm 1.27	0.009

ตารางที่ 4.5 แสดงการเปรียบเทียบระดับความรุนแรงของอาการตามเกณฑ์ของ modified Rankin scale ที่ระยะเวลา 3 และ 6 เดือนของกลุ่มผู้ป่วยและกลุ่มควบคุม

4.2.3 ระดับคุณภาพชีวิตตามเกณฑ์ของ Barthel index

จากการศึกษาพบว่าที่ระยะเวลา 3 เดือนกลุ่มผู้ป่วยมีระดับคุณภาพชีวิตตามเกณฑ์ของ Barthel index อยู่ในช่วง 50-100 (ค่าเฉลี่ย 81.75 \pm 19.82) เทียบกับกลุ่มควบคุมซึ่งมีคะแนนอยู่ในช่วง 55-100 (ค่าเฉลี่ย 77.0 \pm 17.72) และที่ระยะเวลา 6 เดือนกลุ่มผู้ป่วยมีระดับคุณภาพชีวิตตามเกณฑ์ของ Barthel index อยู่ในช่วง 55-100 (ค่าเฉลี่ย 84.75 \pm 18.46) เทียบกับกลุ่มควบคุมซึ่งมีค่าอยู่ในช่วง 55-100 (ค่าเฉลี่ย 78.0 \pm 17.87) และเมื่อคำนวณคะแนนที่เพิ่มขึ้นที่ระยะเวลา 3 เดือนพบว่าในกลุ่มผู้ป่วยมีคะแนนเพิ่มขึ้นเฉลี่ย 25.50 \pm 17.31 เทียบกับกลุ่มควบคุมซึ่งมีคะแนนเพิ่มขึ้นเฉลี่ย 18.50 \pm 10.4 ส่วนที่ระยะเวลา 6 เดือนกลุ่มผู้ป่วยมีคะแนนเพิ่มขึ้นเฉลี่ย 28.5 \pm 16.47 เทียบกับกลุ่มควบคุมซึ่งมีคะแนนเพิ่มขึ้นเฉลี่ย 19.5 \pm 11.0 ซึ่งทั้งคะแนนเฉลี่ยและคะแนนที่เพิ่มขึ้นเฉลี่ยทั้งที่ระยะเวลา 3 และ 6 เดือนในกลุ่มผู้ป่วยและกลุ่มควบคุมมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ยกเว้นระดับคุณภาพชีวิตตามเกณฑ์ของ Barthel index เฉลี่ยที่ระยะเวลา 3 เดือนซึ่งมีความแตกต่างกันแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 4.6

	กลุ่มผู้ป่วย	กลุ่มควบคุม	p-value
Mean Barthel index at 3 month \pm SD	81.75 \pm 19.82	77.0 \pm 17.72	0.119
Mean Barthel index difference at 3 month \pm SD	25.50 \pm 17.31	18.50 \pm 10.4	0.034
Mean Barthel index at 6 month \pm SD	84.75 \pm 18.46	78.0 \pm 17.87	0.023
Mean Barthel index difference at 6 month \pm SD	28.5 \pm 16.47	19.5 \pm 11.0	0.004

ตารางที่ 4.6 แสดงการเปรียบเทียบระดับคุณภาพชีวิตตามเกณฑ์ของ Barthel index ที่ระยะเวลา 3 และ 6 เดือนของกลุ่มผู้ป่วยและกลุ่มควบคุม

4.2.4 ค่าใช้จ่ายทางตรงค่าใช้จ่ายทางอ้อมและค่าใช้จ่ายโดยรวม

ค่าใช้จ่ายทางตรง (Direct cost)

จากการศึกษาพบว่ากลุ่มผู้ป่วยมีค่าใช้จ่ายทั้งหมดในการนอนโรงพยาบาล สูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สำหรับค่าใช้จ่ายทางตรงเฉลี่ย (ได้แก่ค่ายาเมื่อมาตรวจติดตามหลังออกจากโรงพยาบาล) ทั้งที่ระยะเวลา 3 และ 6 เดือนในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 4.7 และ 4.8

ค่าใช้จ่ายทางอ้อม (Indirect cost)

จากการศึกษาพบว่าค่าใช้จ่ายทางอ้อมเฉลี่ย (ได้แก่ค่าทำกายภาพบำบัดและค่าใช้จ่ายจากการต้องอยู่สถานเลี้ยงดูหลังจากออกจากโรงพยาบาล) ในกลุ่มควบคุมสูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 4.7 และ 4.8

ค่าใช้จ่ายโดยรวม (Total cost)

เมื่อคิดค่าใช้จ่ายทั้งหมด โดยรวมค่าใช้จ่ายตั้งแต่อยู่โรงพยาบาลกับค่าใช้จ่ายทั้งทางตรงและทางอ้อม พบว่ากลุ่มผู้ป่วยมีค่าใช้จ่ายโดยรวมเฉลี่ยสูงกว่ากลุ่มควบคุมทั้งที่ระยะเวลา 3 และ 6 เดือน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 4.7 และ 4.8

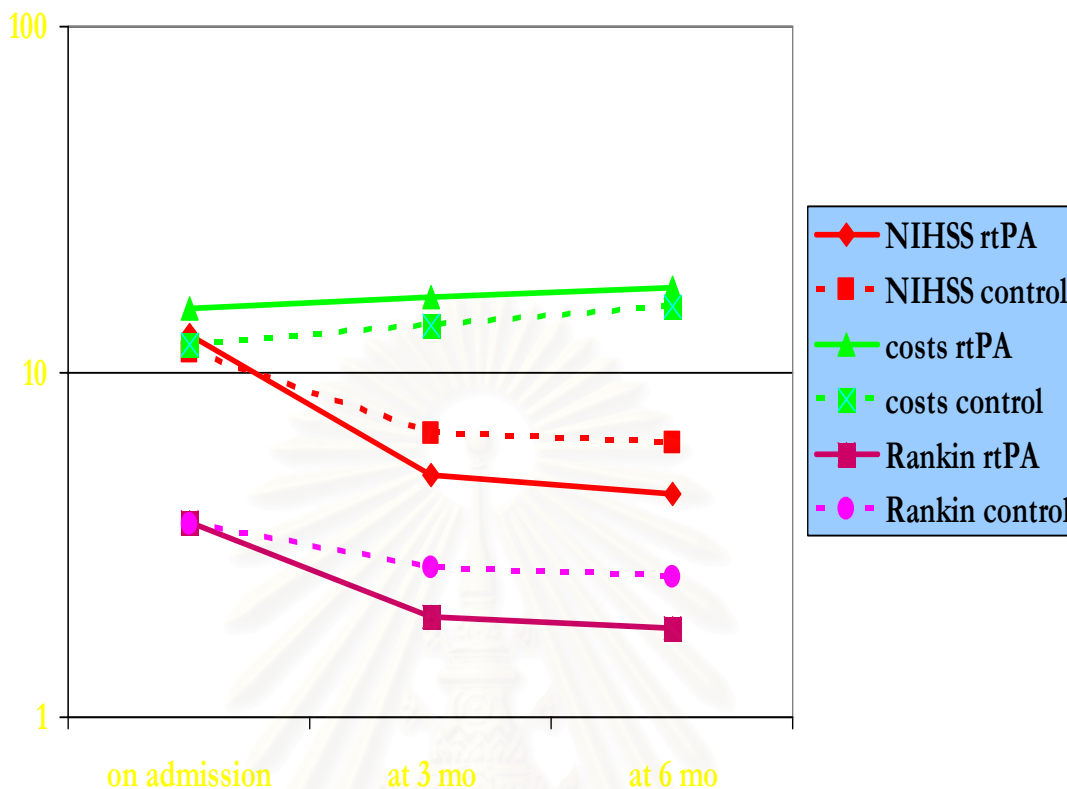
	กลุ่มผู้ป่วย	กลุ่มควบคุม
Mean hospitalization cost (baht) \pm SD	76,295.30 \pm 52,155.91	59,823.60 \pm 100,437.86
Mean direct cost at 3 month (baht) \pm SD	2,168.95 \pm 2,754.38	2,149.45 \pm 3,511.14
Mean indirect cost at 3 month (baht) \pm SD	3,450 \pm 15,428.86	7,475 \pm 17,400.45
Mean total cost at 3 month (baht) \pm SD	81,914.25 \pm 62,130.62	69,448.05 \pm 118,175.99
Mean direct cost at 6 month (baht) \pm SD	2,313.35 \pm 2,759	2,405.55 \pm 3,515.05
Mean indirect cost at 6 month (baht) \pm SD	3,450 \pm 15,428.86	7,425 \pm 17,421.46
Mean total cost at 6 month (baht) \pm SD	87,677.60 \pm 75,095.74	79,278.60 \pm 136,344.72

ตารางที่ 4.7 แสดงการเปรียบเทียบค่าใช้จ่ายทั้งหมดของกลุ่มผู้ป่วยและกลุ่มควบคุม

	กลุ่มผู้ป่วย (20 คน)	กลุ่มควบคุม (20 คน)	p-value
Hospitalization cost summation (baht)	1,525,906	1,196,472	0.001
Direct cost at 3 months summation (baht)	43,379	42,989	0.212
Indirect cost at 3 months summation (baht)	69,000	149,500	0.000
Total cost at 3 months summation (baht)	1,638,285	1,370,961	0.008
Direct cost at 6 months summation (baht)	46,267	48,111	0.869
Indirect cost at 6 months summation (baht)	69,000	148,500	0.000
Total cost at 6 months summation (baht)	1,753,552	1,549,572	0.039

ตารางที่ 4.8 แสดงค่าใช้จ่ายทั้งหมดของผู้ป่วยทั้ง 20 คนในกลุ่มผู้ป่วยและกลุ่มควบคุม

สถาบันนวัตกรรมการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



แผนภูมิที่ 4.1 แสดงคะแนน NIHSS, modified Rankin scale และค่าใช้จ่ายทั้งหมดของกลุ่มผู้ป่วยและกลุ่มควบคุมเมื่อแรกรับและที่ระยะเวลา 3 และ 6 เดือน

4.3 ผลการวิเคราะห์

เมื่อทำการวิเคราะห์ถึงอัตราส่วนระหว่างค่าใช้จ่ายที่เกิดขึ้นต่อการเปลี่ยนแปลงของระดับความรุนแรงของอาการตามเกณฑ์ของ modified Rankin scale ในทางที่ดีขึ้น (cost difference per effectiveness difference ratio) ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยและกลุ่มควบคุมพบว่า ที่ระยะเวลา 3 เดือนในกลุ่มผู้ป่วยทั้ง 20 คนมีค่าใช้จ่ายทั้งหมดสูงกว่ากลุ่มควบคุมทั้ง 20 คนคิดเป็นเงิน 334,155 บาทในการที่จะทำให้ระดับความรุนแรงของอาการตาม modified Rankin scale น้อยกว่ากลุ่มควบคุม 1 คะแนน และที่ระยะเวลา 6 เดือนกลุ่มผู้ป่วยทั้ง 20 คนมีค่าใช้จ่ายทั้งหมดสูงกว่ากลุ่มควบคุมทั้ง 20 คนเป็นเงิน 254,975 บาทในการทำให้ระดับความรุนแรงของอาการตาม modified Rankin scale น้อยกว่ากลุ่มควบคุม 1 คะแนน

บทที่ 5

สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

5.1 สรุปผลการวิจัย

1. การรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันด้วยยาละลายลิ่มเลือด rt-PA ภายในเวลา 3 ชั่วโมงนับแต่เริ่มเกิดอาการ สามารถทำให้ผู้ป่วยมีระดับความรุนแรงของอาการตามเกณฑ์ของ modified Rankin scale ลดลงแตกต่างจากการไม่ให้ยาละลายลิ่มเลือดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และความแตกต่างของการลดลงของระดับความรุนแรงของอาการระหว่างการให้ยาละลายลิ่มเลือดและการไม่ให้ยาเห็นได้ชัดเจนขึ้นเมื่อเวลาผ่านไป
2. การรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือด มีค่าใช้จ่ายจากการนอนโรงพยาบาล และค่าใช้จ่ายทั้งหมดที่ระยะเวลา 3 และ 6 เดือนมากกว่าการไม่ให้ยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตามพบว่า การให้ยาละลายลิ่มเลือดสามารถลดค่าใช้จ่ายจากการทำกายภาพบำบัดและการเข้าสถานพักฟื้นหลังออกจากโรงพยาบาลได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
3. ที่ระยะเวลา 3 เดือน การให้ยาละลายลิ่มเลือดสำหรับผู้ป่วยจำนวน 20 คนมีค่าใช้จ่ายมากกว่าการไม่ให้ยา 334,155 บาท ในการทำให้ระดับความรุนแรงของอาการตามเกณฑ์ของ modified Rankin scale ดีกว่าการไม่ให้ยา 1 คะแนน และที่ระยะเวลา 6 เดือนการให้ยาละลายลิ่มเลือดสำหรับผู้ป่วย 20 คนมีค่าใช้จ่ายมากกว่าการไม่ให้ยา 254,975 บาท ในการทำให้ระดับความรุนแรงของอาการตามเกณฑ์ของ modified Rankin scale ดีกว่าการไม่ให้ยา 1 คะแนน
4. จำนวนผู้ป่วยที่มีอาการดีขึ้นอย่างชัดเจนหลังการให้ยาละลายลิ่มเลือดมีมากกว่าการไม่ให้ยาอย่างมีนัยสำคัญ
5. การให้ยาละลายลิ่มเลือดทำให้ระดับคุณภาพชีวิตตามเกณฑ์ของ Barthel index ของผู้ป่วยที่ระยะเวลา 6 เดือนดีกว่าการไม่ให้ยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
6. ผู้ป่วยที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดมีระยะเวลาการอยู่โรงพยาบาลเฉลี่ย สั้นกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

5.2 อภิปรายผลการวิจัย

การศึกษานี้ มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความคุ้มค่าทางเศรษฐกิจของการให้ยาละลายลิ่มเลือด rt-PA ในการรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันภายใน 3 ชั่วโมงนับแต่เริ่มเกิดอาการ และเพื่อประเมินประสิทธิผลของยาละลายลิ่มเลือดโดยวัดผลทั้งที่ระยะเวลา 3 และ 6 เดือน ซึ่งถือเป็นการศึกษาแรกในประเทศไทย โดยทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันที่มารับการรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ในระยะเวลา 1 ปี ซึ่งโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ถือเป็นหนึ่งในโรงพยาบาลระดับตติยภูมิของประเทศ ที่มีผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันมารับการรักษาในแต่ละปีเป็นจำนวนมาก นอกจากนี้ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ยังมีความหลากหลายของอาการและอาการแสดงมาก จึงนับว่าสามารถใช้เป็นตัวแทนของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันทั่วไปได้ อย่างไรก็ตามเมื่อเทียบกับการศึกษาในต่างประเทศแล้ว จำนวนผู้ป่วยในการศึกษานี้ยังนับว่าไม่มาก จึงอาจทำให้คุณค่าของผลสรุปจากการวิจัยนี้ด้อยลงไป

การศึกษานี้ยืนยันผลจากการศึกษาในต่างประเทศที่ผ่านมา ถึงประสิทธิผลของการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลัน ทั้งจำนวนผู้ป่วยที่มีอาการดีขึ้นอย่างชัดเจนหลังจากได้รับยา และจากการวัดผลที่ระยะเวลา 3 เดือน อีกทั้งยังแสดงให้เห็นถึงผลลัพธ์ที่ดีขึ้นของผู้ป่วยเมื่อวัดผลที่ระยะเวลา 6 เดือนอีกด้วย โดยผลลัพธ์ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ยาละลายลิ่มเลือดดีกว่าในกลุ่มที่ไม่ได้รับยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งในส่วนของระดับความรุนแรงของอาการและระดับคุณภาพชีวิต ในการศึกษานี้ใช้การวัดผลหลักโดยดูจากการเปลี่ยนแปลงของระดับความรุนแรงของอาการตามเกณฑ์ของ modified Rankin scale เนื่องจากสามารถแสดงให้เห็นความแตกต่างของอาการผู้ป่วยได้อย่างชัดเจนในแต่ละคะแนนที่เปลี่ยนแปลงไป ตัวอย่างเช่นผู้ป่วยที่มีคะแนน modified Rankin scale เท่ากับ 4 หมายถึงการที่ผู้ป่วยไม่สามารถเดินเองได้และจำเป็นต้องมีผู้ช่วยเหลือในการทำกิจวัตรประจำวัน ในขณะที่ modified Rankin scale เท่ากับ 3 หมายถึงผู้ป่วยต้องได้รับความช่วยเหลือบ้างในการทำกิจวัตรประจำวันแต่สามารถเดินเองได้

ในช่วงของการรักษาในโรงพยาบาล ผู้ป่วยที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดมีระยะเวลาของการอยู่โรงพยาบาลเฉลี่ยสั้นกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา แม้จะไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ในทางคลินิกแล้วพบว่ามีผลสำคัญ เนื่องจากผู้ป่วยมีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนมากขึ้นเมื่อต้องอยู่โรงพยาบาลนานขึ้น อาทิ การติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจและทางเดินปัสสาวะ การเกิดแผลกดทับ อีกทั้งยังส่งผลกระทบต่อครอบครัวของผู้ป่วยทั้งในด้านเศรษฐกิจและสังคมอีกด้วย

สำหรับการศึกษาเกี่ยวกับค่าใช้จ่าย การรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดแม้จะทำให้ค่าใช้จ่ายในช่วงของการอยู่โรงพยาบาลสูงกว่า เนื่องจากราคายาที่ค่อนข้างสูง แต่เมื่อติดตามที่ระยะ 3 และ 6 เดือนแล้วกลับพบว่าผลต่างของค่าใช้จ่ายทั้งหมดระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดและกลุ่มที่ไม่ได้รับยามีค่าน้อยลงกว่าเมื่อช่วงของการอยู่โรงพยาบาล เนื่องจากเมื่อพิจารณาในรายละเอียดจะพบว่า กลุ่มที่ได้ยาละลายลิ่มเลือดมีค่าใช้จ่ายทางอ้อมอันเกิดจากการทำกายภาพบำบัด การอยู่สถานพักฟื้น และการสูญเสียรายได้ของผู้ป่วยและญาติน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยาอย่างเห็นได้ชัด อันเป็นผลจากการที่ผู้ป่วยที่ได้รับยามีอาการและคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นมากกว่า และทำให้โดยรวมแล้วค่าใช้จ่ายทั้งหมดระหว่างทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

เมื่อคำนวณความคุ้มค่าทางเศรษฐกิจจะพบว่า การรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดจะมีค่าใช้จ่ายสูงขึ้นคิดเป็นเงิน 334,155 บาทในการทำให้ผู้ป่วยจำนวน 20 คนมีระดับความรุนแรงของอาการลดลง 1 คะแนนตามเกณฑ์ของ modified Rankin scale ที่ระยะเวลา 3 เดือนซึ่งหมายความว่าในระยะเวลา 3 เดือนจะมีผู้ป่วย 20 คนที่เปลี่ยนจากช่วยเหลือตัวเองไม่ได้และเดินเองไม่ได้ กลายเป็นช่วยเหลือตัวเองได้ทั้งหมดและสามารถดำเนินชีวิตได้ใกล้เคียงกับสภาพเดิมก่อนเจ็บป่วย โดยเสียเงินเพิ่มขึ้นทั้งหมด 334,155 บาท ในขณะที่ถ้าไม่ได้รับยาผู้ป่วย 20 คนนั้นจะยังไม่สามารถช่วยเหลือตัวเองได้ทั้งหมดแต่ยังสามารถเดินเองได้ เช่นเดียวกันกับการเสียเงินเพิ่มขึ้น 254,975 บาทในระยะเวลา 6 เดือน ซึ่งเมื่อประเมินในมุมมองของการวางแผนนโยบายรักษาพยาบาลและนโยบายทางเศรษฐกิจและสังคมแล้ว การให้ยาละลายลิ่มเลือดนับเป็นวิธีการรักษาที่มีความคุ้มค่าอย่างมาก เนื่องจากเป็นการลดอัตราการเกิดภาวะพึ่งพา อัตราความพิการ และการว่างงานของประชากร ซึ่งเป็นการลดความสูญเสียทางเศรษฐกิจในระดับประเทศ

5.3 ข้อเสนอแนะ

ควรมีการศึกษาซ้ำเพื่อยืนยันผลการศึกษาดังกล่าว โดยเพิ่มจำนวนผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มให้มากขึ้น ทำการติดตามผลในระยะยาวมากกว่า 1 ปีขึ้นไป ใช้รูปแบบการวิเคราะห์ทางเศรษฐศาสตร์ชนิดอื่นๆ เช่นการคำนวณ quality adjusted life year (QALY) และทำการศึกษารูปแบบไปข้างหน้า (prospective study) โดยให้เป็นการศึกษาร่วมกันของโรงพยาบาลหลายแห่ง เพื่อแสดงให้เห็นผลการศึกษาที่ชัดเจนและมีคุณค่าในระดับประเทศมากขึ้น

รายการอ้างอิง

- [1] The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. N Engl J Med 1995;333(24):1581-7.
- [2] นิจศรี ชาญณรงค์ (สุวรรณเวลา). การดูแลรักษาภาวะสมองขาดเลือดในระยะเฉียบพลัน.... โรงพิมพ์แห่งจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย : โรงพิมพ์แห่งจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2550.
- [3] Suwanwela N, Koroshetz WJ. Acute ischemic stroke. Overview of recent therapeutic developments. Annu Rev Med 2007;58:89-106.
- [4] Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesoffre E, von Kummer R, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke: The European Cooperative Stroke Study (ECASS). JAMA 1995;274(13):1017-25.
- [5] Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meiere D, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australian Acute Stroke Study Investigators. Lancet 1998;352(9136):1245-51.
- [6] Clark WM, Wissman S, Albers GW, Madden KP, Hamilton S, Jhamandas JH. Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator (Alteplase) for Ischemic Stroke 3 to 5 Hours After Symptom Onset (ATLANTIS). JAMA 1999;282:2019-26.
- [7] Albers GW, Bates VE, Clark WM, Bell R, Verro P, Hamilton S. Intravenous Tissue-Type Plasminogen Activator for Treatment of Acute Stroke. The Standard Treatment with Alteplase to Reverse Stroke (STARS) Study. JAMA 2000;283:1145-50.
- [8] Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, Ford GA, Grund M, Hacke W, et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST):an observational study. Lancet 2007;369(9558):275-82.

- [9] Fagan SC, Morgenstern LB, Petitta A, Ward RE, Tilley BC, marler JR, et al. Cost-effectiveness of tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. NINDS rt-PA Stroke Study Group. Neurology 1998;50(4):883-90.
- [10] Ehlers L, Andersen G, Clausen LB, Bech M, Kjolby M. Cost-Effectiveness of Intravenous Thrombolysis With Alteplase Within a 3-Hour Window After Acute Ischemic Stroke. Stroke 2007;38:85-9.
- [11] Sandercock P, Berge E, Dennis M, Forbes J, Hand P, Kwan J, et al. Cost-Effectiveness of Thrombolysis With Recombinant Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke Assessed by a Model Based on UK NHS Costs. Stroke 2004;35:1490-8.
- [12] Mark DB, Hlatky MA, Califf RM, Naylor CD, Lee KL, Armstrong PW, et al. Cost effectiveness of thrombolytic therapy with tissue plasminogen activator as compared with streptokinase for acute myocardial infarction. N Engl J Med 1995;332:1418-24.
- [13] Suwanwela NC, Phanthumchinda K, Likitjaroen Y. Thrombolytic therapy in acute ischemic stroke in Asia: The first prospective evaluation. Clin Neurol Neurosurg 2006;108(6):549-52.



ภาคผนวก

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ก

ใบยินยอมเข้าร่วมการวิจัย

การวิจัยเรื่อง ความคุ้มค่าทางเศรษฐกิจของการให้ยาละลายลิ่มเลือดในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลัน

วันให้คำยินยอม วันที่ _____ เดือน _____ พ.ศ. _____

ข้าพเจ้า นาย/นาง/นางสาว _____ ยินยอมที่จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยเรื่องความคุ้มค่าทางเศรษฐกิจของการให้ยาละลายลิ่มเลือดในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลัน โดยที่ข้าพเจ้าได้รับทราบรายละเอียดการศึกษา วัตถุประสงค์และวิธีการดำเนินการวิจัย ตลอดจนประโยชน์ที่จะได้รับ และมีความเข้าใจเป็นอย่างดีแล้ว ข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วมการศึกษานี้โดยสมัครใจ หากมีปัญหาหรือข้อสงสัยใดเกิดขึ้น ข้าพเจ้าสามารถสอบถามจากผู้วิจัยได้ และข้าพเจ้าทราบว่า ข้าพเจ้าสามารถถอนตัวจากโครงการศึกษานี้เมื่อใดก็ได้ จึงลงนามไว้ทำหนังสือฉบับนี้

ลงชื่อ _____ (ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย)

(_____)

_____ (ผู้วิจัย)

(นายแพทย์สุภกรรต์ ชัยสาม)

_____ (พยาน)

(_____)

_____ (พยาน)

(_____)

ข้าพเจ้านาย/นาง/นางสาว _____ ซึ่งมีความสัมพันธ์
เป็น _____ ของผู้เข้าร่วมวิจัย ยินยอมให้นาย/นาง/นางสาว _____
เข้าร่วมโครงการวิจัยโดยสมัครใจ

วันที่ _____

ภาคผนวก ข
แบบบันทึกผลต่างๆ

แบบบันทึกข้อมูล (Record Form)

Hospital Number..... Age.....Gender.....

Date of admission.....

Date of discharge.....

Underlying diseases and risk factors

DM HT dyslipidemia ischemic heart disease

AF smoking.....pack-year alcohol consumption amount.....

Hospital length of stay.....days

rt-PA given yes no reason.....

NIHSS score on admission..... NIHSS score on discharge.....

Barthel index on admission..... Barthel index on discharge.....

Rankin score on admission..... Rankin score on discharge.....

Complications intracerebral hemorrhage brain edema death

3 months follow up

NIHSS score..... Barthel index.....Rankin score.....

Total cost at 3 monthsbaht

6 months follow up

NIHSS score.....Barthel index.....Rankin score.....

Total cost at 6 monthsbaht

Household income.....baht/month

Direct cost

Total hospitalization cost.....baht

 rt-PA costbaht

 other medication costbaht

 procedures costbaht

 other hospital costbaht

Medications cost (after discharge).....baht

Indirect cost

Rehabilitation cost.....baht

Nursing home costbaht

Total income lost (6 months).....baht



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

The National Institute of Health Stroke Scale (0-42) (NIHSS)

Date of examination								
Level of consciousness	Alert	0						
	Drowsy	1						
	Stuporous	2						
	Coma	3						
Two questions ถามอายุและเดือน	Both correct	0						
	One correct	1						
	None correct	2						
Two commands หลับตา ลืมตา และกำมือแบมือ	Obeys both	0						
	Obeys none	1						
	Both incorrect	2						
Best gaze มองด้านข้าง	Normal	0						
	Partial gaze palsy	1						
	Forced deviation	2						
Best visual (visual field)	No visual loss	0						
	Partial hemianopia	1						
	Complete hemianopia	2						
	Bilateral hemianopia	3						
Facial palsy	Normal	0						
	Minor	1						
	Partial	2						
	Complete	3						
Best Motor Lt arms นั่งยกแขน 90 องศา 10 วินาที	No drift	0						
	Drift	1						
	Fall in 10 secs	2						
	No effort against gravity	3						
	No movement	4						
Best Motor Rt arms นั่งยกแขน 90 องศา 10 วินาที	No drift	0						
	Drift	1						
	Fall in 10 secs	2						
	No effort against gravity	3						
	No movement	4						
Best Motor Lt leg นอนยกขา 45 องศา 5 วินาที	No drift	0						
	Drift	1						
	Fall in 5 secs	2						
	No effort against gravity	3						
	No movement	4						
Best Motor Rt leg นอนยกขา 45 องศา 5 วินาที	No drift	0						
	Drift	1						
	Fall in 5 secs	2						
	No effort against gravity	3						
	No movement	4						
Limb Ataxia	Absent	0						
	Upper or lower limb	1						
	Upper & lower limbs	2						
Sensory	Normal	0						
	Partial loss	1						
	Dense loss	2						
Neglect	No neglect	0						
	Sensory or visual	1						
	Sensory & visual	2						
Dysarthria	Normal articulation	0						
	Mild to moderate	1						
	Severe	2						
Best language Aphasia	No aphasia	0						
	Mild to moderate	1						
	Severe	2						
	Mute	3						
Total								

Barthel Index

	WITH HELP	INDEPENDENT
1. Feeding	5	10
2. Moving from wheelchair to bed and return (includes sitting up in bed)	5 or 10	15
3. Personal toilet (wash face, comb hair, shave, clean teeth)	0	5
4. Getting on and off toilet (handling clothes, wipe, flush)	5	10
5. Bathing self	0	5
6. Walking on level surface (if unable, propel wheelchair) "Score only if unable to walk"	10 0*	15 5*
7. Ascend and descend stairs	5	10
8. Dressing (includes tying shoes, fastening fasteners)	5	10
9. Controlling bowels	5	10
10. Controlling bladder	5	10
Total score		

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

MODIFIED RANKIN SCALE

No symptoms at all	0
No significant disability despite symptoms : able carry out all usual duties and activities	1
Slight disability: unable to carry out all pervious activities but able to look after own affairs without assistance.	2
Moderate disability: requiring some help; but able to walk without assistance.	3
Moderately severe disability: unable to walk without Assistance, and unable to attend to own bodily needs without assistance.	4
Severe disability: bedridden, incontinent, and requiring constant Nursing care and attention.	5

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ชื่อ	นายสุภกรรต์ ชัยสาม
วันเดือนปีเกิด	1 สิงหาคม 2520
ประวัติการศึกษา	มัธยมศึกษาตอนปลาย โรงเรียนสวนกุหลาบวิทยาลัย พ.ศ. 2536 แพทยศาสตรบัณฑิต (เกียรตินิยมอันดับ 2) คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย พ.ศ. 2543 แพทย์ประจำบ้านสาขาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ พ.ศ. 2546-2548 วุฒิบัตรสาขาอายุรศาสตร์ (แพทยสภา) พ.ศ. 2549
ประวัติการทำงาน	แพทย์เพิ่มพูนทักษะ โรงพยาบาลอานันทมหิดล ลพบุรี กรมแพทย์ทหารบก พ.ศ. 2543 แพทย์เวชปฏิบัติทั่วไป โรงพยาบาลค่ายอติศร สระบุรี กรมแพทย์ทหารบก พ.ศ. 2544-2545
ตำแหน่งปัจจุบัน	แพทย์ประจำบ้านต่อยอดสาขาประสาทวิทยา หน่วยประสาทวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ผลงาน	Chaisam T, Chamnarong N. Risk Factors of Brain Herniation in Patients with Acute Middle Cerebral Artery Occlusion. Chula Med J 2007 Jul-Aug; 51(7):317-26