

เปรียบเทียบระหว่างการใช้โคเปปติโนร่วมกับโทรโปนินที่ กับการใช้โทรโปนินที่อย่างเดียว
เพื่อช่วยประเมินการเกิดโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันชนิดไม่มีเอสทีเซกเมนต์ยก

ภายใน 12 ชั่วโมงหลังมีอาการ

นางสาวชฎานุตม์ สุวรรณเพ็ญ

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2554

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของวิทยานิพนธ์ตั้งแต่ปีการศึกษา 2554 ที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)

เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของวิทยานิพนธ์ที่ส่งผ่านทางบัณฑิตวิทยาลัย

The abstract and full text of theses from the academic year 2011 in Chulalongkorn University Intellectual Repository (CUIR)

are the thesis authors' files submitted through the Graduate School.

COMPARISON STUDY OF USING COPEPTIN ON TOP TROPONIN T
IN DIAGNOSIS OF NON-ST ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION (NSTEMI)
WITHIN 12 HOURS AFTER ONSET OF CHEST PAIN

Miss Chayanute Suwanpen

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 2011

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์

เปรียบเทียบระหว่างการใช้โคเปปตินร่วมกับโทรโบนินที่กับการใช้
โทรโบนินที่อย่างเดี่ยวเพื่อช่วยประเมินการเกิดโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด
เฉียบพลันชนิดไม่มีเอสทีเซกเมนต์ยกภายใน 12 ชั่วโมงหลังมีอาการ

โดย

นางสาวชฎานุตร์ สุวรรณเพ็ญ

สาขาวิชา

อายุรศาสตร์

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ สุรพันธ์ สิทธิสุข

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัยรับเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา
ตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์

(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ โสภณ นภาธร)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ

(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ กัมมันต์ พันธุมจินดา)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ สุรพันธ์ สิทธิสุข)

..... กรรมการ

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ เจตตะนง แก้วสงคราม)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย

(อาจารย์ นายแพทย์ สุกิจ แยมวงษ์)

ชญาอนุตร์ สุวรรณเพ็ญ: เปรียบเทียบระหว่างการใช้โคเปปตินร่วมกับโทรโปนินทีกับการใช้โทรโปนินทีอย่างเดียว เพื่อช่วยประเมินการเกิดโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันชนิดไม่มีเอสทีเซกเมนต์ยก ภายใน 12 ชั่วโมงหลังมีอาการ. (Comparison Study of Using Copeptin Ontop TroponinT in Diagnosis of Non-ST elevation Myocardial Infarction (NSTEMI) Within 12 Hours after Onset of Chest Pain) อ. ที่ปริกษาวิทยานิพนธ์หลัก : ผศ. นพ .สุพันธ์ สิทธิสุข, 62 หน้า.

บทนำ : การวินิจฉัยโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันชนิดไม่มีเอสทีเซกเมนต์ยกในผู้ป่วยที่มาด้วยอาการเจ็บหน้าอกโดยใช้โทรโปนินที อาจพบปัญหาผลบดลงจากการตรวจเลือดหาระดับของโทรโปนินทีในครั้งแรก ทำให้ต้องเสียเวลาตรวจติดตามซ้ำที่ 3-6 ชั่วโมง โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่มาตรวจภายใน 12 ชั่วโมงหลังมีอาการเจ็บหน้าอกและไม่พบการเปลี่ยนแปลงของคลื่นไฟฟ้าหัวใจที่จำเพาะกับภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน จึงเกิดแนวคิดที่จะนำโคเปปตินเข้ามาวินิจฉัยร่วมกับโทรโปนินทีในการตรวจ เพื่อเพิ่มการวินิจฉัยภาวะดังกล่าวได้ตั้งแต่การตรวจครั้งแรก รวมทั้งโคเปปตินอาจจะมีประโยชน์ในการทำนายการเกิดโรคในระบบหัวใจและหลอดเลือดที่เกิดตามมาภายหลังภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันชนิดไม่มีเอสทีเซกเมนต์ยกดังกล่าว ซึ่งยังไม่เคยมีการศึกษามาก่อน

วิธีการศึกษา : ศึกษาในผู้ป่วยที่เข้ารับการตรวจที่ห้องฉุกเฉินของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ตั้งแต่เดือนสิงหาคมถึงเดือนธันวาคม 2555 ด้วยอาการเจ็บหน้าอกที่มาภายใน 12 ชั่วโมงที่สงสัยภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันและไม่พบลักษณะเอสทีเซกเมนต์ยกในคลื่นไฟฟ้าหัวใจ โดยทำการเจาะเลือดตรวจระดับโคเปปติน เพิ่มจากการเจาะตรวจโทรโปนินทีตามแนวทางการวินิจฉัยพื้นฐาน (การศึกษานี้ ใช้การตรวจโทรโปนินทีชนิดความไวสูง) โดยมีแพทย์อายุรศาสตร์เฉพาะทางด้านหัวใจ 2 คนเป็นผู้ให้การวินิจฉัยโรคขั้นสุดท้าย และมีการตรวจติดตามโรคทางระบบหัวใจและหลอดเลือด (การเสียชีวิต, โรคกล้ามเนื้อหัวใจตาย, โรคทางหลอดเลือดสมอง, ภาวะหัวใจล้มเหลว) ที่ระยะเวลา 1 เดือนภายหลังภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันชนิดไม่มีเอสทีเซกเมนต์ยก

ผลการศึกษา : มีผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาจำนวน 45 คน โดยผู้ป่วย 33 คน (ร้อยละ 73) ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันชนิดไม่มีเอสทีเซกเมนต์ยก ส่วนผู้ป่วยอีก 12 คน (ร้อยละ 27) ได้รับการวินิจฉัยอื่น โดยพบว่าระดับโคเปปตินในผู้ป่วยกลุ่มกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันชนิดไม่มีเอสทีเซกเมนต์ยก สูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยอื่น [ค่ามัธยฐาน (ค่าต่ำสุด-ค่าสูงสุด) = 11.0 (2.8-954.3) เทียบกับ 7.5 (2.5-41.8) พีโคโมลต่อลิตร, ระดับนัยสำคัญทางสถิติ (p value) = 0.40] เมื่อเปรียบเทียบผลจากการใช้โคเปปตินร่วมกับโทรโปนินทีชนิดความไวสูงกับการใช้โทรโปนินทีชนิดความไวสูงเพียงอย่างเดียว เพื่อวินิจฉัยผู้ป่วยที่เจ็บหน้าอกภายใน 12 ชั่วโมงนั้น พบว่าความไวไม่ต่างกัน (ร้อยละ 97.0) ส่วนความจำเพาะและคุณค่าของการทำนายผลบดลงจากร้อยละ 58.3 มาเป็นร้อยละ 41.7 และจากร้อยละ 87.5 มาเป็นร้อยละ 83.3 ตามลำดับ เมื่อแสดงเป็นพื้นที่ใต้กราฟROC ในกลุ่มที่เจ็บหน้าอกภายใน 12 ชั่วโมง พบว่าการใช้โคเปปตินร่วมกับโทรโปนินทีชนิดความไวสูงมีค่าต่ำกว่าการใช้โทรโปนินทีชนิดความไวสูงเพียงอย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [0.59 (0.39-0.79) เทียบกับ 0.94 (0.88-1.00), ระดับนัยสำคัญทางสถิติ <0.05] และในกลุ่มที่เจ็บหน้าอกภายใน 6 และ 3 ชั่วโมงก็พบว่าพื้นที่ใต้กราฟROC ของการใช้โคเปปตินร่วมกับโทรโปนินทีชนิดความไวสูงมีค่าต่ำกว่าการใช้โทรโปนินทีชนิดความไวสูงเพียงอย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เช่นเดียวกัน [0.56 (0.33-0.77) เทียบกับ 0.93 (0.86-1.00), ระดับนัยสำคัญทางสถิติ <0.05 and 0.58 (0.31-0.81) เทียบกับ 0.92 (0.80-1.00), ระดับนัยสำคัญทางสถิติ<0.05 ในกลุ่มที่เจ็บหน้าอกภายใน 6 และ 3 ชั่วโมงตามลำดับ] นอกจากนี้พบว่าโคเปปตินไม่มีผลต่อการทำนายการเกิดโรคในระบบหัวใจและหลอดเลือดที่ 1 เดือน ภายหลังการเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันชนิดไม่มีเอสทีเซกเมนต์ยกที่ระดับนัยสำคัญทางสถิติ =0.50

สรุปผลการศึกษา : จากการศึกษาพบว่าการใช้โคเปปตินร่วมกับโทรโปนินทีชนิดความไวสูง เทียบกับการใช้โทรโปนินทีชนิดความไวสูงเพียงอย่างเดียว ไม่เพิ่มประโยชน์ในการประเมินการเกิดโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันชนิดไม่มีเอสทีเซกเมนต์ยกในผู้ป่วยที่มาภายใน 12 ชั่วโมงหลังมีอาการเจ็บหน้าอก รวมทั้งไม่พบประโยชน์ในการทำนายการเกิดโรคในระบบหัวใจและหลอดเลือดที่ตามมาที่ระยะเวลา 1 เดือน

ภาควิชา อายุรศาสตร์ ลายมือชื่อนิสิต

สาขาวิชา อายุรศาสตร์ ลายมือชื่อ อ.ที่ปริกษาวิทยานิพนธ์หลัก

ปีการศึกษา 2554

5374621630: MAJOR MEDICINE

KEYWORDS: Copeptin/ Diagnosis/ Acute coronary syndrome/ Acute myocardial infarction

CHAYANUTE SUWANPEN: COMPARISON STUDY OF USING COPEPTIN ON TOP TROPONIN T IN DIAGNOSIS OF NON-ST ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION (NSTEMI) WITHIN 12 HOURS AFTER ONSET OF CHEST PAIN. THESIS ADVISOR: ASST. PROF. SURAPAN SITTHISOOK, M.D., 62 pp.

Objectives: To study the values of new biomarker, copeptin - the C-terminal part of the vasopressin prohormone, adding to troponinT (using highly sensitive cardiac troponinT – hs cTnT) for early diagnosis of non-ST elevation myocardial infarction (NSTEMI) in patients suspected of acute cardiac chest pain within 12 hours onset and the values of copeptin in short term prognosis after acute NSTEMI event.

Background: Diagnosis of NSTEMI in acute chest pain patients without persistent ST segment elevation is challenging due to the false negativity or low normal results of specific cardiac biomarker in the early onset of symptoms. Copeptin, a nonspecific biomarker, in combination with initial troponinT may be useful for early concern in the diagnosis due to rapid rising property. Furthermore, copeptin maybe a prognostic index of cardiovascular outcomes after NSTEMI.

Methods: From August through December 2011, 45 consecutive patients with acute chest pain within 12 hours of symptom onset suspected of acute coronary syndrome (ACS) without persistent ST-segment elevation were measured the copeptin levels, by blinded sandwich electrochemiluminescence immunoassay, adding to standard evaluation in ACS including initial level of hs cTnT. The final diagnosis was determined by 2 independent cardiologists. Short term cardiovascular outcomes (death from cardiovascular event, myocardial infarction, stroke, heart failure) were evaluated after 1 month of NSTEMI event.

Results: Thirty-three patients (73%) were diagnosed as NSTEMI and 12 patients (27%) were not NSTEMI (non cardiac chest pain and unstable angina). NSTEMI patients had higher level of copeptin than remaining patients [median (min-max) = 11.0 (2.8-954.3) vs 7.5 (2.5-41.8) pmol/L, $p = 0.40$]. The interpretation used copeptin adding to hs cTnT at initial presentation within 12-hour of chest pain onset resulted in equal sensitivity (97.0%) compared to only hs cTnT for diagnosis of NSTEMI. Specificity and negative predictive value (NPV) decreased from 58.3% to 41.7% and from 87.5% to 83.3%, respectively. Area under curve of the ROC of copeptin adding to hs cTnT was lower than that of only hs cTnT [0.59 (0.39-0.79) vs 0.94 (0.88-1.00), $p < 0.05$]. For patients presented within 6 and 3 hours, area under curve of the ROC of copeptin adding to hs cTnT was also lower than that of only hs cTnT significantly [0.56 (0.33-0.77) vs 0.93 (0.86-1.00), $p < 0.05$ and 0.58 (0.31-0.81) vs 0.92 (0.80-1.00), $p < 0.05$ in chest pain onset within 6 and 3 hours respectively]. The early cardiovascular complications had no significant difference between positive and negative results of copeptin level ($p = 0.50$) in NSTEMI group.

Conclusions: Our study showed that combination of copeptin and initial hs cTnT did not increase diagnostic consideration for NSTEMI in early onset, less than 12 hours, of chest pain patients compared to only hs cTnT. Furthermore, no prognostic value of copeptin in short term cardiovascular outcomes observed during 1 month after NSTEMI event.

Department:MEDICINE..... Student's Signature

Field of Study:MEDICINE..... Advisor's Signature

Academic Year:2011.....

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณทุกท่านที่มีส่วนร่วมทำให้งานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงสมความมุ่งหมาย

1. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ สุรพันธ์ สิทธิสุข อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์
2. คณาจารย์หน่วยโรคหัวใจและหลอดเลือด ภาควิชาอายุรศาสตร์ ที่กรุณาชี้แนะให้คำแนะนำ
3. เพื่อนๆ พี่ๆ และน้องๆ แพทย์ประจำบ้านต่อยอดโรคหัวใจและหลอดเลือด รวมทั้งน้องๆ แพทย์ประจำบ้าน อายุรศาสตร์และเวชศาสตร์ฉุกเฉินที่ช่วยหาผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษา
4. พยาบาลห้องฉุกเฉิน พยาบาลหอผู้ป่วยCCUและCCU ที่ช่วยเจาะเลือดและดูแลผู้ป่วย
5. เจ้าหน้าที่ห้องตรวจปฏิบัติการ ที่ช่วยเหลือด้านการเก็บส่งตรวจและการตรวจทางห้องปฏิบัติการ
6. นักสถิติ ที่ช่วยแก้ปัญหาทางสถิติให้
7. ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทุกท่าน
8. ครอบครัว เพื่อนฝูงของข้าพเจ้า ที่ส่งกำลังใจระหว่างการศึกษาโดยตลอด

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญตาราง.....	ณ
สารบัญภาพ.....	ญ
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ.....	ฐ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
1.1 ความสำคัญและที่มาของการวิจัย (Background and Rationale)	1
1.2 คำถามของการวิจัย (Research Questions)	1
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objectives).....	2
1.4 ข้อตกลงเบื้องต้น (Assumptions).....	2
1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย (Conceptual Framework)	2
1.6 วิธีการดำเนินการวิจัย (Study processing)	3
1.7 ปัญหาทางจริยธรรม (Ethical considerations)	4
1.8 ขอบเขตของการวิจัย.....	4
1.9 ข้อจำกัดของการวิจัย.....	4
1.10 ผลประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	4
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	6

ภาคผนวก ง แบบบันทึกข้อมูลงานวิจัย (ว.1)	50
ภาคผนวก จ เอกสารข้อมูลสำหรับอาสาสมัครโครงการวิจัย (ว.2)	52
ภาคผนวก ฉ เอกสารยินยอมแสดงความเข้าร่วมในโครงการวิจัย (ว.3)	60
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	62

สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1 แสดงโรคที่เลียนแบบ NSTEMI.....	8
ตารางที่ 2 แสดงโรคที่พบการเพิ่มขึ้นของโทรโปนินที่ไม่ใช่โรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด.....	13
ตารางที่ 3 ค่าความสัมพันธ์ (correlations) ระหว่างโคเปปตินและ echocardiographic markers.....	18
ตารางที่ 4 การวินิจฉัยแยกโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันโดยใช้โทรโปนินทีและโคเปปติน.....	20
ตารางที่ 5 AUC, ค่าความไว, ค่าความจำเพาะ, ค่าทำนายผลบวก และค่าทำนายผลลบในกลุ่ม non cardiac chest pain กับ AMI สำหรับ โทรโปนินที, โคเปปติน, myoglobin, CK-MB แยกตามระยะเวลา หลังเจ็บหน้าอก.....	21
ตารางที่ 6 ค่าความไว, ค่าความจำเพาะ, ค่าทำนายผลบวก และค่าทำนายผลลบในกลุ่ม non cardiac chest pain กับ AMI สำหรับโทรโปนินทีและโคเปปติน ในผู้ป่วยที่มาภายใน 3 ชั่วโมงหลังเจ็บหน้าอก.....	22
ตารางที่ 7 ความไว ความจำเพาะ และค่าทำนายผลลบของโทรโปนินทีชนิดความไวสูง โคเปปติน และเมื่อใช้ร่วมกันเพื่อวินิจฉัย ACS.....	22
ตารางที่ 8 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย (Baseline characteristics of the patients).....	30
ตารางที่ 9 ค่าความไว ความจำเพาะ คุณค่าการทำนายผลบวก คุณค่าการทำนายผลลบ ของการวินิจฉัย NSTEMI โดยโทรโปนินทีชนิดความไวสูง และโคเปปตินร่วมกับโทรโปนินทีชนิดความไวสูง.....	33

สารบัญภาพ

	หน้า
ภาพที่ 1 กรอบแนวความคิดในการวิจัย (conceptual framework)	3
ภาพที่ 2 แสดงชนิดของ acute coronary syndrome.....	7
ภาพที่ 3 ระดับของ biomarkers ต่างๆหลังเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตาย.....	9
ภาพที่ 4 ROC curve ของ standard troponin กับ highly sensitive troponin ชนิดต่างๆในการวินิจฉัย AMI.....	10
ภาพที่ 5 พื้นที่ใต้กราฟ ROC curve (Area under the ROC curve) ของ standard troponin กับ highly sensitive troponin ชนิดต่างๆในการวินิจฉัย AMI เทียบกับระยะเวลาหลังอาการเจ็บหน้าอก.....	12
ภาพที่ 6 Arginine vasopressin (AVP) precursor peptide.....	14
ภาพที่ 7 Histogram ของโคเปปตินในประชากรทั่วไป.....	14
ภาพที่ 8 การสร้างและผลของ AVP และโคเปปตินจาก hypothalamus และ pituitary.....	15
ภาพที่ 9 แสดงระดับของโทรโปนินทีและโคเปปตินเทียบกับระยะเวลาหลังอาการเจ็บหน้าอก.....	16
ภาพที่ 10 Kaplan-Meier curves: อัตราการตายหรือการเกิดหัวใจล้มเหลวในผู้ป่วยตามค่าโคเปปติน.....	17
ภาพที่ 11 Kaplan-Meier analysis สำหรับค่าโคเปปติน (มากกว่า หรือน้อยกว่าค่ากลางมัธยฐาน) ในการทำนายการตายหรือการเกิดหัวใจล้มเหลว โดยแบ่งระดับจากค่าNT-proBNP.....	17
ภาพที่ 12 Kaplan-Meier survival curves สำหรับการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลว.....	19
ภาพที่ 13 ROC Curves ของการวินิจฉัยโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน.....	20
ภาพที่ 14 Diagnostic powers ของbiomarkersต่างๆต่อการวินิจฉัยโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน.....	21
ภาพที่ 15 Receiver operating characteristic curves แสดง โคเปปตินร่วมกับโทรโปนินทีชนิดความไวสูง แรกที่ 3 และที่ 6 ชั่วโมงหลังมีอาการเจ็บหน้าอก เพื่อการวินิจฉัย ACS.....	23

ภาพที่ 16 ระดับโคเปปตินในการวินิจฉัยแต่ละอย่าง (Copeptin level in different diagnosis)	32
ภาพที่ 17 จำนวนผู้เข้าร่วมวิจัยแบ่งกลุ่มเป็น NSTEMI และกลุ่มที่ไม่ใช่ NSTEMI (others) แยกตามความ ผิดปกติของคลื่นไฟฟ้าหัวใจ ค่าโทรโปนินที่ชนิดความไวสูง และค่าโคเปปติน.....	34
ภาพที่ 18 Receiver-operating-characteristic curve (ROC curve) ของโทรโปนินที่ชนิดความไวสูงอย่าง เดียวและจากโคเปปตินร่วมกับโทรโปนินที่ชนิดความไวสูงในการวินิจฉัยภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตาย เฉียบพลันชนิดไม่มีเอสทีเซกเมนต์ยก ในผู้ป่วยที่มาภายใน 12 ชั่วโมงหลังเจ็บหน้าอก.....	36
ภาพที่ 19 Receiver-operating-characteristic curve (ROC curve) ของโทรโปนินที่ชนิดความไวสูงอย่าง เดียวและจากโคเปปตินร่วมกับโทรโปนินที่ชนิดความไวสูงในการวินิจฉัยภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตาย เฉียบพลันชนิดไม่มีเอสทีเซกเมนต์ยก ในผู้ป่วยที่มาภายใน 6 ชั่วโมงหลังเจ็บหน้าอก.....	37
ภาพที่ 20 Receiver-operating-characteristic curve (ROC curve) ของโทรโปนินที่ชนิดความไวสูงอย่าง เดียวและจากโคเปปตินร่วมกับโทรโปนินที่ชนิดความไวสูงในการวินิจฉัยภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตาย เฉียบพลันชนิดไม่มีเอสทีเซกเมนต์ยก ในผู้ป่วยที่มาภายใน 3 ชั่วโมงหลังเจ็บหน้าอก.....	38

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

AMI	Acute Myocardial Infarction
ACS	Acute Coronary Syndrome
NSTEMI	Non ST Elevation Myocardial Infarction
STEMI	ST Elevation Myocardial Infarction
UA	Unstable Angina
TnT	Troponin T
hs cTnT	Highly Sensitive Cardiac Troponin T
ROC	Receiver-Operating-Characteristic curve

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความสำคัญและที่มาของการวิจัย (Background and Rationale)

การวินิจฉัยโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน (acute myocardial infarction, AMI) ชนิดไม่มีเอสทีเซกเมนต์ยก (non ST-elevation myocardial infarction, NSTEMI) ปัจจุบันอาศัยประวัติเจ็บหน้าอก การเปลี่ยนแปลงของคลื่นไฟฟ้าหัวใจและค่า cardiac biomarkers มาวินิจฉัยร่วมกัน (1, 2) โดยยึดถือว่าเป็น NSTEMI เมื่อมีความผิดปกติสองในสามข้อต่อไปนี้ อันได้แก่ หนึ่ง อาการเจ็บหน้าอกที่เป็นลักษณะเข้าได้กับโรคหัวใจขาดเลือด สอง การเปลี่ยนแปลงของคลื่นไฟฟ้าหัวใจที่เข้าได้กับการขาดเลือดโดยที่ไม่มีเอสทีเซกเมนต์ยก (non-ST segment elevation) หรือ สาม มีค่า cardiac biomarker สูงขึ้น ค่า cardiac biomarker ที่ใช้อย่างกว้างขวาง คือ โทรโปนินที (TroponinT, TnT) เนื่องจากระดับของโทรโปนินทีที่ได้ มีความสัมพันธ์กับโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดค่อนข้างมาก

ข้อจำกัดของโทรโปนินที นอกเหนือจากค่าผลบวกสูง เช่นในผู้ป่วยไตวาย โรคหัวใจล้มเหลว (heart failure) ฯลฯ คือ ระดับของโทรโปนินที อาจจะไม่พบในช่วงเวลา 4-6 ชั่วโมงแรกหลังจากอาการเจ็บหน้าอก จึงทำให้การวินิจฉัยเกิดความล่าช้าในผู้ป่วยที่เจ็บหน้าอกแล้วมารพ.เร็ว คลื่นไฟฟ้าหัวใจไม่เห็นการเปลี่ยนแปลงที่ชัดเจน และระดับโทรโปนินทียังเป็นลบ ต้องรอผลการเจาะโทรโปนินทีซ้ำในช่วง 3-6 ชั่วโมงต่อมา ทำให้การรักษาอาจล่าช้าตามไปด้วย

โคเปปติน เป็นส่วนหนึ่งของ arginine vasopressin precursor (C-terminal part of the AVP precursor peptide) (3, 4) พบว่ามีค่าเพิ่มสูงขึ้นในโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน (acute myocardial infarction) (5) ในวันแรกตั้งแต่ 0-4 ชั่วโมงหลังจากอาการเจ็บหน้าอก จากนั้นจะลดระดับลงจนเท่ากับคนทั่วไปในวันที่ 2-5 จึงคิดว่าโคเปปติน อาจจะมีประโยชน์ในการวินิจฉัยและประเมินความเสี่ยงของโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันที่อาการเจ็บหน้าอกเกิดขึ้นเร็วก่อนที่ระดับโทรโปนินทีจะเป็นบวก ซึ่งน่าจะมีผลให้การวินิจฉัยโรคหลอดเลือดหัวใจขาดเลือดเป็นได้ด้วยความรวดเร็วและสามารถให้การรักษาที่ตามแนวทางด้วยความไม่ล่าช้าเมื่อนำมาใช้คู่กับการตรวจโทรโปนินที

1.2 คำถามของการวิจัย (Research question)

คำถามหลัก (Primary research question)

การใช้ระดับโคเปปตินร่วมกับโทรโปนินที จะสามารถช่วยในการวินิจฉัยโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันชนิดไม่มีเอสทีเซกเมนต์ยก ได้รวดเร็วขึ้นในผู้ป่วยที่เจ็บหน้าอกมาภายใน 12 ชั่วโมงเมื่อเปรียบเทียบกับการใช้โทรโปนินทีอย่างเดียวหรือไม่

คำถามรอง (Secondary research question)

การใช้ระดับโคเปปตินร่วมกับโทรโปนินที สามารถช่วยในการทำนายโรคในผู้ป่วยหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันชนิดไม่มีเอสทีเซกเมนต์ยก ในช่วงระยะเวลาหนึ่งเดือนหลังจากวินิจฉัยหรือไม่

1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objective)

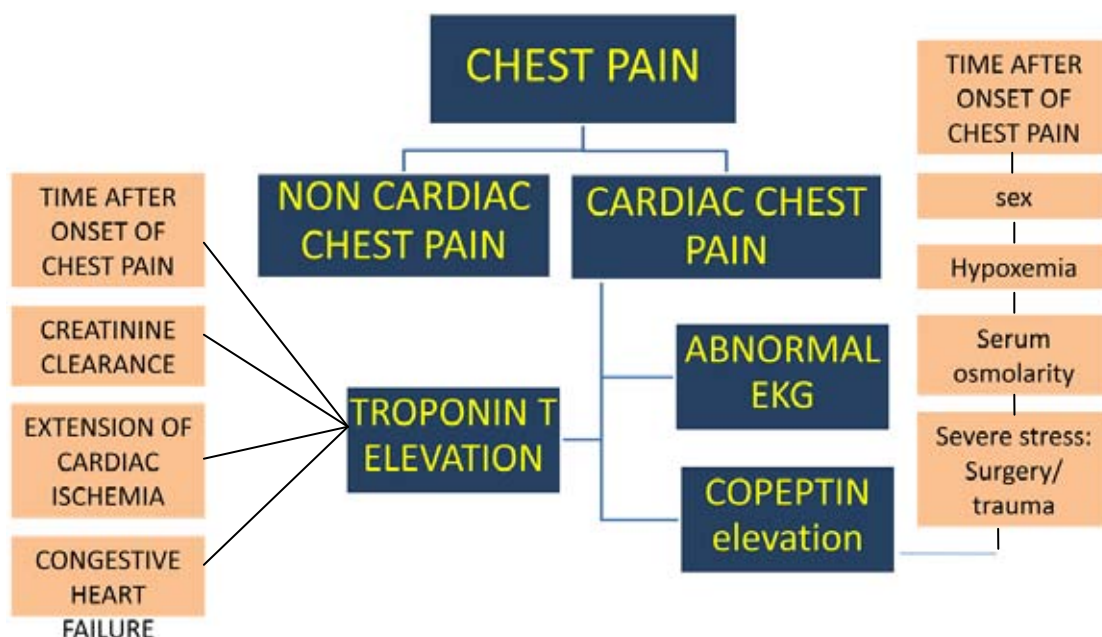
เพื่อดูว่าระดับของโคเปปตินที่สูงขึ้น เมื่อนำมาใช้ร่วมกับโทรโปนินที สามารถช่วยในการวินิจฉัยโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันชนิดไม่มีเอสทีเซกเมนต์ยก ได้รวดเร็วขึ้นเมื่อเทียบกับการใช้ระดับโทรโปนินทีอย่างเดียวในผู้ป่วยที่เจ็บหน้าอกมาภายใน 12 ชั่วโมง

1.4 ข้อตกลงเบื้องต้น (Assumption)

การวินิจฉัยและการรักษาภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน ยึดถือตามแนวทางปัจจุบัน

1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย (Conceptual framework)

ตามรูปที่ 1



ภาพที่ 1: กรอบแนวความคิดในการวิจัย (conceptual framework)

1.6 วิธีการดำเนินการวิจัยอย่างย่อ (Study processing)

- 1) ชี้แจงวัตถุประสงค์ ขั้นตอนการวิจัย เอกสารข้อมูลสำหรับอาสาสมัครโครงการวิจัยและเซ็นเอกสารยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย
- 2) ชักประวัติ ตามแบบฟอร์มบันทึกข้อมูลผู้ป่วย
- 3) ผู้ป่วยจะได้รับการเจาะเลือดเพื่อตรวจระดับโคเปปตินแรกตรวจ ร่วมไปกับการตรวจวินิจฉัยและรักษาโรค Acute coronary syndrome ชนิด NSTEMI ตามแนวทางการรักษาพื้นฐาน โดยการเจาะเลือด 5 ซีซี ใส่ใน heparinized tube ปั่นแยกซีรัมนำไปตรวจหาระดับโคเปปตินโดยเครื่อง BRAHMS KRYPTOR COMPACT
- 4) บันทึกผลตามแบบฟอร์มบันทึกข้อมูล
- 5) การรวบรวมข้อมูล (Data collection) เก็บข้อมูลจากผู้ป่วยฉุกเฉินที่มารับการตรวจที่ห้องฉุกเฉินโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ผู้ทำการเก็บรวบรวมข้อมูลและบันทึกข้อมูล คือ ผู้ดำเนินการวิจัย เก็บจากแบบฟอร์มบันทึกข้อมูลและจาก medical records ผู้ทำการเจาะเลือด คือ พยาบาลประจำห้องฉุกเฉินโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ผู้ปั่นแยกซีรัม คือ เจ้าหน้าที่ห้องตรวจปฏิบัติการของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ผู้ตรวจวัดค่าระดับโคเปปติน คือ ผู้ดำเนินการวิจัย

1.7 ปัญหาทางจริยธรรม (Ethical considerations)

- **หลักความเคารพในบุคคล (Respect for person):** ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับทำให้ข้อมูลเกี่ยวกับงานวิจัยอย่างครบถ้วนจนมีความเข้าใจอย่างดี และตัดสินใจเข้าร่วมอย่างอิสระในการให้ความยินยอมเข้าร่วมในการวิจัย ก่อนทำการเจาะเลือดเพิ่มเติมดังรายละเอียดในเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยและเซ็นชื่อยินยอมในเอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย ผู้วิจัยจะเก็บรักษาความลับของผู้ป่วยโดยไม่มี identifier ในแบบบันทึกข้อมูลที่จะระบุถึงตัวผู้ป่วย

- **หลักการให้ประโยชน์ไม่ก่อให้เกิดอันตราย (Beneficence/Non-maleficence):** การวินิจฉัยโรคและการรักษายังยึดแนวทางปฏิบัติตามพื้นฐานของโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันในปัจจุบัน

- **หลักความยุติธรรม (Justice):** มีเกณฑ์การคัดเข้าและออกชัดเจน

1.8 ขอบเขตของการวิจัย

งานวิจัยนี้ศึกษาในผู้ป่วยที่มาด้วยอาการเจ็บหน้าอกและมาถึงห้องฉุกเฉินของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ภายใน 12 ชั่วโมง ศึกษาตั้งแต่เดือนสิงหาคมถึงเดือนธันวาคม 2554 โดยศึกษาผู้ป่วยตามลำดับ (consecutive case)

หลังจากผู้ป่วยเข้ารับการตรวจที่ห้องฉุกเฉิน จะได้รับการเจาะเลือดตรวจโคเปปตินพร้อมกับตรวจค่าโทรโปนินทีชนิดความไวสูงแรกจับ หลังจากนั้นการเจาะเลือดตรวจ หรือการส่งตรวจเพื่อการวินิจฉัยอื่นจะเป็นหน้าที่ของแพทย์ที่ห้องฉุกเฉินหรือแพทย์ในหอผู้ป่วยที่ทำหน้าที่ดูแลผู้ป่วย

การส่งตรวจโคเปปตินที่ใช้ในการศึกษานี้ ตรวจโดยน้ำยาและเครื่องตรวจ BRAHMS KRYPTOR COMPACT ของบริษัท BRAHMS ประเทศเยอรมนี โดยมีบริษัทโกลบอลไบโอเทคโนโลยีประเทศไทยเป็นผู้นำเข้า

การวินิจฉัยภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันชนิดไม่มีเอสทียก วินิจฉัยจากหลักฐานที่แสดงให้เห็นถึงการตายของกล้ามเนื้อหัวใจ ร่วมกับหลักฐานที่แสดงให้เห็นถึงการขาดเลือดของกล้ามเนื้อหัวใจ ดังจะกล่าวต่อไปซึ่งกระทำโดยแพทย์เฉพาะทางอายุรศาสตร์โรคหัวใจ

1.9 ข้อจำกัดของการวิจัย

การวิจัยนี้มีจำนวนผู้ป่วยที่นำมาศึกษาจำนวนน้อยเมื่อเทียบกับการศึกษาก่อนหน้า ทำให้การศึกษาในกลุ่มย่อยมีจำนวนผู้ป่วยน้อยลงมากซึ่งอาจจะมีผลต่อการวิเคราะห์ค่าทางสถิติได้ นอกจากนี้ การศึกษานี้เป็น

การศึกษาในโรงพยาบาลระดับตติยภูมิแห่งเดียวเท่านั้น ดังนั้น ก่อนที่จะนำผลการศึกษาไปใช้อ้างอิง อาจต้องนำไปศึกษาต่อในกลุ่มผู้ป่วยที่มีจำนวนมากกว่านี้และในโรงพยาบาลหลายแห่งประกอบกัน

1.10 ผลประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

สามารถทราบประโยชน์จากการใช้โคเปปติनร่วมกับโทรโปนินที่ชนิดความไวสูง ในการวินิจฉัยผู้ป่วยที่เจ็บหน้าอกมาภายใน 12 ชั่วโมง เพื่อเพิ่มความเชื่อมั่นในวินิจฉัยและให้การรักษาได้รวดเร็วมากขึ้นสำหรับผู้ป่วยที่สงสัยว่าเป็นโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันชนิดไม่มีเอสทีเซกเมนต์ยก โดยไม่ต้องรอเจาะโทรโปนินที่ชนิดความไวสูงในระยะเวลาต่อมา

บทที่ 2

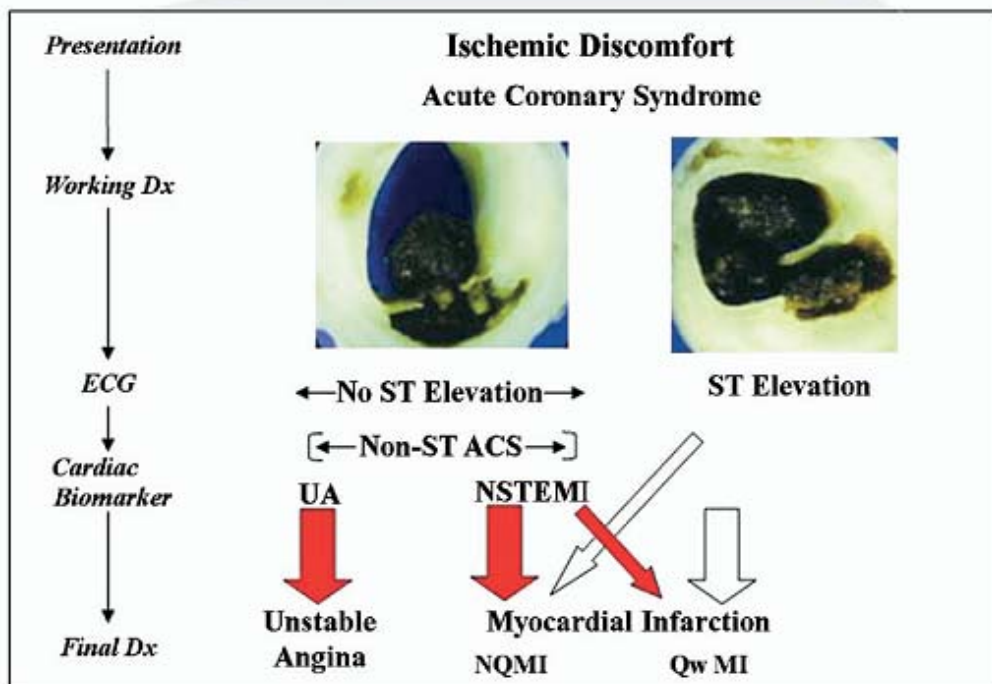
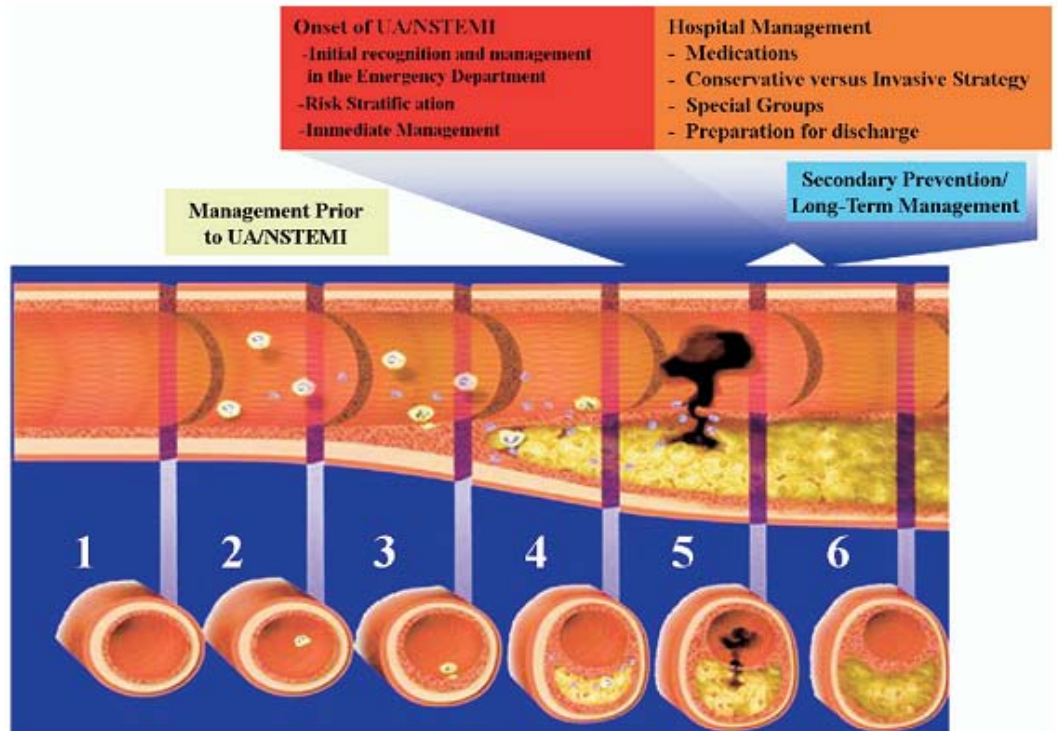
ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

โรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันเป็นสาเหตุการตายที่สำคัญที่มีแนวโน้มสูงขึ้นทุกปี โดยจัดอยู่ในกลุ่มโรคระบบไหลเวียนโลหิตที่เป็นโรคไม่ติดต่อและเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญเป็นอันดับสองของประเทศ รองจากปัญหาการติดเชื้อ HIV/AIDS

จากข้อมูลของ Thai Acute Coronary Syndrome Registry (TACSR) (6) ที่เก็บรวบรวมข้อมูลจากโรงพยาบาลทั่วประเทศไทย 17 แห่ง ตั้งแต่ปีพ.ศ. 2549 - 2552 พบผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันจำนวน 9,373 คน ในจำนวนนี้ ร้อยละ 41 เป็นโรคหัวใจขาดเลือดชนิดเอสทีเชกเมนทียก (ST elevation myocardial infarction, STEMI) ร้อยละ 38 เป็นโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดชนิดไม่มีเอสทีเชกเมนทียก (non-ST elevation myocardial infarction, NSTEMI) และอีกร้อยละ 21 เป็นโรคหัวใจขาดเลือดชนิดเจ็บเค้นอกไม่คงที่ (unstable angina, UA) โดยอัตราการเสียชีวิตในกลุ่ม STEMI และ NSTEMI มีค่าสูงมาก (ร้อยละ 17 และ 13 ในกลุ่ม STEMI และ NSTEMI ตามลำดับ) เมื่อเทียบกับอัตราการเสียชีวิตของ unstable angina (ร้อยละ 3)

โรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดทั้งสามชนิดนี้ เป็นกลุ่มโรคที่มีความสัมพันธ์กันต่อเนื่อง เกิดจากภาวะ atherosclerosis ในหลอดเลือดหัวใจที่พัฒนามากขึ้นจากหลอดเลือดหัวใจที่ปกติหรือมีภาวะ atherosclerosis เพียงปริมาณน้อยที่ผู้ป่วยยังไม่มีอาการเจ็บหน้าอก ผู้ป่วยจะเริ่มมีอาการเมื่อ atherosclerosis พัฒนาตัวหนามากขึ้น หรือมีการฉีกขาดของ atherosclerotic plaque จนทำให้เกิดมีการตีบของหลอดเลือดมากกว่าร้อยละ 70 ซึ่งระยะแรกนี้ ตรงกับการวินิจฉัยว่าเป็น unstable angina หรือ NSTEMI และเมื่อมีการพัฒนาการตีบของหลอดเลือดหัวใจมากขึ้นจนหลอดเลือดหัวใจตัน ระยะนี้จะตรงกับการวินิจฉัยว่า STEMI (ตามรูปที่ 2)

จากที่กล่าวข้างต้น จึงมีความสำคัญเป็นอย่างมากในการที่จะวินิจฉัยและรักษาโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันตั้งแต่วินิจฉัยโดยเฉพาะในกลุ่ม NSTEMI ชนิดที่เกิดจากการฉีกขาดของ atherosclerotic plaque ก่อนที่จะพัฒนาต่อจนเกิดเป็น STEMI



ภาพที่ 2: แสดงชนิดของ acute coronary syndrome (7)

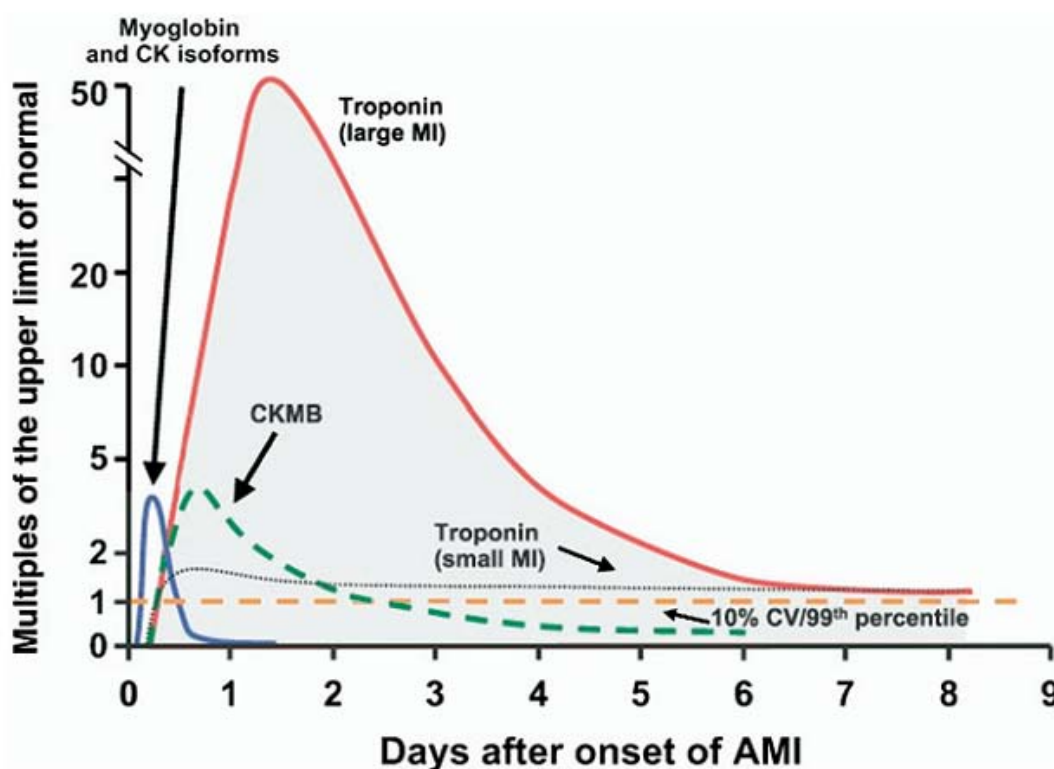
ผู้ป่วยที่มาด้วยอาการเจ็บหน้าอกและสงสัย NSTEMI นั้น มีการวินิจฉัยแยกโรคหลายกลุ่ม ทั้งจากโรคในระบบหัวใจเอง ซึ่งอาจเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจขาดเลือด โรคเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ โรคกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ หรือจากโรคในระบบหลอดเลือดแดงใหญ่ หรือจากโรคในระบบหายใจ ฯลฯ ดังแสดงในตารางที่ 1 การวินิจฉัยอาศัยอาการเจ็บหน้าอกที่จำเพาะต่อโรคหัวใจขาดเลือด คลื่นไฟฟ้าหัวใจที่ไม่มีลักษณะของ ST elevation และมีการเปลี่ยนแปลงคลื่นไฟฟ้าหัวใจที่เข้าได้กับภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด ร่วมกับการมีการเพิ่มขึ้นของ biomarker ที่แสดงถึงการตายของกล้ามเนื้อหัวใจ อันได้แก่ โทรโปนิน (7-9) แต่อย่างไรก็ตามมีผู้ป่วยส่วนหนึ่งที่มีอาการเจ็บหน้าอกที่ไม่เฉพาะต่อโรคหัวใจขาดเลือด โดยเฉพาะผู้ป่วยสูงอายุที่อายุมากกว่า 75 ปี ผู้ป่วยเพศหญิง ผู้ป่วยที่มีโรคร่วมอื่นๆ อันได้แก่ เบาหวาน ไตวายเรื้อรัง ผู้ป่วยโรคความจำเสื่อม (dementia)(10, 11) หรือผู้ป่วยส่วนหนึ่งที่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของคลื่นไฟฟ้าหัวใจที่เป็นลักษณะจำเพาะต่อกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด โดยพบว่ากลุ่มผู้ป่วย NSTEMI ถึงร้อยละ 30 มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจลักษณะที่ปกติหรือเกือบปกติ รวมทั้งผู้ป่วยส่วนหนึ่งมีคลื่นไฟฟ้าหัวใจที่มีลักษณะผิดปกติดั้งเดิมอยู่ก่อนที่จะเกิด NSTEMI เช่นในผู้ป่วยที่มีกล้ามเนื้อหัวใจหนาหรือมีการนำไฟฟ้าในหัวใจผิดปกติ (12, 13) ทำให้การแปลผลคลื่นไฟฟ้าหัวใจในผู้ป่วยที่เจ็บหน้าอกอันมีลักษณะดังกล่าวข้างต้นนั้นกระทำด้วยความยากลำบากต้องอาศัยการเพิ่มขึ้นของ biomarker เป็นหลัก

ตารางที่ 1: แสดงโรคที่เลียนแบบ NSTEMI (9)

Cardiac	Pulmonary	Haematological	Vascular	Gastro-intestinal	Orthopaedic/ infectious
Myocarditis	Pulmonary embolism	Sickle cell crisis	Aortic dissection	Oesophageal spasm	Cervical discopathy
Pericarditis	Pulmonary infarction	Anaemia	Aortic aneurysm	Oesophagitis	Rib fracture
Cardiomyopathy	Pneumonia Pleuritis		Cerebrovascular disease	Peptic ulcer	Muscle injury/ inflammation
Valvular disease	Pneumothorax			Pancreatitis	Costochondritis
Tako-Tsubo cardiomyopathy				Cholecystitis	Herpes zoster
Cardiac trauma					

เป็นที่ยอมรับกันว่า cardiac biomarkers ที่ใช้ในการวินิจฉัยและประเมินความเสี่ยง รวมทั้งแยกโรค NSTEMI ออกจาก unstable angina อย่างกว้างขวางในปัจจุบัน คือ โทรโปนิน โทรโปนินมีความจำเพาะและความไวดีกว่า cardiac biomarkers อื่น อันได้แก่ creatinine kinase (CK), creatinine kinase isoenzyme MB (CK-MB) และ myoglobin โดยโทรโปนินจะเริ่มขึ้นภายใน 4 ชั่วโมงหลังจากมีอาการ ขึ้นสูงสุดที่ 48-72 ชั่วโมง และอาจยังค้างในกระแสเลือดจนถึง 2 อาทิตย์ ตามรูปที่ 3 ชนิดของการตรวจโทรโปนินที่ใช้ในปัจจุบันมีอยู่สองชนิด ได้แก่ โทรโปนินทีและโทรโปนินไอ ทั้งสองชนิดนี้ไม่มีความแตกต่างกันทั้งความไวและความจำเพาะต่อการวินิจฉัยโรคกล้ามเนื้อหัวใจตาย

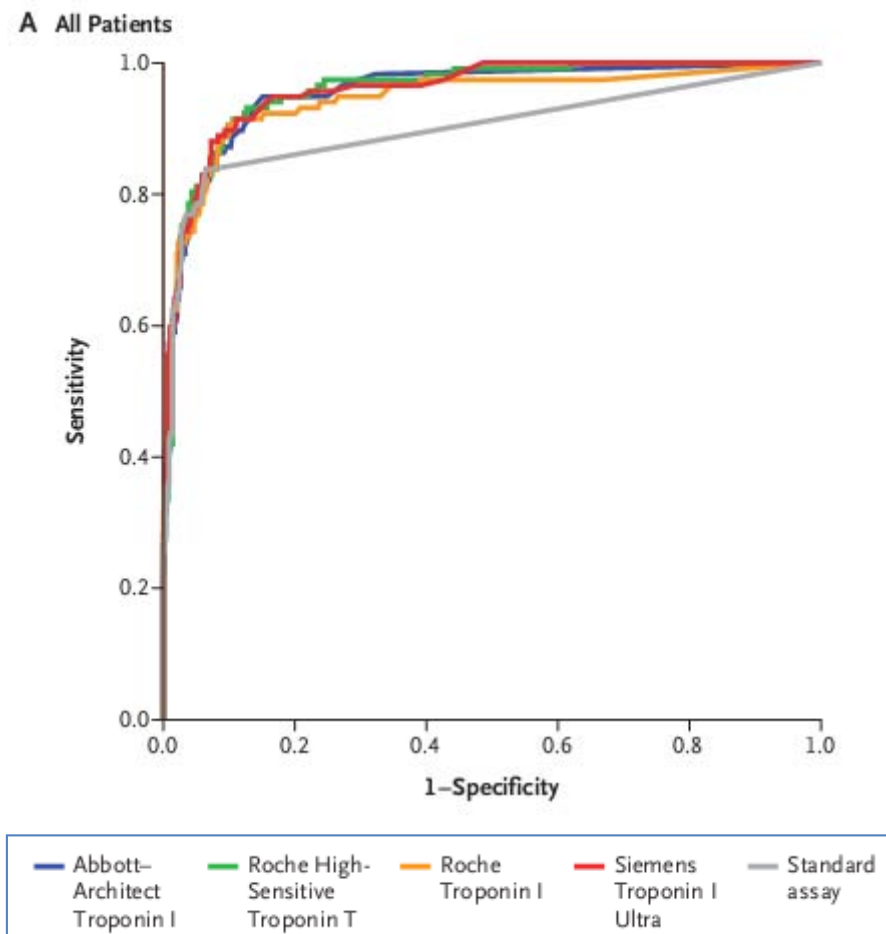
ภาพที่ 3: ระดับของ biomarkers ต่าง ๆ หลังเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตาย (7)



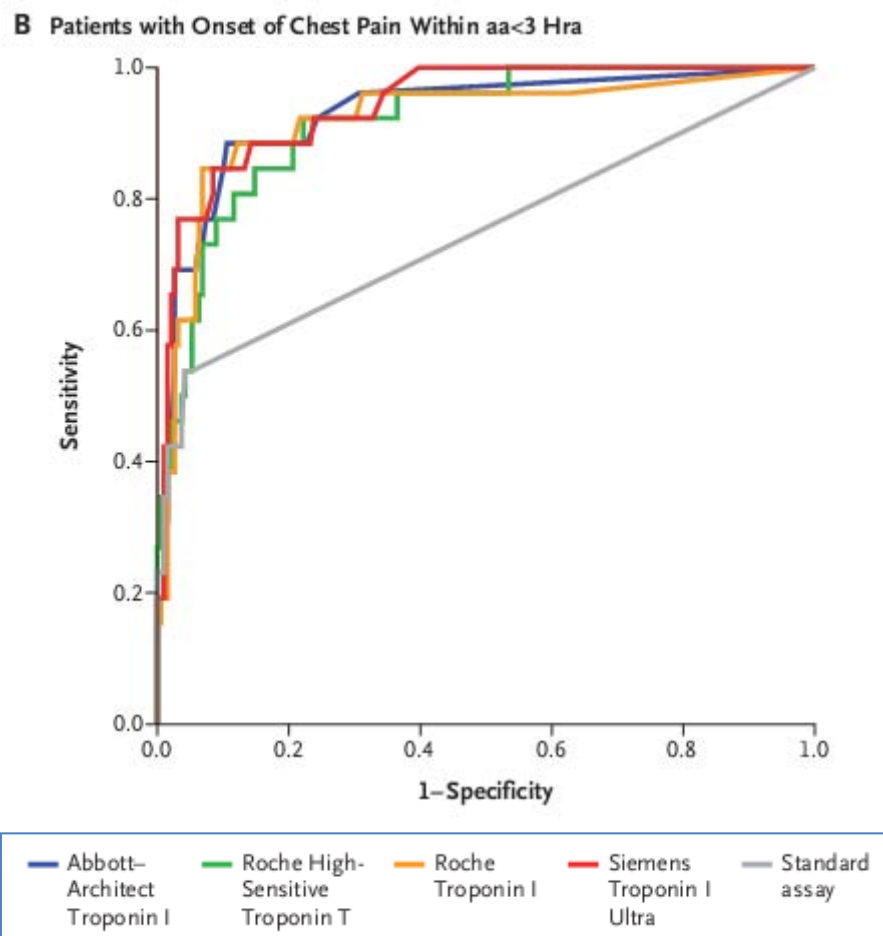
มีการพัฒนาการตรวจโทรโปนินให้สามารถวินิจฉัยโรคได้ด้วยความไวและความจำเพาะที่มากขึ้น โดยพัฒนาจากโทรโปนินที่ชนิดดั้งเดิม (conventional troponin) เป็น highly sensitive troponin หรือโทรโปนินชนิดความไวสูงซึ่งมีทั้งโทรโปนินทีและโทรโปนินไอชนิดความไวสูง (hs cTnT, hs cTnI) จากการศึกษาของ Reichlin และคณะ (14) ในกลุ่มผู้ป่วยที่มาด้วยอาการเจ็บหน้าอก 718 คน พบว่าโทรโปนินทีและโทรโปนินไอชนิดความไวสูงให้ค่า receiver-operating-characteristic curve (ROC curve) สูงกว่าโทรโปนินดั้งเดิม (พื้นที่ใต้กราฟ ROC curve ของโทรโปนินทีชนิดความไวสูง โทรโปนินไอชนิดความไวสูง และโทรโปนินดั้งเดิม มีค่า 0.96, 0.96 และ 0.90 ตามลำดับ) ดังแสดงใน รูปที่ 4 และเมื่อศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่มาภายใน 3 ชั่วโมงหลังมีอาการ พบว่าพื้นที่ใต้กราฟ ROC curve ในกลุ่มโทรโปนินชนิดความไวสูงชนิดต่างๆ มีค่าสูงถึง 0.93-0.94 เมื่อเทียบกับโทรโปนินดั้งเดิมที่มีค่า 0.76 ดังแสดงในรูปที่ 5

ภาพที่ 4: ROC curve ของ standard troponin กับ highly sensitive troponin ชนิดต่างๆในการวินิจฉัย AMI

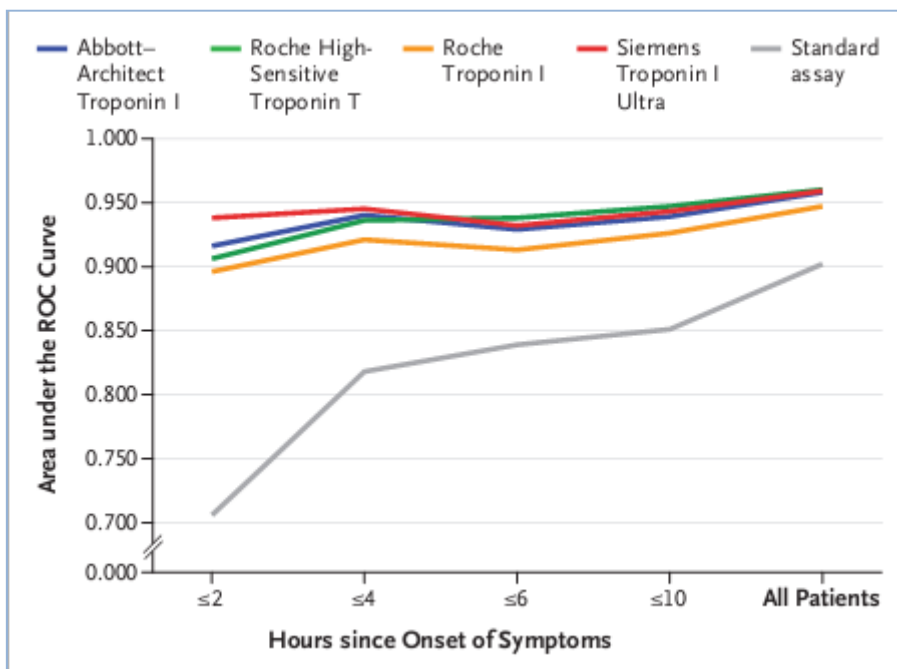
ภาพ A: ในกลุ่มผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งหมด 718 คน (14)



ภาพ B: ในกลุ่มผู้เข้าร่วมวิจัยที่เจ็บหน้าอกมาภายใน 3 ชั่วโมง (14)



ภาพที่ 5: พื้นที่ใต้กราฟ ROC curve (Area under the ROC curve) ของ standard troponin กับ highly sensitive troponin ชนิดต่างๆในการวินิจฉัย AMI เทียบกับระยะเวลาหลังอาการเจ็บหน้าอก (14)



อย่างไรก็ตาม สามารถพบมีการเพิ่มขึ้นของโทรโปนินในภาวะของโรคบางโรค ทั้งจากโรคที่มีอาการและอาการแสดงเลียนแบบ NSTEMI หรืออาการและอาการแสดงที่ไม่เข้ากับโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด ตามตารางที่ 2 (9) นอกจากนี้ ในกลุ่มคนบางกลุ่ม เช่นในผู้สูงอายุ หรือแม้แต่ในคนปกติ รวมทั้งผู้ที่เป็โรคหัวใจขาดเลือดเรื้อรัง (chronic stable angina) อาจพบการเพิ่มของโทรโปนินได้ในขนาดเล็กน้อย (15-17)

ในทางกลับกัน ผู้ป่วยที่เป็น NSTEMI อาจไม่พบการเพิ่มขึ้นของโทรโปนินได้ ดังที่ Meune และคณะ (18) ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น ACS 351 คน พบว่าค่าโทรโปนินที่ชนิดความไวสูงแรกรับให้ผลเป็นลบในผู้ป่วย 112 คน คิดเป็นร้อยละ 30 ของผู้ป่วยทั้งหมด โดย 11 ใน 187 คน (ร้อยละ 6) ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น NSTEMI หรือ STEMI นั้นผลโทรโปนินที่ชนิดความไวสูงให้ผลลบในครั้งแรก

ดังกล่าวข้างต้น แสดงให้เห็นว่าโทรโปนินยังมีผลลบลงและผลบวกลง จึงมีความพยายามที่จะนำ biomarkers ชนิดอื่นๆ มาช่วยในการวินิจฉัย รวมทั้งนำมาทำนายโรคหลังภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตาย เช่น fatty acid-binding protein, ischemia-modified albumin (19, 20)

ตารางที่ 2: แสดงโรคที่พบการเพิ่มขึ้นของโทรโปนินที่ไม่ใช่โรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (9)

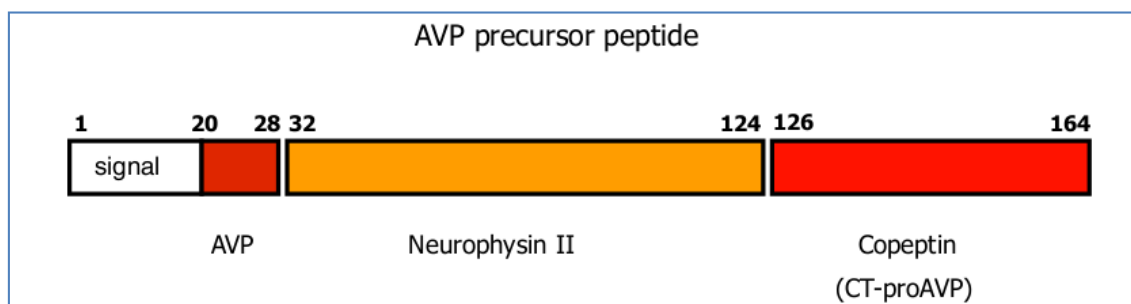
• Chronic or acute renal dysfunction
• Severe congestive heart failure – acute and chronic
• Hypertensive crisis
• Tachy- or bradyarrhythmias
• Pulmonary embolism , severe pulmonary hypertension
• Inflammatory diseases, e.g. myocarditis
• Acute neurological disease, including stroke , or subarachnoid haemorrhage
• Aortic dissection, aortic valve disease or hypertrophic cardiomyopathy
• Cardiac contusion, ablation, pacing, cardioversion, or endomyocardial biopsy
• Hypothyroidism
• Apical ballooning syndrome (Tako-Tsubo cardiomyopathy)
• Infiltrative diseases, e.g. amyloidosis, haemochromatosis, sarcoidosis, scleroderma
• Drug toxicity, e.g. adriamycin, 5-fluorouracil, herceptin, snake venoms
• Burns, if affecting >30% of body surface area
• Rhabdomyolysis
• Critically ill patients, especially with respiratory failure, or sepsis

หนึ่งใน biomarkers ที่กำลังอยู่ในความสนใจในวงการแพทย์ ในการนำมาช่วยวินิจฉัยและบอกการทำนายโรคของผู้ป่วยกล้ามเนื้อหัวใจตายขณะนี้คือ “โคเปปติน (copeptin)”

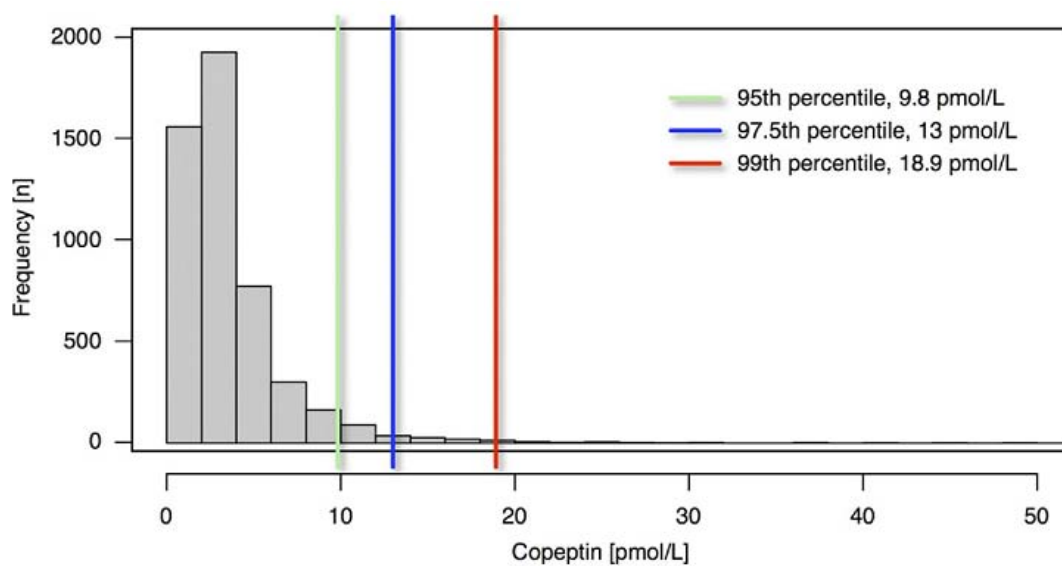
โคเปปติน เป็นส่วนหนึ่งของ C-terminal part ของ pro-AVP (CT-pro AVP) โดยจะถูกปล่อยออกมาพร้อมกับ AVP สู่วางกายจาก hypothalamus ในขณะที่เกิดกระบวนการสร้าง AVP จาก Pro AVP โดย AVP หรือ Arginine vasopressin ซึ่งมีอีกชื่อว่า antidiuretic hormone (ADH) เป็นหนึ่งในฮอร์โมนที่มีความสัมพันธ์กับความสมดุลของระบบหัวใจและหลอดเลือด แต่ไม่สามารถนำมาตรวจได้เนื่องจากมีค่าครึ่งชีวิตที่สั้นและไม่เสถียรในกระแสเลือด ซึ่งตรงกันข้ามกับโคเปปตินที่มีความเสถียรและมีค่าครึ่งชีวิตที่ยาวกว่า ค่าปกติของโคเปปตินแสดงในรูปที่ 7 (21)

ภาพที่ 6: Arginine vasopressin (AVP) precursor peptide

ตัวเลขแสดงตำแหน่งของ amino acid ของ pre-prohormone (22)

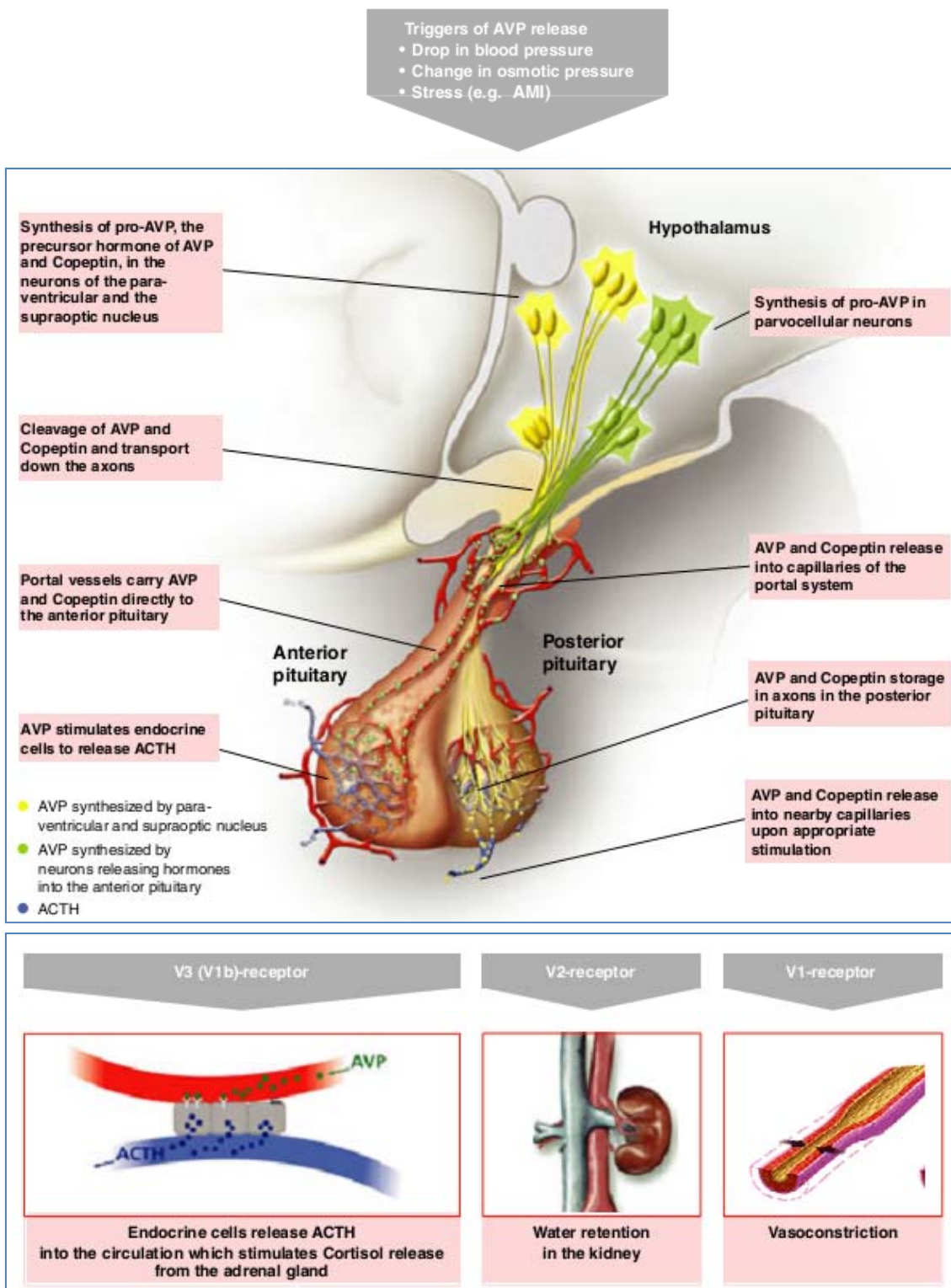


ภาพที่ 7: Histogram ของโคเปปตินในประชากรทั่วไป (21)

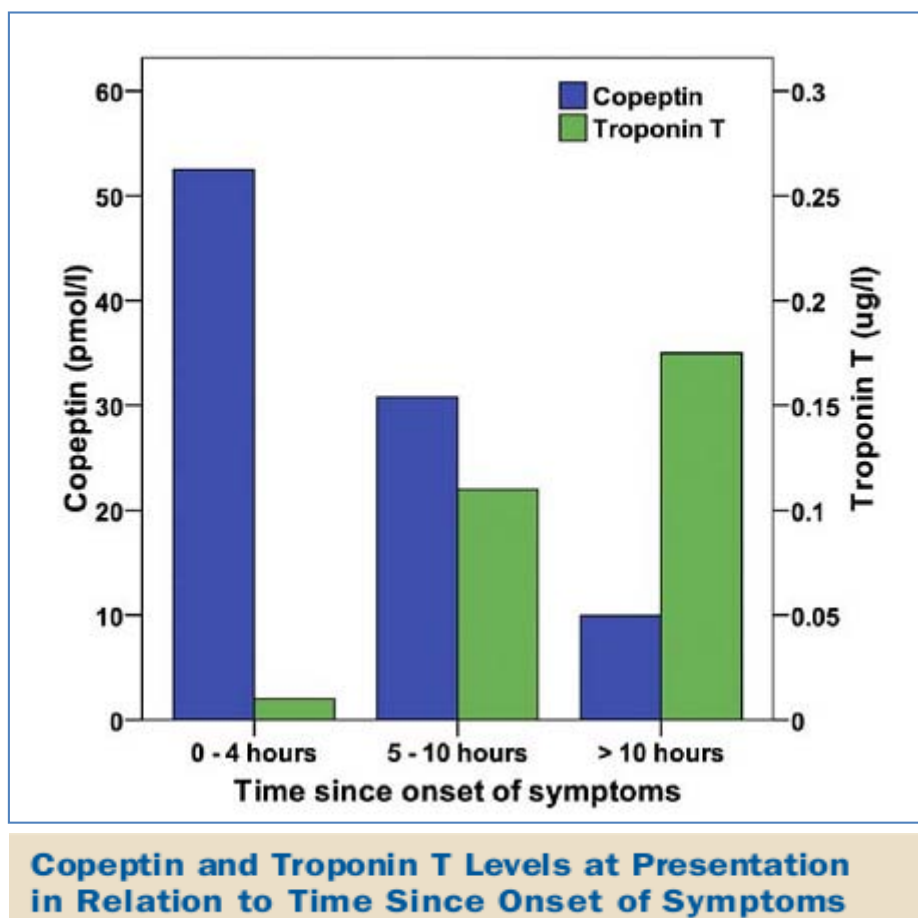


ภาพที่ 8: การสร้างและผลของ AVP และโคเปปตินจาก hypothalamus และ pituitary (22)

ช่วงบน: ตัวกระตุ้นการปล่อย AVP, ช่วงกลาง: การสร้างและตัดต่อ pro-AVP ใน hypothalamus ตามด้วยกระบวนการปล่อย 2 กระบวนการที่ anterior และ posterior pituitary, ช่วงล่าง: ผลของ AVP ต่อชนิด receptors 3 ชนิด (vasopressin receptors, V1-V3)



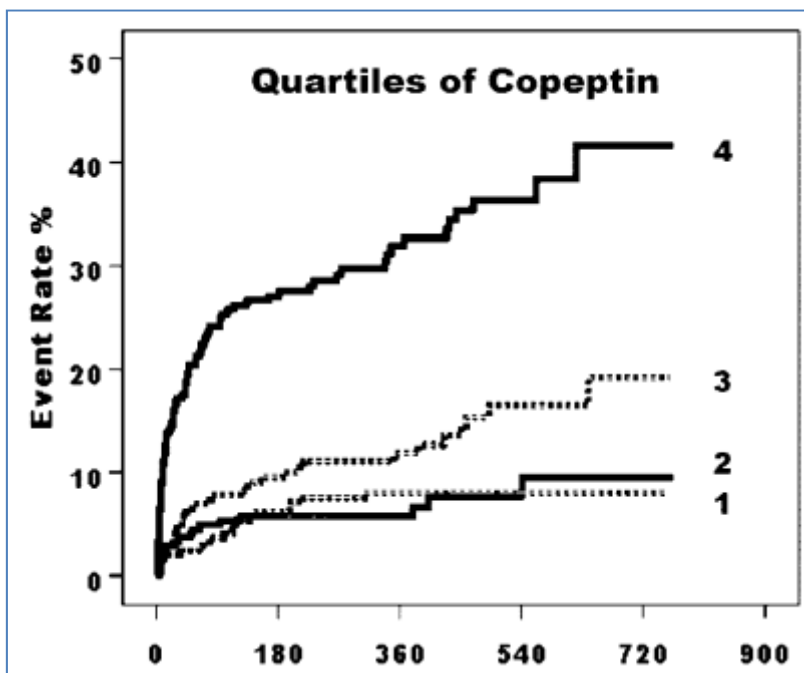
ภาพที่ 9: แสดงระดับของโทรโปนินทีและโคเปปตินเทียบกับระยะเวลาหลังอาการเจ็บหน้าอก (14)



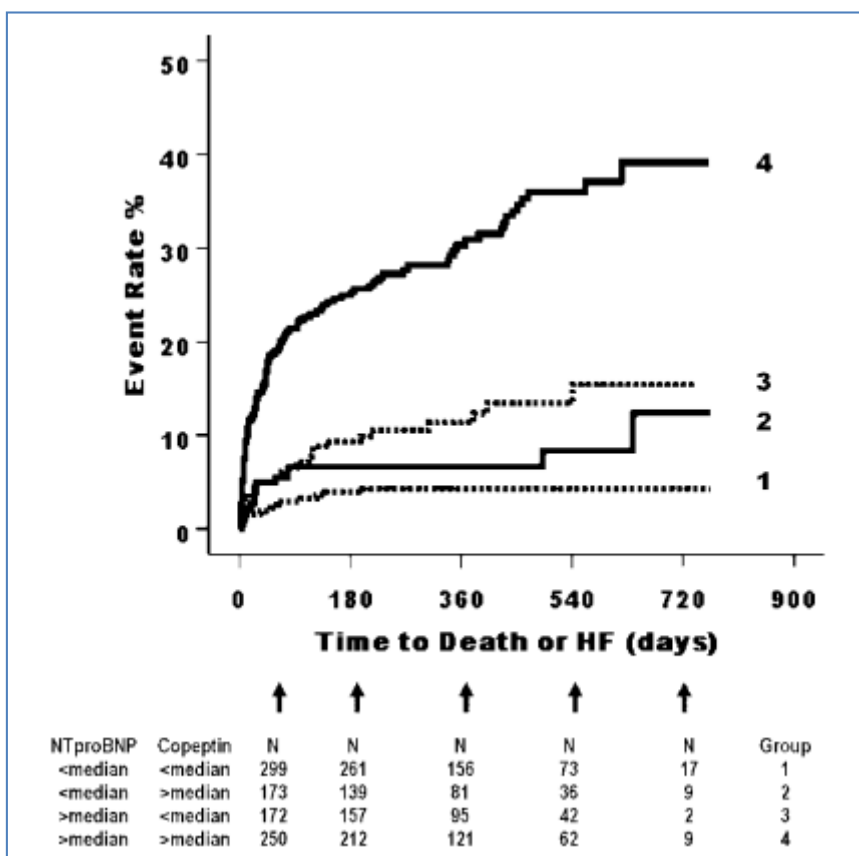
มีหลายการศึกษาก่อนหน้านี้ แสดงให้เห็นถึงบทบาทของโคเปปตินต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด ทั้งในแง่การวินิจฉัยโรคหลอดเลือดหัวใจ รวมทั้งการทำนายการเกิดโรคในผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายและโรคหัวใจล้มเหลว

การศึกษาแรก Kahn และคณะ ทำการศึกษาในผู้ป่วย 850 คนที่ Leicester (Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide (LAMP) Study) (5) โดยเจาะเลือดวัดค่าโคเปปตินและNT-proBNP วันที่ 3-5 หลังมีอาการเจ็บหน้าอก และติดตามผู้ป่วยหลังจากนั้นเพื่อทำนายการเสียชีวิตและการเกิดหัวใจล้มเหลว พบว่าโคเปปตินเป็น independent predictors ของการตายหรือการเกิดหัวใจล้มเหลวที่ระยะเวลา 60 วันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (odds ratio = 4.14, $P < 0.0005$) โดยพื้นที่ใต้กราฟ ROC สำหรับโคเปปตินตัวเดียว = 0.75 และเมื่อนำมาทำนายผลร่วมกับNT-proBNP พบค่าพื้นที่ใต้กราฟ ROC เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเป็น 0.84 โดยเฉพาะในกลุ่มที่มีทั้งโคเปปตินและNT-proBNPสูงเกินกว่าค่ามัธยฐาน จะมีการทำนายโรคที่แย่มากที่สุด ดังแสดงในรูปที่ 10 และ 11

ภาพที่ 10: Kaplan-Meier curves: อัตราการตายหรือการเกิดหัวใจล้มเหลวในผู้ป่วยตามค่าโคเปปติน (5)



ภาพที่ 11: Kaplan-Meier analysis สำหรับค่าโคเปปติน (มากกว่า หรือน้อยกว่าค่ากลางมัธยฐาน) ในการทำนายการตายหรือการเกิดหัวใจล้มเหลว โดยแบ่งระดับจากค่าNT-proBNP (5)



ต่อมา Kelly และคณะ (23) รายงานความสัมพันธ์ของค่าโคเปปตินที่เจาะวันที่ 3-5 หลังเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน กับการเปลี่ยนแปลงของ LV dysfunction, LV volumes, LV remodeling และอาการทางของโรคหัวใจล้มเหลวที่ระยะเวลา 4 เดือนติดตามไป ในผู้ป่วย 274 คนที่เป็นโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน ตามตารางที่ 3 และรูปที่ 12

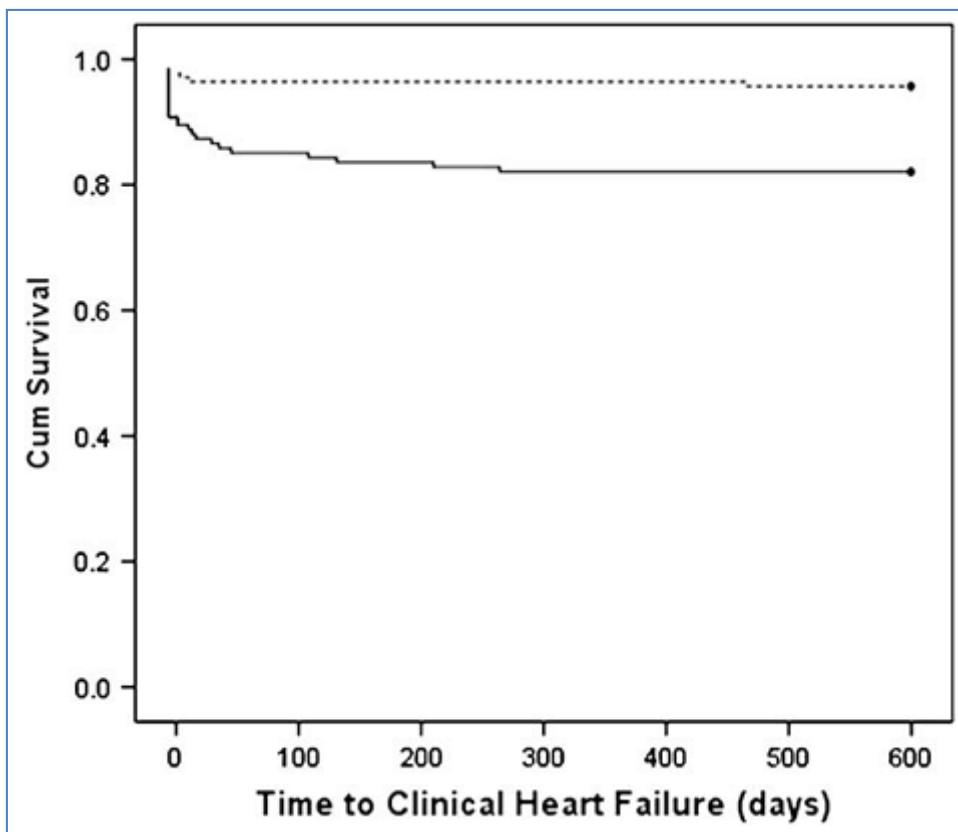
ตารางที่ 3: ค่าความสัมพันธ์ (correlations) ระหว่างโคเปปตินและ echocardiographic markers (23)

ตารางบน: แสดงผลก่อนกลับบ้าน(prior to discharge), ตารางล่าง: แสดงผลติดตาม(follow-up)

Echo Marker	LVEF	WMIS	LVEDV	LVESV
Pearson's (<i>r</i>)	-0.188	0.276	0.076	0.143
Significance (<i>P</i>)	.003	<.001	.235	.025
Echo Marker	LVEF	WMIS	LVEDV	LVESV
Pearson's (<i>r</i>)	-0.270	0.244	0.215	0.299
Significance (<i>P</i>)	<.001	<.001	.002	<.001

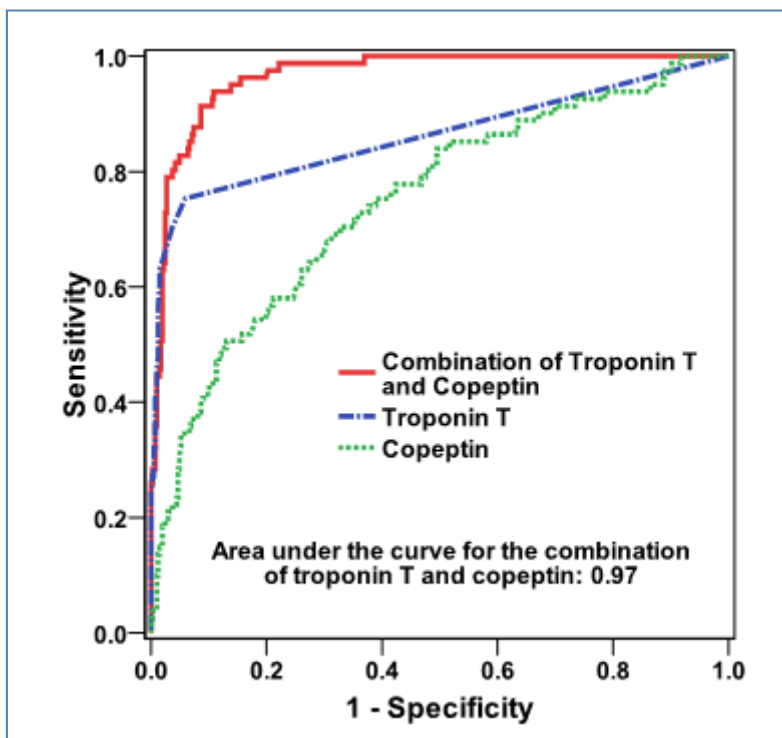
LVEF, left ventricular ejection fraction; WMIS, wall motion index score; LVEDV, left ventricular end-diastolic volume; LVESV, left ventricular end-systolic volume.

ภาพที่ 12: Kaplan-Meier survival curves สำหรับการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลว เส้นไขปลาแสดงกลุ่มที่โคเปปตินมากกว่าหรือเท่ากับ 6.31 pmol/L เส้นทึบแสดงกลุ่มที่โคเปปตินน้อยกว่า 6.31pmol/L (23)



การศึกษาโดย Reichlin และคณะ (24) รายงานคุณค่าของโคเปปตินในการช่วยวินิจฉัยนอกเหนือไปจากการทำนายโรคดังกล่าวก่อนหน้านี้ โดยศึกษาในผู้ป่วยที่มีอาการเจ็บหน้าอกและสงสัยว่าเป็นโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดจำนวน 487 คน โดยมีผู้ป่วยจำนวน 81 คน (ร้อยละ 17) ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน ทำการเจาะระดับโคเปปตินคู่ไปกับการเจาะ specific cardiac biomarkers ซึ่งใช้การตรวจโทรโปนินแบบมาตรฐานในการวิจัย ผลพบว่าสามารถเพิ่มพื้นที่ใต้กราฟ ROC อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จากพื้นที่ใต้กราฟ ROC ด้วยวิธีวินิจฉัยจากโทรโปนินที่อย่างเดียวมีค่า 0.86 มาเป็น 0.97 เมื่อนำโทรโปนินทีและโคเปปตินมาใช้คู่กัน รวมทั้งพบว่าการนำโทรโปนินทีและโคเปปตินมาใช้คู่กันสามารถเพิ่มความไวในการวินิจฉัยโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเป็นร้อยละ 98.8 และเพิ่มค่าการทายผลลบสูงถึงร้อยละ 99.7 ดังแสดงในรูปที่ 13 และตารางที่ 4

ภาพที่ 13: ROC Curves ของการวินิจฉัยโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน (24)

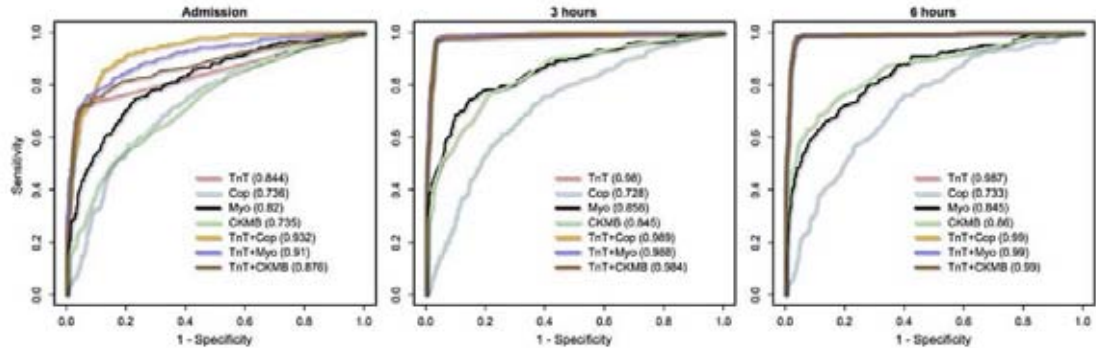


ตารางที่ 4: การวินิจฉัยแยกโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันโดยใช้โทรโปนินทีและโคเปปติน (24)

Copeptin Value Used With Troponin T $\leq 0.01 \mu\text{g/l}$ at Presentation to Rule Out Acute Myocardial Infarction				
Copeptin Cutoff Level (pmol/l)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Positive Predictive Value (%)	Negative Predictive Value (%)
9	100	62.8	34.9	100
14	98.8	77.1	46.2	99.7
20	96.3	83.5	53.8	99.1
24	95.1	86.2	57.9	98.9

ในปี 2010 Keller และคณะ (21) ได้รายงานประโยชน์ของโคเปปตินไปในทางเดียวกัน โดยศึกษา ผู้ป่วย 1,386 คนที่มาด้วยอาการเจ็บหน้าอกที่สงสัยภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด ในจำนวนนี้พบมีผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน 299 คน (ร้อยละ 21.61) ผลพบว่าค่า c-statistic เพิ่มขึ้นจาก 0.84 เมื่อใช้โทรโปนินอย่างเดียว มาเป็น 0.93 เมื่อใช้โคเปปตินร่วมกับโทรโปนินที่อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และเมื่อศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่มาเร็วภายใน 3 ชั่วโมงหลังเจ็บหน้าอก พบว่าค่า c-statistic เพิ่มขึ้นจาก 0.77 เป็น 0.9 เช่นกัน และค่าทายผลลบสูงถึงร้อยละ 92.4 ตามรูปที่ 14, ตารางที่ 5 และ 6

ภาพที่ 14: Diagnostic powers ของbiomarkersต่างๆต่อการวินิจฉัยโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน (21)



ตารางที่ 5: AUC, ค่าความไว, ค่าความจำเพาะ, ค่าทำนายผลบวก และค่าทำนายผลลบในกลุ่ม non cardiac chest pain กับ AMI สำหรับ โทรโปนินที, โคเปปติน, myoglobin, CK-MB แยกตามระยะเวลาหลังเจ็บหน้าอก (21)

	<3 h		<6 h		<12 h		All	
	AUC (CI)	p Value vs. TnT	AUC (CI)	p Value vs. TnT	AUC (CI)	p Value vs. TnT	AUC (CI)	p Value vs. TnT
Troponin T	0.77 (0.73-0.82)		0.8 (0.76-0.84)		0.81 (0.77-0.84)		0.84 (0.82-0.87)	
Copeptin	0.79 (0.75-0.84)	0.904	0.78 (0.73-0.82)	0.997	0.78 (0.74-0.81)	0.217	0.74 (0.7-0.77)	<0.001
Myoglobin	0.83 (0.78-0.88)	0.0140	0.83 (0.79-0.86)	0.113	0.82 (0.78-0.86)	0.341	0.82 (0.79-0.85)	0.331
CKMB	0.68 (0.63-0.74)	0.0140	0.7 (0.66-0.75)	<0.001	0.72 (0.68-0.76)	<0.001	0.73 (0.7-0.77)	<0.001
Combination TnT/Cop	0.9 (0.88-0.93)	<0.001	0.91 (0.89-0.93)	<0.001	0.92 (0.9-0.94)	<0.001	0.93 (0.92-0.95)	<0.001
Combination TnT/Myo	0.89 (0.85-0.92)	<0.001	0.89 (0.86-0.92)	<0.001	0.89 (0.86-0.92)	<0.001	0.91 (0.89-0.93)	<0.001
Combination TnT/CKMB	0.82 (0.78-0.88)	<0.001	0.85 (0.81-0.89)	<0.001	0.85 (0.82-0.89)	<0.001	0.88 (0.85-0.91)	<0.001

	TnT*		Myoglobin*		Copeptin*		Copeptin*†		Copeptin*‡		TnT* or Myoglobin*		TnT* or Copeptin*		TnT* or Copeptin*†		TnT* or Copeptin*‡		
	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	Sensitivity	Specificity	
<3 h	43 (34-52.3)	97.9 (95.7-99.1)	88.1 (77.1-95.1)	82.4 (76.3-88.6)	75.3 (66.5-82.6)	67.6 (63.4-71.7)	50.9 (43.1-58.7)	82.4 (76.3-88.6)	83.6 (78.8-87.2)	68.2 (58.4-76.1)	82.4 (76.3-88.6)	83.6 (78.8-87.2)	85.1 (77.5-90.9)	86.7 (81.3-89.7)	48.6 (41.7-55.5)	83.6 (78.8-87.2)	80.2 (71.9-86.9)	81.7 (77-85.7)	81.8 (77-85.7)
<6 h	50 (42.3-57.7)	97.7 (96-99.8)	87.9 (79.8-93.8)	85.3 (82.2-88.6)	69.1 (61.7-75.9)	67.6 (63.4-71.7)	47.2 (41.5-53)	85.3 (82.2-88.6)	83.9 (80.3-87.2)	64.1 (57.1-70.8)	85.3 (82.2-88.6)	83.9 (80.3-87.2)	87.4 (81.6-92)	86.2 (81.3-89.7)	46.9 (41.4-52.5)	83.9 (80.3-87.2)	84 (77.7-89.1)	80.3 (76.6-83.6)	80.3 (76.6-83.6)
<12 h	53.1 (46.1-60)	97.7 (96.3-98.7)	88.2 (81.3-93.2)	86.2 (83.2-88.9)	74.1 (67.6-79.8)	68 (64.3-71.5)	47.2 (41.5-53)	86.2 (83.2-88.9)	84.5 (81.3-87.3)	63.3 (57.1-69.3)	86.2 (83.2-88.9)	84.5 (81.3-87.3)	88.2 (83.1-92.2)	86.2 (81.3-89.7)	46.2 (41.3-51.2)	84.5 (81.3-87.3)	84.9 (79.4-89.4)	81.2 (78-84.1)	81.2 (78-84.1)
All	62 (56.2-67.5)	97 (95.7-98)	87.2 (81.9-91.4)	85.9 (83.5-89.9)	65.6 (59.9-70.9)	67.6 (63.4-71.7)	46.4 (41.2-51.6)	85.9 (83.5-89.9)	81 (76-85.4)	65.3 (60.1-70.2)	85.9 (83.5-89.9)	81 (76-85.4)	90.9 (87.1-93.9)	86.9 (83.3-91.1)	48.9 (44.6-53.1)	85.9 (83.5-89.9)	84.6 (80-88.5)	82.4 (79.8-84.9)	82.4 (79.8-84.9)

AUC, sensitivity, specificity, PPVs, and NPVs for NCGP versus AMI for troponin T, copeptin, myoglobin, CKMB, and the combination of troponin T with each other marker according to time of chest pain onset. The AUC, sensitivity, specificity, and negative (NPV) and positive predictive value (PPV) are given with corresponding 95% confidence interval (CI). Chest pain onset was <3 h in 517 patients, <6 h in 806 patients, <12 h in 1,017 patients, and >12 h in 369 patients. *Concentrations greater than cutoff. Cutoffs: troponin T >0.03; myoglobin >107 ng/ml; copeptin (95th percentile) >9.8 pmol/l; troponin (97.5th percentile) >13 pmol/l; copeptin (90th percentile) >18.9 pmol/l. Cop = copeptin; Myo = myoglobin; TnT = troponin T; other abbreviations as in Table 1.

ตารางที่ 6: ค่าความไว, ค่าความจำเพาะ, ค่าทนายผลบวก และค่าทนายผลลบในกลุ่ม non cardiac chest pain กับ AMI สำหรับโทรโปนินทีและโคเปปติน ในผู้ป่วยที่มาภายใน 3 ชั่วโมงหลังเจ็บหน้าอก (21)

	Sensitive Tnl*	Sensitive Tnl or Copeptin*	Sensitive Tnl or Copeptin*†	Sensitive Tnl or Copeptin*‡
AMI				
Sensitivity	86.7 (79.3–92.2)	98.3 (94.1–99.8)	96.7 (91.7–99.1)	96.7 (91.7–99.1)
Specificity	92.4 (89.1–95.1)	63.2 (57.8–68.4)	69.3 (64–74.2)	76.9 (72–81.3)
PPV	80.6 (72.7–87)	49.4 (42.9–55.9)	53.5 (46.6–60.2)	60.4 (53.1–67.4)
NPV	95.0 (92.1–97.1)	99.0 (96.6–99.9)	98.3 (95.6–99.5)	98.4 (96.1–99.6)
ACS				
Sensitivity	62.5 (55.1–69.5)	79.3 (72.8–85)	77.2 (70.4–83)	73.4 (66.4–79.6)
Specificity	92.4 (89.1–95.1)	63.2 (57.8–68.4)	69.3 (64–74.2)	76.9 (72–81.3)
PPV	82.1 (74.8–88.1)	54.7 (48.5–60.8)	58.4 (52–64.7)	64 (57.1–70.5)
NPV	81.6 (77.3–85.4)	84.6 (79.4–88.8)	84.4 (79.6–88.6)	83.8 (79.1–87.7)

Sensitivity, specificity, NPV, and PPV are given with corresponding 95% confidence interval. A total of 517 patients with chest pain onset <3 h were included. * Concentrations greater than cutoff. Cutoffs: troponin I (Tnl) >0.04 ng/ml; copeptin (95th percentile) >9.8 pmol/l; †copeptin (97.5th percentile) >13 pmol/l; ‡copeptin (99th percentile) >18.9 pmol/l.

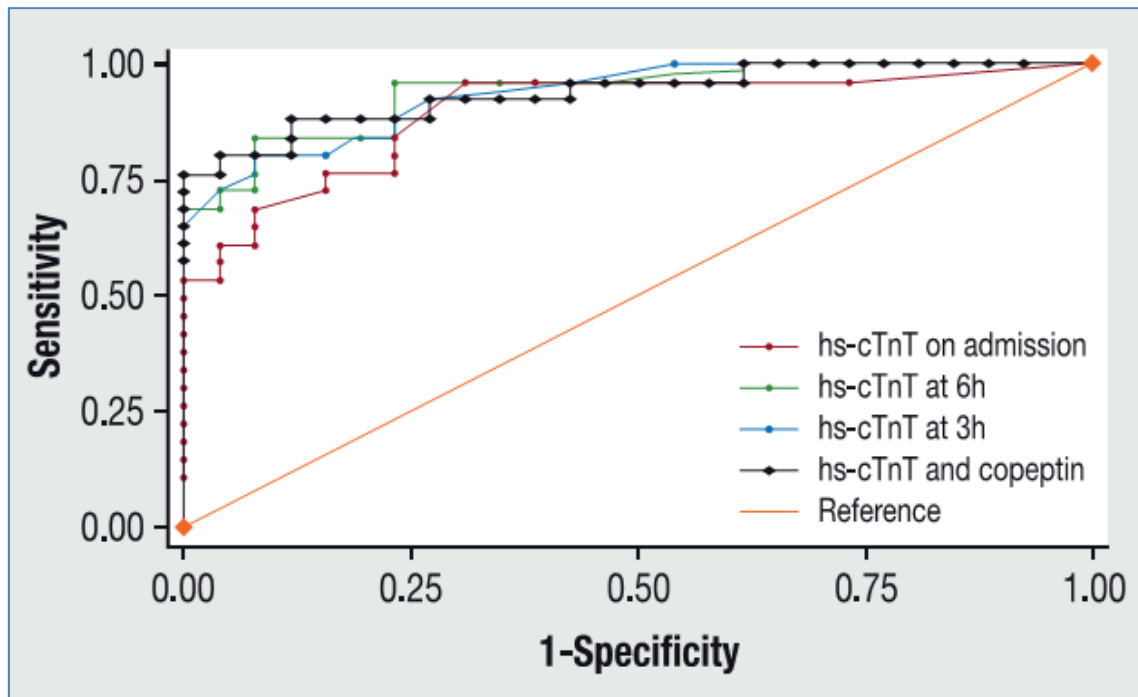
Meune และคณะ (25) ศึกษาในผู้ป่วย 58 คน ที่มาด้วยอาการเจ็บหน้าอกภายใน 6 ชั่วโมงและสงสัยว่าเป็น ACS ที่ไม่มีลักษณะเอสทีเซกเมนต์ยก เจาะวัด biomarkers โทรโปนินทีชนิดความไวสูงเมื่อแรกรับ, ที่ 3 และที่ 6 ชั่วโมง รวมทั้งเจาะโคเปปตินแรกรับ พบว่าค่าความไวและค่าทนายผลลบเมื่อใช้โทรโปนินทีชนิดความไวสูงร่วมกับโคเปปตินสูงกว่าเมื่อใช้ค่าโทรโปนินทีชนิดความไวสูงแรกรับตัวเดียว พื้นที่ใต้ ROC ของการใช้โทรโปนินทีชนิดความไวสูงแรกรับเพื่อวินิจฉัย ACS = 0.90 น้อยกว่าพื้นที่ใต้ ROC เมื่อใช้โทรโปนินทีชนิดความไวสูงที่ 3 หรือ 6 ชั่วโมง หรือใช้โทรโปนินทีชนิดความไวสูงคู่กับโคเปปติน = 0.94 โดยทั้งหมด ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ตามตารางที่ 7 และรูปที่ 15

ตารางที่ 7: ความไว ความจำเพาะ และค่าทนายผลลบของโทรโปนินทีชนิดความไวสูง โคเปปติน และเมื่อใช้ร่วมกันเพื่อวินิจฉัย ACS (25)

	Sensitivity	Specificity	Predictive values	
			Positive	Negative
Hs-cTnT > 14 ng/L on admission ^a	73.3	92.9	91.7	76.5
Hs-cTnT > 14 ng/L at 3 hours ^a	83.3	92.9	92.6	83.9
Hs-cTnT > 14 ng/L at 6 hours ^a	86.7	92.9	92.9	86.7
Copeptin > 14 pmol/L on admission ^b	44.8	70.4	61.9	54.3
Copeptin > 14 pmol/L ^a or hs-cTnT > 14 ng/L ^b on admission	86.7	70.4	76.5	82.6

Hs-cTnT: high-sensitivity cardiac troponin T. Values are % of observations in the corresponding group.
^a 14 ng/L is the 99th percentile of the assay, with a coefficient of variation < 10%.
^b 14 pmol/L cutoff value is based on data from manufacturer and previous studies [19].

ภาพที่ 15: Receiver operating characteristic curves แสดง โคเปปตินร่วมกับโทรโปนินที่ชนิดความไวสูง แกรับ และที่ 3 และ 6 ชั่วโมงหลังมีอาการเจ็บหน้าอก เพื่อการวินิจฉัย ACS (25)



พฤศจิกายน ปี 2009 ถึงกรกฎาคม ปี 2009, Giannitsis และคณะ (26) ได้ทำการศึกษาผู้ป่วย 503 คนที่สงสัย ACS ที่มีอาการเจ็บหน้าอกภายใน 12 ชั่วโมง วัดค่าโคเปปตินและโทรโปนินที่ชนิดความไวสูงเมื่อแรกรับ และโทรโปนินที่ชนิดความไวสูงอีกครั้งที่ 3 และ 6 ชั่วโมง เมื่อวิเคราะห์กราฟ ROC พบว่า เมื่อนำโคเปปตินไปใช้ร่วมกับโทรโปนินที่ชนิดความไวสูง ช่วยการวินิจฉัยแยกโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันชนิดไม่มีเอสทีเซกเมนต์ยกเพิ่มจากการใช้เกณฑ์วินิจฉัยมาตรฐานของโรคนี้โดยใช้ biomarker เป็นโทรโปนินที่ชนิดความไวสูงเพียงอย่างเดียว (พื้นที่ใต้ ROC ของโทรโปนินที่ชนิดความไวสูง = 0.903 ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 = 0.874-0.927 และพื้นที่ใต้ AUC ของโทรโปนินที่ชนิดความไวสูงและโคเปปติน = 0.917 ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 = 0.889-0.940, ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.0016$)

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

3.1 รูปแบบการวิจัย (Research design)

การศึกษาแบบ Descriptive study

3.2 ระเบียบวิธีวิจัย (Research Methodology)

1) ประชากรเป้าหมาย (Target Population)

ผู้ป่วยที่มีอาการเจ็บหน้าอกภายใน 12 ชั่วโมง ที่เข้ารับการตรวจที่ห้องฉุกเฉิน และสงสัยว่าเป็นโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันชนิดไม่มีเอสทีเซกเมนต์ยก

2) ประชากรตัวอย่าง (Study Population)

ผู้ป่วยที่มีอาการเจ็บหน้าอกภายใน 12 ชั่วโมง ที่เข้ารับการตรวจที่ห้องฉุกเฉินโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่เดือนสิงหาคมถึงเดือนธันวาคม 2554 และสงสัยว่าเป็นโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันชนิดไม่มีเอสทีเซกเมนต์ยก

3) วิธีการเก็บตัวอย่าง (Sample technique)

Consecutive case collection

4) กฎเกณฑ์การคัดเลือกเข้ามาศึกษา (Inclusion criteria)

1. ผู้ป่วยอายุมากกว่า 18 ปี
2. มาตรวจภายใน 12 ชั่วโมงหลังจากเริ่มมีอาการเจ็บหน้าอก
3. ผู้ป่วยยินดีเข้าร่วมในโครงการวิจัย

5) กฎเกณฑ์การคัดเลือกออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

1. คลื่นไฟฟ้าหัวใจมีลักษณะของเอสทีเซกเมนต์ยก (ST segment elevation)
2. อาการเจ็บหน้าอกอธิบายได้จากความผิดปกติของการตรวจทางรังสีวิทยา
3. อาการเจ็บหน้าอกจากรอยโรคบริเวณผนังหน้าอก

4. ค่ากลางของความดันโลหิตต่ำกว่า 65 มิลลิเมตรปรอท หรือมีการเต้นหัวใจผิดปกติที่ต้องได้รับการรักษาโดยเร่งด่วน
5. ได้รับการกระตุ้นหัวใจด้วยเครื่องกระตุ้นหัวใจภายในระยะเวลา 24 ชั่วโมง
6. มีประวัติอุบัติเหตุหรือผ่าตัดใหญ่ในช่วง 4 สัปดาห์ก่อนหน้า
7. มีภาวะขาดออกซิเจนอย่างรุนแรงหรือเป็นโรคถุงลมปอดอุดกั้นชนิดรุนแรง
8. ระดับโซเดียมในเลือดน้อยกว่า 135 หรือมากกว่า 145 มิลลิกรัมต่อลิตร
9. ครีเอตินินมากกว่า 2 มก./ดล.

6) การสังเกตและการวัด (Observation and measurement)

เจาะเลือดตรวจระดับ Copeptin โดยเครื่อง BRAHMS KRYPTOR COMPACT ของบริษัทโกลบอล ไบโอเทคโนโลยี จำกัด โดยพยาบาลที่ห้องฉุกเฉินเป็นผู้เจาะเลือด และส่งไปปั่นแยกซีรัม ที่ห้องปฏิบัติการกลางของโรงพยาบาล และเอาซีรัมส่งตรวจค่า copeptin

3.3 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย (Operational Definition)

1. Initial troponinT: ค่าโทรโปนินทีชนิดความไวสูงที่เจาะครั้งแรกในผู้ป่วยที่มาด้วยอาการเจ็บหน้าอกที่ห้องฉุกเฉิน (99th percentile of upper reference limit ของ hs cTnT = 0.014 ng/ml)
2. Copeptin: ค่าโคเปปตินที่เจาะครั้งแรกในผู้ป่วยที่มาด้วยอาการเจ็บหน้าอกที่ห้องฉุกเฉิน (99th percentile of upper reference limit ของ copeptin = 18.9 pmol/l)
3. Acute myocardial infarction, AMI (1): โรคกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน ให้การวินิจฉัยจากการมีหลักฐานที่แสดงว่ามีการตายของกล้ามเนื้อหัวใจ (myocardial necrosis) ในขณะที่มีสภาวะทางคลินิกเข้าได้กับภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด โดยพบว่าการเพิ่มขึ้นและ/หรือลดลงของ cardiac marker (โดยเฉพาะ troponin) อย่างน้อยร้อยละ 20-30 และมากกว่าค่า 99th percentile ของค่าอ้างอิงปกติ ร่วมกับลักษณะข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้
 - 1) อาการของหัวใจขาดเลือด
 - 2) การเปลี่ยนแปลงของ ECG ที่แสดงถึงการขาดเลือดใหม่ (New ST-T change or New left bundle branch block)
 - 3) เกิด pathological Q wave ใน ECG
 - 4) มี imaging ที่แสดงถึงการตายใหม่ของกล้ามเนื้อหัวใจหรือพบการบีบตัวบางส่วนของหัวใจผิดปกติเกิดขึ้นใหม่ (new regional wall motion abnormality)

การวินิจฉัยกระทำโดยอายุรแพทย์เฉพาะทางอายุรศาสตร์โรคหัวใจ หากมีความเห็นไม่ตรงกันในการวินิจฉัย จะให้อายุรแพทย์เฉพาะทางอายุรศาสตร์โรคหัวใจอีก 1 ท่านมาร่วมให้การวินิจฉัย

4. ECG : มี 4 types (27)

Type 1 พบ ST segment elevation พบในSTEMI

Type 2 พบ dynamic ST segment depression หรือ T wave inversion, โดยจะสงสัยว่ามี acute myocardial ischemia เมื่อ ECG มี ST depression มากกว่า 0.05 mV ในสอง leads ที่ต่อเนื่องกัน และ/หรือ T wave inversion มากกว่า 0.1 mV ในสอง leads ที่ต่อเนื่องกันและแต่ละ lead มี R wave สูงหรือ R/S ratio > 1 (1)

Type 3 พบความผิดปกติแต่ไม่จำเพาะ ในการวินิจฉัยภาวะ acute myocardial infarction

Type 4 ECG ปกติ

3.4 การคำนวณขนาดตัวอย่าง (Sample size determination)

ขนาดตัวอย่าง

N = 35

$$\text{คำนวณจาก } n = \frac{Z^2 \alpha P(1-P)}{d^2}$$

โดย d = precision acceptance, 0.10

Z = 1.96 ที่ 95% confidence interval

P = the proportion in population, 0.9

3.5 การดำเนินการวิจัย (Study processing)

- คณะผู้วิจัยรับแจ้งจากแพทย์ประจำห้องฉุกเฉิน เมื่อมีผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การเข้ารับการศึกษาที่ห้องฉุกเฉิน
- เลือกผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาแบบ consecutive case

- ชี้แจงวัตถุประสงค์ ขั้นตอนการวิจัย ประโยชน์ที่ผู้ป่วยอาจได้รับ รวมถึงผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น ตามเอกสารข้อมูลสำหรับอาสาสมัครโครงการวิจัย (ว.2) และเซ็นเอกสารยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย (ว.3)
- ชักประวัติ ตามแบบฟอร์มบันทึกข้อมูลผู้ป่วย (ว.1)
- เจาะเลือดตรวจ copeptin โดยใช้ heparinized blood ที่ 0 ชั่วโมง สำหรับการตรวจเลือดวินิจฉัยอื่นๆ (รวมทั้งการตรวจ hs cTnT) เป็นไปตามแนวทางการตรวจวินิจฉัยพื้นฐานของNSTEMI
- บันทึกข้อมูลลงในแบบฟอร์มบันทึกข้อมูลผู้ป่วย (ว.1)

3.6 การรวบรวมข้อมูล (Data collection)

เก็บข้อมูลจากผู้ป่วยฉุกเฉินที่มารับการตรวจที่ห้องฉุกเฉินโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ผู้ทำการเก็บรวบรวมข้อมูลและบันทึกข้อมูล คือ ผู้ดำเนินการวิจัย เก็บจากแบบฟอร์มบันทึกข้อมูลและจาก medical records ผู้ทำการเจาะเลือด คือ พยาบาลประจำห้องฉุกเฉินโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ผู้ปั่นแยกซีรัมและผู้ตรวจวัดค่าระดับโคเปปติน คือ เจ้าหน้าที่ห้องตรวจปฏิบัติการของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ที่ไม่ทราบวินิจฉัยโรค

3.7 การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis)

ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่เป็นข้อมูลเชิงนับ จะนำเสนอโดยตารางแจกแจงความถี่และคำนวณเป็นร้อยละ ข้อมูลต่อเนื่องนำเสนอโดยค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน หรือมัธยฐาน และ interquartile range ตามความเหมาะสมของการกระจายตัวของข้อมูล

การนำเสนอจะนำเสนอในรูปของความไว (sensitivity) ความจำเพาะ (specificity) คุณค่าการทายผลลบ (NPV, negative predictive value) และคุณค่าการทายผลบวก (PPV, positive predictive value) ของการใช้ระดับโคเปปตินร่วมกับระดับโทรโปนินทีในกรณีวินิจฉัย NSTEMI เทียบกับความไว ความจำเพาะ ค่าทายผลลบและค่าทายผลบวก จากการวินิจฉัยจากระดับโทรโปนินทีอย่างเดียว โดยสร้างเป็นตาราง 2x2 และ receiver operating characteristic receiver (ROC) curve

ระดับนัยสำคัญ (statistical significance) ใช้ค่า p-value ที่ < 0.05 และใช้โปรแกรม STATA10 และ SPSS version 16 ช่วยในการวิเคราะห์

บทที่ 4

ผลการวิจัย

4.1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย (Baseline characteristics of the patients)

จากการเก็บข้อมูล ผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาที่ห้องฉุกเฉินด้วยอาการเจ็บหน้าอกภายใน 12 ชั่วโมงก่อนมาถึงโรงพยาบาล มีจำนวน 45 คน มีข้อมูลพื้นฐาน ดังแสดงในตารางที่ 8

จากตารางที่ 1 ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยจำนวน 45 คน มีจำนวน 33 คน คิดเป็นร้อยละ 73 ของผู้เข้าร่วมโครงการ ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น NSTEMI ที่เหลือ 12 คน (ร้อยละ 27) ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคอื่นรวมทั้ง unstable angina สำหรับข้อมูลด้านลักษณะและประวัติเดิมของผู้ป่วย ทั้งสองกลุ่มมีข้อมูลพื้นฐานทางอายุ เพศ ระดับดัชนีมวลกาย (Body mass index, BMI) ประวัติโรคเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดหัวใจ อันได้แก่ ความดันโลหิตสูง ไขมันในเลือดผิดปกติ เบาหวาน ประวัติโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด ประวัติโรคทางหลอดเลือดสมอง และประวัติการสูบบุหรี่ ไม่แตกต่างกันทางสถิติ โดยมีอายุเฉลี่ย 67 ปี เป็นเพศชายประมาณสองในสาม มีค่ามัธยฐานของ BMI ที่เข้าได้กับภาวะน้ำหนักเกิน (overweight, BMI > 23) มีโรคความดันโลหิตสูงและไขมันในเลือดผิดปกติร้อยละ 71.1 และ 86.7 ตามลำดับ ประวัติโรคทางหลอดเลือดหัวใจร้อยละ 47.6 ประวัติด้านการสูบบุหรี่พบยังมีการสูบบุหรี่อยู่ประมาณร้อยละ 10 ของผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย ซึ่งทั้งหมดเป็นผู้ป่วย NSTEMI ส่วนข้อมูลด้านโรคไตวายเรื้อรัง (chronic kidney disease, CKD) พบว่าทั้งสองกลุ่มมีความแตกต่างกัน โดย NSTEMI มีสัดส่วน CKD stage IV และ V (glomerular filtration rate, GFR < 30 ml/min/sq.m.) น้อยกว่ากลุ่ม unstable angina/non ACS อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ประมาณครึ่งหนึ่งของผู้เข้าร่วมทั้งหมด (ร้อยละ 53.3) มาที่ห้องฉุกเฉินหลังจากมีอาการเจ็บหน้าอกนานมากกว่า 6 ชั่วโมง ส่วนที่เหลืออย่างละครึ่ง มาภายใน 3 ชั่วโมงและ 6 ชั่วโมงหลังจากมีอาการเจ็บหน้าอก ค่ามัธยฐานของระยะเวลารวมทั้งสองกลุ่มหลังตั้งแต่เจ็บหน้าอกจนมาถึงห้องฉุกเฉินเป็นระยะเวลา 180 นาที ผู้เข้าร่วมวิจัยร้อยละ 84.1 ไม่มีอาการแสดงของหัวใจล้มเหลว ผู้เข้าร่วมงานวิจัยอีกร้อยละ 15.6 มีอาการแสดงของหัวใจล้มเหลว โดยทั้งหมด อยู่ในกลุ่มการวินิจฉัย NSTEMI

ตารางที่ 8: ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย (Baseline characteristics of the patients)

Characteristics	All Patients (n = 45)	NSTEMI (n = 33, 73%)	Unstable angina/ Non ACS (n = 12, 27%)	p - value
Age, years \pm SD	67 \pm 13	65 \pm 11	71 \pm 15	NS ^a
Sex, male, no. (%)	27 (60.0)	22 (66.7)	5 (41.7)	NS
BMI, (median, min-max)	23.9 (15.8 – 46.3)	24 (15.8 – 46.2)	23.1 (17.4-31.7)	NS
Risk factors, no. (%)				
Hypertension	32 (71.1)	24 (72.7)	8 (66.7)	NS
Dyslipidemia	39 (86.7)	30 (90.9)	9 (75.0)	NS
Diabetes mellitus	19 (42.2)	14 (42.4)	5 (41.7)	NS
Chronic kidney disease				< 0.05
Stage I	7 (15.6)	7 (21.2)	0 (0.0)	
Stage II	16 (35.6)	12 (36.4)	4 (33.3)	
Stage III	17 (37.8)	13 (39.4)	4 (33.3)	
Stage IV	5 (11.1)	1 (3.0)	4 (33.3)	
Stage V	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Smoking, no. (%)				NS
Current smoking	4 (8.9)	4 (12.1)	0 (0.0)	
Ex-smoking	9 (20.0)	7 (21.2)	2 (16.7)	
No smoking	32 (71.1)	22 (66.7)	10 (83.3)	
History of CAD, no. (%)				NS
Coronary artery disease	20 (47.6)	12 (40.0)	8 (66.7)	
Previous PCI	13 (31.0)	8 (26.7)	5 (41.7)	
Previous CABG	3 (7.1)	2 (6.7)	1 (8.3)	
History stroke, no. (%)	3 (6.7)	2 (6.1)	1 (8.3)	NS

^aNS = no significant, ไม่มีความสำคัญทางสถิติ ที่ความเชื่อมั่น 95%

ตารางที่ 8: ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย (Baseline characteristics of the patients) (ตารางต่อ)

Characteristics	All Patients (n = 45)	NSTEMI (n = 33, 73%)	Unstable angina/ Non ACS (n = 12, 27%)	p - value
Laboratory testing				
Creatinine, mg/dl \pm SD	1.12 \pm 0.32	1.10 \pm 0.31	1.16 \pm 0.37	NS ^a
Estimated GFR ^b , ml/min/1.73sq.m., median (min-max)	58.98 (20.90–151.89)	65.2 (22.3-151.9)	44.1 (20.9-105.37)	NS
TroponinT > 0.016 ng/ml, no. (%)	37 (82.2)	32 (97.0)	5 (41.7)	< 0.05
Copeptin, pmol/l, median (min-max)	10.8 (2.5-954.3)	11.0 (2.8-954.3)	7.5 (2.5-41.8)	NS
CK-MB (U/l), median (min-max)	19 (8-300)	20 (10C- 300)	15 (8-36)	NS
CPK (U/l), median (min-max)	121 (19-2789)	132 (19-2789)	83 (20-190)	< 0.05
Time of chest pain to ER (min) median (min-max)	180 (0–705)	190 (0–705)	120 (0–450)	NS
Time of chest pain onset, no. (%)				NS
≤ 3 hours	10 (22.2)	8 (24.2)	2 (16.7)	
>3-6 hours	11 (24.4)	9 (27.3)	2 (16.7)	
>6-12 hours	24 (53.3)	16 (48.5)	8 (66.7)	
Congestive heart failure, no. (%)				NS
Killip I	38 (84.4)	26 (78.8)	12 (100.0)	
Killip II	5 (11.1)	5 (15.2)	0 (0.0)	
Killip III	2 (4.4)	2 (6.1)	0 (0.0)	
Killip IV	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	

^aNS = no significant, ไม่มีความสำคัญทางสถิติ ที่ความเชื่อมั่น 95%

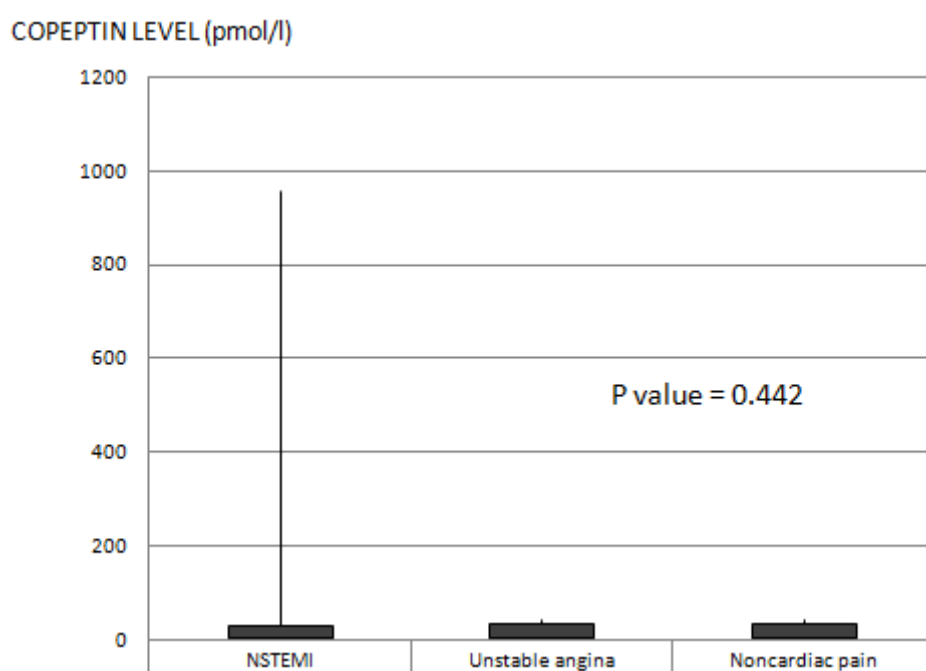
4.2 การวิเคราะห์ค่าโคเปปตินในเลือด (Analysis of blood sampling, Copeptin level)

เมื่อทำการเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ร่วมวิจัย ระดับโคเปปตินในผู้ป่วยกลุ่มกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันชนิดไม่มีเอสทีเซกเมนต์ยก สูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยอื่น [ค่ามัธยฐาน (ค่าต่ำสุด-ค่าสูงสุด) = 11.0 (2.8-954.3) เทียบกับ 7.5 (2.5-41.8) พิโคโมลต่อลิตร, ระดับนัยสำคัญทางสถิติ (p value) = 0.40] แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงตามกราฟในรูปที่ 16 แสดงโดยแบ่งผู้ร่วมวิจัยเป็นสามกลุ่มคือ กลุ่มกล้ามเนื้อ

หัวใจขาดเลือดเฉียบพลันชนิดไม่มีเอสทีเซกเมนต์ที่ยก (NSTEMI) กลุ่ม unstable angina และกลุ่ม Non cardiac pain

ภาพที่ 16: Copeptin level in different diagnosis

Boxes represent interquartile ranges (IQR) and Whiskers display maximal and minimal ranges (IQR1 = 25th percentile, IQR3 = 75th percentile)



Maximum	954.3	41.8	42.6
IQR3	29.4	34.2	33.6
IQR1	6.4	5.9	3.0
Minimum	2.8	4.3	2.5

4.3 คุณค่าของโคเปปตินร่วมกับโทรโปนินทีชนิดความไวสูงต่อการวินิจฉัย (Diagnostic value of copeptin in combination with highly sensitive cardiac troponinT (hs cTnT))

ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทั้งหมด 45 คน เมื่อนำมาแยกย่อยแสดงจำนวนผู้เข้าร่วมต่อการได้รับวินิจฉัยว่าเป็น NSTEMI หรือกลุ่มอื่นที่ไม่ใช่ NSTEMI โดยแบ่งกลุ่มจากลักษณะการเปลี่ยนแปลงของคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (ECG) แบ่งกลุ่มย่อยเป็น 3 กลุ่ม คือกลุ่มที่มีลักษณะ ECG เป็น dynamic ST-T change กลุ่มที่มี ST depression และ

กลุ่มnonspecific ST-T change พิจารณาค่าของโทรโปนินที่ชนิดความไวสูงและค่าโคเปปตินว่าเป็นบวกหรือลบ แสดงจำนวนผู้เข้าร่วมวิจัย ตามรูปที่ 17

ผู้เข้าร่วมวิจัยที่ได้รับวินิจฉัยว่าเป็น NSTEMI เกือบทั้งหมดมีผลโทรโปนินที่ชนิดความไวสูงเป็นบวกแรกรับ (ผู้เข้าร่วม 32 คนจาก NSTEMI 33 คน) ยกเว้นผู้เข้าร่วมวิจัย 1 คนในกลุ่ม nonspecific ST-T change มีค่าโทรโปนินที่ชนิดความไวสูงเป็นลบ ซึ่งผลโคเปปตินก็เป็นลบเช่นเดียวกัน สำหรับผู้เข้าร่วมวิจัยในกลุ่มNSTEMIที่มีค่าโทรโปนินที่ชนิดความไวสูงเป็นบวก มีจำนวน 18 คนมีผลโคเปปตินเป็นลบ และจำนวน 14 คนมีผลเป็นบวก

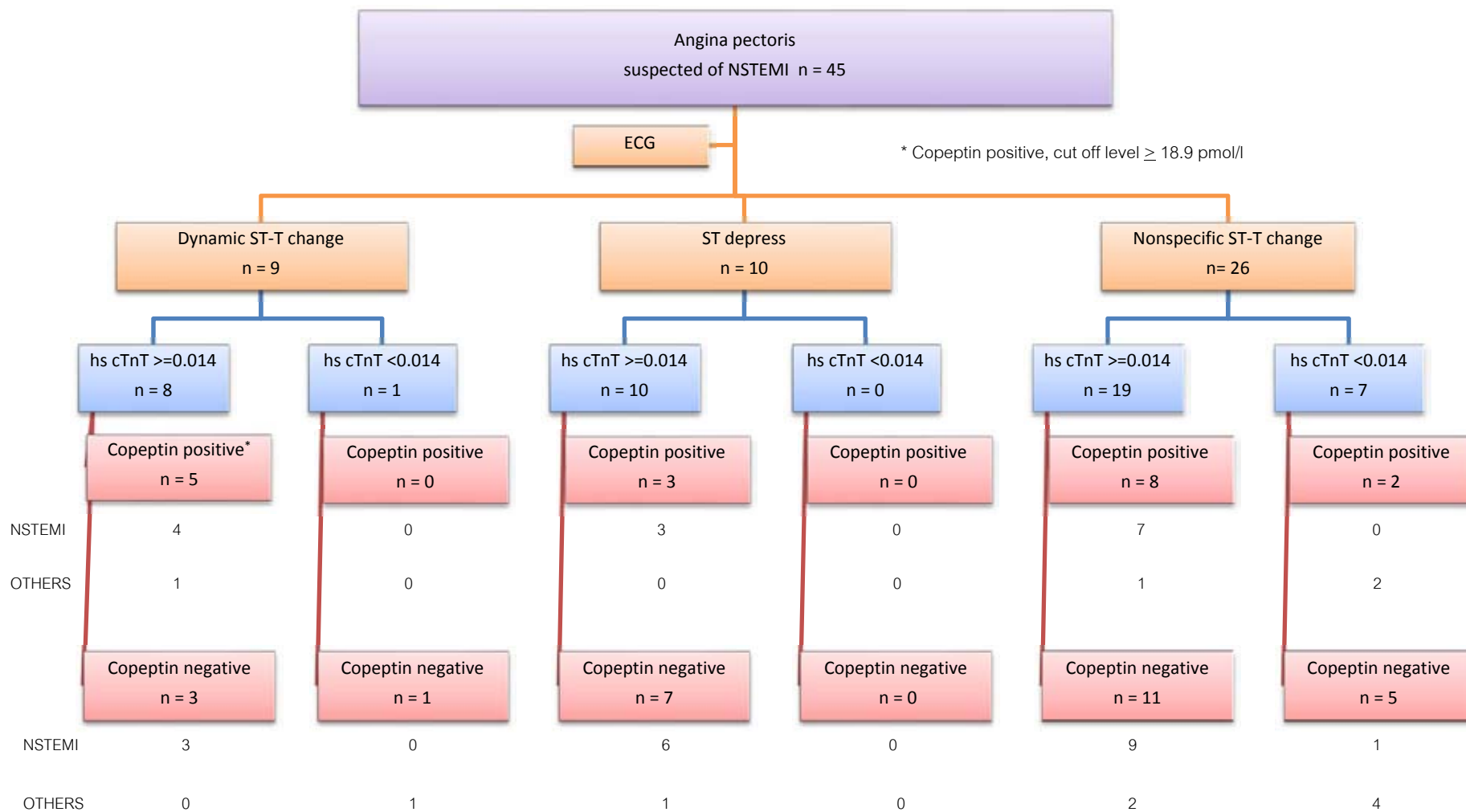
นำมาสร้างเป็นตาราง 2x2 เพื่อมาคำนวณค่าความไว ความจำเพาะ คุณค่าการทายผลบวกและคุณค่าการทายผลลบ โดยวิเคราะห์ผู้เข้าร่วมเป็นกลุ่มที่มีอาการเจ็บหน้าอกภายใน 12 ชั่วโมง 6 ชั่วโมง และ 3 ชั่วโมง ตามลำดับเพิ่มเติม แสดงผลตามตารางที่ 9

ตารางที่ 9: ค่าความไว ความจำเพาะ คุณค่าการทายผลบวก คุณค่าการทายผลลบ ของการวินิจฉัย NSTEMI โดยโทรโปนินที่ชนิดความไวสูง และโคเปปตินร่วมกับโทรโปนินที่ชนิดความไวสูง (Sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) for NSTEMI for hs cTnT and copeptin combined with hs cTnT)

	Within 12 hour chest pain onset n = 45		Within 6 hour chest pain onset n = 35		Within 3 hour chest pain onset n = 24	
	hs cTnT	Copeptin + hs cTnT	hs cTnT	Copeptin + hs cTnT	hs cTnT	Copeptin + hs cTnT
Sensitivity	96.97	96.97	96.00	96.00	100.00	100.00
Specificity	58.33	41.67	60.00	40.00	50.00	37.50
PPV	86.49	82.05	85.71	80.00	80.00	76.19
NPV	87.50	83.33	85.71	80.00	100.00	100.00

ค่าความไวของโทรโปนินที่ชนิดความไวสูงในการวินิจฉัย NSTEMI ในกลุ่มย่อยที่เจ็บหน้าอกภายใน 12 ชั่วโมง 6 ชั่วโมง และ 3 ชั่วโมงไม่แตกต่างกัน (ค่าความไวร้อยละ 96.7 96.0 และ100.0 ในกลุ่มที่เจ็บหน้าอกภายใน 12, 6 และ 3 ชั่วโมงตามลำดับ) รวมทั้งค่าการทายผลลบก็ไม่แตกต่างกันในทั้งสามกลุ่มย่อย (ค่าการทายผลลบบร้อยละ 87.5 85.7 และ 100.0 ในกลุ่มที่เจ็บหน้าอกภายใน 12, 6 และ 3 ชั่วโมงตามลำดับ) ในการวินิจฉัยNSTEMIโดยใช้

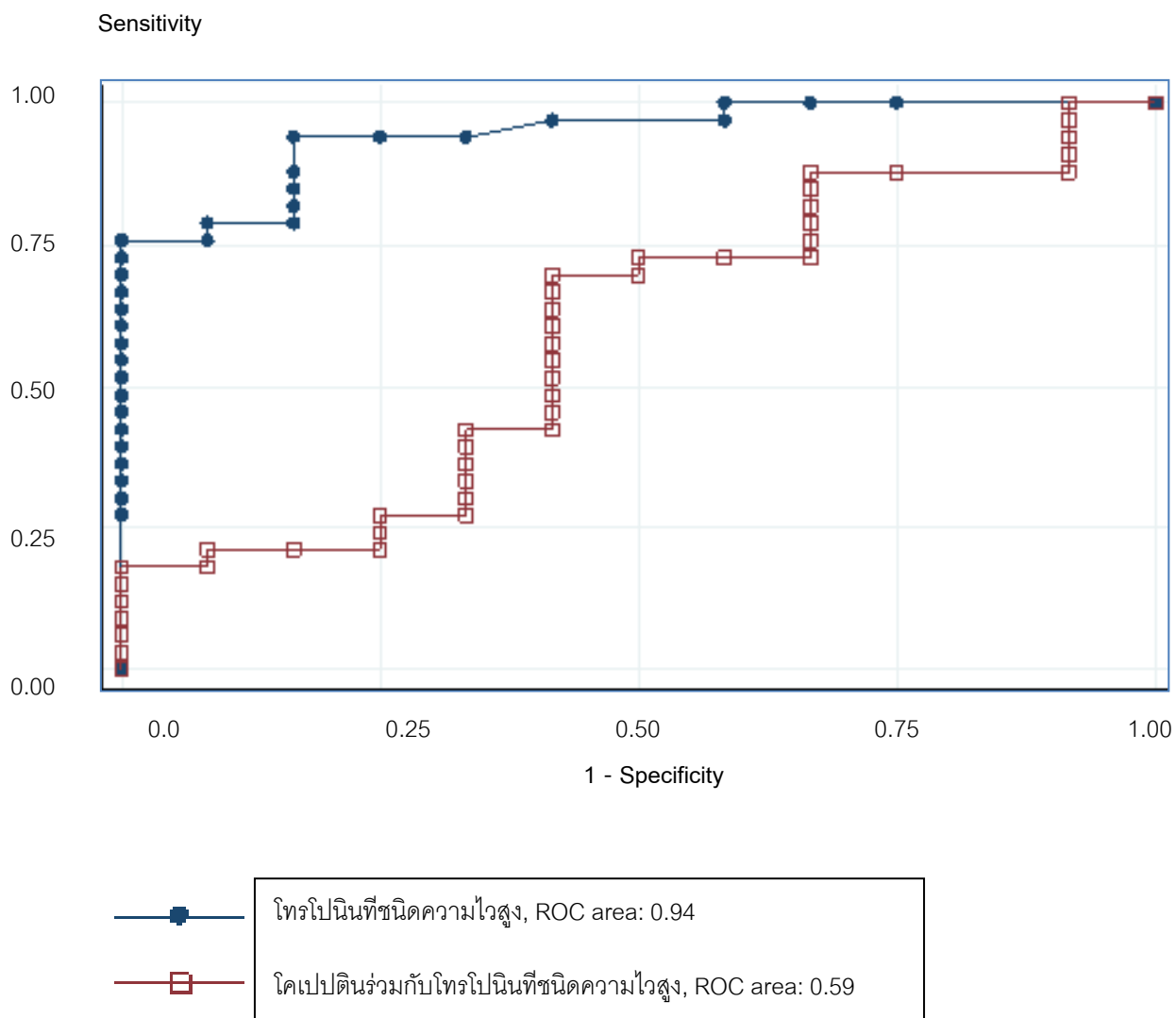
ภาพที่ 17: จำนวนผู้เข้าร่วมวิจัยแบ่งกลุ่มเป็น NSTEMI และกลุ่มที่ไม่ใช่ NSTEMI (others) แยกตามความผิดปกติของคลื่นไฟฟ้าหัวใจ ค่าโทรโปนินทีชนิดความไวสูง และค่าโคเปปติน (ECG = electrocardiography, ^ahs cTnT values are presented in ng/ml; ^bcoceptin positive if ≥ 18.9 pmol/l, negative if < 18.9 pmol/l)



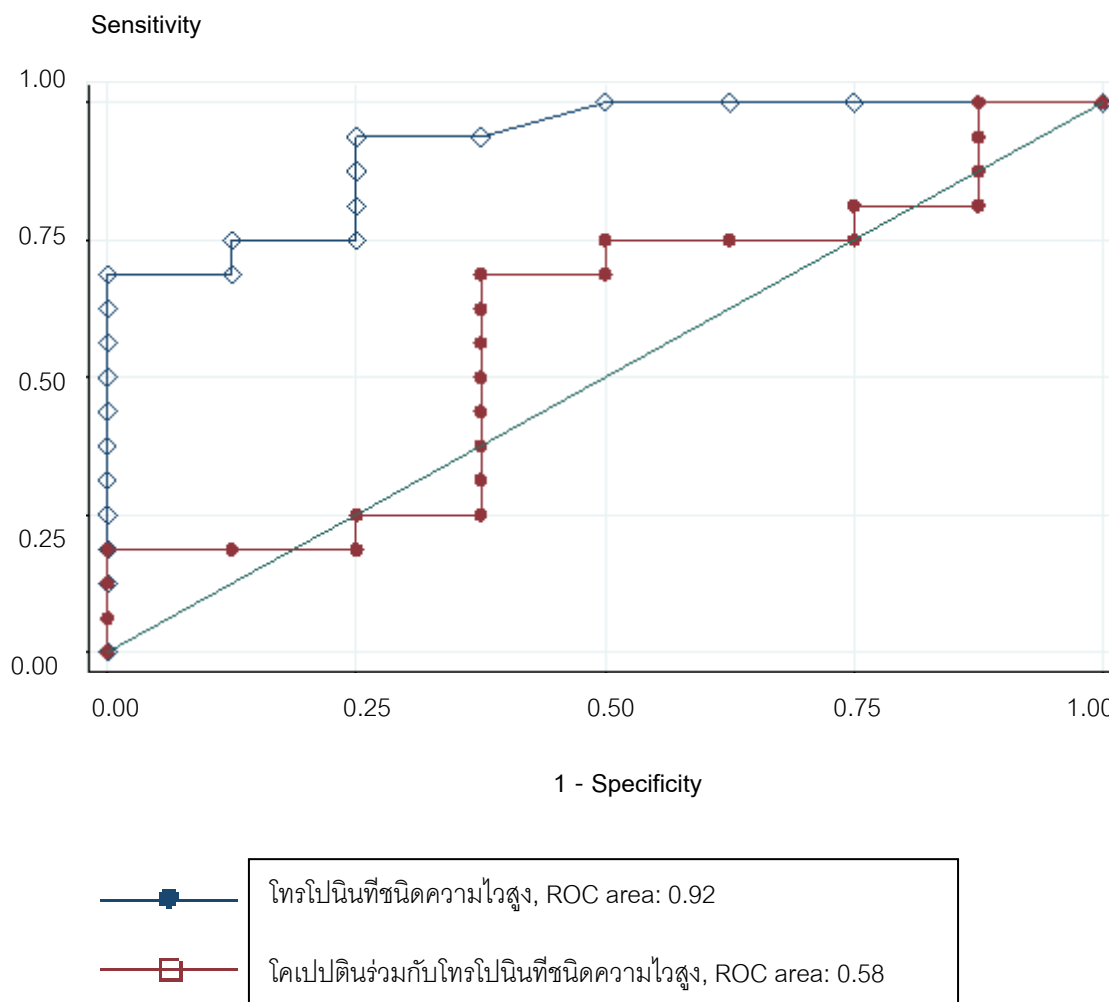
โคเปปตินร่วมกับโทรโปนินที่ชนิดความไวสูงเทียบกับการใช้เฉพาะค่าโทรโปนินที่ชนิดความไวสูงอย่างเดียวนั้น ไม่เพิ่มความไวในการวินิจฉัย (ค่าความไวร้อยละ 97.0 96.0 และ 100.0 ในกลุ่มที่เจ็บหน้าอกภายใน 12, 6 และ 3 ชั่วโมงตามลำดับ) นอกจากนี้พบว่าค่าความจำเพาะและค่าการทายผลลบลดต่ำลงในกลุ่มที่ใช้โคเปปตินร่วมกับโทรโปนินที่ชนิดความไวสูง

นำมาสร้างเป็นกราฟ Receiver-operating-characteristic (ROC curve) ของการวินิจฉัย NSTEMI จากโคเปปตินร่วมกับโทรโปนินที่ชนิดความไวสูงและจากโทรโปนินที่ชนิดความไวสูงอย่างเดียวในช่วงเวลาที่ผู้เข้าร่วมวิจัยมาในช่วงเวลา 12, 6 และ 3 ชั่วโมง ดังแสดงในรูปที่ 18, 19 และ 20 ตามลำดับ

ภาพที่ 18: Receiver-operating-characteristic curve (ROC curve) ของโทรโปนินทีชนิดความไวสูงอย่างเดียวและจากโคเปปตินร่วมกับโทรโปนินทีชนิดความไวสูงในการวินิจฉัยภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันชนิดไม่มีเอสทีเซกเมนต์ยก ในผู้ป่วยที่มาภายใน 12 ชั่วโมงหลังเจ็บหน้าอก



ภาพที่ 20: Receiver-operating-characteristic curve (ROC curve) ของโทรโปนินทีชนิดความไวสูงอย่างเดียวและจากโคเปปตินร่วมกับโทรโปนินทีชนิดความไวสูงในการวินิจฉัยภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันชนิดไม่มีเอสทีเซกเมนต์ยก ในผู้ป่วยที่มาภายใน 3 ชั่วโมงหลังเจ็บหน้าอก



เมื่อเปรียบเทียบพื้นที่ใต้ ROC curve ในกลุ่มผู้เข้าร่วมวิจัยที่มีอาการเจ็บหน้าอกภายใน 12 ชั่วโมง พบว่าค่าโคเปปตินร่วมกับค่าโทรโปนินทีชนิดความไวสูงมีค่าต่ำกว่าพื้นที่ใต้ ROC curve ของค่าโทรโปนินทีชนิดความไวสูงเพียงอย่างเดียว คือ 0.59 (ค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 95 = 0.88 - 1.00) เทียบกับ 0.94 ตามลำดับ (ค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 95 = 0.39- 0.79) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p value < 0.05)

ผลที่ได้ในการเปรียบเทียบพื้นที่ใต้ ROC curve ในกลุ่มผู้เข้าร่วมวิจัยที่มีอาการเจ็บหน้าอกภายใน 6 และ 3 ชั่วโมง พบว่าผลที่ได้เป็นไปในทางเดียวกัน โดยพื้นที่ใต้ ROC curve ของค่าโคเปปตินร่วมกับค่าโทรโปนินทีชนิดความไวสูงมีค่าต่ำกว่าพื้นที่ใต้ ROC curve ของค่าโทรโปนินทีชนิดความไวสูงเพียงอย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญทาง

สถิติ คือ 0.56 (ค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 95 = 0.33-0.77) เทียบกับ 0.93 (ค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 95 = 0.86-1.00) ค่านัยสำคัญทางสถิติ <0.05 ในกลุ่มผู้เข้าร่วมวิจัยที่มีอาการเจ็บหน้าอกภายใน 6 ชั่วโมง และ 0.58 (ค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 95 = 0.31-0.84) เทียบกับ 0.92 (ค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 95 = 0.80-1.00) ค่านัยสำคัญทางสถิติ <0.05 ในกลุ่มผู้เข้าร่วมวิจัยที่มีอาการเจ็บหน้าอกภายใน 3 ชั่วโมง

และเมื่อทำการติดตามไปที่ 1 เดือนในกลุ่มผู้ร่วมวิจัยที่วินิจฉัยเป็นโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายชนิดไม่มีเอสทีเซกเมนต์ยกและมีค่าโคเปปตินเป็นบวก พบว่าการเกิดโรคทางหลอดเลือดและหัวใจ อันได้แก่ การเสียชีวิตจากโรคหัวใจ การเป็นโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด ภาวะหัวใจล้มเหลว หรือโรคหลอดเลือดสมองตีบนั้น ไม่พบว่ามี ความสำคัญทางสถิติของโคเปปตินต่อการทำนายการเกิดโรค (p value = 0.50)

บทที่ 5

อภิปรายผล

การศึกษาก่อนหน้านี้พบว่า โคเปปตินเมื่อนำมาใช้ร่วมกับโทรโปนินที่ชนิดพื้นฐาน ช่วยเพิ่มความไวและค่าการทายผลลบในการวินิจฉัยโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันตามที่ Reichlin และคณะ และ Kelloer และคณะ (21, 24) ได้ศึกษาไว้ก่อนหน้านี้ แต่อย่างไรก็ตาม ทั้งสองการศึกษานี้ รวมกลุ่มผู้ที่เป็นกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดชนิดเอสทีเซกเมนต์ยกเข้าในการศึกษาด้วย ซึ่งการวินิจฉัยแรกพบในโรคนี้ไม่มีความจำเป็นต้องใช้ค่าโทรโปนินมาเข้าร่วมในการวินิจฉัยแต่อาศัยคลื่นไฟฟ้าหัวใจที่พบเอสทีเซกเมนต์ยกเป็นหลัก รวมทั้งการศึกษาทั้งสองใช้โคเปปตินร่วมกับโทรโปนินที่ชนิดพื้นฐาน ไม่ได้ใช้โทรโปนินที่ชนิดความไวสูงที่มีความไวในการวินิจฉัยที่มากกว่าทางผู้วิจัยจึงนำโทรโปนินที่ชนิดความไวสูงมาศึกษาในกลุ่มผู้เข้าร่วมวิจัยที่เจ็บหน้าอกโดยที่ไม่มีลักษณะคลื่นไฟฟ้าหัวใจที่มีเอสทีเซกเมนต์ยก โดยหวังว่าโคเปปตินที่เคยพบว่าเมื่อนำมาใช้คู่กับโทรโปนินที่จะช่วยเพิ่มความไวและค่าการทายผลลบ จะช่วยเพิ่มความไวและค่าการทายผลลบเมื่อใช้คู่กับโทรโปนินที่ชนิดความไวสูงเช่นเดียวกัน

จากผลการศึกษาพบว่า จากผู้เข้าร่วมวิจัยที่มาด้วยอาการเจ็บหน้าอก 45 คน ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายชนิดไม่มีเอสทีเซกเมนต์ยก 33 คน คิดเป็นร้อยละ 73 ซึ่งสูงมากกว่าการศึกษาก่อนหน้านี้ที่พบว่าผู้ที่มีอาการเจ็บหน้าอกที่ห้องฉุกเฉิน ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายประมาณร้อยละ 17-23 (14, 21, 24) ส่วนหนึ่ง เนื่องจากการศึกษานี้ ทำในกลุ่มผู้เข้าร่วมวิจัยที่มีความสงสัยโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดค่อนข้างมาก โดยถ้าผู้เข้าร่วมมีอาการเจ็บหน้าอกที่สามารถอธิบายได้จากเหตุอื่น ๆ ก็จะไม่นำมาเข้าร่วมศึกษา รวมทั้งในคนไทย ผู้ป่วยส่วนหนึ่งมาโรงพยาบาลเมื่อมีอาการมากซึ่งก็มักจะพบในกลุ่มที่มีโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดจริง

เมื่อมาดูผลวิเคราะห์ของโคเปปตินและโทรโปนินที่ชนิดความไวสูง พบว่าผลที่ได้แสดงให้เห็นว่าโทรโปนินที่ชนิดความไวสูง มีความไวในการช่วยวินิจฉัยโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายชนิดไม่มีเอสทีเซกเมนต์ยกสูงมากอยู่แล้ว ทั้งในกลุ่มผู้เข้าร่วมวิจัยที่เจ็บหน้าอกมาภายใน 12, 6, และ 3 ชั่วโมง (พื้นที่ใต้กราฟROC = 0.94, 0.93 และ 0.92 ในผู้เข้าร่วมวิจัยที่เจ็บหน้าอกมาภายใน 12, 6 และ 3 ชั่วโมง ตามลำดับ) และเมื่อนำโคเปปตินมาใช้ในการวินิจฉัยร่วมทำให้การวินิจฉัยมีความไว ค่าการทายผลลบ รวมทั้งพื้นที่ใต้ กราฟROC ลดต่ำลง (พื้นที่ใต้กราฟROC = 0.59, 0.56 และ 0.58 ในผู้เข้าร่วมวิจัยที่เจ็บหน้าอกมาภายใน 12, 6 และ 3 ชั่วโมง ตามลำดับ) ซึ่งผลที่ได้มีลักษณะไปในทางตรงข้ามกับการศึกษาของ Meune (25) และ Giannitsis (26) โดยผลการศึกษาของ Meune พื้นที่ใต้กราฟROC ของโทรโปนินที่ชนิดความไวสูง มีค่าต่ำกว่าของโคเปปตินร่วมกับโทรโปนินที่ชนิดความไวสูงในผู้เข้าร่วมที่เจ็บ

หน้าอกมาภายใน 6 ชั่วโมง (0.90 เทียบกับ 0.94) แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนผลของGiannitsis พบว่าพื้นที่ใต้กราฟROC ของโทรโปนินที่ชนิดความไวสูง มีค่าต่ำกว่าของโคเปปตินร่วมกับโทรโปนินที่ชนิดความไวสูงในผู้เข้าร่วมที่เจ็บหน้าอกมาภายใน 12 ชั่วโมงเช่นกัน (พื้นที่ใต้ ROC ของโทรโปนินที่ชนิดความไวสูง = 0.903, พื้นที่ใต้ AUC ของโทรโปนินที่ชนิดความไวสูงและโคเปปติน = 0.917 ค่านัยสำคัญทางสถิติ = 0.0016) อาจเป็นผลจากผู้เข้าร่วมในการวิจัยนี้มีร้อยละของการเป็นกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันชนิดไม่มีเอสทีเซกเมนต์ยกเป็นจำนวนสูงถึงร้อยละ 73 มากกว่าอีกสองการศึกษาก่อนหน้านี้ที่มีจำนวนเพียงร้อยละ 17 และ 23 รวมทั้งจำนวนผู้เข้าร่วมวิจัยที่มีค่าโทรโปนินที่ชนิดความไวสูงเป็นลบแรกรับจำนวน 8 คนในจำนวนผู้เข้าร่วมวิจัย 45 คน และเพียง 1 ใน 8 คนนี้เท่านั้นที่ได้รับคำวินิจฉัยว่าเป็นกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันชนิดไม่มีเอสทีเซกเมนต์ยก และผลโคเปปตินในผู้เข้าร่วมวิจัยรายนี้ก็มิได้เป็นลบ โดยผลของโคเปปตินที่เป็นลบส่วนหนึ่งนั้น อาจจะได้รับผลกระทบจากวิธีการเก็บและส่งตรวจโคเปปติน โดยผู้ทำวิจัยจะเก็บตัวอย่างซีรัมไว้ในอุณหภูมิ 20 องศาเซลเซียส เป็นระยะเวลาเฉลี่ยประมาณ 1-40 วัน (ตามคำแนะนำของเครื่องมือตรวจ) ก่อนจะนำซีรัมจำนวน 20-25 ตัวอย่างมาทำการเข้าเครื่องตรวจพร้อมกัน แต่เนื่องจาก ตู้แช่ที่นำมาใช้งาน มีการใช้งานตลอดเวลา มีผลต่ออุณหภูมิการเก็บรักษาที่ไม่คงที่ อาจจะมีส่วนที่ทำให้ระดับของโคเปปตินในซีรัมมีความคลาดเคลื่อนไป

เมื่อมาดูผลการทำนายโรคทางหัวใจและหลอดเลือดที่ 1 เดือน ผลก็พบว่าระดับโคเปปตินไม่ช่วยในการทำนายโรคในช่วงระยะนี้ ซึ่งผลการวิจัยที่ได้แตกต่างกับผลของ LAMP study โดย Kahn และคณะ (5) ที่พบว่าโคเปปตินช่วยทำนายการเสียชีวิตและการเกิดหัวใจล้มเหลวที่ระยะเวลา 60 วัน ซึ่งผลการศึกษาทั้งของ Kahn และผู้วิจัยไม่มีข้อมูลของการทำrevascularization หลังจากผู้เข้าร่วมได้รับการวินิจฉัยจึงอาจจะนำมาเปรียบเทียบกันได้ยาก รวมทั้ง การวิจัยนี้เป็นการศึกษาที่ระยะ 3 เดือนน้อยกว่า LAMP study ที่ศึกษาระยะยาวกว่าที่ 6 เดือน ทำให้ในการวิจัยนี้อาจจะยังไม่เห็นประโยชน์ของโคเปปตินในการทำนายโรค

การนำผลการศึกษาวินิจฉัยครั้งนี้ไปใช้ทางคลินิกนั้น เนื่องจากผลการวิจัยพบว่าโทรโปนินที่ชนิดความไวสูงสามารถช่วยการวินิจฉัยโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันชนิดไม่มีเอสทีเซกเมนต์ยกได้ดี การนำโคเปปตินเข้าไปร่วมวินิจฉัยไม่สามารถเพิ่มประโยชน์ต่อการวินิจฉัยโรค ดังนั้นการนำไปใช้ทางคลินิกไม่น่าจะได้ประโยชน์ในกรณีนี้ที่สถานพยาบาลนั้นๆใช้โทรโปนินที่ชนิดความไวสูงในการช่วยการวินิจฉัยโรคอยู่เดิมแล้ว

บทที่ 6

ข้อสรุปและข้อเสนอแนะ

จากผลการศึกษาข้างต้นดังกล่าวมา สรุปผลการศึกษาได้ว่า ค่าโคเปปตินเมื่อนำไปใช้ร่วมกับค่าโทรโปนิ นที่ชนิดความไวสูง เทียบกับการใช้ค่าโทรโปนิที่ชนิดความไวสูงอย่างเดียวในการวินิจฉัยอาการเจ็บหน้าอกว่าเป็น โรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดชนิดไม่มีเอสทีเซกเมนต์ยกหรือไม่นั้น ค่าโคเปปตินร่วมกับค่าโทรโปนิที่ชนิดความไว สูงไม่สามารถเพิ่มความไวในการวินิจฉัยโรค หรือตัดแยกโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดชนิดไม่มีเอสทีเซกเมนต์ยกให้ ดีขึ้นได้กว่าการใช้ค่าโทรโปนิที่ชนิดความไวสูงอย่างเดียว ซึ่งถือเป็นมาตรฐานในการวินิจฉัยโรคนี้ในปัจจุบันอยู่ แล้ว

รวมทั้งค่าโคเปปตินนั้น เมื่อนำมาศึกษาผลต่อการทำนายโรคทางหลอดเลือดและหัวใจที่ระยะเวลา 1 เดือนหลังโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดชนิดไม่มีเอสทีเซกเมนต์ยก ก็ไม่พบประโยชน์เพิ่มเติมแต่อย่างใด

เนื่องจากโคเปปตินเป็นค่าที่ไม่จำเพาะต่อหัวใจแต่เป็นค่าที่แสดงถึงภาวะเครียดในร่างกาย แนวทาง การศึกษาต่อไปในอนาคต อาจจะศึกษาคุณค่าของโคเปปตินที่มีผลต่อภาวะอื่นๆในโรคทางหัวใจและหลอดเลือด ได้ ยกตัวอย่างเช่น การเจาะระดับโคเปปตินก่อนกลับบ้านในผู้ป่วยที่มาเข้ารับการรักษาด้วยโรคหัวใจล้มเหลว และ ดูโอกาสการนอนโรงพยาบาลซ้ำหรืออัตราการตายหลังกลับบ้าน เป็นต้น

รายการอ้างอิง

- (1) Thygesen K, Alpert JS, White HD, Jaffe AS, Apple FS, Galvani M, et al. Universal definition of myocardial infarction. **Circulation**. 2007 Nov 27;116(22):2634-53.
- (2) Krumholz HM, Anderson JL, Bachelder BL, Fesmire FM, Fihn SD, Foody JM, et al. ACC/AHA 2008 performance measures for adults with ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures (Writing Committee to develop performance measures for ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction): developed in collaboration with the American Academy of Family Physicians and the American College of Emergency Physicians: endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Hospital Medicine. **Circulation**. 2008 Dec 9;118(24):2596-648.
- (3) Hochholzer W, Morrow DA, Giugliano RP. Novel biomarkers in cardiovascular disease: update 2010. **Am Heart J**. 2010 Oct;160(4):583-94.
- (4) Chan D, Ng LL. Biomarkers in acute myocardial infarction. **BMC Med**. 2010;8:34.
- (5) Khan SQ, Dhillon OS, O'Brien RJ, Struck J, Quinn PA, Morgenthaler NG, et al. C-terminal proavopressin (copeptin) as a novel and prognostic marker in acute myocardial infarction: Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide (LAMP) study. **Circulation**. 2007 Apr 24;115(16):2103-10.
- (6) Srimahachota S, Kanjanavanit R, Boonyaratavej S, Boonsom W, Veerakul G, Tresukosol D. Demographic, management practices and in-hospital outcomes of Thai Acute Coronary Syndrome Registry (TACSR): the difference from the Western world. **J Med Assoc Thai**. 2007 Oct;90 Suppl 1:1-11.
- (7) Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE, Jr., et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-Elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and

- the Society for Academic Emergency Medicine. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Aug 14;50(7):e1-e157.
- (8) Wright RS, Anderson JL, Adams CD, Bridges CR, Casey DE, Jr., Ettinger SM, et al. 2011 ACCF/AHA focused update incorporated into the ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients with Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in collaboration with the American Academy of Family Physicians, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2011 May 10;57(19):e215-367.
- (9) Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011 Dec;32(23):2999-3054.
- (10) Canto JG, Fincher C, Kiefe CI, Allison JJ, Li Q, Funkhouser E, et al. Atypical presentations among Medicare beneficiaries with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol*. 2002 Aug 1;90(3):248-53.
- (11) Culic V, Eterovic D, Miric D, Silic N. Symptom presentation of acute myocardial infarction: influence of sex, age, and risk factors. *Am Heart J*. 2002 Dec;144(6):1012-7.
- (12) Karlson BW, Herlitz J, Wiklund O, Richter A, Hjalmarson A. Early prediction of acute myocardial infarction from clinical history, examination and electrocardiogram in the emergency room. *Am J Cardiol*. 1991 Jul 15;68(2):171-5.
- (13) Lev EI, Battler A, Behar S, Porter A, Haim M, Boyko V, et al. Frequency, characteristics, and outcome of patients hospitalized with acute coronary syndromes with undetermined electrocardiographic patterns. *Am J Cardiol*. 2003 Jan 15;91(2):224-7.
- (14) Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, Steuer S, Stelzig C, Hartwiger S, et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med*. 2009 Aug 27;361(9):858-67.
- (15) Reiter M, Twerenbold R, Reichlin T, Haaf P, Peter F, Meissner J, et al. Early diagnosis of acute myocardial infarction in the elderly using more sensitive cardiac troponin assays. *Eur Heart J*. 2011 Jun;32(11):1379-89.
- (16) de Lemos JA, Drazner MH, Omland T, Ayers CR, Khera A, Rohatgi A, et al. Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population. *JAMA*. 2010 Dec 8;304(22):2503-12.

- (17) Omland T, de Lemos JA, Sabatine MS, Christophi CA, Rice MM, Jablonski KA, et al. A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease. **N Engl J Med.** 2009 Dec 24;361(26):2538-47.
- (18) Meune C, Balmelli C, Twerenbold R, Reichlin T, Reiter M, Haaf P, et al. Patients with acute coronary syndrome and normal high-sensitivity troponin. **Am J Med.** 2011 Dec;124(12):1151-7.
- (19) Viswanathan K, Kilcullen N, Morrell C, Thistlethwaite SJ, Sivananthan MU, Hassan TB, et al. Heart-type fatty acid-binding protein predicts long-term mortality and re-infarction in consecutive patients with suspected acute coronary syndrome who are troponin-negative. **J Am Coll Cardiol.** 2010 Jun 8;55(23):2590-8.
- (20) Van Belle E, Dallongeville J, Vicaut E, Degrandt A, Baulac C, Montalescot G. Ischemia-modified albumin levels predict long-term outcome in patients with acute myocardial infarction. The French Nationwide OPERA study. **Am Heart J.** 2010 Apr;159(4):570-6.
- (21) Keller T, Tzikas S, Zeller T, Czyz E, Lillpopp L, Ojeda FM, et al. Copeptin improves early diagnosis of acute myocardial infarction. **J Am Coll Cardiol.** 2010 May 11;55(19):2096-106.
- (22) Morgenthaler NG. Copeptin: a biomarker of cardiovascular and renal function. **Congest Heart Fail.** 2010 Jul;16 Suppl 1:S37-44.
- (23) Kelly D, Squire IB, Khan SQ, Quinn P, Struck J, Morgenthaler NG, et al. C-terminal pro-vasopressin (copeptin) is associated with left ventricular dysfunction, remodeling, and clinical heart failure in survivors of myocardial infarction. **J Card Fail.** 2008 Nov;14(9):739-45.
- (24) Reichlin T, Hochholzer W, Stelzig C, Laule K, Freidank H, Morgenthaler NG, et al. Incremental value of copeptin for rapid rule out of acute myocardial infarction. **J Am Coll Cardiol.** 2009 Jun 30;54(1):60-8.
- (25) Meune C, Zully S, Wahbi K, Claessens YE, Weber S, Chenevier-Gobeaux C. Combination of copeptin and high-sensitivity cardiac troponin T assay in unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a pilot study. **Arch Cardiovasc Dis.** 2011 Jan;104(1):4-10.
- (26) Giannitsis E, Kehayova T, Vafaie M, Katus HA. Combined testing of high-sensitivity troponin T and copeptin on presentation at prespecified cutoffs improves rapid rule-out of non-ST-segment elevation myocardial infarction. **Clin Chem.** 2011 Oct;57(10):1452-5.
- (27) Smith SW. ST-elevation acute myocardial infarction: a critical but difficult electrocardiographic diagnosis. **Acad Emerg Med.** 2001 Apr;8(4):382-5.

ภาคผนวก

ภาคผนวก ก

คำนิยามของภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน (1)

Criteria for Acute Myocardial Infarction

The term myocardial infarction should be used when there is evidence of myocardial necrosis in a clinical setting consistent with myocardial ischaemia. Under these conditions any one of the following criteria meets the diagnosis for myocardial infarction:

- Detection of rise and/or fall of cardiac biomarkers (preferably troponin) with at least one value above the 99th percentile of the upper reference limit (URL) together with evidence of myocardial ischaemia with at least one of the following:
 - Symptoms of ischaemia;
 - ECG changes indicative of new ischaemia (new ST-T changes or new left bundle branch block [LBBB]);
 - Development of pathological Q waves in the ECG;
 - Imaging evidence of new loss of viable myocardium or new regional wall motion abnormality.
- Sudden, unexpected cardiac death, involving cardiac arrest, often with symptoms suggestive of myocardial ischaemia, and accompanied by presumably new ST elevation, or new LBBB, and/or evidence of fresh thrombus by coronary angiography and/or at autopsy, but death occurring before blood samples could be obtained, or at a time before the appearance of cardiac biomarkers in the blood.
- For percutaneous coronary interventions (PCI) in patients with normal baseline troponin values, elevations of cardiac biomarkers above the 99th percentile URL are indicative of peri-procedural myocardial necrosis. By convention, increases of biomarkers greater than 3 x 99th percentile URL have been designated as defining PCI-related myocardial infarction. A subtype related to a documented stent thrombosis is recognized.
- For coronary artery bypass grafting (CABG) in patients with normal baseline troponin values, elevations of cardiac biomarkers above the 99th percentile URL are indicative of peri-procedural myocardial necrosis. By convention, increases of biomarkers greater than 5 x 99th percentile URL plus either new pathological Q waves or new LBBB, or angiographically documented new graft or native coronary artery occlusion, or imaging evidence of new loss of viable myocardium have been designated as defining CABG-related myocardial infarction.
- Pathological findings of an acute myocardial infarction.

Criteria for Prior Myocardial Infarction

Any one of the following criteria meets the diagnosis for prior myocardial infarction:

- Development of new pathological Q waves with or without symptoms.
- Imaging evidence of a region of loss of viable myocardium that is thinned and fails to contract, in the absence of a non-ischaemic cause.
- Pathological findings of a healed or healing myocardial infarction.

ภาคผนวก ข

ชนิดต่างๆของโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน (1)

Type 1	Spontaneous myocardial infarction related to ischaemia due to a primary coronary event such as plaque erosion and/or rupture, fissuring, or dissection
Type 2	Myocardial infarction secondary to ischaemia due to either increased oxygen demand or decreased supply, e.g. coronary artery spasm, coronary embolism, anaemia, arrhythmias, hypertension, or hypotension
Type 3	Sudden unexpected cardiac death, including cardiac arrest, often with symptoms suggestive of myocardial ischaemia, accompanied by presumably new STelevation, or new LBBB, or evidence of fresh thrombus in a coronary artery by angiography and/or at autopsy, but death occurring before blood samples could be obtained, or at a time before the appearance of cardiac biomarkers in the blood
Type 4a	Myocardial infarction associated with PCI
Type 4b	Myocardial infarction associated with stent thrombosis as documented by angiography or at autopsy
Type 5	Myocardial infarction associated with CABG

ภาคผนวก ค

ลักษณะการเปลี่ยนแปลงของคลื่นไฟฟ้าหัวใจในภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน (1)

ST elevation

New ST elevation at the J-point in two contiguous leads with the cut-off points: ≥ 0.2 mV in men or ≥ 0.15 mV in women in leads V_2 - V_3 and/or ≥ 0.1 mV in other leads

ST depression and T-wave changes

New horizontal or down-sloping ST depression ≥ 0.05 mV in two contiguous leads; and/or T inversion ≥ 0.1 mV in two contiguous leads with prominent R-wave or R/S ratio > 1

ภาคผนวก ง

แบบฟอร์มบันทึกข้อมูลผู้ป่วย (ว.1)

Version 2 P1 (4/7/54)

วันที่.....

NO.

เริ่มเจ็บหน้าอกในระยะเวลา 12 ชั่วโมงก่อนมาถึงรพ.

เจ็บหน้าอกเวลา.....น. วันที่

มาถึงรพ.เวลา.....น. วันที่

..... นาที ก่อนมาถึงรพ.

ECG

Normal

dynamic ST-T change

nonspecific ST-T change

รายละเอียด

ส่งเลือดตรวจ Troponin T, CPK, CK-MB, Cr และ

เจาะเลือดใส่ heparinized tube 3 cc แกร็บ (แบบใบเจาะเลือดที่แนบมากับแบบฟอร์มนี้)

เวลา.....น. วันที่

ส่งเลือดตรวจ Troponin T, CPK, CK-MB, Cr ที่ 6 ชั่วโมงหลังจากเจาะเลือดครั้งแรก

เวลา.....น. วันที่

ผลการตรวจเลือด

แกร็บที่ห้องฉุกเฉิน

6 ชั่วโมงต่อมา

Copeptin

.....

TroponinT

.....

.....

CPK

.....

.....

CK-MB

.....

.....

Creatinine

.....

.....

PERSONAL DATA

Version 2 P2 (4/7/54)

วันเดือนปีเกิด

NO.

เพศ ชาย หญิง

น้ำหนัก (kg)

ส่วนสูง (cm)

ประวัติโรคหัวใจ

 Known CAD post-PCI post-CABG No known

รายละเอียด

ประวัติโรคร่วม

 Diabetes mellitus Hypertension Dyslipidemia
 CKD CVA Others

รายละเอียด

ประวัติส่วนตัว

 Smoking

รายละเอียด

ผลการวินิจฉัย

 Unstable angina
 NSTEMI
 Non-cardiac chest pain, ระบุ

รายละเอียดประกอบการวินิจฉัย

 CAG
 Noninvasive test, ระบุ

ระยะเวลา 1 เดือนหลัง NSTEMI (วันที่.....)

 Recurrent MI
 CHF
 Other cardiovascular event ระบุ Dead (cause.....)

ท่านอ่านเอกสารฉบับนี้อย่างถี่ถ้วน เพื่อให้ท่านได้ทราบถึงเหตุผลและรายละเอียดของการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เพิ่มเติม กรุณาซักถามจากทีมงานของแพทย์ผู้ทำวิจัย หรือแพทย์ผู้ร่วมทำวิจัยซึ่งจะเป็นผู้สามารถตอบคำถามและให้ความกระจ่างแก่ท่านได้

ท่านสามารถขอคำแนะนำในการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้จากครอบครัว เพื่อน หรือแพทย์ประจำตัวของท่านได้ ท่านมีเวลาอย่างเพียงพอในการตัดสินใจโดยอิสระ ถ้าท่านตัดสินใจแล้วว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ขอให้ท่านลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมของโครงการวิจัยนี้

เหตุผลความเป็นมา

การวินิจฉัยโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันชนิดไม่มีเอสทีเซกเมนต์ยก (NSTEMI, non ST-elevation myocardial infarction) ปัจจุบันจะวินิจฉัยโรคเมื่อมีความผิดปกติสองในสามข้อต่อไปนี้ อันได้แก่ หนึ่ง อาการเจ็บหน้าอกที่เป็นลักษณะเข้าได้กับโรคหัวใจขาดเลือด สอง การเปลี่ยนแปลงของคลื่นไฟฟ้าหัวใจที่เข้าได้กับการขาดเลือดโดยที่ไม่มีเอสทีเซกเมนต์ยก (non-ST segment elevation) หรือ สาม มีค่าเอนไซม์ในกล้ามเนื้อหัวใจสูงขึ้น ค่าเอนไซม์ในกล้ามเนื้อหัวใจที่ใช้อย่างกว้างขวาง คือ ไทรโอบินที (TroponinT) เนื่องจากระดับของไทรโอบินทีที่มีความสัมพันธ์กับโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดค่อนข้างมาก แต่ข้อจำกัดของไทรโอบินที คือ ในช่วงเวลา 4-6 ชั่วโมงแรกหลังจากอาการเจ็บหน้าอกค่ายังเป็นลบได้ จึงทำให้การวินิจฉัยเกิดความล่าช้าในผู้ป่วยที่เจ็บหน้าอกและมาโรงพยาบาลเร็ว คลื่นไฟฟ้าหัวใจไม่เห็นการเปลี่ยนแปลงที่ชัดเจน และระดับไทรโอบินทียังเป็นลบ ซึ่งต้องรอผลการเจาะไทรโอบินทีซ้ำในช่วง 6 ชั่วโมงต่อมา ทำให้การรักษาอาจล่าช้าตามไปด้วย

การศึกษานี้ จึงได้นำโคเปปติน(copeptin) เป็นโปรตีนชนิดหนึ่งสร้างมาจากในสมอง ซึ่งพบว่ามีค่าเพิ่มสูงขึ้นในโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันตั้งแต่ 0-4 ชั่วโมงหลังจากอาการเจ็บหน้าอก มาใช้ในการวินิจฉัยและประเมินความเสี่ยงของโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันที่อาการเจ็บหน้าอกเกิดขึ้นเร็วก่อนที่ระดับไทรโอบินทีจะเป็นบวก ซึ่งน่าจะมีผลให้การวินิจฉัยโรคหลอดเลือดหัวใจขาดเลือดเป็นได้ด้วยความรวดเร็วและสามารถให้การรักษาตามแนวทางปฏิบัติพื้นฐานด้วยความไม่ล่าช้าเมื่อนำโคเปปตินมาใช้คู่กับการตรวจไทรโอบินที

วัตถุประสงค์ของการศึกษา

วัตถุประสงค์หลักจากการศึกษาในครั้งนี้คือ การศึกษาเพื่อดูว่าระดับของโคเปปตินที่สูงขึ้น เมื่อนำมาใช้ร่วมกับโทรโปนินที่ สามารถช่วยในการวินิจฉัยโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันชนิดไม่มีเอสทีเซกเมนต์ยกได้รวดเร็วขึ้นเมื่อเทียบกับการใช้ระดับโทรโปนินทีอย่างเดียวในผู้ป่วยที่เจ็บหน้าอกมาภายใน 12 ชั่วโมง

จำนวนผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย คือ 35 คน

วิธีการที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย

หลังจากท่านให้ความยินยอมที่จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ผู้วิจัยจะขอเจาะตรวจเลือดปริมาณ 1 ซ้อนชาเพิ่มเติมจากการเจาะเลือดตรวจโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันตามวิธีวินิจฉัยตามปกติ โดยเจาะในครั้งเดียวกัน เพื่อนำมาตรวจระดับโคเปปตินเพื่อใช้ในการศึกษาวิจัย

โดยตลอดระยะเวลาที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัย คือ 4 อาทิตย์ และจะมีการติดตามผลโดยผู้วิจัยหรือผู้ร่วมทำวิจัยทั้งสิ้น 1 ครั้งหลังครบ 4 อาทิตย์

ความรับผิดชอบของอาสาสมัครผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

เพื่อให้งานวิจัยนี้ประสบความสำเร็จ ผู้ทำวิจัยใคร่ขอความความร่วมมือจากท่าน โดยจะขอให้ท่านปฏิบัติตามแนวทางการรักษาโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดอย่างเคร่งครัด มารับการรักษาและตรวจติดตามหลังการรักษา โดยสม่ำเสมอ และให้ข้อมูลอาการผิดปกติต่างๆที่เกิดขึ้นกับท่านระหว่างที่ท่านเข้าร่วมโครงการวิจัยแก่แพทย์ผู้ทำวิจัยได้ทราบทางโทรศัพท์หมายเลข 08-1499-4882

ความเสี่ยงที่อาจได้รับ

เนื่องจากการตรวจเลือดเพิ่มเติมนอกเหนือไปจากการตรวจเลือดตามแนวทางการวินิจฉัยตามปกติ รวมทั้งการวินิจฉัยโรคและการรักษายังเป็นไปตามแนวทางการรักษามาตรฐานของโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด ความเสี่ยงที่เกิดขึ้นจึงเป็นความเสี่ยงที่เทียบเท่ากับการรักษาโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดในแนวทางมาตรฐานทั่วไปพร้อมกับความเสี่ยงที่ได้รับจากการเจาะเลือด

ความเสี่ยงที่ได้รับจากการเจาะเลือด

ท่านมีโอกาที่จะเกิดอาการเจ็บ เลือดออก ช้ำจากการเจาะเลือด อาการบวมบริเวณที่เจาะเลือดหรือ
หน้ามืด และโอกาที่จะเกิดการติดเชื้อบริเวณที่เจาะเลือดพบได้น้อยมาก

ความเสี่ยงที่ไม่ทราบแน่นอน

ท่านอาจเกิดอาการข้างเคียง หรือความไม่สบาย นอกเหนือจากที่ได้แสดงในเอกสารฉบับนี้ ซึ่งอาการ
ข้างเคียงเหล่านี้เป็นอาการที่ไม่เคยพบมาก่อน เพื่อความปลอดภัยของท่าน ควรแจ้งผู้ทำวิจัยให้ทราบทันทีเมื่อเกิด
ความผิดปกติใดๆ เกิดขึ้น

หากท่านมีข้อสงสัยใดๆเกี่ยวกับความเสี่ยงที่อาจได้รับจากการเข้าร่วมโครงการวิจัย หรือเกี่ยวกับโรค
กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน ท่านสามารถสอบถามจากแพทย์ผู้ทำวิจัยได้ตลอดเวลาทางโทรศัพท์หมายเลข
08-1499-4882

หากมีการค้นพบข้อมูลใหม่ ๆ ที่อาจมีผลต่อความปลอดภัยของท่านในระหว่างที่ท่านเข้าร่วมใน
โครงการวิจัย ผู้ทำวิจัยจะแจ้งให้ท่านทราบทันที เพื่อให้ท่านตัดสินใจว่าจะอยู่ในโครงการวิจัยต่อไปหรือจะขอถอน
ตัวออกจากกรวิจัย

การพบแพทย์นอกตารางนัดหมายในกรณีที่เกิดอาการข้างเคียง

หากมีอาการข้างเคียงใด ๆ เกิดขึ้นกับท่าน ขอให้ท่านรีบมาพบแพทย์ที่สถานพยาบาลทันที ถึงแม้ว่าจะอยู่
นอกตารางการนัดหมาย เพื่อแพทย์จะได้ประเมินอาการข้างเคียงของท่าน และให้การรักษาที่เหมาะสมทันที หาก
อาการดังกล่าวเป็นผลจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะไม่เสียค่าใช้จ่าย

ประโยชน์ที่อาจได้รับ

การเข้าร่วมในการวิจัยครั้งนี้ เป็นประโยชน์ต่อท่านในกรณีที่มีข้อสงสัยเกี่ยวกับโรคหรือมีอาการผิดปกติที่
สงสัยโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันสามารถติดต่อสอบถามแพทย์ผู้ทำวิจัยได้โดยตรง นอกจากนี้ ผล

การศึกษาที่ได้จะเป็นประโยชน์สำหรับแพทย์ที่จะใช้ผลการวิจัยในการพัฒนาแนวทางการวินิจฉัยโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันในการรักษาผู้ป่วยคนอื่นๆต่อไปในอนาคต

วิธีการและรูปแบบการรักษาอื่น ๆ ซึ่งมีอยู่สำหรับอาสาสมัคร

ท่านไม่จำเป็นต้องเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้เพื่อประโยชน์ในการรักษาโรคที่ท่านเป็นอยู่ เนื่องจากมีแนวทางการตรวจวินิจฉัยพื้นฐานในการวินิจฉัยโรคของท่านตามมาตรฐาน ดังนั้นท่านสามารถปรึกษาแพทย์ผู้ให้การรักษาท่านก่อนตัดสินใจเข้าร่วมในการวิจัย

ข้อปฏิบัติของท่านขณะที่ร่วมในโครงการวิจัย

ขอให้ท่านปฏิบัติดังนี้

- ขอให้ท่านให้ข้อมูลทางการแพทย์ของท่านทั้งในอดีต และปัจจุบัน แก่ผู้ทำวิจัยด้วยความสัตย์จริง
- ขอให้ท่านแจ้งให้ผู้ทำวิจัยทราบความผิดปกติที่เกิดขึ้นระหว่างที่ท่านร่วมในโครงการวิจัย
- ขอให้ท่านงดการใช้จ่ายอื่นนอกเหนือจากที่แพทย์ผู้รักษาได้จัดให้ รวมถึงการรักษาอื่น ๆ เช่น การรักษาด้วยสมุนไพร การชื้อยาจากร้านขายยา
- ขอให้ท่านแจ้งให้ผู้ทำวิจัยทราบทันที หากท่านได้รับยาอื่นนอกเหนือจากยาที่ใช้ในการรักษาจากแพทย์ผู้ทำการรักษาตลอดระยะเวลาที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัย

อันตรายที่อาจเกิดขึ้นจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัยและความรับผิดชอบของผู้ทำวิจัย/ผู้สนับสนุนการวิจัย

หากพบอันตรายที่เกิดขึ้นจากการวิจัย ท่านจะได้รับการรักษาอย่างเหมาะสมทันที และท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของทีมผู้ทำวิจัยแล้ว ผู้ทำวิจัย/ผู้สนับสนุนการวิจัยยินดีจะรับผิดชอบต่อค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลของท่าน และการลงนามในเอกสารให้ความยินยอม ไม่ได้หมายความว่าท่านได้ละสิทธิทางกฎหมายตามปกติที่ท่านพึงมี

ในกรณีที่ท่านได้รับอันตรายใด ๆ หรือต้องการข้อมูลเพิ่มเติมที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย ท่านสามารถ

ติดต่อกับผู้ทำวิจัยคือ พญ.ชญาอนุตม์ สุวรรณเพ็ญได้ตลอด 24 ชั่วโมง

ค่าใช้จ่ายของท่านในการเข้าร่วมการวิจัย

ค่าใช้จ่ายอื่นที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย เช่น ค่าธรรมเนียมทางการแพทย์ และ ค่าวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ ผู้สนับสนุนการวิจัยจะเป็นผู้รับผิดชอบทั้งหมด

การเข้าร่วมและการสิ้นสุดการเข้าร่วมโครงการวิจัย

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้เป็นไปโดยความสมัครใจ หากท่านไม่สมัครใจจะเข้าร่วมการศึกษาแล้ว ท่านสามารถถอนตัวได้ตลอดเวลา การขอถอนตัวจากโครงการวิจัยจะไม่มีผลต่อการดูแลรักษาโรคของท่านแต่อย่างใด

แพทย์ผู้ทำวิจัยอาจถอนท่านออกจากการเข้าร่วมการวิจัย ในกรณีที่ท่านไม่ปฏิบัติตามระเบียบวิธีวิจัย

ท่านไม่จำเป็นต้องเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้เพื่อประโยชน์ในการรักษาโรคที่ท่านเป็นอยู่ เนื่องจากมีแนวทางการรักษาตามมาตรฐานสำหรับโรคของท่าน

การปกป้องรักษาข้อมูลความลับของอาสาสมัคร

ข้อมูลที่อาจนำไปสู่การเปิดเผยตัวของท่าน จะได้รับการปกปิดและจะไม่เปิดเผยแก่สาธารณชน ในกรณีที่ผลการวิจัยได้รับการตีพิมพ์ ชื่อและที่อยู่ของท่านจะต้องได้รับการปกปิดอยู่เสมอ โดยจะใช้เฉพาะรหัสประจำโครงการวิจัยของท่าน

จากการลงนามยินยอมของท่าน ผู้ทำวิจัยและผู้สนับสนุนการวิจัยสามารถเข้าไปตรวจสอบบันทึกข้อมูลทางการแพทย์ของท่านได้แม้จะสิ้นสุดโครงการวิจัยแล้วก็ตาม หากท่านต้องการยกเลิกการให้สิทธิ์ดังกล่าว ท่านสามารถแจ้ง หรือเขียนบันทึกขอยกเลิกการให้คำยินยอม โดยส่งไปที่หน่วยโรคหัวใจ ภาควิชาอายุรศาสตร์ รพ.จุฬาลงกรณ์ ถนนพระราม 4 ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330 โทรศัพท์ 0-2256-4184

หากท่านขอยกเลิกการให้คำยินยอมหลังจากที่ท่านได้เข้าร่วมโครงการวิจัยแล้ว ข้อมูลส่วนตัวของท่านจะไม่ถูกบันทึกเพิ่มเติม อย่างไรก็ตาม ข้อมูลอื่น ๆ ของท่านอาจถูกนำมาใช้เพื่อประเมินผลการวิจัย และท่านจะไม่สามารถกลับมาเข้าร่วมในโครงการนี้ได้อีก ทั้งนี้เนื่องจากข้อมูลของท่านที่จำเป็นสำหรับใช้เพื่อการวิจัยไม่ได้ถูกบันทึก

จากการลงนามยินยอมของท่าน แพทย์ผู้ทำวิจัยสามารถบอกรายละเอียดของท่านที่เกี่ยวกับการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ให้แก่แพทย์ผู้รักษาท่านได้

สิทธิของผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

ในฐานะที่ท่านเป็นผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะมีสิทธิดังต่อไปนี้

1. ท่านจะได้รับทราบถึงลักษณะและวัตถุประสงค์ของการวิจัยในครั้งนี้
2. ท่านจะได้รับการอธิบายเกี่ยวกับระเบียบวิธีการของการวิจัยทางการแพทย์ รวมทั้งอุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัยครั้งนี้
3. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงความเสี่ยงและความไม่สบายที่จะได้รับจากการวิจัย
4. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงประโยชน์ที่ท่านอาจจะได้รับจากการวิจัย
5. ท่านจะได้รับการเปิดเผยถึงทางเลือกในการรักษาด้วยวิธีอื่น ยา หรืออุปกรณ์ซึ่งมีผลดีต่อท่านรวมทั้งประโยชน์และความเสี่ยงที่ท่านอาจได้รับ
6. ท่านจะได้รับทราบแนวทางในการรักษา ในกรณีที่พบโรคแทรกซ้อนภายหลังการเข้าร่วมในโครงการวิจัย
7. ท่านจะมีโอกาสได้ซักถามเกี่ยวกับงานวิจัยหรือขั้นตอนที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย
8. ท่านจะได้รับทราบว่าการยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ท่านสามารถขอถอนตัวจากโครงการเมื่อไรก็ได้ โดยผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยสามารถขอถอนตัวจากโครงการโดยไม่ได้รับผลกระทบใด ๆ ทั้งสิ้น
9. ท่านจะได้รับสำเนาเอกสารใบยินยอมที่มีทั้งลายเซ็นและวันที่
10. ท่านมีสิทธิในการตัดสินใจว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยหรือไม่ก็ได้ โดยปราศจากการใช้สิทธิพลบังคับ ช่มชู้ หรือการหลอกลวง

หากท่านมีข้อสงสัยต้องการสอบถามเกี่ยวกับสิทธิของท่าน หรือผู้วิจัยไม่ปฏิบัติตามที่เขียนไว้ในเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในการวิจัย ท่านสามารถติดต่อหรือร้องเรียนได้ที่ “ฝ่ายวิจัย คณะแพทยศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตึกอำนวยการ ชั้น 3 หรือที่หมายเลขโทรศัพท์ 0-2256-4455 หรือ 0-2256-4493 ต่อ
13 หรือ 14 ในเวลาราชการ”

ขอขอบคุณในการร่วมมือของท่านมา ณ ที่นี้

.....

ภาคผนวก ฉ

เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัย (ว.3)

Version 2 (4/7/54)

การวิจัยเรื่อง เปรียบเทียบระหว่างการใช้โคเปปตินร่วมกับโทรโบนินที่กับการใช้โทรโบนินที่อย่างเดียว เพื่อช่วย
 ประเมินการเกิดโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันชนิดไม่มีเอสทีเซกเมนต์ยก ภายใน 12 ชั่วโมงหลังมีอาการ

วันที่ให้คำยินยอม วันที่.....เดือน.....พ.ศ.

ข้าพเจ้า นาย/นาง/นางสาว.....

.....ที่อยู่
ได้อ่าน

รายละเอียดจากเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยที่แนบมาฉบับวันที่..... และ
 ข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยโดยสมัครใจ

ข้าพเจ้าได้รับสำเนาเอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยที่ข้าพเจ้าได้ลงนาม และ วันที่
 พร้อมด้วยเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย ทั้งนี้ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอมให้ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้า
 ได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย ระยะเวลาของการทำวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการ
 ที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัย และแนวทางรักษาโดยวิธีอื่น
 อย่างละเอียด ข้าพเจ้ามีเวลาและโอกาสเพียงพอในการซักถามข้อสงสัยจนมีความเข้าใจอย่างดีแล้ว โดยผู้วิจัยได้
 ตอบคำถามต่าง ๆ ด้วยความเต็มใจไม่ปิดบังซ่อนเร้นจนข้าพเจ้าพอใจ

ข้าพเจ้ารับทราบจากผู้วิจัยว่าหากเกิดอันตรายใด ๆ จากการวิจัยดังกล่าว ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการ
 รักษาพยาบาลโดยไม่เสียค่าใช้จ่าย โดยไม่ได้รับการชดเชยจากผู้สนับสนุนการวิจัย

ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกเข้าร่วมในโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ โดยไม่จำเป็นต้องแจ้งเหตุผล และการบอก
 เลิกการเข้าร่วมการวิจัยนี้ จะไม่มีผลต่อการรักษาโรคหรือสิทธิอื่น ๆ ที่ข้าพเจ้าจะพึงได้รับต่อไป

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยได้เฉพาะเมื่อได้รับการ
 ยินยอมจากข้าพเจ้าเท่านั้น บุคคลอื่นในนามของบริษัทผู้สนับสนุนการวิจัย คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการ
 วิจัยในคน อาจได้รับอนุญาตให้เข้ามาตรวจสอบและประมวลผลข้อมูลของผู้เข้าร่วมวิจัย ทั้งนี้จะต้องกระทำไปเพื่อ
 วัตถุประสงค์เพื่อตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูลเท่านั้น โดยการตกลงที่จะเข้าร่วมการศึกษานี้ข้าพเจ้าได้ให้คำ
 ยินยอมที่จะให้มีการตรวจสอบข้อมูลประวัติทางการแพทย์ของผู้เข้าร่วมวิจัยได้

ผู้วิจัยรับรองว่าจะไม่มีการเก็บข้อมูลใด ๆ ของผู้เข้าร่วมวิจัย เพิ่มเติม หลังจากที่ยื่นขอขอยกเลิกการเข้า
 ร่วมโครงการวิจัยและต้องการให้ทำลายเอกสารและ/หรือ ตัวอย่างที่ใช้ตรวจสอบทั้งหมดที่สามารถสืบค้นถึงตัว
 ข้าพเจ้าได้

ข้าพเจ้าเข้าใจว่า ข้าพเจ้ามีสิทธิ์ที่จะตรวจสอบหรือแก้ไขข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าและสามารถยกเลิก การให้สิทธิในการใช้ข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าได้ โดยต้องแจ้งให้ผู้วิจัยรับทราบ

ข้าพเจ้าได้ตระหนักว่าข้อมูลในการวิจัยรวมถึงข้อมูลทางการแพทย์ของข้าพเจ้าที่ไม่มีการเปิดเผยชื่อ จะผ่านกระบวนการต่าง ๆ เช่น การเก็บข้อมูล การบันทึกข้อมูลในแบบบันทึกและในคอมพิวเตอร์ การตรวจสอบ การ วิเคราะห์ และการรายงานข้อมูลเพื่อวัตถุประสงค์ทางวิชาการ รวมทั้งการใช้ข้อมูลทางการแพทย์ในอนาคต เท่านั้น

ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความข้างต้นและมีความเข้าใจดีทุกประการแล้ว ยินดีเข้าร่วมในการวิจัยด้วยความเต็ม ใจ จึงได้ลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมนี้

.....ลงนามผู้ให้ความยินยอม

(.....) ชื่อผู้ยินยอมตัวบรรจง

วันที่เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้าได้อธิบายถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการไม่พึงประสงค์หรือความ เสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียด ให้ผู้เข้าร่วม ในโครงการวิจัยตามนามข้างต้นได้ทราบและมีความเข้าใจดีแล้ว พร้อมลงนามลงในเอกสารแสดงความยินยอม ด้วยความเต็มใจ

.....ลงนามผู้ทำวิจัย

(.....) ชื่อผู้ทำวิจัย ตัวบรรจง

วันที่เดือน.....พ.ศ.....

.....ลงนามพยาน

(.....) ชื่อพยาน ตัวบรรจง

วันที่เดือน.....พ.ศ.....

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ชื่อ แพทย์หญิง ชญานุตม์ สุวรรณเพ็ญ

วัน เดือน ปีเกิด 1 สิงหาคม พ.ศ. 2523 จังหวัด กรุงเทพฯ

ประวัติการศึกษาและการทำงาน

นิสิตแพทย์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย 2540-2546

แพทย์เพิ่มพูนทักษะ โรงพยาบาลสวรงค์ประชารักษ์ จังหวัด นครสวรงค์ 2546-2547

แพทย์ฝ่ายอายุรกรรม โรงพยาบาลเจริญกรุงประชารักษ์ จังหวัด กรุงเทพฯ 2547-2549

แพทย์ประจำบ้านอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ 2549-2552

แพทย์ฝ่ายอายุรกรรม โรงพยาบาลเจริญกรุงประชารักษ์ จังหวัด กรุงเทพฯ 2552-2553

แพทย์ประจำบ้านต่อยอดอายุรศาสตร์ สาขาหัวใจและหลอดเลือด 2553-2555

ปริญญาและประกาศนียบัตร

แพทยศาสตรบัณฑิต เกียรตินิยมอันดับหนึ่ง จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย 2546

วุฒิบัตรแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ สาขาอายุรศาสตร์ 2552

สมาชิกสมาคมวิชาชีพ

สมาชิกราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย

สมาชิกแพทยสภา