

ผลการรักษาผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันชนิดเอสทียกระหว่างกลยุทธิ์การให้ยาละลายลิ่มเลือดร่วมการสวนหัวใจเร็วและการสวนหัวใจฉุกเฉินปฐมภูมิ: ระบบทะเบียนผู้ป่วยแบบไปข้างหน้าในพื้นที่ภาคเหนือตอนล่างของประเทศไทย

Pharmacoinvasive Strategy versus Primary Percutaneous Coronary Intervention in STEMI Patients: A Prospective Cohort Registry in a Large Rural Area in Lower North Region of Thailand (PIRNORT)

ภุริทัต เมืองบุญ, พ.บ., ว.ว.อายุรศาสตร์, ว.ว.อายุรศาสตร์โรคหัวใจ

Bhuritat Muangboon, M.D., FRCP (Thailand), Dip. Thai Board of Cardiology

Abstract

Objective: The objective of this study is to examine the successful opening of the coronary artery and to compare the effectiveness of treating patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) using pharmacoinvasive strategies (PI) and primary percutaneous coronary intervention (pPCI).

Methods: This study employed a prospective cohort observational design in which patients with STEMI symptoms within a 12-hour window were included. The opening of the blood vessels was achieved through the use of a pharmacoinvasive strategy involving streptokinase (SK) or primary PCI, depending on the local context and adherence to standard time criteria. A total of 384 patients were admitted to Sawan Pracharak Hospital between June 1, 25 and December 31, 2021. The study compared in-hospital and 1-year primary efficacy composite endpoints, including mortality, reinfarction, and cardiogenic shock, as well as primary safety composite endpoints, such as bleeding, arrhythmia, stroke, ejection

fraction, mechanical complications, and duration of hospital stay by propensity score matching.

Results: Clinical results during hospital treatment and at 1 year showed that the primary efficacy composite endpoints were death, reinfarction, stroke, heart failure, mechanical complication, and cardiogenic shock in the pPCI group in 18 cases (9.0%) and 20 cases (100% 8.1% each) in the PI group were not significantly different (in-hospital p -value = 0.19 and at 1 year p -value = 0.90) and primary safety endpoints (TIMI major bleeding) were not different between the 2 groups (p -value = 0.79)

Conclusion: This is the first large-scale Thai prospective registry study comparing strategies. Pharmacoinvasive (PI) and primary PCI (pPCI) in acute STEMI patients in a large rural population in the lower northern region of Thailand were not significantly different in both efficacy and safety. and provide evidence that Pharmacoinvasive reperfusion can be an effective alternative to pPCI in STEMI patients, especially in resource-limited settings.

Keywords: ST-segment elevation myocardial infarction, coronary reperfusion, pharmacoinvasive, primary percutaneous coronary intervention, streptokinase

วันที่รับ (received) 14 พฤศจิกายน 2566

วันที่แก้ไขเสร็จ (revised) 8 ธันวาคม 2566

วันที่ตอบรับ (accepted) 12 ธันวาคม 2566

Published online ahead of print 15 ธันวาคม 2566

กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลสวรรคตประชารักษ์ จังหวัดนครสวรรค์
Department of Medicine, Sawanpracharak Hospital, Nakhonsawan

Corresponding Author: ภุริทัต เมืองบุญ

กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลสวรรคตประชารักษ์ จังหวัดนครสวรรค์

Email: bhuritatcardio@gmail.com

doi:

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: ศึกษาประสิทธิภาพการเปิดหลอดเลือดหัวใจในผู้ป่วย STEMI ระหว่างกลยุทธิ์ Pharmacoinvasive (PI) และ Primary Percutaneous Coronary Intervention (pPCI)

วิธีการศึกษา: เป็น Prospective Cohort Observational Study แบบทะเบียนของผู้ป่วย STEMI ใน 12 ชั่วโมงและเปิดหลอดเลือดด้วยกลยุทธิ์ Pharmacoinvasive หรือ Primary PCI

ตามบริบทพื้นที่ตามเกณฑ์เวลาทองและเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลสวรรคัประชากรักษ์จำนวน 384 ราย ระหว่าง 1 มิถุนายน 2563 ถึง 31 ธันวาคม 2564 และเปรียบเทียบ in-hospital และ Primary Efficacy Composite Endpoints (Mortality, Reinfarction และ Cardiogenic Shock) ที่ 1 ปี และ Primary Safety Composite Endpoints (Bleeding, Arrhythmia, Stroke, Ejection Fraction, Mechanical Complications และระยะเวลาวันนอนโรงพยาบาล) ด้วย Propensity Score Matching

ผลการศึกษา: ผลลัพธ์ทางคลินิกพบว่า Primary Efficacy Composite Endpoints ได้แก่ Death, Reinfarction, Stroke, Heart Failure, Mechanical Complication และ Cardiogenic Shock พบในกลุ่ม pPCI 18 ราย (ร้อยละ 9.0) และ 20 ราย (ร้อยละ 8.1%) ในกลุ่ม PI ไม่ต่างกันอย่างไรมีนัยสำคัญ (In-hospital p -value= 0.19 และที่ 1 ปี p -value= 0.90) และ Primary Safety Endpoints (TIMI major bleeding) นั้นไม่ต่างกันระหว่าง 2 กลุ่ม (p -value= 0.79) ทั้งในโรงพยาบาลและที่ 1 ปี

สรุป: เป็นการศึกษาแบบทะเบียนไปข้างหน้าขนาดใหญ่รายงานแรกของไทยโดยเปรียบเทียบระหว่างกลยุทธ์ Pharmacoinvasive (PI) และ Primary PCI (pPCI) ในผู้ป่วย STEMI ในพื้นที่ขนาดใหญ่ในภาคเหนือตอนล่างของไทย โดยผลลัพธ์ทางคลินิกไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทั้งประสิทธิภาพและความปลอดภัยและให้หลักฐานว่า กลยุทธ์ Pharmacoinvasive เป็นทางเลือกของ pPCI ในผู้ป่วย STEMI โดยเฉพาะอย่างยิ่งในทรัพยากรที่จำกัดอย่างมีประสิทธิภาพ

คำสำคัญ: ST-segment elevation myocardial infarction, coronary reperfusion, pharmacoinvasive, primary percutaneous coronary intervention, streptokinase

บทนำ

โรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันชนิด ST-segment elevation (STEMI) ซึ่งพบได้ 25-40%^{1,2}ของผู้ป่วยกลุ่มอาการหลอดเลือดหัวใจเฉียบพลัน (Acute coronary syndrome หรือ ACS) นั้น การรักษามุ่งเน้นการเปิดหลอดเลือดหัวใจที่กำลังอุดตันอย่างรวดเร็วทันทีที่วินิจฉัยโรคได้ ด้วยกลยุทธ์มาตรฐาน Pharmacoinvasive (PI) หรือ Primary Percutaneous Coronary Intervention (pPCI) ขึ้นกับบริบทพื้นที่ที่พบผู้ป่วยและการบริหารเวลาทองตามมาตรฐาน ภาวะแทรกซ้อนและอัตราการตายของผู้ป่วย STEMI มีความสัมพันธ์กับขนาดของกล้ามเนื้อหัวใจที่ขาดเลือดและเวลารวมจนเปิดหลอดเลือดหัวใจที่อุดตัน (Infarct-related artery หรือ IRA) ได้สำเร็จ² เพื่อหลีกเลี่ยงกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดนานจนเสียหายรุนแรง (หลักการ “Time is muscle.”)³

เวชปฏิบัติปัจจุบัน4แนะนำให้บริหารเวลาทองด้วยกลยุทธ์ pPCI โดยให้ Diagnosis-to-wiring time อยู่ใน 120 นาทีและ

ภายใน 60 นาที หากเป็นผู้ป่วยในโรงพยาบาลที่สวนหัวใจฉุกเฉินได้ (PCI capable) หรือเริ่มรักษาด้วยกลยุทธ์ PI โดยยาละลายลิ่มเลือด (Antithrombotic) ทันทีโดยใช้ยาละลายไฟบริน (Fibrinolytic agent) ภายใน 10 นาที (Diagnosis-to-drug time) หากไม่สามารถ pPCI ได้ทันเวลาหรือภายใน 30 นาที ตามแนวเวชปฏิบัติของประเทศไทยปัจจุบัน (พ.ศ.2563) เพื่อเปิดหลอดเลือดหัวใจที่กำลังอุดตันอย่างรวดเร็วที่สุด สำหรับกลยุทธ์ pPCI นั้น ระยะเวลาที่ใช้เพื่อส่งผู้ป่วยจนถึงระยะเวลาการเดินทางมายังห้องสวนหัวใจเพื่อสวนหัวใจฉุกเฉินนั้นเป็นปัจจัยสำคัญในการบริหารเวลาทองในพื้นที่ที่มีข้อจำกัดของ pPCI นั้น เช่น ยังไม่ครอบคลุมหรือผู้ป่วยอยู่ห่างไกลห้องสวนหัวใจมากเช่นเดียวกับบริบทหลายพื้นที่ของไทยนั้น พบว่ากลยุทธ์ Pharmacoinvasive สามารถกระทำได้ทุกพื้นที่เนื่องจากโรงพยาบาลตั้งแต่ระดับปฐมภูมิไปจนถึงตติยภูมิของประเทศไทยมียาละลายลิ่มเลือดใช้อย่างน้อย 1 ชนิด และมีระบบเครือข่ายเพื่อส่งผู้ป่วยไปยังห้องสวนหัวใจภายใต้ระบบเครือข่ายได้^{4,28}

เขตสุขภาพที่ 3 ประกอบด้วย 5 จังหวัดของภาคเหนือตอนล่างของประเทศไทย ครอบคลุมประชากรราว 3,000,000 คน มีพื้นที่ห่างไกลห้องสวนหัวใจ เป็นพื้นที่ราบลุ่มแม่น้ำ, ภูเขาและป่าฝน มีเครือข่ายระบบการรักษาผู้ป่วย STEMI (Regional system) ทั้งกลยุทธ์ PI และ pPCI มีศูนย์หัวใจและหลอดเลือดสวรรคัประชากรักษ์ เป็นศูนย์การแพทย์ตติยภูมิระดับสูงและรับส่งต่อผู้ป่วยตั้งแต่ปี พ.ศ. 2558 ระบบเน้นการเปิดหลอดเลือดหัวใจที่กำลังอุดตันรวดเร็วด้วยกลยุทธ์เหมาะสมกับพื้นที่ที่วินิจฉัยโรคผู้ป่วยเพิ่มการรักษาทันเวลาและลดอัตราการตายได้

การวิจัยนี้ศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการเปิดหลอดเลือดหัวใจที่กำลังอุดตันระหว่างกลยุทธ์ PI เทียบกับ pPCI ในพื้นที่ปฏิบัติงานจริง (Real-world regional system) ขนาดใหญ่ในเขตชนบท ภาคเหนือตอนล่างของประเทศไทย

วิธีการศึกษา

การวิจัยแบบ Prospective Cohort Observational Study ในรูปแบบ Registry ติดตามผู้ป่วยระหว่างรักษาตัวในโรงพยาบาลและต่อเนื่องที่ 1 ปี หลังจากเข้าการศึกษา โดยการศึกษาี้ได้รับการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน โรงพยาบาลสวรรคัประชากรักษ์ ตามหนังสือรับรองเลขที่ 40/2563

ประชากรที่ใช้ศึกษา

ศูนย์หัวใจและหลอดเลือดสวรรคัประชากรักษ์ ตั้งอยู่ในพื้นที่ภาคเหนือตอนล่างของประเทศไทย ให้บริการสุขภาพแก่ประชากรกว่า 3 ล้านคน ตั้งแต่ปี พ.ศ.2558 ได้พัฒนาระบบเครือข่ายรักษาผู้ป่วย STEMI โดยเริ่มการสวนหัวใจฉุกเฉินหรือ pPCI ให้แก่ 23 โรงพยาบาลที่สามารถใช้เวลาเดินทางได้ไม่เกิน

60 นาที จากศูนย์หัวใจ (Spoke A) และรักษาด้วยกลยุทธิ์ Pharmacoinvasive ให้แก่โรงพยาบาลอีก 30 แห่งที่ใช้เวลาส่งตัวผู้ป่วยนานกว่านั้น (Spoke B-C) ผู้ป่วยทุกรายได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น STEMI ระหว่างมิถุนายน 2563-ธันวาคม 2564 จำนวน 445 ราย จากการทบทวนระบบทะเบียนของศูนย์หัวใจ ย้อนหลังไป 3 ปี (พ.ศ.2557-2560) พบอัตราการตายในกลุ่มผู้ป่วย STEMI ที่ได้รับ Pharmacoinvasive เป็น 23% คำนวณกลุ่มตัวอย่างโดยกำหนดให้มีอำนาจการจำแนก (Power) 80% และมีนัยสำคัญทางสถิติ p -value<0.05 อัตราส่วน 1:1 ได้กลุ่มตัวอย่างกลุ่มละ 176 คน การศึกษานี้เป็นรูปแบบ Prospective registry จึงคัดผู้ป่วย STEMI ทุกรายเข้าการศึกษา (All comers) 21 โดยเป็นผู้ป่วย STEMI ที่ 1) มีอาการใน 12 ชั่วโมง, 2) คลื่นไฟฟ้าหัวใจ 12-lead มาตรฐานพบ ST-T Segment Elevation ตั้งแต่ 1 มิลลิเมตรในอย่างน้อย 2 Leads ที่อยู่ติดกันและ 3) ได้รับการเปิดหลอดเลือดด้วยกลยุทธิ์ pPCI หรือ Pharmacoinvasive ตามแนวปฏิบัติของพื้นที่เขตสุขภาพที่ 3 ผู้ป่วยทุกรายได้รับยาต้านเกล็ดเลือด 2 ชนิด (Dual antiplatelet therapy หรือ DAPT) ในขนาดแนะนำและผู้ป่วยที่เปิดหลอดเลือดด้วยกลยุทธิ์ Pharmacoinvasive ได้รับ Unfractionated heparin (UFH 60 units/kg ทางหลอดเลือดดำ ขนาดสูงสุด 4,000 units) หรือ Enoxaparin ขนาดและวิธีตามคำแนะนำมาตรฐาน^{5,13} ผู้ป่วยที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือด (Thrombolysis) ทั้งชนิด Streptokinase, Alteplase หรือ Tenecteplase (ถ้าเป็นยา Tenecteplase จำนวนขนาดตามน้ำหนักตัว ให้ยาฉีดทางหลอดเลือดดำครั้งเดียวและลดขนาดยาลง 50% หากอายุผู้ป่วยตั้งแต่ 75 ปี)⁶ เมื่อผู้ป่วยมีสัญญาณชีพคงที่และได้รับยาละลายลิ่มเลือดแล้วผู้ป่วยจะถูกส่งตัวออกจากโรงพยาบาลต้นทางมายังศูนย์หัวใจทันทีโดยไม่รอให้ยาหมด⁹

ผู้ป่วยกลุ่มกลยุทธิ์ PI จะประเมินความสำเร็จการเปิดของหลอดเลือดหัวใจหลังเริ่มให้ยา 90 นาทีโดย 1) ประเมินอาการแน่นหน้าอกบรรเทาลงหรือหายไป, 2) คลื่นไฟฟ้าหัวใจ 12-Lead มาตรฐานลดระดับความสูงของ ST-T Segment ใน Lead ที่ยกสูงสุดตั้งแต่ 50% ขึ้นไปและ 3) เข้าสวนหัวใจประเมินหลอดเลือดหัวใจภายใน 2-24 ชั่วโมงต่อมาโดยพบการไหลของสารทึบรังสีในหลอดเลือดหัวใจจาก TIMI flow ระดับ 3 บางรายอาจไม่ได้รับการฝังขดลวดค้ำยันหลอดเลือดชนิดเคลือบยา (Drug-eluting stent; DES) เนื่องจากไม่มีข้อบ่งชี้ (Lysis only)

ผู้ป่วยหัวใจหยุดเต้นเฉียบพลัน (Sudden cardiac arrest) โดยไม่ได้รับการเปิดหลอดเลือด (Type 3 AMI), Cardiogenic Shock, มีข้อห้ามสมบรูณ์การใช้ยาละลายไฟบริน (Absolutely contraindication), โรคไตรุนแรงที่ระดับ eGFR<30 ซีซี/นาทีหรือกำลังรับการบำบัดทดแทนไต, ใช้ Therapeutic Hypothermia, Rescued PCI ผู้ป่วยหลังได้รับยาละลายไฟบริน, ผู้ป่วยที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดทั้ง Warfarin อยู่ก่อนหน้าแล้วมากกว่าใน 2 สัปดาห์

หรือกำลังปรับระดับ INR, FXa Inhibitors, Direct Thrombin Inhibitors หรือ Direct Oral Anticoagulant (DOAC) มากกว่า 24 ชั่วโมง และวินิจฉัย Coronary Spasm ถูกตัดออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)⁷

ผู้ป่วยที่มีลิ่มเลือด (Thrombus burden) ในหลอดเลือดหัวใจจำนวนมากและแพทย์มีแผนการหลอดเลือดประณเินแล้วว่าจะไม่สามารถนำลิ่มเลือดออกได้หมด ให้ฉีดยาต้านการแข็งตัวของเลือด (Anticoagulant) ชนิดใดๆ อย่างน้อย 48 ชั่วโมงต่อไปและผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้ให้ผ่าตัดทางเบี่ยงหลอดเลือด (Coronary artery bypass graft หรือ CABG) จะถูกตัดออกจากการศึกษา

การเก็บข้อมูลวิจัย, วัตถุประสงค์วิจัย, และนิยาม

เครื่องมือวิจัยประกอบด้วยฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์แปลงจากแบบเก็บข้อมูลผู้ป่วย (Case record form) มีวัตถุประสงค์หลัก (Primary efficacy end points) เป็น Composite Cardiovascular End points ได้แก่ อัตราตายในโรงพยาบาล, อัตราตายที่ 30 วัน และ 1 ปี, Reinfarction ใน 30 วันและช็อกเหตุจากหัวใจ (Cardiogenic shock) ส่วนผลความปลอดภัยหลัก (Primary safety end points) ประกอบด้วย Symptomatic Arrhythmia, Non-CABG related bleeding (TIMI classification), Ischemic Stroke, Ejection Fraction ที่ประเมินโดย Echocardiography หรือ Cardiac MRI และ Mechanical Complications (Acute mitral regurgitation, acute ventricular septal ruptured, ventricular free wall ruptured)⁸

ช่วงเวลาของมาตรฐานการเปิดหลอดเลือดหัวใจ (Critical time intervals) กำหนดตามเวชปฏิบัติปัจจุบัน คือ เวลานั้นนับแต่วินิจฉัย STEMI ถึงการเปิดหลอดเลือดหัวใจที่กำลังอุดตัน (Reperfusion) ด้วย 2 กลยุทธิ์มาตรฐาน [Diagnosis-to-wiring time (DTW)] โดยกลยุทธิ์ pPCI ช่วงเวลาใน 120 นาทีและ Diagnosis-to-drug time (DTD) ในกลยุทธิ์ PI ภายใน 10 นาทีสำหรับยา Tenecteplase (TNK) และน้อยกว่า 30 นาทีสำหรับยา Streptokinase และ Alteplase โดยเก็บข้อมูลใน Local STEMI flow chart ที่สร้างขึ้นและใช้งานจริง รวมไปถึงเพิ่มเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์เก็บ Electrocardiogram (ECG) ขณะวินิจฉัยและรายงานการสวนหัวใจแสดง Epicardial Coronary TIMI flow และกล้ามเนื้อหัวใจ (Myocardial blushing) ก่อนและหลังการเปิดหลอดเลือดหัวใจให้ตามนิยามการศึกษา Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI)¹⁶ ส่วน Stroke นิยามด้วยพบความผิดปกติทางระบบประสาทเกิดขึ้นใหม่นานกว่า 24 ชั่วโมงร่วมกับภาพรังสีวินิจฉัยจาก Computerized Tomography (CT) หรือ Magnetic Resonance Imaging (MRI) พบสมองขาดเลือด (Ischemic) หรือมีเลือดออก (Hemorrhage), ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดซ้ำ (Reinfarction) หมายถึง พบอาการปวดเค้นหน้าอกขณะพัก

(Resting angina) นานกว่า 30 นาทีร่วมกับคลื่นไฟฟ้าหัวใจมี ST-Segment Elevation และระดับเอนไซม์กล้ามเนื้อหัวใจสูงขึ้น (มากกว่า 5 เท่าจากระดับล่าสุด) หรือพบหลักฐานหลอดเลือดหัวใจอุดตันซ้ำ (Re-occlusion) ของหลอดเลือดเส้นเดิม (Infarct-Related Artery; IRA) จากการสวนหัวใจหรือพยาธิวิทยา¹⁵

การวิเคราะห์สถิติ

ข้อมูลเชิงลักษณะ (Categorical data) เสนอสัดส่วนและความแตกต่างเปรียบเทียบข้อมูลระหว่างกลุ่มด้วยสถิติทดสอบ Chi-square หรือ Fisher Exact ข้อมูลตัวแปรต่อเนื่อง (Continuous variable) หากมีการกระจายข้อมูลปกติ แสดงด้วยค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (Mean ± SD) และเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มด้วยสถิติทดสอบ Student t ข้อมูลช่วงเวลามาตรฐานสำคัญ (Critical time intervals) แสดงด้วยค่ามัธยฐาน (Median) และ Interquartile Range (IQR) เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มด้วยสถิติทดสอบ Wilcoxon และใช้ Standardized Difference (STD) เพื่อวัด Magnitude ของความแตกต่างของตัวแปรกลุ่มต่างๆ ได้แก่ Clinical Characteristics, Prognostic Factors และ Potential Confounders ระหว่างผู้ป่วย 2 กลุ่ม, จะไม่พบความแตกต่างกันของลักษณะผู้ป่วยระหว่าง 2 กลุ่มหากมี Absolute STD ต่ำกว่า 10%

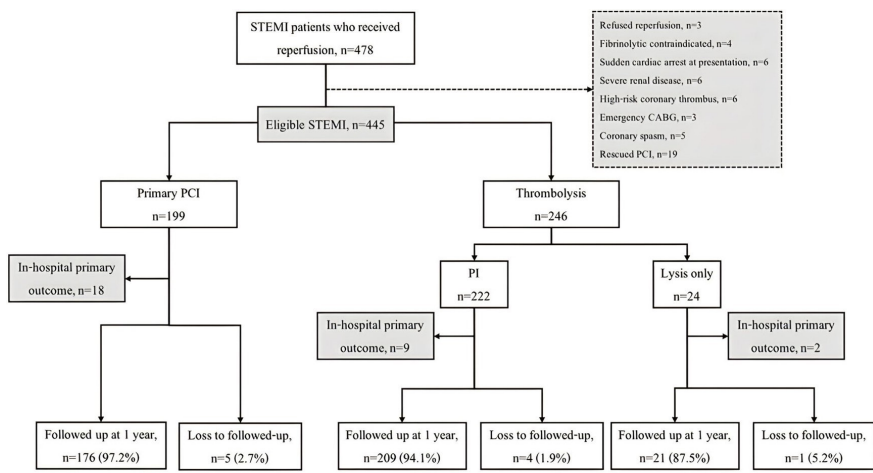
เพราะการศึกษานี้เป็น Non-randomized therapeutic research แบบ Prospective Observational Cohort โดยกลุ่มผู้ป่วยในการศึกษานี้ได้รับการรักษาไปพร้อมกันนั้นจะมีอคติโดยการเลือก (Selective bias) และความไม่สมดุลกันระหว่าง Prognostic Determinants ของข้อมูล ดังนั้นผู้วิจัยจึงใช้ Propensity Score Matching ระหว่าง 2 กลุ่ม ก่อนการวิเคราะห์ Primary และ Secondary Composite Endpoints ทั้ง 2 ช่วงเวลา โดยคำนวณ Propensity Score เพื่อประมาณความเป็นไปได้ของผู้ป่วยแต่ละรายที่ได้รับการเปิดหลอดเลือดด้วย pPCI ด้วย Logistic Regression และสร้าง Propensity Score Model จากปัจจัยอายุ, โรคเบาหวาน, ปัจจุบันยังสูบบุหรี่, Hypercholesterolemia, Prior IHD, Prior Coronary Revascularization, Stroke/TIA,

Symptom onset to FMC >3 ชั่วโมง, CHF และ Killip 1-2 ก่อนนำผู้ป่วย pPCI มาแบ่งเป็น 10 Blocks โดยจับคู่ (Match) ระหว่าง 2 กลุ่มแบบ 1:1 ตามด้วย Balancing ลักษณะและปัจจัยสำคัญจาก Baseline Characteristics, Prognostic Factors และ Potential Confounders ระหว่าง 2 กลุ่ม

วิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยตัวแปรลักษณะผู้ป่วยกับ Endpoints ระหว่างกลุ่มด้วยการวิเคราะห์เชิงพหุชนิด Multiple Logistic Regression เฉพาะตัวแปรระหว่างกลุ่มที่ระดับ p-value<0.15 และหาก Propensity Score Matching ยังพบ Residual Confounding ทั้ง Prognostic Factors, Pre-treatment Confounders และ Co-medication ผลการศึกษาผู้ป่วยแต่ละรายระหว่างหลังจำหน่ายจากโรงพยาบาลไปจนถึง 1 ปี วิเคราะห์ด้วย Time-to-event Composite Outcome และ Censoring Variable หากพบว่าผู้ป่วยหรือข้อมูลหายไป (Missing) การติดตามกระทำทั้งที่หน่วยตรวจผู้ป่วยนอกหรือการใช้โทรศัพท์ติดตามสัมภาษณ์และนำไปวิเคราะห์อัตรารอดชีพ (Survival analysis) ระหว่าง 2 กลุ่มโดยวิเคราะห์สมมุติฐานความแตกต่างแบบ 2 ทาง (2-sided) ว่าไม่แตกต่างกันด้วย Cox Proportional-hazard Model Model ด้วยโปรแกรมวิเคราะห์สถิติสำเร็จรูป SPSS Version 26 ด้วยระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ p-value<0.05

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยที่สนใจ (Patient population) ระหว่าง 1 มิถุนายน 2563 ถึง 31 ธันวาคม 2564 มีผู้ป่วย STEMI ทั้งสิ้น 478 ราย แต่ 49 ราย ถูกตัดออก เนื่องจากไม่ได้รับการเปิดหลอดเลือดหรือตัดออกตามคำนิยามด้วยเหตุต่างๆ มีผู้ป่วยจำนวน 445 รายได้รับการเปิดหลอดเลือด (Reperfusion therapy) สมบูรณ์ ผู้ป่วย 199 ราย (ร้อยละ 44.7) เปิดหลอดเลือดด้วยกลยุทธิ์ pPCI และ 246 ราย (ร้อยละ 55.3) เปิดหลอดเลือดด้วยกลยุทธิ์ PI (รูป 1) ซึ่ง 24 ราย (ร้อยละ 9.7) เป็นกลุ่มที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดอย่างเดียว (Lysis only)



รูปที่ 1 ผู้ป่วย STEMI ที่เข้าการศึกษา (Eligible) จำนวน 445 ราย ระหว่าง 1 มิถุนายน 2563 ถึง 31 ธันวาคม 2564 โดยได้รับการเปิดหลอดเลือดด้วยกลยุทธ์ pPCI จำนวน 199 ราย (ร้อยละ 44.7) และ 246 ราย (ร้อยละ 55.2) เป็นกลุ่มกลยุทธ์ PI กลุ่มผู้ป่วย PI ซึ่งไม่มีข้อบ่งชี้การขยายหลอดเลือดด้วยขดลวดถ่างขยาย (Coronary stent) เพราะการไหลของเลือดในหลอดเลือดหัวใจที่เคยอุดตัน (Culprit vessel) เป็นปกติเมื่อประเมินด้วย TIMI flow score 3 จำนวน 24 ราย (ร้อยละ 3.7) นำเข้าสู่การศึกษาในกลุ่ม PI ด้วย

ลักษณะผู้ป่วย STEMI (Patient characteristic) ลักษณะผู้ป่วยแสดงไว้ในตารางที่ 1 ค่ามัธยฐานอายุผู้ป่วยกลุ่ม pPCI เป็น 62 (38-78) ปี และ 63 (34-77) ปีในกลุ่ม PI และผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นเพศชาย (ร้อยละ 37.7 ในกลุ่ม pPCI และร้อยละ 35.7 ในกลุ่ม PI) และไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญระหว่าง 2 กลุ่มทั้งอายุ, เพศ, สัญญาณชีพแรกรับ รวมถึงปัจจัยเสี่ยงโรคหลอดเลือดแดง ยกเว้นโรคเบาหวาน, มีโรคหลอดเลือดหัวใจหรือประวัติโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดมาก่อน, ได้รับหัตถการรักษาโรคหลอดเลือดหัวใจมาก่อนและมี Stroke/TIA โดยอาการและอาการแสดงแรกรับพบร้อยละ 61.8 ในกลุ่ม pPCI และร้อยละ 54.1 ในกลุ่ม PI มีกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดบริเวณด้านหน้า

(Anterior wall) ไม่แตกต่างกัน แต่ผู้ป่วยกลุ่ม pPCI มีอาการนำ (Onset) นานเกินกว่า 3 ชั่วโมงมากกว่ากลุ่ม PI อย่างมีนัยสำคัญ ผู้ป่วยกลุ่ม PI ร้อยละ 99.2 ได้ยา Streptokinase (SK) และผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มได้ยาต้านเกล็ดเลือดร่วมกัน 2 ชนิด (Dual Antiplatelet Therapy; DAPT), ยาลดไขมันไขมันเลวในเลือดชนิดสเตตินประสิทธิภาพสูง (High potency statin) และยาต้านเบต้า (β -blocker) ในระหว่างรักษาตัวในโรงพยาบาลไม่แตกต่างกัน แต่ผู้ป่วยกลุ่ม pPCI ได้รับยาต้านเกล็ดเลือดชนิด Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, Anticoagulant และ ACEi/ARB สูงกว่ากลุ่ม PI อย่างมีนัยสำคัญ

ตารางที่ 1 ลักษณะผู้ป่วย STEMI ตามกลยุทธ์การเปิดหลอดเลือดหัวใจ (Reperfusion strategy)

Characteristics	Characteristics					Propensity-matched cohort				
	pPCI		PI		STD	pPCI		PI		STD
	n	%	n	%	%	n	%	n	%	%
Clinical characteristics										
Age (years)										
Overall, IQR	62	(38-78)	63	(34-77)	-21.4	62	(32.2)	62	(32.2)	0
≥75 years old	6	(3.0)	12	(4.8)	2.8	6	(3.1)	7	(3.6)	-2.8
Female	75	(37.7)	88	(35.7)	7.4	73	(38.0)	75	(39.0)	-0.54
BMI, kg/m ² , (±SD)	25.3	(2.9)	24.2	(3.1)	-15.3	24.9	(1.8)	25.1	(1.6)	-6.2
Heart rate, beats per minute, mean (±SD)	82.2	(16.4)	83.3	(15.3)	18.4	81.1	(19.0)	80.5	(18.5)	7.5
Systolic BP, mmHg (IQR)	141	(118-164)	138	(122-159)	14.1	140	(118-164)	141	(73.4)	9.2
Diastolic BP, mmHg	82	(70-106)	84	(72-96)	11.5	83	(70-106)	85	(44.2)	-3.1
Prognostic factors										
Creatinine (mg/dl), mean (±SD)	1.0	(0.7)	1.1	(0.4)	-27.1	1.0	(0.5)	1.1	(0.4)	4.5
Hemoglobin (g/dl), mean (±SD)	13.8	(8.5)	14.1	(7.2)	-11.5	13.4	(7.7)	13.8	(7.2)	0.1
Hypercholesterolemia	129	(64.8)	153	(62.1)	2.8	122	(63.5)	126	(65.6)	-0.86
Hypertension	98	(49.2)	123	(50.0)	-0.77	90	(46.8)	92	(47.9)	-4.0
Diabetes mellitus	47	(23.6)	80	(32.5)	5.5	44	(22.9)	45	(23.4)	-0.55
Current smoker	104	(52.3)	135	(54.9)	21.5	102	(53.1)	100	(52.0)	-1.1
Prior CAD/IHD	25	(12.5)	19	(7.7)	9.8	14	(7.2)	8	(4.1)	-27.9
Prior coronary revascularization	11	(5.5)	15	(6.0)	-4.1	10	(5.2)	9	(4.6)	2.3
Stroke/TIA	21	(10.6)	14	(5.7)	-4.2	17	(8.8)	8	(4.1)	21.5
Clinical data on presentation										
Onset to FMC >3 h	95	(47.7)	88	(35.8)	-29.6	92	(47.9)	94	(48.9)	-5.6
Anterior wall by ECG	123	(61.8)	133	(54.1)	-18.4	122	(63.5)	128	(66.6)	-8.0
Killip 1-2	135	(67.8)	174	(70.7)	-6.0	133	(69.2)	135	(70.3)	-2.3

ตารางที่ 1 ลักษณะผู้ป่วย STEMI ตามกลยุทธ์การเปิดหลอดเลือดหัวใจ (Reperfusion strategy) (ต่อ)

Characteristics	Characteristics					Propensity-matched cohort				
	pPCI		PI		STD	pPCI		PI		STD
	(n=199)		(n=246)			(n=192)		(n=192)		
n	%	n	%	%	n	%	n	%	%	
CHF	64	(32.2)	72	(29.3)	9.5	60	(31.2)	49	(25.5)	-11.3
Co-medications during admission										
Aspirin	194	(97.5)	243	(98.7)	0.76	192	(100)	192	(100)	0
Clopidogrel/ticagrelor	198	(99.5)	245	(99.6)	0.88	192	(100)	192	(100)	0
Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors	92	(46.2)	47	(19.1)	-19.53	33	(17.1)	29	(15.1)	-17.9
Anticoagulant	199	(100)	167	(67.8)	9.49	192	(100)	192	(100)	0
High potency statin	184	(92.5)	231	(93.9)	-5.34	192	(100)	192	(100)	0
β-blocker	197	(98.9)	242	(98.4)	-0.99	178	(92.7)	179	(93.2)	-0.29
ACEi/ARB	102	(51.3)	182	(73.9)	-7.03	172	(89.5)	169	(88.0)	8.4
Thrombolytic agents										
Streptokinase (SK)	NA	NA	244	(99.2)	NA	NA	NA	192	(100)	NA
Tenecteplase (TNK)	NA	NA	2	(0.8)	NA	NA	NA	2	(1.0)	NA
Propensity score, mean ±SD	1.26	±0.79	0.99	±0.68	-17.23	1.30	±0.14	1.30	±0.15	-8.2

Abbreviation: ACEi; angiotensin converting enzyme inhibitor, ARB; angiotensin receptor blocker, BMI; body mass index, BP; blood pressure, CAD; coronary artery disease, CHF; congestive heart failure, FMC; first medical contact, IQR; interquartile range, PAD; peripheral arterial disease, PI; pharmacoinvasive, pPCI; primary percutaneous coronary intervention, TIA; transient ischemic attack

การศึกษานี้กำหนดมาตรฐานการบริหารช่วงเวลาในกระบวนการสำคัญเพื่อเปิดหลอดเลือดหัวใจ (Critical time interval) ตามเวชปฏิบัติมาตรฐานปัจจุบัน⁴ โดยไม่พบความแตกต่างระหว่างช่วงเวลาตั้งแต่เกิดอาการจนถึงเข้าถึงบุคลากรการแพทย์ครั้งแรก (Symptom onset to FMC) พบกลุ่ม pPCI มีมัธยฐานช่วงเวลา 112 (36-212) นาทีและ 106 (45-201) นาทีในกลุ่ม PI ผู้ป่วย

กลุ่ม pPCI มีช่วงเวลาที่ใช้เปิดหลอดเลือดฉุกเฉิน (Diagnosis to wiring time) ทั้งในโรงพยาบาลที่มี (PCI capable) และไม่มีห้องสวนหัวใจ (Non-PCI capable) เป็น 112 (39-134) นาทีและในกลุ่ม PI มีมัธยฐานช่วงเวลาได้รับการสวนหัวใจเร็ว (Early routine PCI) ภายใน 2-24 ชั่วโมงหลังสลายลิ่มเลือดสำเร็จด้วยยาภายใน 18.2 (3.5-23.5) ชั่วโมง (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 ช่วงเวลากระบวนการสำคัญ (Critical time interval) ตามกลยุทธ์การเปิดหลอดเลือดหัวใจ

	pPCI (%)	PI (%)	p-value
	(n=199)	(n=246)	
	Median (IQR)	Median (IQR)	
Symptom onset to FMC (min)	112 (36-212)	106 (45-201)	0.67
Diagnosis to drug time (non-PCI capable) (min)	NA	23 (16-41)	NA
Diagnosis to transfer time (non-PCI capable)			
For pPCI (min)	22 (11-44)	NA	NA
For PI (min)	NA	48 (35-68)	NA
Diagnosis to wiring time (min) (ทั้ง non-PCI และ PCI capable)	112 (39-134)	NA	NA
Early routine PCI within 2-24 hour (hour)	NA	18.2 (3.5-23.5)	NA

FMC; first medical contact, pPCI; primary percutaneous coronary intervention.

ผู้ป่วยทุกรายทั้ง 2 กลุ่มได้รับการตรวจสวนหัวใจเพื่อวิเคราะห์หลอดเลือดหัวใจ (Coronary angiogram) ดังแสดงไว้ในตารางที่ 3 โดยกลุ่ม pPCI และกลุ่ม PI ใช้ Access Site ทางหลอดเลือดแดง Femoral ร้อยละ 81.9 และร้อยละ 35.7 ตามลำดับ แต่การสวนหัวใจทางหลอดเลือดแดง Radial ในผู้ป่วยกลุ่ม pPCI และกลุ่ม PI เป็นร้อยละ 17.6 และร้อยละ 63.8 ตามลำดับซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อประเมินความสำเร็จของการเปิดหลอดเลือดด้วยความเร็วในการไหลของสารทึบรังสีผ่านหลอดเลือดหัวใจ (TIMI flow grade) พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างผู้ป่วย 2 กลุ่มด้วยเช่นกัน ในขณะที่หลอดเลือดแดงหัวใจที่อุดตัน (Infarcted-related artery หรือ IRA) กลุ่ม pPCI พบเป็น

Left Anterior Descending Artery (LAD) ร้อยละ 51.7 และร้อยละ 66.7 ในกลุ่ม PI โดยไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ หากแต่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มในหลอดเลือดแดง Left Main, Left Circumflex และ Right Coronary Artery โดยก่อนการจำหน่ายการศึกษาผู้ป่วยภาวะแทรกซ้อนของ Access Site ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มพบว่ามีความแทรกซ้อนชนิด Hematoma, Occlusion/Dissection ที่ต้องรักษา, Peripheral Arterial Embolization และเส้นเลือดปริแตกหรือทะลุ (Perforation/penetration) ระหว่างทั้ง 2 กลุ่มแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ แต่ Pseudoaneurysm และ AV fistula ไม่ต่างกันทั้ง 2 กลุ่ม

ตารางที่ 3 ลักษณะและผลการตรวจสวนหัวใจ (Procedural and angiographic finding) ตามกลยุทธ์การเปิดหลอดเลือดหัวใจ

	Original cohort					Propensity-matched cohort				
	pPCI (n=199)		PI (n=246)		STD	pPCI (n=192)		PI (n=192)		STD
	n	%	n	%	%	n	%	n	%	%
Access site										
Femoral	163	(81.9)	88	(35.7)	-99.7	155	(80.7)	78	(40.6)	-56.9
Radial	35	(17.6)	157	(63.8)	-36.4	34	(17.7)	144	(75.0)	-37.4
Brachial	1	(0.5)	1	(0.4)	-0.54	1	(0.5)	1	(0.5)	0
TIMI flow grade										
0	189	(94.9)	2	(0.8)	-87.6	164	(85.4)	2*	(1.0)	-45.3
1	0	(0)	59	(23.9)	-22.3	0	0	47	(24.4)	-11.3
2	3	(1.5)	68	(27.6)	21.5	2	(1.0)	55	(28.6)	-22.4
3	7	(3.5)	147	(53.8)	27.9	5	(2.6)	132	(68.7)	-87.6
Infarcted-related artery (IRA)										
Left-main	4	(2.0)	3	(1.2)	-3.5	3	(1.5)	3	(1.5)	4.5
LAD	103	(51.7)	164	(66.7)	-0.45	106	(55.2)	108	(56.2)	-0.6
LCx	10	(5.0)	7	(2.8)	-4.1	9	(4.6)	8	(4.1)	-4.3
RCA	82	(41.2)	75	(30.5)	-1.7	77	(40.1)	76	(39.5)	-0.9
Other (ramus, atrial, right ventricular)	1	(0.5)	0	(0)	-6.2	1	(5.2)	0	(0)	-9.01
PCI performed	197	(98.9)	234	(97.1)	5.0	189	(98.4)	186	(96.8)	8.9
Drug-eluting stent (DES) implantation	189	(94.9)	229	(93.1)	14.4	189	(98.4)	186	(96.8)	7.5
Access site complications										
Hematoma (need treatment)	4	(2.0)	7	(2.8)	-2.3	4	(2.0)	5	(2.6)	3.4
Occlusion/significant dissection	1	(0.5)	0	(0)	-2.8	1	(0.5)	0	(0)	-0.66
Peripheral arterial embolization	1	(0.5)	0	(0)	-2.8	1	(0.5)	0	(0)	-0.37
Perforation/penetration	2	(1.0)	0	(0)	-3.4	1	(0.5)	0	(0)	-0.29
Pseudoaneurysm	0	(0)	1	(0.4)	-2.8	0	(0)	1	(0.5)	-0.26
AV fistula	1	(1.0)	2	(0.8)	-2.4	0	(0)	0	(0)	0

Abbreviation: LAD; Left anterior descending artery, LCx; Left circumflex artery, RCA; Right coronary artery

*ผู้ป่วยกลุ่ม PI ที่ได้รับ Rescued PCI เป็นเกณฑ์การคัดออกจากศึกษา (Exclusion criteria)

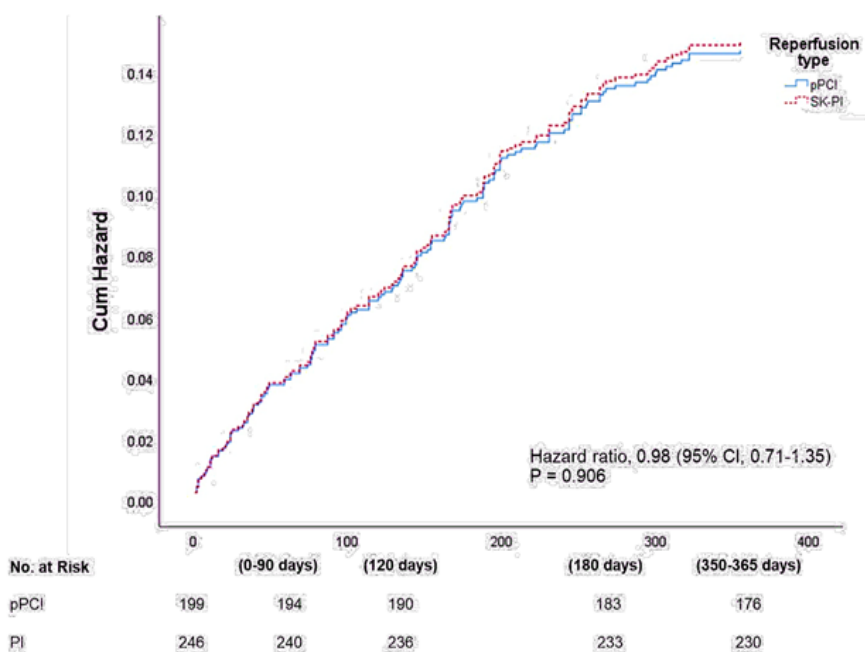
ผลลัพธ์ทางคลินิก (Clinical outcomes) ผู้ป่วย STEMI ทั้ง 2 กลุ่มถูกติดตามผลทั้งระหว่างรักษาในโรงพยาบาลและที่ครบ 1 ปี (12-month complete) พบว่า Primary Efficacy Composite Endpoints ได้แก่ Death, Reinfarction, Stroke, Heart failure, Mechanical Complication และ Cardiogenic Shock ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ

ทางสถิติดังตารางที่ 4 เมื่อได้รับการ Adjusted ด้วย Residual Prognostic Factors, Potential Clinical Confounders และ Multivariate Regression Analysis และรูป 2 (in-hospital p -value= 0.19 และที่ 1 ปี p -value= 0.90) และ Primary Safety Endpoints (TIMI major bleeding) นั้นไม่มีความแตกต่างกัน (p -value= 0.79) ด้วย Cox Regression model

ตารางที่ 4 ผลลัพธ์ทางคลินิก (Clinical outcomes) ทั้งในโรงพยาบาลและการติดตามผู้ป่วยที่ 1 ปี

Clinical composite endpoints	pPCI (n=192)		PI (n=192)		Treatment effect (pPCI versus PI)	Clinical parameters					
	n	%	n	%		Unadjusted analysis			Adjusted analysis*		
						Effect	95%CI	p-value	Effect	95%CI	p-value
Primary efficacy											
In-hospital	18	9.3	20	10.4	Risk difference (%)	8.7	0.52, 10.6	0.19	12.3	9.8, 18.4	0.24
					HR	1.2	0.71, 3.2	0.23	1.5	0.22, 2.9	0.20
1-year	8	4.1	12	6.2	Risk difference (%)	9.0	0.91, 14.3	0.08	11.5	0.7, 1.3	0.90
					HR	1.3	0.11, 3.1	0.10	0.98	0.38, 6.2	0.72
Primary safety											
In-hospital	2	1.0	4	2.0	Risk difference (%)	-1.9	-1.0, 6.0	0.44	-8.9	-12.3, 8.1	0.30
					HR	1.8	0.66, 4.2	0.67	2.0	-0.87, 5.2	0.06

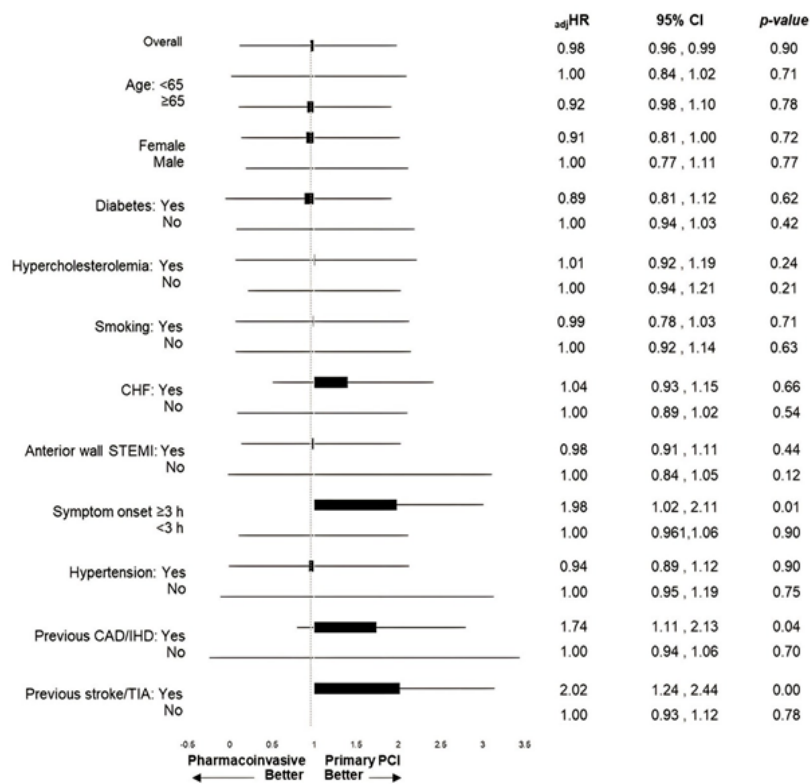
Abbreviation: Hazard ratio (under competing risk time-to-event analysis). *Multivariable analysis adjusted for potential clinical confounders (prognostic factors, hemodynamic at presentation, age, diabetes mellitus, current smoking, hypercholesterolemia, prior IHD, prior coronary revascularization, stroke/TIA, symptom onset to FMC >3 hours, congestive heart failure and Killip 1-2)



รูปที่ 2 Kaplan-Meier Survival curves จาก Cox Regression Hazard Model เปรียบเทียบ Primary Efficacy Composite Endpoints ระหว่างกลุ่ม pPCI และ PI ที่ 1 ปี (12-month complete) โดยไม่มีความแตกต่างกันระหว่างช่วงเวลา 1 เดือน, 6 เดือนและ 12 เดือน

รูป 3 แสดงผลการวิเคราะห์ Subgroup Analysis ที่สัมพันธ์กับ Primary Efficacy Composite Endpoints ระหว่างผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มด้วยการปรับ (Adjusted) ปัจจัยอายุ, Systolic Blood Pressure, Heart Rate และ Heart Failure ตั้งแต่แรกเริ่มแล้ว ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่ม

ของปัจจัยอายุตั้งแต่ 65 ปี, Primary Hypertension, Diabetes Mellitus, Previous CAD/IHD, สูบบุหรี่หรือเป็น Anterior wall STEMI แต่พบความแตกต่างกันทางสถิติของปัจจัย Symptom Onset ตั้งแต่ 3 ชั่วโมง (p -value= 0.01) และเคยเป็น Stroke/TIA (p -value= 0.00) มาก่อนระหว่าง 2 กลุ่ม



รูปที่ 3 Subgroup Analyses ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับ In-hospital Primary Composite Outcomes เปรียบเทียบกันระหว่างกลยุทธ์การเปิดหลอดเลือดทั้ง 2 วิธี

วิจารณ์

จากฐานข้อมูลการวิจัย TCI ในประเทศไทยปัจจุบัน (2566) การศึกษานี้ (PIRNORT) เป็นการศึกษาแบบไปข้างหน้า รายงานแรกของประเทศไทยที่เปรียบเทียบผลทางคลินิกระหว่างกลยุทธ์การเปิดหลอดเลือดโดยวิธี pPCI และ Pharmacoinvasive (PI) ในผู้ป่วย Acute STEMI จากเวชปฏิบัติจริง พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของ Primary Efficacy Composite Endpoints ได้แก่ Death, Reinfarction, Stroke, Heart Failure, Mechanical Complication และ Cardiogenic Shock ทั้งในโรงพยาบาลและที่ 1 ปี รวมถึง Primary Safety Endpoint โดยภาวะเลือดออกนั้นไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลยุทธ์ทั้ง 2 วิธีเช่นกัน บ่งชี้ประสิทธิภาพของกลยุทธ์การเปิดหลอดเลือดหัวใจในพื้นที่ชนบทที่มีข้อจำกัดของห้องสวนหัวใจนั้นไม่แตกต่างกัน

ผู้ป่วย Acute STEMI ในการศึกษาไม่มีลักษณะไม่แตกต่างกันทั้งโรคพื้นฐานและตำแหน่งของกล้ามเนื้อหัวใจที่ขาดเลือด

เนื่องจากการศึกษาไปข้างหน้าแบบ All-comer STEMI นอกจากนั้นตามเกณฑ์การคัดเลือกทำให้พบว่าผู้ป่วย pPCI นั้นมีประวัติการเป็น CAD/IHD และ Stroke/TIA มาก่อนนั้นสูงกว่ากลุ่ม PI อย่างมีนัยสำคัญเพราะแนวปฏิบัติการรักษาผู้ป่วย STEMI ปัจจุบันนั้นกำหนดความปลอดภัยไว้หากผู้ป่วยมี Stroke/TIA มาก่อนเป็นข้อห้ามในการเปิดหลอดเลือดด้วยกลยุทธ์ PI แต่มีโอกาสที่ผู้ป่วยอาการรุนแรงจะได้รับเลือกให้เปิดหลอดเลือดด้วยกลยุทธ์ pPCI แต่จะถูกตัดออกจากการศึกษาไป³⁻⁵

ผู้ป่วย STEMI ในการศึกษาที่เกิดขึ้นพร้อมกับการพัฒนาระบบการดูแลรักษาผู้ป่วย STEMI ของพื้นที่ที่สร้างขึ้นจากมาตรฐานปัจจุบัน (Standard local guidance) ตั้งแต่ปี พ.ศ.2562 ซึ่งให้ความสำคัญกับการจัดการเวลาเพื่อลดความเสียหายของกล้ามเนื้อหัวใจ (Time is muscle, time is survival) พบว่า First-Edical contact (FMC) ใกล้เคียงกับการศึกษาก่อนหน้า ซึ่งอาจมีผลต่อ In-hospital Mortality rate และ Survival Rate ระยะยาว แต่เนื่องจากผู้ป่วย STEMI ที่ได้รับการเปิดหลอดเลือด

ในการศึกษานี้ได้รับการสวนหัวใจต่อทุกราย ดังนั้น 1-year Survival Rate ไม่ขึ้นกับ PCI-event Efficacy อย่างเดียว⁶ แต่ยังขึ้นกับการรักษาด้วยยาที่เหมาะสม รวมถึงผู้ป่วยทุกรายต้องได้รับการลดความเสี่ยงโรคหลอดเลือดแดงแข็ง (Atherosclerotic vascular disease) ต่างๆ อย่างเข้มงวดจนได้เกณฑ์มาตรฐานในระหว่างการติดตามอีกด้วย นอกจากนี้การจัดการเวลาทอง (Golden period, total ischemic time) ของการศึกษา PIRNORT นั้นให้ผลที่แตกต่างจากการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่างกลยุทธ์ pPCI และ PI ก่อนหน้า เนื่องจากการศึกษานี้เกิดขึ้นภายหลังปี 2562⁶⁻⁷ ซึ่งดัชนีชี้วัดประสิทธิภาพการรักษาโรคได้รับการปรับปรุงแล้ว⁴ ต่างจากการศึกษาเปรียบเทียบก่อนหน้า เช่น ยกเลิกระยะเวลา Door-In & Door-Out time เปลี่ยนเป็น Diagnosis-to-Wiring time ซึ่งสะท้อนคุณภาพของระบบการดูแลรักษาผู้ป่วย STEMI ได้ดีกว่า ซึ่ง PIRNORT เป็นการศึกษาแบบไปข้างหน้าแรกในประเทศที่ใช้ Surrogate Outcome ที่เป็นปัจจุบัน

ผู้ป่วย Acute STEMI ที่ใน 12 ชั่วโมงหลังจากเริ่มมีอาการ pPCI ยังคงเป็นวิธีที่มักใช้เพื่อเปิดหลอดเลือดและนำเลือดสู่กล้ามเนื้อหัวใจ ในเวชปฏิบัติปัจจุบัน นับตั้งแต่ พ.ศ.2558 เป็นต้นมา⁴ แนะนำให้ระยะเวลาของการรักษาด้วยกลยุทธ์ pPCI ตั้งแต่ Diagnosis-to-Wiring time ใน pPCI ไม่เกิน 120 นาที เพื่อป้องกันกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดนานเกินไปจนไม่สามารถฟื้นคืนสภาพได้ ดังนั้นหากผู้ป่วย STEMI เข้ารับการประเมิน ณ โรงพยาบาลที่ไม่สามารถให้การรักษาดูแลด้วยกลยุทธ์ pPCI ได้เนื่องจากอุปสรรคด้านศักยภาพโรงพยาบาล, การเดินทางและทางภูมิศาสตร์ที่ยากลำบาก จึงมีผู้ป่วยจำนวนมากอยู่ในสถานพยาบาลที่ไม่มีห้องสวนหัวใจ (Cardiac catheterization laboratory) และไม่สามารถเข้ารับ pPCI ได้ ภายในกรอบเวลาที่แนะนำโดยแนวปฏิบัติ⁷⁻¹⁰ ในความเป็นจริง โรงพยาบาลเพียงหนึ่งในสามในสหรัฐอเมริกาเท่านั้นที่สามารถให้การรักษาดูแลด้วย pPCI ได้ตลอด 24 ชั่วโมง¹⁰ ในสถานการณ์ดังกล่าวกลยุทธ์ PI (Pharmacoinvasive) ซึ่งใช้การรักษาดูแลด้วยยาละลายไฟบรินอย่างรวดเร็วและส่งตัวผู้ป่วยไปยังโรงพยาบาลที่สามารถ PCI ได้ และได้รับการสวนหัวใจภายใน 2-24 ชั่วโมง ตามมาจึงเป็นทางเลือกการรักษาที่สมเหตุสมผล เพราะการใช้ยาเพื่อละลายลิ่มเลือดและไฟบรินตั้งแต่เริ่มแรกจะช่วยให้การไหลเวียนของหลอดเลือดหัวใจที่กำลังอุดตัน (Culprit vessel) ตั้งแต่เนิ่นๆ จากนั้นการสวนหัวใจและ PCI ต่อโดยเร็วทั้งในกรณีที่ยาไม่สามารถเปิดหลอดเลือดหัวใจได้สำเร็จ (หรือ Rescued PCI ภายใน 2 ชั่วโมงหลังการให้ยาละลายไฟบรินไม่สำเร็จที่ 90-120 นาที) หรือหากการเปิดหลอดเลือดหัวใจที่อุดตันนั้นสำเร็จ การสวนหัวใจควรทำภายใน 2-24 ชั่วโมงถัดมา⁴ กลยุทธ์นี้ได้รับการพิสูจน์จากการศึกษา STREAM (Strategic Reperfusion Early after Myocardial Infarction)^{6,29} เป็น RCT ในผู้ป่วย Acute STEMI จำนวน 1,892 ราย ซึ่งมาพบใน 3 ชั่วโมง

หลังมีอาการในสถานพยาบาลที่ไม่สามารถทำ pPCI ได้ภายใน 60 นาที ถูกส่งมารับการรักษาด้วยการพยายามส่งตัวผู้ป่วยไปโรงพยาบาลระดับสูงเพื่อทำ pPCI หรือ PI ในโรงพยาบาลแห่งแรกตามด้วยการสวนหัวใจต่อภายในภายใน 6-24 ชั่วโมง พบ Primary end point (Death, Cardiogenic shock, Heart failure หรือ Reinfarction ใน 30 วัน) ไม่แตกต่างกันระหว่างทั้ง 2 กลุ่ม (12.4% ในกลุ่ม PI และ 14.3% ในกลุ่ม pPCI) ในการติดตามผล 1 ปี อัตราการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุและการเสียชีวิตจากโรคหัวใจไม่แตกต่างกันระหว่างทั้ง 2 กลุ่ม การศึกษา STREAM ให้ข้อมูลเชิงลึกถึงเปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่าง PI กับ pPCI เมื่อ pPCI ไม่พร้อมในสถานพยาบาลหรือห้องสวนหัวใจอยู่ไกลจากโรงพยาบาลแรกของผู้ป่วยไปพบ²⁹ อย่างไรก็ตาม การศึกษาดังกล่าวอยู่ภายใต้การควบคุมกลุ่มตัวอย่างอย่างเข้มงวด ซึ่งยากต่อบริบทของเวชปฏิบัติตามจริง โดยเฉพาะอย่างยิ่งในประเทศด้อยหรือกำลังพัฒนาหรือพื้นที่ห่างไกลจากห้องสวนหัวใจเช่นในการศึกษา PIRNORT เนื่องจาก STREAM ไม่รวมผู้ป่วยที่มาหลังจากเริ่มมีอาการเป็นเวลา 3 ชั่วโมงและผู้ป่วยทั้งหมดได้รับการตรวจหลอดเลือดหัวใจภายใน 24 ชั่วโมงหลังการได้รับยาละลายไฟบริน นอกจากนี้ ยังไม่มีการกำหนดเวลาที่เหมาะสมที่สุดของ PCI ภายหลังจากได้รับยาละลายไฟบรินแล้วในกลุ่ม PI หลักฐานปัจจุบันสนับสนุนการทำหลอดเลือดหัวใจตีบภายใน 2-24 ชั่วโมงหลังจากให้การรักษาดูแลด้วยยาละลายลิ่มเลือด^{4,11,18,19} แม้ PCI ภายใน 3 ชั่วโมง หลังการรักษาดูแลด้วยยาละลายไฟบรินนั้นสัมพันธ์กับผลลัพธ์ไม่ดีนักในการศึกษา ASSENT-4 PCI (Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction)²⁰ แต่ลดอัตราการตายในโรงพยาบาลได้จากการศึกษา FAST-MI²¹ อาจเป็นเพราะมีการให้ Dual Antiplatelet และ Anticoagulant เพิ่มขึ้น รวมไปถึงเทคนิคการสวนหัวใจที่ดีขึ้นกว่าเดิม¹⁴ ผู้ป่วยกลุ่ม pPCI ได้รับยาต้านเกล็ดเลือดชนิด Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors แบบ Bail-out และ/หรือ Anticoagulant ในระหว่างการสวนหัวใจสูงกว่ากลุ่ม PI อย่างมีนัยสำคัญนั้นซึ่งถึง Thrombus Burden ในหลอดเลือดหัวใจปริมาณมาก อาจเป็นไปได้ว่า Thrombus ที่อุดตันใน Culprit Vessel นั้นควรสลายไปโดยเร็วที่สุด เพื่อเปิดทางให้เลือดไหลไปยังกล้ามเนื้อหัวใจได้อีกครั้งไม่ว่าจะด้วยกลยุทธ์ใดๆ การใช้ Mechanical Thrombolysis ด้วย Coronary Balloon และ/หรือ DES นั้นมีโอกาสทำให้ลิ่มเลือดแตกตัวออกไปก่อนเล็กและไหลลงไปที่ Microvascular Vessels ส่วนปลายที่นำออกซิเจนไปยังกล้ามเนื้อหัวใจโดยตรง (Distal embolization) ซึ่งเครื่องมือไม่สามารถเข้าไปถึงได้ จำเป็นต้องใช้ยาละลายลิ่มเลือดเพิ่มเติมส่งผลให้ความเสี่ยงต่อเลือดออกสูงขึ้น

ตำแหน่งของกล้ามเนื้อหัวใจและ Culprit Vessel เทุโรค STEMI

นั้นสัมพันธ์กับ Survival Outcome¹⁵, ในการศึกษาที่ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็น Anterior wall STEMI และ Culprit Vessel เป็น LAD ซึ่งให้เลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจส่วนหน้าใกล้เคียงกับการศึกษาประสิทธิภาพระหว่างกลยุทธ์ก่อนหน้า⁶ อาจไม่มีผลทางตรงต่อ Primary Efficacy Composite end Points ของการศึกษานี้ และพบว่ากลุ่ม PI มีความสามารถในการเปิดหลอดเลือดหัวใจที่กำลังอุดตันของ Streptokinase จนสามารถทำให้เลือดไหลได้ปกติ (TIMI 3) จากการสวนหัวใจสูงถึง 53.8% ซึ่งสูงกว่าการศึกษา ISIS-2 รายงานประสิทธิภาพของยาละลายไฟบรินชนิดดังกล่าว²³ แต่อาจเป็นผลจากการเข้มงวดในการให้ยาละลายลิ่มเลือดที่เหมาะสมทั้ง 3 ชนิด (Dual antiplatelets, Anticoagulant ก่อนหรือไม่ นานหลังได้รับยาละลายไฟบรินชนิดไม่จำเพาะ) ตามมาตรฐาน ปัจจุบันก่อนรายงานจาก ISIS-2 จึงอาจเพิ่มประสิทธิภาพการเปิดหลอดเลือดหัวใจของ Streptokinase ด้วย

การสวนหัวใจผ่านหลอดเลือดแดงเรเดียล (Transradial approach) มากกว่า 2 ใน 3 ซึ่งจากการศึกษาทั้ง RIVAL²⁴ และ SAFARI-STEMI²⁵ ไม่พบความแตกต่างระหว่างภาวะแทรกซ้อนหรือเลือดออกรุนแรงระหว่าง 2 วิธี แต่อย่างไรก็ตามมีแนวโน้มว่าใน Early Routine PCI อาจเกิด Hematoma จนระบบไหลเวียนโลหิตเปลี่ยนแปลงได้มากกว่าในกลุ่มสวนหัวใจผ่านเส้นเลือดแดง Femoral แต่ในการศึกษานี้ภาวะ Groin Hematoma ที่ Puncture Site ไม่แตกต่างกันทั้งกลุ่ม pPCI และ PI หากแพทย์มีขั้นตอนการหลอดเลือดทำให้ผลการด้วยความระมัดระวัง¹⁶ ผู้ป่วยเกือบทุกรายใส่ขดลวดค้ำยันเส้นเลือดชนิดเคลือบยาหรือด้วยบอลลูนขยายหลอดเลือดได้อย่างใดอย่างหนึ่ง หากพบ Residual Stenosis ใน Culprit Vessel เกินกว่า 70% มีประสิทธิภาพในการป้องกัน Re-occlusion และ Reinfarction เมื่อติดตามไป 1 ปี มีส่วนน้อยได้รับการรักษาด้วยยาที่เหมาะสมอย่างเดียว โดยไม่ขยายเส้นเลือด ซึ่งพบ Reinfarction ใกล้เคียงกันทั้ง 2 กลุ่ม (รูปที่ 2)

ผลการศึกษานี้ศึกษาในประชากรเขตภาคเหนือตอนล่างของไทย มีพื้นที่กว้างขวาง ภูมิศาสตร์เป็นที่ราบ ลุ่มแม่น้ำสลับกับภูเขา มีประชากรจำนวนมากและห้องสวนหัวใจให้บริการจำกัดนั้น ให้ผลการศึกษาไปในทางเดียวกันกับหลายรายงานที่ศึกษาในประเทศที่พัฒนาแล้วแม้มีโอกาสเข้าถึงการรักษา STEMI ด้วย pPCI สูงกว่าได้แก่ โครงการรักษาผู้ป่วย STEMI ระดับภูมิภาคของ Minneapolis Heart Institute (MHI)²² และระบบการดูแลสุขภาพออกดอก²⁶ ในประชากรอเมริกาเหนือ, Korea Acute Myocardial Infarction Registry (KAMIR)²⁶ ในประชากรเอเชีย และ FASTMI-2015 (French Registry of Acute ST-elevation หรือ Non-ST-elevation Myocardial Infarction 2015)²⁷ ในยุโรป เมื่อพิจารณาถึงยาละลายไฟบรินที่การศึกษาของเรานั้นใช้ยา Streptokinase ซึ่งต่างจากการศึกษาข้างต้น แต่มีการใช้แนวปฏิบัติมาตรฐาน PI สำหรับพื้นที่อย่างเคร่งครัดทุกราย ได้แก่ 1) การได้รับยาต้าน

เกล็ดเลือดคู่กันในขนาดที่เหมาะสม, 2) การได้รับยาละลายลิ่มเลือดทั้งชนิด UFH หรือ LMWH อย่างรวดเร็วสูงถึง 67.8% อาจเป็นเหตุให้ Reperfusion มีอัตราสำเร็จสูงขึ้น โดยพบ Rescued PCI เพียง 3.3% และ 3) หลัง Succeeded PI ผู้ป่วยได้รับการสวนหัวใจภายใน 24 ชั่วโมงสูงถึง 90.2% อย่างไรก็ตาม พบมีความแตกต่างของผลวิจัยหลายประการโดยเฉพาะอย่างยิ่ง ระยะเวลาและภาวะแทรกซ้อนรุนแรง ได้แก่ ภาวะเลือดออกรุนแรง ในกลุ่มการศึกษาของเรา เวลามัธยฐานตั้งแต่การได้รับยาละลายไฟบรินจนถึง Early Routine PCI ใน PI คือ 18.2 ชั่วโมง โดยผู้ป่วย 78.7% ที่ได้รับ PCI ภายใน 2-24 ชั่วโมง ในขณะที่ค่ามัธยฐานของ Early Routine PCI ทั้งการศึกษาระบบ STEMI ระดับภูมิภาคของมหาวิทยาลัยออกตาวาสสูงถึง 4 ชั่วโมง 20 นาทีภายใน และ 41.5 ชั่วโมงใน KAMIR Registry ในประเทศสาธารณรัฐเกาหลี นอกจากนี้ ผู้ป่วยในการศึกษา PIRNORT มีอายุน้อยกว่าเล็กน้อย (อายุเฉลี่ยของกลุ่มทั้งหมดคือ 62.2±12.4 ปี ซึ่งอายุน้อยกว่าผู้ป่วย STEMI ที่ศึกษาในทะเบียนดังกล่าวข้างต้นเกือบ 4-8 ปี) กลุ่มอายุตั้งแต่ 75 ปีขึ้นไปน้อยกว่าและโรคเบาหวานสูงกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับทะเบียนดังกล่าวข้างต้น ซึ่งอาจเป็นไปได้ว่าอัตราการตายในโรงพยาบาลยังสูงเมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาแบบ Registry Trials อื่นๆ แต่คล้ายกันในการศึกษาในประเทศที่กำลังพัฒนา¹⁷ แม้พื้นที่การศึกษาของ PIRNORT นั้นอยู่ท่ามกลางทรัพยากรที่จำกัด ทั้งห้องปฏิบัติการสวนหัวใจมีจำกัด ไม่สามารถให้บริการได้ตลอด 24 ชั่วโมง อันเนื่องมาจากมีจำนวนแพทย์มีขั้นตอนการหลอดเลือดและบุคลากรน้อย แต่กระนั้น Reperfusion strategies ของพื้นที่ระหว่างการศึกษาขึ้นอยู่กับระบบบริการสุขภาพ สาขาโรคหัวใจโดยระบบ Spoke-and-Hub STEMI model มาตั้งแต่ปี พ.ศ. 2561 เพื่อเพิ่มการเข้าถึง Reperfusion และรอดชีวิตด้วยหลักการบริหารเวลาทอง (Golden period) คั้นเลือดให้กล้ามเนื้อหัวใจโดยเร็วที่สุดไม่ว่าจะด้วยกลยุทธ์ pPCI หรือ PI ซึ่งปัจจุบันมียาละลายไฟบรินในโรงพยาบาลทุกแห่ง

ผล Primary Safety end Point โดยศึกษา Bleeding Risk รุนแรงในโรงพยาบาลตามนิยามของ TIMI Major Bleeding พบว่าแม้กลุ่ม PI มีแนวโน้มเกิดเลือดออกรุนแรงมากกว่ากลุ่ม pPCI แต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญพบ Intracerebral Hemorrhage ที่สัมพันธ์กับการรักษาทั้งสองวิธีกลุ่มละ 1 ราย ตลอดการศึกษาน้อยกว่า STREAM และมีแนวโน้มสูงกว่าการศึกษาแบบ Registry จาก MIH และ FASTMI-2015 เนื่องจากการศึกษา PIRNORT ใช้ยาละลายไฟบรินชนิดไม่จำเพาะ (Non-specific fibrinolysis) ชนิด Streptokinase (SK) ถึง 99.2% ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาจากต่างประเทศที่นำมาวิจารณ์ แต่การศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วย STEMI 325 รายที่ได้รับการรักษาทั้ง 2 กลยุทธ์โดยกลยุทธ์ PI มี Streptokinase เป็นยาหลักจากโรงพยาบาลศิริราชไม่นานมานี้ นั้นให้ผลการศึกษาที่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทั้ง Primary

Efficacy และ Safety Outcomes²⁸ เช่นเดียวกับการศึกษาในพื้นที่ตะวันออกกลางซึ่งมีความท้าทายในการเข้าถึงการรักษาด้วยกลยุทธ์ pPCI เช่นเดียวกับพื้นที่ของ PIRNORT²¹ เชื่อว่าความเสี่ยงต่อ Major Bleeding ใน PIRNORT ต่ำอาจเกิดจาก 1) การใช้แนวปฏิบัติเพื่อการฝังระวางและควบคุมระดับแรงดันโลหิตให้อยู่ในเกณฑ์ระหว่างการใช้ยา Streptokinase นั้นให้ผลระดับแรงดันโลหิตผู้ป่วยนั้นอยู่ในเกณฑ์, 2) ผู้ป่วยสูงอายุตั้งแต่ 75 ปีมีน้อยกว่าการศึกษาอื่น (Real world practice โดยไม่มีการปรับลดขนาดยาเหมือนใน STREAM trial) และ 3) ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอาการไม่มาก Killip Classification 1-2 เป็นส่วนใหญ่ ก่อน Age-adjusted ITT analysis ใน STREAM พบความเสี่ยงเลือดออกในกะโหลกศีรษะกลุ่ม PI สูงกว่ากลุ่ม pPCI (0.96% เทียบกับ 0.21%; p -value= 0.04) อย่างไรก็ตาม หลังจากลดขนาดยา Tenecteplase ลง 50% ในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 75 ปี ความเสี่ยงของการมีเลือดออกในกะโหลกศีรษะใกล้เคียงกันทั้ง 2 กลุ่ม (0.54% เทียบกับ 0.26%; p -value= 0.45)^{6,29} แสดงให้เห็นว่ากลยุทธ์ทั้ง 2 วิธี ในการศึกษาที่มีความปลอดภัยสูง

จุดแข็งและการประยุกต์ใช้

PIRNORT ศึกษาผู้ป่วย STEMI และทรัพยากรในเวชปฏิบัติตามจริงแบบไปข้างหน้าด้วยทะเบียนและได้รับการควบคุมข้อมูลเป็นระบบช่วยให้เข้าใจหลักบริหารเวลาทองของผู้ป่วย Acute STEMI และประสิทธิภาพรวมถึงความปลอดภัยของ Reperfusion Strategies มาตรฐานปัจจุบัน ตามบริบทพื้นที่ของไทยซึ่งห่างไกลแตกต่างด้านภูมิศาสตร์และการเดินทาง รวมถึงมีขีดความสามารถของห้องสวนหัวใจให้บริการ pPCI จำกัดนั้นจะนำไปสู่การพัฒนา ระบบและเครือข่ายการดูแลรักษาผู้ป่วย STEMI ได้อย่างมีประสิทธิภาพและยั่งยืน (Sustainable win-win strategies) โดยช่วยทีมผู้รักษาตัดสินใจใช้กลยุทธ์รักษาอย่างเหมาะสม รวดเร็ว ปลอดภัย เป็นประโยชน์ต่อผู้ป่วยและโรงพยาบาลในพื้นที่ต่อไป

ข้อจำกัดการศึกษา

การศึกษาแบบ Real-world practice, All-comer prospective registry มีอคติการคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างอยู่โดยธรรมชาติของการศึกษา²⁹; 1) การศึกษานี้ดำเนินการในพื้นที่ชนบทเฉพาะในไทย ซึ่งการนำไปใช้ในพื้นที่อื่นที่มีห้องสวนหัวใจพร้อมนั้นอาจต้องแปลผลอย่างรอบคอบ, 2) ผู้ป่วยที่มี Stroke/TIA มาก่อน, ผู้ป่วยที่มีระดับ Killip สูงหรืออาการรุนแรง มักถูกเลือกให้เปิดหลอดเลือดด้วยกลยุทธ์ pPCI มากกว่ากลยุทธ์ PI นั้นอาจอธิบายแนวโน้มผลลัพธ์ในกลุ่ม pPCI ที่ไม่ดันทัก, 3) แม้ว่าลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มจะไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ แต่โรคเบาหวานที่สูงในกลุ่ม PI ซึ่งอาจมี Hypercoagulable State

สูงกว่า อาจ Bias ทำให้ผลของการให้ยาละลายไฟบรินได้ผลดี, 4) การติดตามผู้ป่วยที่ 1 ปีนั้นเป็นไปอย่างอิสระ แม้จะได้รับการติดตามโดยอายุรแพทย์โรคหัวใจในโรงพยาบาลศูนย์การแพทย์ก็ตาม แต่ไม่อาจยืนยันได้ว่าการใช้และปรับยาเพื่อให้เข้าเกณฑ์การรักษานั้นเป็นไปตามเกณฑ์หรือไม่¹² ทราบเพียง Final Outcome ที่ติดตามได้ครบถ้วนเท่านั้นหากแต่ Missing Data ไม่มากเนื่องจากการศึกษานี้ออกแบบให้ติดตามผู้ป่วยทางโทรศัพท์และเข้าตรวจรักษาที่ 1 ปี การวิเคราะห์ทางสถิติจึงจำเป็นต้องทำสมมติฐานเพื่อสร้างสมดุลการกระจายของเหตุการณ์ที่สนใจและใช้ Data Sensor ในกลุ่มที่ไม่สามารถติดตามผลที่ 1 ปี โดยอายุรแพทย์โรคหัวใจได้ แต่ยังมีชีวิตอยู่จนถึงวันวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ, 5) การศึกษาไม่มีข้อมูลติดตามระยะยาวเกินกว่า 1 ปี ซึ่งน่าสนใจว่าการทนต่อการรักษาระยะยาวนั้นเป็นผลจากกลยุทธ์ที่เหมาะสมตั้งแต่แรกหรือไม่^{12,22,29} และ 6) การศึกษานี้ไม่วิเคราะห์ประสิทธิภาพต้นทุนซึ่งสามารถให้ข้อมูลที่ส่งผลกระทบต่อทางเศรษฐศาสตร์ของระบบสุขภาพต่อกลยุทธ์การรักษาแต่ละกลุ่มว่าคุ้มค่าหรือยั่งยืนเพียงใด

การศึกษาในอนาคต

ผู้วิจัยมีข้อเสนอในการศึกษาลักษณะดังกล่าวในอนาคต ดังนี้ 1) ควรทำการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อตรวจสอบผลการวิจัยนี้ในประชากรที่มีขนาดใหญ่และหลากหลายมากขึ้นเพื่อเพิ่มความสามารถในการทำให้ผลลัพธ์ทั่วไป (Generalizability) ได้, 2) ควรทำการศึกษาติดตามระยะยาวเกินกว่า 1 ปีเพื่อประเมินผลระยะยาวของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม, 3) ควรวิเคราะห์ประสิทธิภาพต้นทุนเพื่อประเมินผลกระทบทางเศรษฐกิจของกลยุทธ์ทั้งสองช่วยตัดสินใจในสภาพแวดล้อมที่จำกัดทรัพยากร, 4) มุ่งเน้นลักษณะเฉพาะผู้ป่วยหรือปัจจัยทางคลินิกที่อาจสามารถชี้แนะให้เลือกรักษาที่รักษาที่เหมาะสมที่สุดสำหรับผู้ป่วย STEMI แต่ละราย และ 5) การศึกษาเพิ่มเติมด้านประโยชน์และข้อจำกัดที่อาจเกิดในผู้ป่วยบางกลุ่มเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการรักษา (Precision medicine)

สรุป

เป็นการศึกษาแบบทะเบียนประเภทไปข้างหน้าขนาดใหญ่แรกของไทยโดยเปรียบเทียบระหว่างกลยุทธ์ Pharmacoinvasive (PI) และ Primary PCI (pPCI) ในผู้ป่วย Acute STEMI ในพื้นที่ชนบทขนาดใหญ่ในภาคเหนือตอนล่างของไทยโดยผลลัพธ์ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทั้งประสิทธิภาพและความปลอดภัยและให้หลักฐานว่า กลยุทธ์ PI สามารถเป็นทางเลือกที่มีประสิทธิภาพโดยเฉพาะอย่างยิ่งในพื้นที่ที่จำกัดทรัพยากรสำหรับ pPCI ได้

เอกสารอ้างอิง

1. McManus DD, Gore J, Yarzebski J, Spencer F, Lessard D, Goldberg RJ. Recent trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI. *Am J Med* 2011;124(1):40-7.
2. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomized trials of more than 1000 patients. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. *Lancet* 1994;343(8893):311-22.
3. GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018;392:1736–1788.
4. Robert A Byrne, Xavier Rossello, J J Coughlan, Emanuele Barbato, Colin Berry, Alaide Chieffo, Marc J Claeys, Gheorghe-Andrei Dan, Marc R Dweck, Mary Galbraith, Martine Gilard, Lynne Hinterbuchner, Ewa A Jankowska, Peter Jüni, Takeshi Kimura, Vijay Kunadian, Margret Leosdottir, Roberto Lorusso, Roberto F E Pedretti, Angelos G Rigopoulos, Maria Rubini Gimenez, Holger Thiele, Pascal Vranckx, Sven Wassmann, Nanette Kass Wenger, Borja Ibanez, ESC Scientific Document Group , 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes: Developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC), *Eur Heart J* 2023;44(38):3720-3826.
5. A Gulati M, Levy PD, Mukherjee D, Amsterdam E, Bhatt DL, Birtcher KK, Blankstein R, Boyd J, Bullock-Palmer RP, Conejo T, Diercks DB, Gentile F, Greenwood JP, Hess EP, Hollenberg SM, Jaber WA, Jneid H, Joglar JA, Morrow DA, O'Connor RE, Ross MA, Shaw LJ. 2021 AHA/ACC/AASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR Guideline for the Evaluation and Diagnosis of Chest Pain: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2021;144(22):e368-e454.
6. Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, Wilcox R, Danays T, Lambert Y, Sulimov V, Rosell Ortiz F, Ostojic M, Welsh RC, Carvalho AC, Nanas J, Arntz HR, Halvorsen S, Huber K, Grajek S, Fresco C, Bluhmki E, Regelin A, Vandenberghe K, Bogaerts K, Van de Werf F; STREAM Investigative Team. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2013;368(15):1379-87.
7. Hochman JS, Lamas GA, Buller CE, Dzavik V, Reynolds HR, Abramsky SJ, Forman S, Ruzyllo W, Maggioni AP, White H, Sadowski Z, Carvalho AC, Rankin JM, Renkin JP, Steg PG, Mascette AM, Sopko G, Pfisterer ME, Leor J, Fridrich V, Mark DB, Knatterud GL; Occluded Artery Trial Investigators. Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;355(23):2395-407.
8. Tatu-Chițoiu G, Dorobanțu M, Teodorescu C, Craiu E, Vintilă M, Minescu B, Burghină D, Stamate S, Serban L, Protopopescu T, Dan M, Căpraru P, Guran M, Istrătescu O, Vlădoianu M, Caea N. Accelerated streptokinase in ST-elevation myocardial infarction--a Romanian (ASK-ROMANIA) multicenter registry. *Int J Cardiol* 2007;122(3):216-23.
9. Welsh RC, Ornato J, Armstrong PW. Prehospital management of acute ST-elevation myocardial infarction: a time for reappraisal in North America. *Am Heart J* 2003 ;145(1):1-8.
10. N Granger CB, Bates ER, Jollis JG, Antman EM, Nichol G, O'Connor RE, Gregory T, Roettig ML, Peng SA, Ellrodt G, Henry TD, French WJ, Jacobs AK. Improving Care of STEMI in the United States 2008 to 2012. *J Am Heart Assoc* 2019;8(1):e008096.
11. Ioannidis JP, Katritsis DG. Percutaneous coronary intervention for late reperfusion after myocardial infarction in stable patients. *Am Heart J* 2007;154(6) :1065-71.
12. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, Prescott E, Storey RF, Deaton C, Cuisset T, Agewall S, Dickstein K, Edvardsen T, Escaned J, Gersh BJ, Svtil P, Gilard M, Hasdai D, Hatala R, Mahfoud F, Masip J, Muneretto C, Valgimigli M, Achenbach S, Bax JJ; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020 ;41(3):407-477.
13. Antman EM, Morrow DA, McCabe CH, Murphy SA,

- Ruda M, Sadowski Z, Budaj A, López-Sendón JL, Guneri S, Jiang F, White HD, Fox KA, Braunwald E; ExTRACT-TIMI 25 Investigators. Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;354(14):1477-88.
14. Palmerini T, Genereux P, Caixeta A, Cristea E, Lansky A, Mehran R, Della Riva D, Fahy M, Xu K, Stone GW. A new score for risk stratification of patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: the ACUITY-PCI (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy- Percutaneous Coronary Intervention) risk score. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;5(11):1108-16.
 15. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology /American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36(3):959-69.
 16. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, Kaul S, Wiwiot SD, Menon V, Nikolsky E, Serebruany V, Valgimigli M, Vranckx P, Taggart D, Sabik JF, Cutlip DE, Krucoff MW, Ohman EM, Steg PG, White H. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation* 2011;123(23):2736-47.
 17. Zubaid M, Khraishah H, Alahmad B, Rashed W, Ridha M, Alenezi F, Aljarrah M, Al-Marri K, Almutairi M, Althalji K, Alfaddagh A. Efficacy and Safety of Pharmacoinvasive Strategy Compared to Primary Percutaneous Coronary Intervention in the Management of ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: A Prospective Country-Wide Registry. *Ann Glob Health* 2020;86(1):13.
 18. Vora AN, Holmes DN, Rokos I, Roe MT, Granger CB, French WJ, Antman E, Henry TD, Thomas L, Bates ER, Wang TY. Fibrinolysis use among patients requiring interhospital transfer for ST-segment elevation myocardial infarction care: a report from the US National Cardiovascular Data Registry. *JAMA Intern Med* 2015;175(2):207-15.
 19. Larson DM, McKavanagh P, Henry TD, Cantor WJ. Reperfusion Options for ST Elevation Myocardial Infarction Patients with Expected Delays to Percutaneous Coronary Intervention. *Interv Cardiol Clin* 2016;5(4):439-450.
 20. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Treatment Strategy with Percutaneous Coronary Intervention (ASSENT-4 PCI) investigators. Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI): Randomized trial. *Lancet* 2006; 367(9510): 569–578.
 21. Rashid MK, Guron N, Bernick J, et al. Safety and efficacy of a pharmacoinvasive strategy in ST-segment elevation myocardial infarction: A patient population study comparing a pharmacoinvasive strategy with a primary percutaneous coronary intervention strategy within a regional system. *JACC Cardiovasc Interv* 2016; 9(19): 2014–2020.
 22. Baigent C, Collins R, Appleby P, Parish S, Sleight P, Peto R. ISIS-2: 10 year survival among patients with suspected acute myocardial infarction in randomized comparison of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither. The ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *BMJ* 1998; 316(7141):1337-43.
 23. Jolly SS, Yusuf S, Cairns J, Niemelä K, Xavier D, Widimsky P, Budaj A, Niemelä M, Valentin V, Lewis BS, Avezum A, Steg PG, Rao SV, Gao P, Afzal R, Joyner CD, Chrolavicius S, Mehta SR; RIVAL trial group. Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomized, parallel group, multicentre trial. *Lancet* 2011;377(9775):1409-20.
 24. Le May M, Wells G, So D, et al. Safety and Efficacy of Femoral Access vs Radial Access in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: The SAFARI-STEMI Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* 2020;5 (2):126–134.
 25. Larson DM, Duval S, Sharkey SW, et al. Safety and efficacy of a pharmaco-invasive reperfusion strategy in rural ST-elevation myocardial infarction patients with expected delays due to long-distance transfers. *Eur Heart J* 2012; 33(10): 1232–1240.

26. Sim DS, Jeong MH, Ahn Y, et al. Pharmacoinvasive strategy versus primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-Segment-elevation myocardial infarction: A propensity score-matched analysis. *Circ Cardiovasc Interv* 2016; 9(9).
27. Le May M, Wells G, So D, et al. Safety and Efficacy of Femoral Access vs Radial Access in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: The SAFARI-STEMI Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* 2020;5(2):126–134.
28. Belle L, Cayla G, Cottin Y, et al. French registry on acute ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction 2015 (FAST-MI 2015). Design and baseline data. *Arch Cardiovasc Dis* 2017; 110(6–7): 366–378.
29. Towashiraporn K, Krittayaphong R, Tresukosol D, Phankingthongkum R, Tungsubutra W, Wongpraparut N, Chunhamaneewat N, et al. Streptokinase-Based Pharmacoinvasive Strategy Versus Primary Percutaneous Coronary Intervention: A Propensity Score Matching Analysis from the Siriraj STEMI Network. *J Med Assoc Thai* 2023;106:180-92.
30. Sinnaeve PR, Armstrong PW, Gershlick AH, et al. ST-segment-elevation myocardial infarction patients randomized to a pharmaco-invasive strategy or primary percutaneous coronary intervention: Strategic Reperfusion Early After Myocardial Infarction (STREAM) 1-year mortality follow-up. *Circulation*. 2014; 130(14): 1139–1145.