



*A Global Study of Risk Factors
in Acute Myocardial Infarction*

REPORT

"INTER-HEART: A GLOBAL STUDY OF RISK FACTORS IN ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION "

STUDY SPONSORS:

**THE INTERNATIONAL CLINICAL EPIDEMIOLOGY NETWORK
THE THAILAND RESEARCH FUND
THE HEART ASSOCIATION OF THAILAND
THE HAMITON HEALTH SCIENCE**

BY

**THE COLLEGE OF PUBLIC HEALTH
CHULALONGKORN UNIVERSITY
THAILAND**

NOVEMBER 2002

RC
685.492
161H
2002
c.2



*A Global Study of Risk Factors
in Acute Myocardial Infarction*

REPORT

“INTER-HEART: A GLOBAL STUDY OF RISK FACTORS IN ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION ”



STUDY SPONSORS:

THE INTERNATIONAL CLINICAL EPIDEMIOLOGY NETWORK

THE THAILAND RESEARCH FUND

THE HEART ASSOCIATION OF THAILAND

THE HAMITON HEALTH SCIENCE

BY

THE COLLEGE OF PUBLIC HEALTH

CHULALONGKORN UNIVERSITY

THAILAND

NOVEMBER 2002

คณะนักวิจัย

ที่ปรึกษาโครงการ

ศ.นพ.จิตร สิทธิอมร

วิทยาลัยการสาธารณสุข จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ศ.นพ.ศุภชัย ไชยธีรพันธ์

ศูนย์โรคหัวใจ โรงพยาบาลศิริราช

ศ.นพ.ธาดา ยิบอินซอย

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

หน่วยเก็บข้อมูลวิจัย

1. ศูนย์โรคหัวใจ โรงพยาบาลศิริราช
2. ศูนย์โรคหัวใจ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
3. ศูนย์โรคหัวใจ โรงพยาบาลรามธิบดี
4. ศูนย์โรคหัวใจ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
5. ศูนย์โรคหัวใจ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์
6. หน่วยโรคหัวใจ โรงพยาบาลราชวิถี
7. ศูนย์ป้องกันและพัฒนาการรักษาโรคหัวใจ โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช
8. ศูนย์โรคหัวใจ โรงพยาบาลวชิรพยาบาล
9. ศูนย์โรคหัวใจ โรงพยาบาลตำรวจ
10. ศูนย์โรคหัวใจ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า
11. หน่วยโรคหัวใจ โรงพยาบาลโรคทรวงอก
12. หน่วยโรคหัวใจ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

ผู้ประสานงานโครงการวิจัย

อ.รัตนา สำโรงทอง

วิทยาลัยการสาธารณสุข จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

น.ส.อรพินท์ ไชยพยอม

วิทยาลัยการสาธารณสุข จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สรุปผลการดำเนินงานของโครงการวิจัย

“An International Multi-Center Case Control Study to Identify the Risk Factors for Acute Myocardial Infraction in Thailand Different Ethnic Population”

ส่วนที่ 1

บทนำและเหตุผลของการวิจัย	2
วัตถุประสงค์ของการวิจัย	5
วิธีดำเนินการวิจัย	5
การเก็บข้อมูล	7
การตรวจร่างกาย	9
การวิเคราะห์ตัวอย่างเลือด	10
การเชื่อมโยงกับนักวิจัยที่เป็นผู้เชี่ยวชาญในสาขาที่ทำวิจัย	11
การวิเคราะห์ข้อมูลจากแบบสอบถามและตัวอย่างเลือด	11
ประโยชน์ที่จะได้รับจากโครงการวิจัย	11

ส่วนที่ 2

รายงานผลการเก็บข้อมูลในส่วนของประเทศไทย	12
การเก็บตัวอย่างเลือด	13
การเก็บข้อมูลจากแบบสอบถาม	13
ปัญหาและอุปสรรคจากการดำเนินการ	15
บทเรียนที่ได้รับจากการประสานงานเก็บข้อมูล (Lesson Learn from Multi-center Study)	17
คณะทำงาน	18
ที่ปรึกษาโครงการ	18
คณะผู้วิจัย	18
ผู้ประสานงานโครงการวิจัย	19
เจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการ	20

ส่วนที่ 3

ผลการวิจัยเบื้องต้น	20
---------------------	----

ส่วนที่ 1

อินเตอร์-ฮาร์ท:

การศึกษาเพื่อหาปัจจัยเสี่ยงของผู้ป่วยกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม

โครงการนี้ เป็นความร่วมมือระดับนานาชาติ ที่ทำการศึกษาร่วมกับ McMaster University เรื่อง “An International Multi-Center Case Control Study to Identify the Risk Factors for Acute Myocardial Infarction in Thailand Different Ethnic Population” การศึกษานี้ เป็นความร่วมมือระหว่างประเทศ ต่าง ๆ รวม 47 ประเทศทั่วโลก

บทนำและเหตุผลของการวิจัย

โรคหัวใจและหลอดเลือด (Cardiovascular disease, CVD) เป็นสาเหตุของการเสียชีวิตที่สำคัญที่สุดทั่วโลก และมีการประมาณการว่ามีผู้เสียชีวิตปีละ 12 ล้านคน 60% ของการเสียชีวิตนี้เกิดขึ้นในประเทศกำลังพัฒนาหรือด้อยพัฒนาและเป็นสาเหตุที่ก่อให้เกิดภาวะที่เกี่ยวข้องกับการเสียชีวิตหรือการพิการก่อนกำหนดและทำให้เกิดความสูญเสียถึง 85 ล้าน disability-adjusted life years (DALYs) ในปีพ.ศ. 2533 ได้มีการคาดการณ์ว่าในปี พ.ศ. 2563 โรคหัวใจและหลอดเลือดจะยังเป็นสาเหตุที่สำคัญที่สุดของการเสียชีวิตและการพิการและ DALY ที่เกิดจากโรคหัวใจและหลอดเลือดจะสูงถึง 140-160 ล้านและอัตราส่วนในประเทศกำลังพัฒนาหรือด้อยพัฒนาจะยังคงสูงอยู่ การเพิ่มขึ้นของโรคหัวใจและหลอดเลือดในประเทศกำลังพัฒนาหรือด้อยพัฒนานี้เกิดจากการเปลี่ยนแปลงทาง demographic, สภาพทางเศรษฐกิจและการเปลี่ยนแปลงทางสาธารณสุข (health transition) ในประเทศเหล่านี้ ถ้าการเปลี่ยนแปลงที่กำลังเกิดขึ้นในประเทศกำลังพัฒนาหรือด้อยพัฒนานี้ดำเนินรอยตามประเทศที่พัฒนาแล้วก็เป็นที่ยอมรับได้ว่าโรคหัวใจและหลอดเลือดจะมีผลกระทบที่สำคัญที่สุดต่อประชากรที่มีความเป็นอยู่ด้อยกว่า ดังนั้นการป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือดจึงมีความสำคัญเป็นอย่างยิ่งเพื่อที่จะลดปัญหาดังกล่าวที่คาดการณ์ว่าจะเกิดขึ้นในระยะเวลาอันใกล้ และการป้องกันที่ได้ผลขึ้นอยู่กับองค์ความรู้เกี่ยวกับปัจจัยเสี่ยงของโรคหัวใจและหลอดเลือดที่เป็นที่

ทราบกันแล้วและปัจจัยเสี่ยงที่เพิ่งค้นพบใหม่และสามารถเปลี่ยนแปลงได้ (modifiable known and putative risk factors) และความรู้เกี่ยวกับผลของปัจจัยเสี่ยงเหล่านี้ในเชื้อชาติและภูมิภาคที่แตกต่างกัน

โรคหลอดเลือดหัวใจเป็นสาเหตุที่สำคัญที่สุดของการเสียชีวิตและการพิการของโรคหัวใจและหลอดเลือดอย่างไรก็ตามอัตราการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจและการเป็นอัมพาตมีความแตกต่างกันในแต่ละเชื้อชาติและแตกต่างกันในระหว่างประเทศ จากการศึกษาทางระบาดวิทยาในประเทศทางตะวันตกเช่นสหรัฐอเมริกาและประเทศทางยุโรปพบว่าโรคหัวใจและหลอดเลือดมีปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญอันได้แก่การสูบบุหรี่, ภาวะไขมันในเลือดสูง, โรคความดันโลหิตสูง, โรคเบาหวานและโรคอ้วน เป็นต้น แต่ยังไม่เป็นที่ทราบแน่นอนว่า การศึกษาทางระบาดวิทยาของประเทศทางตะวันตกที่พบปัจจัยเสี่ยงดังกล่าวจะสามารถนำมาประยุกต์ใช้ได้กับประเทศที่กำลังพัฒนาหรือด้อยพัฒนา ประการแรกปัจจัยเสี่ยงบางชนิดอาจไม่มีผลมากต่อโรคหลอดเลือดหัวใจในประชากรบางกลุ่ม เช่นจากการศึกษาในเอเชียได้พบว่าระดับของไขมัน Cholesterol ไม่ได้เป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญในโรคหลอดเลือดหัวใจ ในขณะที่ระดับน้ำตาลในเลือดมีความสำคัญมากกว่า ประการที่สองเนื่องจากความชุกของปัจจัยเสี่ยงในแต่ละประเทศมีความแตกต่างกัน ถึงแม้ว่าปัจจัยเสี่ยงดังกล่าวจะมีผลเช่นเดียวกันในประเทศด้อยพัฒนาหรือกำลังพัฒนา Population attributable risk (PAR) จะแตกต่างกัน เช่นความชุกของระดับไขมันในเลือดสูงในประเทศจีนและอาฟริกา น้อยกว่าประเทศทางตะวันตกมาก ดังนั้น PAR ของระดับไขมันในเลือดสูงจึงมีผลต่อประชากรในประเทศจีนและอาฟริกา น้อยกว่า ประการที่สามความสำคัญของปัจจัยเสี่ยงอาจมีความแตกต่างกันในแต่ละประเทศ เช่นการทานอาหารผักน้อยลงหรือการหุงต้มผักนานเกินไปจะทำให้ folate intake ต่ำกว่าดังนั้นระดับ homocysteine ในเลือดของประชากรในเอเชียใต้จึงสูงกว่าและทำให้มีโอกาสที่จะเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจสูงกว่า เป็นต้น ในขณะที่ประเทศทางตะวันตกมีปัจจัยเสี่ยงเกี่ยวกับความเครียดสูงกว่าจึงมีผลต่อโรคหลอดเลือดหัวใจสูงกว่า เป็นต้น ประการที่สี่ความชุกของปัจจัยที่ป้องกันมีความแตกต่างกันเช่นการรับประทานปลาสูงกว่าในประเทศจีน ประการที่ห้ามีความแตกต่างกันเกี่ยวกับทางกรรมพันธุ์ เช่น พบว่า impaired glucose tolerance ในเอเชียใต้สูงกว่าและความผิดปกติเกี่ยวกับ glucose metabolism สูงขึ้นเมื่อมีการพัฒนาเพิ่มขึ้น ดังนั้นจึงมีความจำเป็นอย่างยิ่งที่จะต้องศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยเสี่ยงที่เป็นที่ทราบกันแล้วและปัจจัยเสี่ยงที่เพิ่งค้นพบใหม่ และโรคหัวใจ

ใจและหลอดเลือดในประชากรในภูมิภาคและเชื้อชาติที่แตกต่างกันเพื่อนำมาประกอบการวางแผนป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือดในประเทศด้อยพัฒนาและกำลังพัฒนาต่อไป

ในประเทศไทยยังมีการศึกษาเกี่ยวกับปัจจัยเสี่ยงของโรคหลอดเลือดหัวใจไม่มากนักแต่ก็พบว่า impaired glucose tolerance พบได้บ่อยไม่น้อยกว่าประเทศทางตะวันตก และภาวะไขมันในเลือดสูงและความดันโลหิตสูงพบเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วในประชากรบางกลุ่มเช่นในสลัมในกรุงเทพฯ ระดับ HDL cholesterol พบว่าต่ำมากในประชากรทางตะวันออกเฉียงเหนือ อย่างไรก็ตามไม่มีการศึกษาเกี่ยวกับความสัมพันธ์ของปัจจัยเสี่ยงดังกล่าวและโรคหัวใจและหลอดเลือดและไม่มีการศึกษาเกี่ยวกับปัจจัยเสี่ยงที่เพิ่งค้นพบขึ้นใหม่

ปัจจัยเสี่ยงของโรคหัวใจและหลอดเลือดประกอบด้วย

ปัจจัยเสี่ยงที่ทราบกันแล้ว

1. การสูบบุหรี่
2. ไขมันในเลือดสูง
3. ความดันโลหิตสูง
4. โรคเบาหวาน
5. โรคอ้วน
6. Sedentary lifestyle

ปัจจัยเสี่ยงที่ค้นพบใหม่

1. ระดับ Lp(a)
2. Coagulation markers
3. Abdominal obesity
4. Dietary factors
5. Alcohol
6. Homocysteine
7. Socioeconomic factors
8. Psychosocial factors
9. Sleep
10. Genetic markers
11. Infection, inflammation

จากเหตุผลที่ได้กล่าวมาแล้ว จึงมีความเป็นอยู่ที่ยังจะทราบถึงความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยเสี่ยงที่ทราบกันแล้วและปัจจัยเสี่ยงที่เพิ่งค้นพบใหม่และโรคหลอดเลือดหัวใจการศึกษาแบบไปข้างหน้า

(prospective study) ทำได้ยากเนื่องจากต้องมีประชากรที่ศึกษาจำนวนมากและติดตามผลระยะยาว 5-10 ปี ผู้วิจัยจึงเสนอการศึกษาแบบย้อนหลัง case control study เพื่อหาความสัมพันธ์ดังกล่าว

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

เพื่อศึกษาหาขนาด (strength) และความสัมพันธ์ (association) ระหว่างปัจจัยเสี่ยงที่ทราบกันแล้ว (การสูบบุหรี่ ไขมันในเลือดสูง โรคเบาหวาน ความดันโลหิตสูง โรคอ้วน) ปัจจัยเสี่ยงที่เพิ่งค้นพบใหม่ (ระดับ plasma Lpa, Waist/hip ratio, dietary factors, alcohol, ระดับ homocysteine, ระดับ fibrinogen, socioeconomic, psychosocial, sleep, genetic markers, C-reactive protein, Chlamydia infection และ nonfatal myocardial infarct และความแตกต่างของความสำคัญของปัจจัยเสี่ยงภายในประชากรกลุ่มต่าง ๆ

วิธีดำเนินการวิจัย

การศึกษาดังกล่าวเป็นส่วนหนึ่งของ INTER HEART study ซึ่งเป็น international, multicenter hospital based case control study ซึ่งประมาณผู้ป่วยเป็น nonfatal MI ทั้งเพศชายและหญิง เปรียบเทียบกับ hospital based control (ซึ่ง match for อายุ +/- 5 ปี และ เพศเดียวกัน) โดยการศึกษาในประเทศไทยจะมีจำนวนผู้ป่วย 500 รายเทียบกับ control 500 ราย (ทั่วประเทศไทยโดยมีศูนย์เก็บข้อมูลจำนวน 12 แห่ง)

คำจำกัดความของ case ผู้ป่วย nonfatal MI ที่ได้เข้ารับการรักษแบบผู้ป่วยในที่ Coronary care unit หรือ cardiology ward ภายใน 24 ชั่วโมงแรกของอาการของ MI โดย criteria ของการวินิจฉัยประกอบด้วย อาการและการเปลี่ยนแปลงทางคลื่นไฟฟ้าหัวใจซึ่งประกอบด้วย new pathologic Q wave หรือ 1mm ST elevation ใน lead ที่ติดต่อกันเท่ากับหรือมากกว่า 2 leads หรือ new left bundle branch block หรือ new persistent ST-T wave changes ซึ่งเป็นลักษณะของ non-Q wave MI โดยที่การวินิจฉัยจะได้รับการยืนยันด้วยการตรวจ cardiac enzyme (สูงมากกว่า 2 เท่าของค่าปกติ) หรือมีการเปลี่ยนแปลงทางคลื่นไฟฟ้าหัวใจที่เข้ากับการวินิจฉัยของ MI (evolution of ECG changes)

คำจำกัดความของ control ประกอบด้วย

1. **First control per case:** Attendant or relative of a non-cardiac, or an unrelated (not first degree relative) attendant of a cardiac patient

2. **Second control per case:**

2.1 Preferred: Patients attending the hospital or outpatients clinic for the following reasons

2.1.1 refraction and cataracts

2.1.2 ear, nose and throat examination

2.1.3 physical check-up

2.1.4 routine pap smear

2.1.5 routine breast exam

2.1.6 elective minor surgery for conditions that are not obviously related to CHD or its risk factors

2.1.7 elective orthopedic surgery

2.2 acceptable: Patients attending the hospital or outpatients clinic for the following reasons:

2.2.1 outpatient fractures

2.2.2 arthritic complaints

2.2.3 plastic surgery

2.2.4 hemorrhoids, hernias, hydroceles

2.2.5 routine colon cancer screening

2.2.6 endoscopy

2.2.7 minor dermatological disorders



Exclusion criteria : cases

- cardiogenic shock
- significant chronic medical illness (e.g. liver, untreated hyper or hypothyroidism, renal disease or malignancy, or pregnant)

Exclusion criteria : controls

- no previous diagnosis of heart disease
- no history of exertion chest pain
- significant chronic medical illness
- cardiogenic shock

การเก็บข้อมูล (Data collection)

- ผู้ป่วยหรือกลุ่มควบคุมทุกรายจะได้รับคำอธิบายเพื่อให้เข้าใจถึง การวิจัยและได้รับคำยินยอมโดยการเซ็นชื่อในใบ Informed consent
- การตรวจร่างกายและการวัดน้ำหนัก ส่วนสูงและ waist/hip circumference การวัดความดันโลหิต (ตารางที่ 1)
- การสอบถามโดยแบบสอบถามเกี่ยวกับ demographic (เพศ ศาสนา อาชีพ การศึกษารายได้ครอบครัว Socioeconomic status) lifestyle (การสูบบุหรี่ แอลกอฮอล์ การออกกำลังกาย อาหาร) Psychosocial (ความเครียด locus of control) ประวัติการเจ็บป่วย (เบาหวาน ความดันโลหิตสูง ไขมันในเลือดสูง โรคหัวใจและหลอดเลือด มะเร็ง) ยา
- การเจาะเลือด (ภายใน 24 ชั่วโมงของอาการ และก่อนได้รับ thrombolytic therapy) เลือดจะถูกปั่นภายใน 2 ชั่วโมงและเก็บไว้ที่ -20 หรือ -70 องศา C จากนั้นจะถูกส่งไปวิเคราะห์ Central Lab^{ที่} Hamilton Health Sciences Corporation, Ontario, Canada



*A Global Study of Risk Factors
in Acute Myocardial Infarction*

Center Recruitment ; Thailand

No.	CENTER	CENTER NAME	Time to	Freezer
1	441	Siriraj Hospital, Mahidol University	1/2 hr.	-70 C
2	442	Chulalongkorn Hospital	1/2 hr.	-70 C
3	444	Ramathibodi Hospital	1/2 hr.	-70 C
4	445	Khon Kaen University	1 hr.	-20 C
5	446	Prince Songkla University	1/2 hr.	-20 C
6	447	Rajavithi General Hospital	1/2 hr.	-40 C
7	448	Bhumibol Adulyadej Hospital	1 hr.	-70 C
8	449	Vajira Hospital	1/2 hr.	-20 C
9	450	Police General Hospital	1/2 hr.	-20 C
10	451	Pramongkutklao Hospital	1/2 hr.	-40 C
11	452	Central Chest Hospital	1 hr.	-20 C
12	453	Cheing Mai University	1 Hr.	-40 C

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 1 Physical Measurement Methods

Test	Description
Blood Pressure	<p>Use a standard (mercury) sphygmomanometer. Systolic pressure is determined by the first heard sound (Korotkoff phase I). Diastolic pressure is recorded at the level when the sound just disappears (Korotkoff phase V). Patient must be supine for \geq 5 minutes, and should not have smoked for at least 30 minutes before this measurement</p> <p>Ensure adequate cuff size. Bladder should encircle and cover 2/3 of length of the right arm with the bladder over the brachial artery. Its lower border should be 1 inch (2-3 cm) above the antecubital space. Deflate the bladder slowly. Take two readings on the right arm and record exact values (avoid "rounding").</p>
Height	<p>Standing height is measured with the subject in bare feet, back square against the wall and eyes looking straight ahead. A set square resting on the scalp and a tape measurement* from the wall is used to measure height to the nearest 0.5 cm.</p>
Weight	<p>Weight is measured in undergarments using a platform scale, to the nearest 200 grams. The scales must be standardized to 0 before each use.</p>
Waist Circumference	<p>Waist circumference is measured to the nearest 0.1 cm using a nonstretchable standard tape measure attached to a spring balance exerting a force of 750 gms.* Take measurement over the unclothed abdomen at the smallest diameter between the costal margin and the iliac crest. The tape measure must be kept horizontal and just tight enough to allow the little finger to be inserted between the tape and the subject's skin. Subject should relax with arms held loosely at sides. Take two measurements.</p>
Hip Circumference	<p>Hip circumference is measured to the nearest 0.1 cm using a nonstretchable standard tape measure attached to a spring balance exerting a force of 750 gms. Take measurement over light clothing at the level of the greater trochanters (usually the widest diameter around the buttocks). The tape measure must be kept horizontal and just tight enough to allow the little finger to be inserted just under the tape. Take two measurements.</p>
Heart Rate	<p>Measure pulse using the radial artery, felt at the wrist, on the right arm. Count the number of heart beats during 10 seconds and multiply by 6. Patient must be supine for \geq 5 minutes, and should not have smoked for at least 30 minutes before this measurement.</p>

* Supplied to each centre by Project Office.

ตารางที่ 2 การวิเคราะห์ตัวอย่างเลือดของโครงการฯ

Laboratory Tests	Method	Instrumentation
Lipid Profile		
Total Cholesterol	Enzymatic, colorimetric (CHOD/PAP) with cholesterol esterase, cholesterol oxidase and 4-aminoantipyrine. Cobas® Integra Cholesterol Reagent.	Hoffman La Roche INTEGRA®
HDL Cholesterol	Direct method. VLDL and LDL form an unreactive polyanion-polymer complex. HDL is quantitated by Enzymatic, colorimetric (CHOD/PAP) with cholesterol esterase, cholesterol oxidase and 4-aminoantipyrine. Cobas® Integra Cholesterol Reagent	Hoffman La Roche INTEGRA®
ApoA-1	APA reagent when used in conjunction with the Beckman Array® system quantitatively determines the value of apolipoprotein A-1 by rate nephelometry.	Beckman ARRAY®
ApoB	APB reagent when used in conjunction with the Beckman Array® system quantitatively determines the value of apolipoprotein B by rate nephelometry.	Beckman ARRAY®
Lp(a)	INCSTAR #86084 SPQ Reagent Test System for the determination of Lipoprotein(a) by an automated immunoprecipitin analysis and turbidimetric measurement.	Chiron 550 EXPRESS®
Coagulation Parameters		
Fibrinogen	Automated STA Fibrinogen Assay - CLAUSS utilizing the chronometric principle as the basis for clotting time detection. STA® Fibrinogen Reagent	Hoffman LaRoche STAGO®
Serological markers of Infection		
to follow		
Glycated Haemoglobin (selected sites)	Low pressure cation exchange in conjunction with gradient elution. Reagent -Chiron®	Chiron 765 Glycomat®
Fructosamine (glycated protein)	Colorimetric test by reaction with nitroblue tetrazolium. Cobas® Integra Fructosamine Reagent	Hoffman La Roche INTEGRA®
Homocysteine	High Performance Liquid Chromatography with Fluorescence Detection. (based on the method described by Fortin and Genest.	Waters 625 LC System®
Buffy Coat		
to follow		
Serum Folate	Paramagnetic-particle, chemiluminescent immunoassay for the quantitative determination of folic acid utilizing the Access® Immunoassay system and reagents.	Beckman Access®
Serum Albumin	Colorimetric - Modified bromocresol green dye binding assay. Cobas® Integra Albumin Reagent	Hoffman La Roche Integra®
White Blood Cell Count	To be assayed at each site.	

การเชื่อมโยงกับนักวิจัยที่เป็นผู้เชี่ยวชาญในสาขาที่ทำการวิจัย

หน่วยงาน	ลักษณะความร่วมมือ
1. สมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทย และวิทยาลัยการสาธารณสุข จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	1. การร่วมงานกันบางส่วนขอโครงการใหญ่ 2. การใช้เครื่องมือร่วมกัน 3. การร่วมกันด้านเงินทุนวิจัย
2. Professor Salim Yusuf. D.Phil, FRCPC Professor of Medicine Director, Division of Cardiology McMaster University Director, Preventive Cardiology and Therapeutic Program Hamilton Civic Hospitals Research Center Ontario , CANADA	

การวิเคราะห์ข้อมูลจากแบบสอบถามและตัวอย่างเลือด

ข้อมูลทั้งหมดทั่วโลกจะถูกเก็บไว้ที่ McMaster University ประเทศ Canada โดยจะถูกวิเคราะห์ที่ประเทศ CANADA ซึ่งรายงานผลการวิจัยทั้งหมด จะถูกส่งไปยังทุกประเทศที่เข้าร่วมโครงการประมาณเดือนกรกฎาคม 2546

ประโยชน์ที่จะได้รับจากโครงการวิจัย

หาความสัมพันธ์ ของการเกิด CHD กับปัจจัยเสี่ยงต่างๆ ทั้งที่ทราบแล้ว (Conventional)และที่กำลังเป็นที่สนใจใหม่ (Emerging) จึงจะมีผลต่อการพัฒนาความรู้และกระบวนการที่จะนำไปสู่การป้องกันโรค CHD อย่างได้ผลต่อไป

นอกจากนี้ประโยชน์ที่จะได้รับจากโครงการร่วมระดับนานาชาติ คาดว่าจะทำให้ทราบถึงความก้าวหน้าแตกต่างในการรักษา AMI ในประเทศต่างๆ ที่เข้าร่วมการศึกษา และการรักษา AMI ในโรงพยาบาลใน

ประเทศไทยเพื่อเป็นแนวทางในการปรับปรุงการรักษา และนำไปยังการทำ Guideline ในการรักษา AMI ต่อไป

ส่วนที่ 2

รายงานผลการเก็บข้อมูลในส่วนของประเทศไทย

โครงการได้เริ่มเก็บข้อมูลมาตั้งแต่เดือนกุมภาพันธ์ 2542 จนถึงเดือนพฤศจิกายน 2545 รวมระยะเวลา 3 ปี 6 เดือน หน่วยเก็บข้อมูลทั้ง 12 หน่วยได้เก็บตัวอย่างเลือดและแบบสอบถาม มีรายละเอียดดังต่อไปนี้



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

SPECIMENS AND QUESTIONNAIRE RECRUITMENT IN THAILAND

Oct-02

CENTER	CENTER NAME	BLOOD SPECIMENS			QUESTIONNAIRE		
		Case	Control	Total	Case	Control	Total
441	Siriraj Hospital	26	36	62	26	36	62
442	Chulalongkorn Hospital	29	25	54	29	25	54
444	Ramathibodi Hospital	48	71	119	48	71	119
445	Khon Kaen University	9	9	18	9	9	18
446	Prince of Songkhla Uni.	24	34	58	24	32	56
447	Rajvithi Hospital	12	20	32	12	20	32
448	Bhumipol Hospital (1:1)	17	19	36	19	19	38
449	Vajira Hospital	9	18	27	9	18	27
450	Police General Hospital	20	30	50	20	30	50
451	Pra Mongkutklao Hospital	33	46	79	33	46	79
452	Central Chest Hospital	30	47	77	30	47	77
453	Chiang Mai University	8	8	16	8	8	16
Total		265	363	628	267	361	628

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ผลการดำเนินงาน

โครงการวิจัยได้เริ่มเก็บข้อมูลมาตั้งแต่เดือน กุมภาพันธ์ 2542 มาจนถึง 30 พฤศจิกายน 2545 มีการประชุมทั้งภายในประเทศเอง และร่วมกับนักวิจัยต่างประเทศทุกปี ในการประชุมปี 2544 ทาง INTER-HEART ได้จัดให้มีการประชุม Inter-Heart Steering Committee เมื่อ 25-26 พฤษภาคม 2544 ณ.โรงแรม Sheraton Grand Laguna Phuket มีตัวแทนประเทศต่างๆ กว่า 40 ประเทศเข้าร่วมการประชุมเพื่อนำเสนอผลงานทางวิชาการด้านหัวใจและหลอดเลือด การนำเสนอความก้าวหน้าของโครงการวิจัย พร้อมทั้งแลกเปลี่ยนความคิดเห็นและประสบการณ์ ในการเก็บข้อมูลโครงการวิจัย ซึ่งในการประชุมดังกล่าว นักวิจัยในประเทศไทยได้มีโอกาสเข้าร่วมการประชุมและแลกเปลี่ยนความคิดและประสบการณ์ที่เป็นประโยชน์ต่องานวิจัย

พร้อมกันนี้ ได้มีการจัดประชุมย่อยของทีมนักวิจัยในประเทศไทย กับผู้เชี่ยวชาญ จาก McMaster University เรื่องการเก็บข้อมูล และการออกแบบสอบถามของโครงการวิจัย พร้อมทั้งซักถาม ข้อสงสัยต่างๆ กับทีมผู้เชี่ยวชาญ นอกจากนี้ เจ้าหน้าที่ด้านการวิเคราะห์ข้อมูล จาก Hamilton Health Science ได้เดินทางมาเยี่ยมชมสถานที่เก็บตัวอย่างเลือด และตอบข้อสงสัยต่างๆ ตามหน่วยเก็บข้อมูล รวม 4 แห่ง ได้แก่ โรงพยาบาลศิริราช, โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์, โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า และโรงพยาบาลโรคทรวงอก ซึ่งในการเยี่ยมชมดังกล่าว สร้างความพึงพอใจให้แก่เจ้าหน้าที่เป็นอย่างมาก

เดือนพฤศจิกายน 2544 ทีมนักวิจัยในประเทศไทยได้ร่วมประชุมปรึกษาหารือ เกี่ยวกับปัญหาอุปสรรคที่เกิดขึ้นจากการเก็บข้อมูล ปัญหาที่สำคัญคือ แทบทุก Center ทหาControl ได้ค่อนข้างลำบาก ยกเว้นของโรงพยาบาลโรคทรวงอก อย่างไรก็ตามนักวิจัยทุกท่านมีความกระตือรือร้น ที่จะเก็บข้อมูล

ปัญหาและอุปสรรคการดำเนินการเก็บข้อมูล

ด้านบุคลากร

1. เจ้าหน้าที่ที่มีการเปลี่ยนแปลงรับช่วงต่อ โดยไม่ได้รับการให้ข้อมูลที่ดีจากนักวิจัยคนเดิม ทำให้นักวิจัยกรอกแบบสอบถามและเก็บตัวอย่างเลือดไม่ถูกต้อง
2. นักวิจัยความรู้ความเข้าใจในการขนส่งตัวอย่างเลือดในประเทศ center ทั้งนี้ เอกสารที่ส่งไปให้นักวิจัยทุกที่ มีรายละเอียดครบถ้วน ซึ่งนักวิจัยสามารถศึกษาได้จากคู่มือดังกล่าว
3. การติดต่อสื่อสารภายใน Center เองมักไม่มีความคล่องตัว เนื่องจากหัวหน้าหน่วยไม่มีเวลาให้คำปรึกษา และไม่ได้อบรมหมายให้ตัวแทน ทำงานอย่างเป็นทางการ ทำให้ พยาบาลหรือเจ้าหน้าที่ทำแทนซึ่งบางครั้งก็ไม่มีอำนาจในการทำงาน ไม่สามารถดำเนินงานต่อไปได้
4. นักวิจัยของบางศูนย์มีหน้าที่ความรับผิดชอบหลายด้าน ทั้งการสอน งานของทางโรงพยาบาล ทำให้สามารถเก็บข้อมูลได้เต็มที่ จึงได้มีการฝึกผู้ช่วยนักวิจัยให้ช่วยเก็บข้อมูล ซึ่งบางครั้งการเก็บข้อมูลมีข้อผิดพลาด, ไม่ครบถ้วน ซึ่งเสียเวลาในการเก็บข้อมูลจนกว่าจะได้ครบสมบูรณ์

ด้านการประสานงาน

1. ข้อมูลข่าวสารที่รับมาจากแคนาดา เมื่อส่งไปยังหน่วยต่าง ๆ ทั้ง 11 หน่วย มักไม่ได้รับการตอบรับหรือประสานงานติดต่อกลับมา ทำให้การดำเนินงานของวิทยาลัยในฐานะหน่วยประสานงาน บางครั้งไม่ได้รับข้อมูล ทำให้ข้อมูลคลาดเคลื่อน เกิดความล่าช้าในการปฏิบัติงาน
2. นักวิจัยบางท่านมีภาระกิจมาก มีงานประจำ และติดราชการ ประชุมต่าง ๆ ทั้งไม่มีผู้ที่สามารถ ติดต่อประสานงานโดยตรงได้ ทำให้การข้อมูลส่งไปถึงด้วยความล่าช้า
3. การประสานงานในหน่วยเก็บตัวอย่างเลือดเอง บางครั้งเจ้าหน้าที่เพียงคนเดียวไม่สามารถดูแลผู้ป่วยที่เข้า Criteria ได้ทั่วถึง จึงจำเป็นต้องอาศัยเจ้าหน้าที่ทั้งในหน่วยงาน CCU ของตนเองและหน่วยอื่น ๆ เช่น Emergency Care Unit จึงจะสามารถเก็บรวบรวมข้อมูลได้อย่างเต็มที่

ด้านสถานที่บรรจุตัวอย่างเลือด

1. สถานที่ (ห้องวิเคราะห์ทางเคมี ตึกจุฬาลงกรณ์ ชั้น 1 โรงพยาบาลศิริราช) ที่ใช้เป็นปฏิบัติการแช่และบรรจุตัวอย่างเลือดในแต่ละครั้ง ค่อนข้างคับแคบ เพราะเป็นทางเดินและเป็นสถานที่ทำงานของเจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการ มีการซื้อเครื่องมือใหม่ๆ มาเสมอ จึงไม่สะดวกในขณะที่ปฏิบัติงานเท่าที่ควร
2. เนื่องจากการเก็บตัวอย่างเลือดเป็นกระบวนการที่สำคัญในการเก็บรักษาคุณสมบัติของเลือดในการวิเคราะห์ ซึ่งตัวอย่างเลือดที่เก็บได้ดังกล่าวต้องแช่ในตู้เย็นตลอดเวลา บางครั้งทางหน่วยเก็บตัวอย่างเลือดมีเลือดของผู้ป่วยอื่นๆ อยู่แล้ว ทำให้พื้นที่ในการเก็บตัวอย่างเลือดค่อนข้างจำกัด และไม่สามารถฝากเก็บตัวอย่างเลือดไว้นานๆ

การเปลี่ยนแปลงระบบให้บริการของโรงพยาบาล

1. ระบบการให้บริการเปลี่ยนไปผู้ป่วยได้เข้าถึงรับเข้ารักษาในโรงพยาบาล ในช่วงที่กำลังเก็บข้อมูลโรงพยาบาลต่างๆ กำลังเข้าสู่ระบบรับรองคุณภาพมาตรฐาน HA ซึ่งทำให้มีการปรับระบบการให้บริการ
2. จากโครงการบางโครงการของรัฐบาล ผู้ป่วยต้องผ่านการตรวจหลายขั้นตอนก่อนที่จะส่งมายังหน่วยเก็บข้อมูล ทำให้คนไข้ที่เข้ามาไม่อยู่ใน Criteria

ปัญหาอื่นๆ

ผู้ป่วยได้มีการส่งต่อจากโรงพยาบาลเอกชน ความไม่สะดวกในการเก็บข้อมูลจากผู้ป่วยที่มีอาการหนัก หรือเสียชีวิตก่อนมาโรงพยาบาล ทำให้ไม่สามารถเก็บข้อมูลได้ หรือกลุ่มตัวอย่างที่สามารถเก็บข้อมูลได้มีจำนวนน้อย ทำให้การเก็บข้อมูลเป็นไปด้วยความล่าช้า

บทเรียนที่ได้รับจากการงานวิจัย (Lesson Learn from Multi-center Study)

ประเด็นต่าง ๆ เหล่านี้ ควรจะมีการยกมาพิจารณา หากมีการทำงานแบบ Multi-center Study

1. การจัดการประชุม เพื่อติดตามความก้าวหน้าอย่างสม่ำเสมอ เพื่อปรึกษาหารือ และแก้ไขปัญหาด้วยกัน การประชุมเป็นการกระตุ้นให้นักวิจัยตระหนักถึงความสำคัญและความจำเป็นในการเก็บข้อมูล อีกทั้งสามารถนำปัญหาที่พบจากการเก็บข้อมูลมาเสนอเพื่อแก้ไขปัญหาด้วยกัน ซึ่งโครงการวิจัยนี้ได้จัดให้มีการประชุม แต่ขาดความสม่ำเสมอ ทำให้การเก็บข้อมูล
2. การทำงานเป็นทีม และความรับผิดชอบของนักวิจัย จำเป็นต้องอาศัยความร่วมมือของทุกคน หากคนใดคนหนึ่ง มีหน้าที่รับผิดชอบมาก และไม่สามารถรับงานวิจัย หรือเก็บข้อมูลตามที่ไว้มอบหน้าที่ความรับผิดชอบไว้ ควรจะมีการมอบหมายงานแก่ผู้อื่นให้รับผิดชอบแทน เพื่องานดังกล่าว จะได้สำเร็จลุล่วงไปด้วยดี
3. การประสานงานในหน่วยงาน เนื่องจากการเก็บข้อมูลนั้น ต้องมีทั้งการเก็บ Specimens และแบบสอบถาม ซึ่งผู้ป่วยต้องไม่ได้ยาหรือต้องเก็บตัวอย่างเลือดภายใน 24 ชั่วโมง การเก็บข้อมูลดังกล่าว หากนักวิจัย หรือผู้มีอำนาจสามารถขอความร่วมมือไปยังหน่วยงานต่างๆที่เกี่ยวข้อง
4. พันธะสัญญาร่วมกัน ในการประชุมครั้งแรก ควรทำข้อตกลงเอาไว้ให้รับรู้ทั่วกัน เช่น ในการเก็บทั้งตัวอย่างเลือดและแบบสอบถาม ในแต่ละหน่วยสามารถเก็บได้เท่าใด แบ่งเป็นปีนี้ และปีต่อไปจำนวนเท่าใด เมื่อไม่สามารถทำได้ตามเป้าหมายให้มีการรายงานผลมายังศูนย์ประสานงานว่าเนื่องจากสาเหตุใด
5. ความต่อเนื่องของการทำงานของนักวิจัย จากการใช้ระยะเวลานานในการเก็บข้อมูลของโครงการ มีนักวิจัยบางท่านมีภารกิจที่ต้องศึกษาต่อ ทำให้ต้องมีการส่งต่อความรับผิดชอบงานในโครงการ เกิดความเข้าใจที่ไม่ถูกต้องในการเก็บข้อมูล การดำเนินงานต่างๆ ของโครงการ
6. การทำงานแบบหุ้นส่วน (Partnership) เป็นการทำงานที่ทุกหน่วยงานมีส่วนร่วม โดยมีการเรียนรู้ร่วมกันนับตั้งแต่ร่วมกันตัดสินใจที่จะทำโครงการ กำหนดหน้าที่ความรับผิดชอบ แลกเปลี่ยนปัญหาและประสบการณ์ในขณะทำการเก็บข้อมูลและตัวอย่างเลือด มีการจัดระบบและติดต่อประสานงานที่ทำให้ทุกหน่วยงานได้รับข้อมูลข่าวสารที่เป็นประโยชน์ต่องานวิจัย ตลอดจนมีการจัดสรรทรัพยากรทั้งทางด้านวิชาการและด้านเงินทุนเพื่อให้การทำงานเป็นไปอย่างมีประสิทธิภาพ และที่สำคัญที่สุด ผลประโยชน์ที่ได้รับ

ซึ่งได้แก่ผลงานทางวิชาการของโครงการฯ ทุกหน่วยงานที่เกี่ยวข้องจะต้องได้รับการประกาศเกียรติคุณ (Acknowledgement) และได้รับทราบถึงผลการวิจัยอย่างทั่วถึง

คณะทำงาน

ที่ปรึกษาโครงการ

ศ.นพ.จิตร สิทธิอมร

วิทยาลัยการสาธารณสุข จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ศ.นพ.ศุภชัย ไชยธีรพันธ์

ศูนย์โรคหัวใจ โรงพยาบาลศิริราช

ศ.นพ.ธาดา ยิบอินซอย

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

คณะผู้วิจัย

1. ศูนย์โรคหัวใจ โรงพยาบาลศิริราช

นพ.เกียรติชัย ภูริปัญญา

นพ.รุ่งโรจน์ กฤตยพงษ์

คุณสุรางค์ อัครนิโรจน์

2. ศูนย์โรคหัวใจ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

พญ.สมนพร บุญรัตเวช

นพ.สุพจน์ ศรีมหาโชตะ

คุณมณฑิชา อนุกุลวุฒิพงษ์

3. ศูนย์โรคหัวใจ โรงพยาบาลรามธิบดี

นพ.ศุภชัย ถนอมทรัพย์

นพ.ปิยะมิตร ศรีธรา

คุณจรียา ตันติธรรม

4. ศูนย์โรคหัวใจ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

ศ.นพ.ปิยทัศน์ ทศนาวิวัฒน์

คุณสุภัตรา ไกรโสภา

5. ศูนย์โรคหัวใจ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

ผศ.นพ.วรวิภา จินตภากร

นพ.นภดล ชำนาญผล

6. หน่วยโรคหัวใจ โรงพยาบาลราชวิถี

พญ.วิไล พัววิไล

- | | |
|------------------------------------------|-----------------------------|
| | พญ.สุนิสา ไชยอุปละ |
| 7. ศูนย์ป้องกันและพัฒนารักษาโรคหัวใจ | นพ.บรรหาร กอนันตกุล |
| โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช | พญ.โอบแก้ว ดาบเพชร |
| 8. ศูนย์โรคหัวใจ โรงพยาบาล | นพ.ปิยะ เกษมสุวรรณ |
| | คุณจินตนา สุนทรพันธุ์ |
| 9. ศูนย์โรคหัวใจ โรงพยาบาลตำรวจ | นพ.โสภณ กฤษณะรังสรรค์ |
| | นพ.วรชาติ โมฬีฤกษ์ภูมิ |
| | พตต.หญิง นภาพร เพชรศร |
| | พตต.หญิง อูษา กิจมาพานนท์ |
| 10. ศูนย์โรคหัวใจ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า | นพ.ประสาท เหล่าถาวร |
| | นพ.ชุมพล เปี่ยมสมบูรณ์ |
| | รอ.หญิง จิราพร เขาวโพธิ์ทอง |
| 11. หน่วยโรคหัวใจ โรงพยาบาลโรคทรวงอก | นพ.บุญจง แซ่จิ่ง |
| | คุณกนกพร แจ่มสมบูรณ์ |
| | คุณพัชนี ร่มตาล |
| | คุณพัฒนาภรณ์ กล้าหาญ |
| | คุณกรณิกา ตันติกนกพร |
| 12. หน่วยโรคหัวใจ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ | นพ.อภิชาติ สุนทรสรรพ |
| | คุณวรางคณา เมฆรา |

ผู้ประสานงานโครงการวิจัย

อ.รัตนา สำโรงทอง

วิทยาลัยการสาธารณสุข จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

น.ส.อรพินทร์ ไชยพยอม

วิทยาลัยการสาธารณสุข จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการ โรงพยาบาลศิริราช

นายถิรพงศ์ บุญทจิตต์

ห้องปฏิบัติการเคมี โรงพยาบาลศิริราช

น.ส.ศศิกันต์ ทองคำ

ห้องปฏิบัติการเคมี โรงพยาบาลศิริราช

ส่วนที่ 3

ผลการวิจัยเบื้องต้น

นอกจากนี้ที่มนักวิจัยจาก Hamilton Health Science ได้ตีพิมพ์ผลงานวิจัยเบื้องต้นในวารสาร
American Heart Journal, Vol. 141, Number 5.



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

INTER-HEART: A global study of risk factors for acute myocardial infarction

Stephanie Óunpuu, PhD, Abdissa Negassa, PhD, and Salim Yusuf, DPhil, FRCPC, for the INTER-HEART Investigators* Hamilton, Ontario, Canada

Background Although declines in mortality rates have occurred in most developed countries, increases are being seen in developing countries. Our knowledge of risk factors for acute myocardial infarction (AMI) is largely derived from studies in the former. Applicability of these results to other populations is unknown. The objectives of INTER-HEART are to determine the association between risk factors and AMI within populations defined by ethnicity and/or geographic region and to assess the relative importance of risk factors across these populations.

Methods INTER-HEART is a study of 14,000 cases of AMI and 16,000 matched control patients from 46 countries, which was conducted with a standardized protocol. Questionnaires were translated into 11 languages; physical measurements were obtained, and 20 mL of blood was drawn and shipped frozen to a central laboratory in Canada. The study will evaluate the importance of conventional and emerging risk factors within each geographic region and whether their impact varies by region.

Results INTER-HEART is sponsored by the World Health Organization and the World Heart Federation and has received funding from several peer-reviewed agencies and many different pharmaceutical companies. A vanguard phase (February 1999 to 2000) enrolled 4000 subjects from 41 countries. Full data collection started in April 2000 and is expected to be completed by October 2002.

Conclusions Several years of targeted work have allowed the development of the concepts that were tested in the pilot studies. This has ensured the feasibility of INTER-HEART. This study has the potential to have a major impact in developing a worldwide strategy for cardiovascular disease prevention, especially in developing countries and nonwhite populations. (Am Heart J 2001;141:711-21.)

During the past 30 years, cardiovascular disease (CVD) death rates have declined in several developed countries, whereas they appear to have increased substantially in many developing countries. All geographic regions are already having significant disease burden from ischemic heart disease and can anticipate substantial increases in both morbidity and mortality rates (Table I). Globally, it is anticipated that both morbidity and mortality rates from ischemic heart disease will double between 1990 and 2020. Approximately 82% of these anticipated increases in mortality rates and 89% of the anticipated increases in morbidity from ischemic heart disease will be seen in developing countries.¹

Several factors contribute to the trend toward increasing rates of CVD in developing countries: First, decreasing mortality rates from acute infectious diseases have resulted in increased life expectancy, which in turn will lead to a higher proportion of individuals reaching middle and old age. Second, lifestyle and socioeconomic changes associated with urbanization may lead to higher levels of risk factors for CVD. Third, some populations (eg, because of specific genes) may be particularly susceptible to the adverse effects of a particular risk factor; this may lead to a greater propensity for developing clinical events for the same level of a given risk factor compared with Western populations (Figure 1).

Table I estimates the rates of ischemic heart disease in different regions of the world in 1990 and projects the change by the year 2020. The rates projected in Table I are based on changes in demographic profile and the future effects of current smoking patterns. If the prevalence of various risk factors and the duration of exposure to risk factors increase as a result of a longer life expectancy and urbanization, the rates of CVD mortality and morbidity could rise even higher than projected. Therefore a global CVD epidemic is anticipated in the next 30 years. Effective CVD prevention requires a

From the Canadian Cardiovascular Collaboration, McMaster University.

*A complete list of the INTER-HEART Investigators is given in Appendix A.

Dr Óunpuu was funded by the Heart and Stroke Foundation of Canada. Dr Yusuf holds an endowed research chair from the Heart and Stroke Foundation of Ontario and a Senior Scientist Award from the Canadian Institutes for Health Research.

Information on grants and other forms of financial support are listed in Appendix B. Submitted October 12, 2000; accepted February 9, 2001.

Reprint requests: Dr Salim Yusuf, Canadian Cardiovascular Collaboration, Hamilton General Hospital, 237 Barton St E, Hamilton, Ontario, Canada L8L 2X2.

Email: yusu@fhs.mcmaster.ca

Copyright © 2001 by Mosby, Inc.

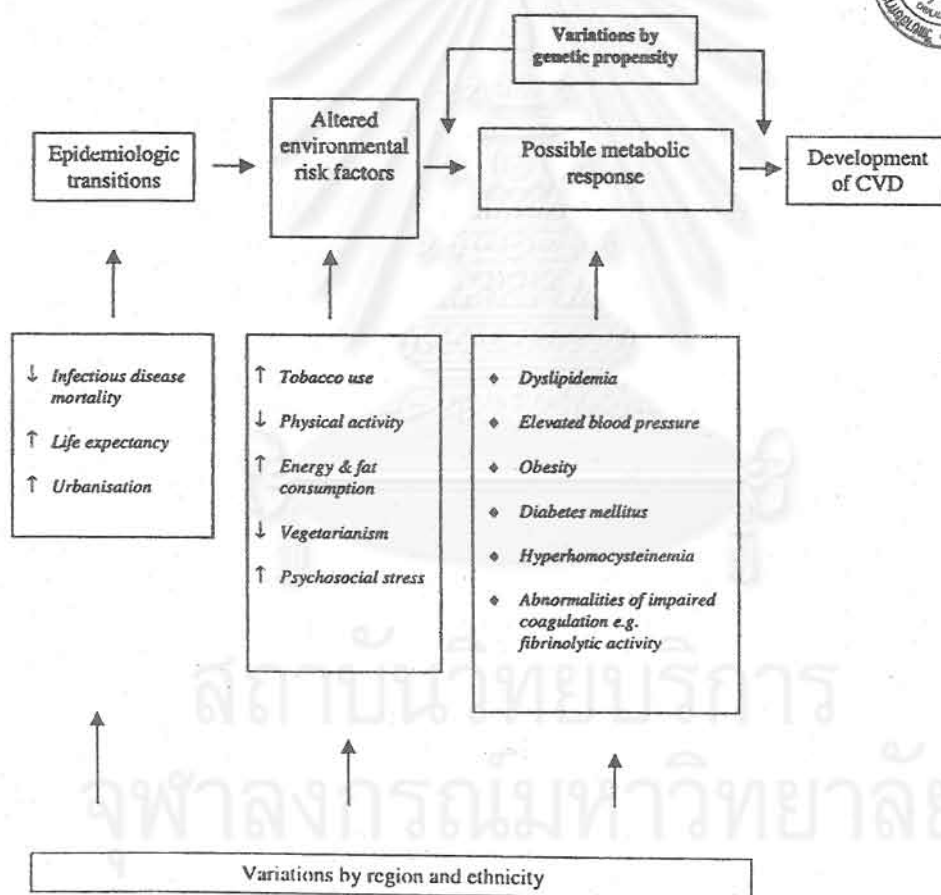
0002-8703/2001/\$35.00 + 0 4/1/114974

doi:10.1067/mhi.2001.114974

Table 1. Regional differences in the burden from ischemic heart disease by sex (all ages)

Region	Population estimates			
	Men 1990/2020 (× 1,000,000)	Women 1990/2020 (× 100,000)	Men 1990/2020 (× 100,000)	Women 1990/2020 (× 100,000)
Established market economies	390/434	407/455	8.3/12.1	8.4/11.1
Formerly socialist economies of Europe	165/170	181/191	4.7/7.1	5.6/7.0
India	439/608	410/589	6.2/14.1	5.6/12.0
China	585/727	548/721	3.9/8.1	3.8/6.8
Other Asia and Islands	343/497	340/505	2.3/5.8	2.3/5.5
Sub-Saharan Africa	252/555	258/565	0.9/2.2	1.2/2.6
Latin American countries	222/331	223/336	1.8/4.4	1.7/4.1
Middle Eastern Crescent	256/496	247/487	3.2/8.7	2.9/7.2
Total world	2654/3819	2614/3848	31.3/62.6	31.3/56.3

IHD, Ischemic heart disease.

Figure 1

Conceptual framework for design of INTER-HEART.

global strategy on the basis of an understanding of the importance of known and putative CVD risk factors in different geographic regions and ethnic groups.

The concept of risk factors (such as smoking, elevated cholesterol, or blood pressure) associated with CVD was derived from prospective epidemiologic stud-

IHD mortality estimates

Disability-adjusted life-years lost from IHD

Projected increase (%) from 1990 to 2020 (men/women)	Men 1990/2020 (× 100,000) (men/women)	Women 1990/2020 (× 100,000) (men/women)	Projected increase (%) from 1990 to 2020 (men/women)
46/32	54.2/73.1	34.6/40.6	35/17
51/25	42.6/60.9	28.1/31.2	43/11
127/114	56.0/138.4	45.3/89.3	147/96
108/79	32.7/74.0	27.3/45.1	126/65
152/139	21.2/52.9	18.4/39.8	150/116
144/116	10.9/25.2	12.7/25.5	130/100
144/141	16.4/39.0	13.2/29.5	139/123
171/148	29.7/82.3	23.6/53.0	177/124
100/80	263.7/545.7	203.3/353.9	107/74

ies conducted mainly in Western populations.² Whether the conclusions derived from these studies are extrapolatable to people in developing countries that include individuals of different ethnic backgrounds is not clear. First, a particular risk factor may not be as strongly related to coronary heart disease (CHD) in some populations (eg, cholesterol levels may not be a strong predictor of CHD among South Asians³⁻⁵), and some populations may be more sensitive to specific risk factors (eg, South Asians show a strong risk associated with elevated glucose levels⁶; absolute risk of CHD at the same level of blood pressure varied substantially among different populations in the Seven Countries Study⁷). Second, even if the relation between a risk factor and CHD is similar, the population-attributable risk will differ with variations in prevalence of the risk factor (eg, mean cholesterol levels in China⁸ and some African⁹ countries are about 25% to 35% lower than in the West; therefore even if cholesterol levels are similarly related to CHD, the population-attributable risk would be lower in these countries). Third, the relative importance of risk factors may vary (eg, lower intake of vegetables or their prolonged cooking¹⁰ may lead to lower folate consumption and higher homocysteine levels in South Asians, whereas psychosocial stressors may play a larger role among Eastern Europeans¹¹). Fourth, the prevalence of protective factors may vary between populations (eg, high fish intake among Chinese¹²). Fifth, some inherent tendency (eg, propensity for impaired glucose tolerance among South Asians¹³ and other migrant groups¹⁴) is accentuated by urbanization. Therefore a study aimed at discovering the relation between risk factors and CHD in multiple countries representing different regions and ethnic groups will have a profound influence in developing a global strategy for CVD prevention.

Methods

Options for study design and design overview

Information on the importance of risk factors for CHD can be obtained by (a) prospective cohort studies in which risk factors are measured in a large group of individuals who are followed until a sufficient number of clinical events are recorded; (b) case-control studies in which distribution of risk factors is compared between diseased and nondiseased subjects; and (c) intervention trials in which specific risk factors are randomly assigned and incidence of clinical outcomes is compared. Each method has its strengths and limitations. Cohort and intervention studies have substantial methodologic advantages; however, they are relatively expensive and require a long duration of follow-up compared with a case-control study. Although conducting cohort studies within a particular country may be feasible, conducting a large global cohort study in several countries with adequate statistical power would be prohibitively expensive. Hence such studies are impractical at present, especially if they were to involve several developing countries in which the infrastructure for research is not as well established as in developed countries. A more efficient strategy is to conduct a simple, standardized, case-control study involving a large number of countries. Such a study would provide quick and reliable information on the importance of a range of risk factors for CHD.

INTER-HEART is an international, standardized, case-control study, designed as an initial step to address the burden of CVD. This approach has been recommended by the Institute of Medicine/World Bank Report¹⁵ and the Global Health Forum. The objectives of INTER-HEART are to determine the strength of association between traditional (ie, smoking, hypertension, elevated cholesterol, diabetes) and emerging (glucose abnormalities, abdominal obesity, homocysteine, other

Table II. Recruitment targets by region and country

Region/ country	No. of sites	Date recruitment started	No. expected	
			Cases	Control patients
Asia				
Bangladesh	3	June 15, 1999	200	200
China	16	April 14, 1999	1000	1000
Hong Kong	1	June 15, 1999	150	150
India	3	February 7, 1999	400	800
Japan	2	September 30, 1999	100	200
Malaysia	2	July 19, 1999	200	400
Nepal	2	August 11, 1999	200	200
Pakistan	5	May 9, 1999	500	500
Philippines	8	March 9, 1999	500	500
Singapore	3	August 19, 1999	250	250
Sri Lanka	2	January 7, 1999	200	200
Thailand	12	April 19, 1999	500	1000
Subtotal	59		4200	5400
Central/Eastern Europe				
Croatia	1	March 12, 1999	350	350
Czech Republic	1	January 20, 1999	20	20
Greece	5	February 24, 1999	60	60
Hungary	13	April 6, 1999	620	620
Poland	20	January 29, 1999	800	800
Russia	1	September 9, 2000	200	200
Subtotal	41		1680	1680
Western Europe				
Germany	5	March 4, 1999	50	50
Italy	2	February 19, 1999	400	400
The Netherlands	2	March 15, 1999	50	50
Spain	7	August 2, 1999	125	125
Sweden	1	April 9, 1999	300	600
Subtotal	17		925	1225
Middle East				
Bahrain	1	October 31, 1999	80	80
Egypt	10	August 31, 1999	1000	1000
Iran	6	November 13, 2000	200	200
Kuwait	1	February 23, 1999	300	600
Qatar	1	July 1, 1999	100	100
Sultanate of Oman	2	February 1, 2000	150	300
Syria/Lebanon	3		100	100
United Arab Emirates	10	March 24, 1999	400	400
Subtotal	34		2330	2780
Africa				
Botswana	2	January 18, 1999	80	160
Cameroon	1	October 25, 1999	120	240
South Africa	9	April 12, 1999	720	720
Zimbabwe	1		150	300
Subtotal	13		1070	1420
North America				
Canada	16	August 16, 1999	400	400
United States	10	March 4, 1999	500	500
Subtotal	26		900	900
South America				
Argentina	10	February 19, 1999	380	380
Brazil	16	March 31, 1999	600	600
Chile	6	April 14, 1999	500	500
Colombia	3	May 15, 1999	320	640
Guatemala	4		300	300
Trinidad and Tobago	1		200	200

Table II. Continued

Region/ country	No. of sites	Date recruitment started	No. expected	
			Cases	Control patients
Subtotal	40		2300	2620
Australia/ New Zealand	30	January 1999	400	400
Subtotal	30		400	400
Total sample	260		14,005	16,625

nutritional, psychosocial) risk factors and nonfatal acute myocardial infarction (AMI) in the overall study population and within each population defined by ethnic group and/or geographic region, and the relative importance of risk factors across these different populations. The results and infrastructure of INTER-HEART will also provide an impetus for future cohort studies or intervention trials in a few selected countries.

Study patients and methods

INTER-HEART will study approximately 14,000 incident cases of AMI and 16,000 control patients matched by age (± 5 years) and sex, with no prior history of heart disease. Women will make up 25% of all participants. Recruitment will take place in 260 centers from 46 countries in Asia, Europe, Middle East Crescent, Africa, Australia, and North and South America (Table II). The choice of countries for INTER-HEART represents a combination of a desire to represent each major region of the world and feasibility. Within each country, centers were chosen on the basis of practical considerations by an INTER-HEART National Coordinator based in that country. In some countries, the centers are distributed across the country (eg, Philippines, Thailand, China, Argentina, Brazil); in others they represent the entire country (Kuwait, Qatar, United Arab Emirates), and in others they are highly selective (eg, India, Pakistan) and represent centers that are specifically interested in the study.

All patients admitted to the coronary care unit or equivalent cardiology ward of participating centers are screened to identify incident cases of AMI. Cases are identified by means of standardized definitions and enrolled within 24 hours of onset of symptoms. At least 1 control patient per case is recruited with the use of specific criteria (Appendix C).

Ethics

At entry to the study, informed consent is obtained from each participant. The INTER-HEART protocol has been approved by appropriate regulatory and ethics councils in all participating countries and centers. All analyses will be conducted by INTER-HEART investiga-

Table III. INTER-HEART questionnaire

Domain	Method	Source
Ethnicity	Country of origin Ancestor origin Parents' first language	Study of health assessment and risk in ethnic groups ¹³ South Asians in United Kingdom ¹⁶ Hypertension in Afro-Caribbean, United Kingdom ¹⁷ Survey of Chinese Canadians ¹⁸
Socioeconomic status	Education, occupation, income, wealth	Canadian National Population Health Survey ¹⁹
Physical activity	Work activity, leisure time	Primary prevention study ²⁰
Alcohol	Frequency	McElduff and Dobson ²¹
Smoking	Type of tobacco Tobacco brand Frequency Filter/nonfilter Environmental tobacco smoke	Epidemiology standardization project ²² European prospective investigation of cancer ²³ India case-control study ⁴
Nutrition	Cooking methods Dietary patterns	Study of health assessment and risk in ethnic groups ¹³ India case-control study ⁴
Psychosocial	Acute stress, chronic stress, depression, locus of control	Primary prevention study ²⁴ Bobak et al; ²⁵ Kessler and Mroczek, University of Michigan, unpublished observations
Medical and family history	Diabetes, cancer, dyslipidemia, hypertension, AMI, other vascular disease, stroke, angina, dental, sleep patterns, recent viral infection, antibiotic therapy	MRFIT ²⁶ Study of health assessment and risk in ethnic groups ¹³
Medications	Preadmission, in hospital, hospital discharge	

tors, and no patient identifiers will be presented on any files transmitted to any committee or clinical center.

Data collection

Seven steering committee meetings have been held to develop study forms, review results of feasibility studies (addressing data collection, blood collection and processing, and data transfer protocols) in 22 countries, finalize the protocol before the start of the vanguard phase, and review progress as the study moves to full-scale recruitment.

The study questionnaire collects data on demographic factors (eg, country of origin, first language), socioeconomic status (education, occupation, income), lifestyle (tobacco use, physical activity, dietary patterns), personal and family history of CVD, and risk factors. Trained staff administer the questionnaire before the patient leaves the hospital. Data on medications (prehospital, in-hospital, and hospital discharge) and interventions are abstracted from charts. The components of the questionnaire were compiled with the use of previously validated questions included in prior studies of CVD risk factors (Table III).¹⁶⁻²⁶ The questionnaire was initially tested with 110 cases and 104 control patients from 20 countries in the INTER-HEART pilot study and modified as necessary. It has been translated into 11 languages (Chinese, English, Filipino, Hungarian, Italian, Japanese, Portuguese, Russian, Spanish, Swedish, and Urdu).

Standard but simple physical measurements are performed in duplicate by the same examiner on each participant: height, weight, waist and hip circumference, and heart rate. Waist and hip circumference are measured with a nonstretchable standard tape measure attached to a spring balance exerting a force of 750g.

Nonfasting blood samples (20 mL) are drawn from each patient to be stored frozen for biochemical analyses (total cholesterol, high-density lipoprotein; apolipoprotein B, immunoglobulin G, and immunoglobulin A antibodies indicating infection with *Chlamydia pneumoniae*, glycated hemoglobin, homocysteine, serum folate, serum albumin, serum creatinine, and white blood cell count). Genetic materials (buffy coat) will also be collected to assess the relevance of candidate genes for AMI within each ethnic group. DNA samples will be used exclusively for genotyping related to cardiovascular risk factors. For cases, blood is drawn within 24 hours of onset of symptoms of AMI. All samples are centrifuged within 2 hours of collection and frozen immediately after processing. Samples are shipped by courier from each site to the National Blood Storage Site, where they are stored in liquid nitrogen (-196°C). Specimens are then shipped in nitrogen vapor tanks to the core laboratory at the Hamilton Regional Laboratory Medicine Program, Canada. The timing of all local and international shipments is guided by a specified schedule that is determined by local blood storage capacity (eg, blood samples will remain

Table IV. Study power to detect minimum effect size of 1.5 for smoking and 2.0 for diabetes, $\alpha = .05$ (2-sided) for selected countries

Country	Cases/control patients	Prevalence of risk factor in population	Power to detect OR of 1.5 or 2.0
		Smoking/diabetes	1.5†/2.0
South Africa	720/720	31* (27)/4.2 (28)	96/87
India	400/800	17.5 (29)/11.5 (30)	76/99
Italy	400/400	32 (27)/8.3 (30)	79/88
Egypt	1000/1000	20 (27)/4.3 (31)	97/96
Brazil	600/600	32.6 (27)/7.1 (30)	92/95
Colombia	320/640	21.4 (32)/8.0 (30)	81/89
United States	500/500	25.5 (33)/7.0 (30)	83/90

*Percentage of population exposed.

†Study power (%).

at -20°C or -70°C for a maximum of 2 or 6 months, respectively). Laboratory specimens are being stored centrally in liquid nitrogen at the core laboratory, where analyses will be conducted by INTER-HEART investigators. Analyses will be limited to those that relate to CVD, its determinants, or cancer.

Data transfer and management

Data transfer for INTER-HEART was initiated in March 1999. Where toll-free lines exist, data are faxed directly from the countries to the Project Office. The computer system (DataFax) stores the optical image, and digital reading technology allows most of the information to be read and entered into a computer database directly. The results of the computer-read data are verified against a visual display of the faxed form by project office staff. Any discrepancies are organized into quality control reports and faxed back to the investigator at regular intervals. This management system enables us to have data entered into a central database within several days of collection. Where toll-free lines are unavailable, completed case-report forms are transported monthly by courier from each national coordinating center to the project office. The data are then entered into the data fax system and validated according to the specified protocol.

Training and standardization

A number of procedures have been incorporated to ensure standardization and high quality of data: (1) a comprehensive operations manual, (2) training workshops for national coordinators, (3) training video and instruction manual distributed to all centers, and (4) training workshops within each country. Several procedures are being used to maintain compliance and

standardization: (1) center-specific pocket cards as data collection aids, (2) monthly newsletters, (3) provision of presentation materials for local meetings, (4) regular provision of quality-control reports to each center, and (5) prompt mail, telephone, or e-mail follow-up. In addition, a schedule of site visits has been initiated and visits to selected hospitals in Bahrain, Chile, Egypt, Kuwait, United Arab Emirates, Bangladesh, India, Nepal, and Thailand have already been completed.

Statistical considerations

The overall sample size for INTER-HEART is dependent on (1) the sample size requirements for each participating country or region (where smaller countries that are similar are clustered together) and (2) the ability to detect variations in the effect of a risk factor by region. The sample size per country was calculated on the basis of the following parameter specifications: (a) level of significance: 2-sided test at $\alpha = .05$; (b) power ($1 - \beta$): 80%; (c) effect size (minimum odds ratio [OR] considered to be clinically important is dependent on the risk factor of interest; for tobacco, smoking, and hypertension, ORs of ≥ 2.0 are considered clinically significant); (d) exposure (Exposure rate in the control group was estimated on the basis of the prevalence in the general population from previous studies in each country; in some countries, two control patients are recruited for each case. This different ratio satisfies objectives for local, country-specific data collection and analysis.)

Objective 1

Objective 1 is to determine the strength of association between traditional and emerging risk factors and AMI within each population defined by ethnic group and/or geographic region. For common risk factors such as smoking, we have $>80\%$ power to detect a minimum effect size of 1.5 (OR). For less common risk factors such as diabetes, a minimum effect size of 2.0 is detected with $>80\%$ power within a geographic region (Table IV). In the case of continuous variables (eg, serum total cholesterol), we require 306 cases within each ethnic group to detect a minimum effect of 1.3 associated with a higher serum cholesterol level of 20 mg/dL.

Objective 2

Objective 2 is to determine the relative importance of risk factors across different populations (grouped by geography). The OR for each risk factor as derived on the basis of the above analysis will be compared across regions. Table V reveals sufficient study power to detect an interaction effect of 1.5 to 2.0 (ratios of ORs) between regions for the association of smoking and hypertension with disease. A similar approach will be taken for other risk factors.

Table V. Illustrative example of study power (percentage) to detect interaction effect sizes of 1.5 and 2.0 (ratio of ORs) between regions for selected risk factors based on $\alpha = .05$ (2-sided)

South Asia	Africa		Middle East		South America		North America	
	1.5*	2.0	1.5	2.0	1.5	2.0	1.5	2.0
Smoking 1.5†	84	100	88	100	93	100	90	100
Hypertension 2.0†	50	94	69	99	72	100	71	100

*Interaction effect of 1.5 implies that effect of smoking in Africa is 1.5 times its effect in South Asia, that is, $1.5 \times 1.5 = 2.25$.

†Minimum effect of 1.5 to 3.0 (OR) of smoking and hypertension is assumed in South Asia.

Objective 3

Objective 3 is to determine the strength of association between traditional and emerging risk factors and nonfatal AMI in the overall population. With the projected sample sizes per region (Table II) and based on local estimates of prevalence, we have sufficient statistical power to detect an effect size of 2.0 (OR) within a region for several risk factors. Therefore the power will be even higher to detect a similar overall effect.

Conditional logistic regression will be used to assess (1) the relation between AMI and (a) conventional and (b) emerging risk factors within countries or regions and (2) the relation between risk factors and disease across countries or regions. Provided that there is no strong variation of effect of risk factors by regions, overall effect estimates will be derived from the region-specific estimates by means of a mixed-effects model.³⁴ The overall effect estimation is dependent on the assumption of absence of strong variation of effect of risk factors by region.

A priori-identified confounding variables will be adjusted for in the analysis, and other potential confounders will be assessed empirically. An extraneous variable will be considered as a confounder if it results in a minimum of 10% change in the regression coefficient of the risk factor of interest when included in the model.³⁵ As the first step toward establishing confounding, the possibility of effect modification will be entertained. Extraneous variables that do not satisfy both the empiric criteria of confounding and effect modification as assessed at the $\alpha = .1$ level of significance will be considered for inclusion in the final model on the basis of gain in precision.

Sponsorship

INTER-HEART is sponsored by the World Health Organization and the World Heart Federation and has received funds from the Canadian Institute of Health Research, Heart and Stroke Foundation of Ontario, the International Clinical Epidemiology Network, and 8 pharmaceutical companies. For the majority of countries, national coordinators have raised funds to cover patient costs and costs of local coordination

(Appendix B). Most have secured at least one funding source and have approached multiple additional sources.

Study organization

INTER-HEART includes 260 centers from 46 countries (a list of investigators is provided in Appendix A). The study is coordinated by the Canadian Cardiovascular Collaboration Project Office and the Population Health Research Institute of McMaster University and the Hamilton Health Sciences Research Center. The key element of this organization is the collaboration of health professionals in the design and conduct of large studies. The project office is responsible for the overall protocol development, study coordination, and international meetings. INTER-HEART national coordinators are responsible for local coordination: (1) raising funds for data collection, (2) site recruitment and training of study staff, (3) liaison between sites and project office, and (4) monitoring data collection, storage, and transfer. Annual meetings with national coordinators are held to discuss the study and provide an educational forum. The organization of INTER-HEART has ensured the development of a protocol that is both feasible and efficient in multiple countries.

Progress and timetable

Data collection began in January 1999 in a limited number of centers. Gradual start-up has allowed us to ensure that all data collection transport and communication protocols work for every geographic region. Full recruitment commenced in April 2000 and will continue for approximately 2.5 years. As of December 2000, data have been collected centrally from more than 8000 subjects. Mean age of cases enrolled is 57 years, and more than 20% of subjects recruited are women. Expected trends in the prevalence of risk factors are already apparent. For example, approximately 45% of cases and 26% of control patients are current smokers. Smoking rates ranged from 12% of control patients in South America to 38% of control patients in Sub-Saharan Africa. Prevalence of known diabetes and hypertension is also higher among cases than among

control patients (diabetes has been reported in 24% of cases and 10% of control patients; hypertension has been reported in 38% of cases and 15% of control patients).

Results will be published at periodic intervals. Initial results based on the overall population will be reported when data on at least 10,000 individuals have been collected (mid 2001 onward). A second series of publications based on geographically grouped data will be available when data on at least 20,000 individuals have been completed (mid 2002 onward). Publications based on data by country will only be available at the end of the study (mid 2003 to 2005). Analyses based on frozen blood and DNA will also only be available in 2003 onward.

Potential limitations of the study

A case-control methodology has been previously found to be useful for all of the risk factors that we are measuring and has provided comparable estimates to cohort studies for these risk factors.^{4,36-41} However, where appropriate, the study has been designed to minimize biases, and additional care will be taken during analysis.

For example, the occurrence of AMI may change some of the risk factors being studied: After the first 24 hours after AMI, cholesterol levels can drop. The protocol therefore emphasizes that all blood measurements be taken within 24 hours of onset of symptoms. Median time between onset of symptoms and arrival at the hospital for patients recruited to date in the vanguard phase is 3.5 hours (range, 2.5 hours in the Middle East to 6.0 hours in South America); therefore, it is feasible in most cases to collect blood within the 24-hour window. Such an approach has provided valid results in the large ISIS case-control study of 12,000 cases and 24,000 control patients relating lipids to AMI (R. Collins, Oxford University, unpublished data) and case-control studies conducted by INTER-HEART investigators in India,⁴ South America,³⁶ and Italy.³⁷ Data will also be analyzed, stratified by time from the onset of the symptoms, to examine if there is a change in the relation between those hospitalized early versus those hospitalized late for a given risk factor. In a retrospective study, the occurrence of AMI may influence responses to questions about stress, which would result in an overestimation of the effect. In INTER-HEART, stress will be measured primarily by accumulation of major life events (eg, death of spouse), which is a more objective measurement. Other psychosocial factors such as years of education, job status, and income are unlikely to be affected immediately after an AMI. We are uncertain about the effects of the AMI on lipoprotein (a) and coagulation markers and will await the results of a pilot study with serial blood analysis to assess any confounding. Only if this indicates no impact

of the AMI on these parameters will we measure them in INTER-HEART.

The preferred control patients are community based. However, hospital-based control patients are allowed as an alternative. The advantages of using hospital-based control patients include enhanced motivation of patients and study feasibility. A potential disadvantage is that this control population may not be representative of the general population. For INTER-HEART, sources for hospital-based control patients have been carefully designed to reduce this bias. For example, there is no known relation between cardiac risk factors and refractory problems or cataracts. The broad list of hospital-based control sources for recruitment could result in biases, depending on the strategies adopted by centers. However, by using different approaches to selecting control patients for cases, we will be able to test the robustness of our findings across different recruitment strategies. We expect that the results will be consistent for different methods of recruitment.

Conclusions

Seven years of related work and 2 years of targeted pilot work have allowed us to develop the concepts and protocols and to ensure feasibility of this ambitious global project. The methods are based on our experiences from several case-control studies conducted by INTER-HEART investigators. As stated in excerpts from the Consultation on Research Initiative for CVD Control in Developing Countries convened by the World Health Organization and the Global Forum for Health Research and confirmed by sponsorship from the World Health Organization and the World Heart Federation, INTER-HEART is already recognized as a project that could have a major potential impact in developing a worldwide strategy for CVD prevention, especially in developing countries and nonwhite populations.

References

1. Murray CJL, Lopez AD. The global burden of disease. In: Murray CJL, Lopez AD, editors. *The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from disease, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020*. Boston (MA): Harvard School of Health; 1996. p. 1-52.
2. Dawber TR, Meadors GF, Moore FE Jr. Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study. *Am J Public Health* 1951; 41:279-86.
3. Anand S, Yusuf S. Risk factors for cardiovascular disease in Canadians of South Asian and European origin: a pilot study of the Study of Heart Assessment and Risk in Ethnic Groups (SHARE). *Clin Invest Med* 1997;20:204-10.
4. Pais P, Pogue J, Gerstein H, et al. Risk factors for acute myocardial infarction in Indians: a case control study. *Lancet* 1996;348:358-63.
5. McKeigue PM, Miller GJ, Marmot MG. Coronary heart disease in South Asians overseas. *J Clin Epidemiol* 1989;42:597-609.

6. Gerstein HC, Pais P, Pogue J, et al. Relationship of glucose and insulin levels to the risk of myocardial infarction: a case-control study. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:612-9.
7. van den Hoogen PCW, Feskens EJM, Nagelkerke NJK, et al, for the Seven Countries Study Research Group. The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the world. *N Engl J Med* 2000;342:1-8.
8. Li N, Tuomilehto J, Dowse G, et al. Electrocardiographic abnormalities and associated factors in Chinese living in Beijing and in Mauritius: the Mauritius Non-Communicable Disease Study Group. *BMJ* 1992;304:1596-601.
9. Walker ARP, Sarell P. Coronary heart disease: outlook for Africa. *J R Soc Med* 1997;90:23-7.
10. Barer-Stein T. East Indian. In: Barer-Stein T. You eat what you are: a study of ethnic food traditions. Toronto: McLelland and Stewart Ltd; 1979. p. 138-57.
11. Leon DA, Chenet L, Shkolnikov VM, et al. Huge variations in Russian mortality rates 1984-94: artifact, alcohol, or what? *Lancet* 1997;350:383-8.
12. Barer-Stein T. Chinese. In: Barer-Stein T. You eat what you are: a study of ethnic food traditions. Toronto: McLelland and Stewart Ltd; 1979. p. 99-120.
13. Anand S, Yusuf S, Vuksan V, et al, for the SHARE Investigators. Differences in risk factors, atherosclerosis and cardiovascular disease between ethnic groups in Canada: the Study of Health Assessment and Risk in ethnic groups (SHARE). *Lancet* 2000;356:279-84.
14. Young T, Szathmari E, Evers S, et al. Geographical distribution of diabetes among the native population of Canada: a national survey. *Soc Sci Med* 1990;31:129-39.
15. Pearson TA, Smith SC Jr, Poole-Wilson P. Cardiovascular specialty societies and the emerging global burden of cardiovascular disease: a call to action. *Circulation* 1998;97:602-4.
16. McKeigue PM, Ferrie JE, Pierpoint T, et al. Association of early-onset coronary heart disease in South Asian men with glucose intolerance and hyperinsulinemia. *Circulation* 1993;87:152-61.
17. Chaturvedi N, McKeigue PM. Methods for epidemiological surveys of ethnic minority groups. *J Epidemiol Community Health* 1994;48:107-11.
18. Choi B, Hanley AJG, Holowaty E. Use of surnames to identify individuals of Chinese ancestry. *Am J Epidemiol* 1993;138:723-4.
19. Statistics Canada. National Population Health Survey. Ottawa: Statistics Canada, Health Statistics Division; 1995.
20. Rosengren A, Wilhelmsen L. Physical activity protects against coronary death and deaths from all causes in middle-aged men: evidence from a 20-year follow-up of the Primary Prevention Study in Goteborg. *Ann Epidemiol* 1997;7:69-75.
21. McElduff P, Dobson AJ. How much alcohol and how often? Population based case-control study of alcohol consumption and risk of a major coronary event. *BMJ* 1997;314:1159-64.
22. Ferris BG. Epidemiology standardization project. *Am Rev Respir Dis* 1978;118:1-120.
23. Riboli E. Nutrition and cancer: background and rationale of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Ann Oncol* 1992;3:783-91.
24. Rosengren A, Tibblin G, Wilhelmsen L. Self-perceived psychological stress and incidence of coronary artery disease in middle-aged men. *Am J Cardiol* 1991;68:1171-5.
25. Bobak M, Pikhart H, Hertzman C, et al. Socioeconomic factors, perceived control and self reported health in Russia: a cross-sectional survey. *Soc Sci Med* 1998;47:269-79.
26. Rose GA, Blackburn H, Gillum RF, et al. Cardiovascular survey methods. 2nd edition. Monograph series No. 56. Geneva: World Health Organization; 1982.
27. World Health Organization. Tobacco or health: a global status report. World Health Organization; 1997. Available at: <http://www.cdc.gov/tobacco/who/whofirst.htm>.
28. Omar MAK, Seedat MA, Motala AA, et al. The prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in a group of urban South African blacks. *S Afr Med J* 1993;83:641-3.
29. Reddy KS. Cardiovascular diseases in India. *World Health Stat Quart* 1993;46:101-7.
30. King H, Rewers M. Global estimates for prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in adults. *Diabetes Care* 1993;16:157-77.
31. Alwan AAS. Cardiovascular diseases in the Eastern Mediterranean Region. *World Health Stat Quart* 1993;46:97-100.
32. ISS/Profamilia. Consumo de Tabaco y Alcohol Segun Encuesta de Conocimientos, Actitudes y Practicas. Tomo VI. 1996. Santafe de Bogota.
33. National Center for Health Statistics. Current cigarette smoking by persons 18 years of age and over, according to sex, race, and age: United States, selected years 1965-94. www.cdc.gov/nchswww/datawh/statab/pubd/hus-t63h.htm.
34. Breslow NE, Clayton DG. Approximate inference in generalized linear mixed models. *J Am Stat Soc* 1993;88:9-25.
35. Robins JM, Greenland S. The roles of model selection in causal inference from nonexperimental data. *Am J Epidemiol* 1986;123:392-402.
36. Ciruzzi M, Rozlosnik J, Pramparo P, et al. Coronary risk factors of acute myocardial infarction in Argentina. *Rev Argent Cardiol* 1996;64:9-40.
37. Negri E, La Vecchia CL, Franzosi MG, et al. Attributable risks for nonfatal myocardial infarction in Italy. *Prev Med* 1995;24:603-9.
38. Parish S, Collins R, Peto R, et al. Cigarette smoking, tar yields and non-fatal myocardial infarction: 14000 UK cases and 32000 controls. *BMJ* 1995;311:471-7.
39. Lam TH, He Y, Sun Li L, et al. Mortality attributable to cigarette smoking in China. *JAMA* 1997;278:1505-8.
40. Chen ZM, Xu Z, Collins, et al. Early health effects of the emerging tobacco epidemic in China. *JAMA* 1997;278:1500-4.
41. Kiyohara Y, Ueda K, Fujishima. Smoking and cardiovascular disease in the general population in Japan. *J Hypertens* 1990;8:59-15.

Appendix A

INTER-HEART Project Office Staff, National Coordinators, and Investigators

Project office staff: S. Yusuf, principal investigator; S. Öunpuu, J. Keys, study coordinators; S. Hawken, statistician; C. Wright, R. Mayhew, S. Rangarajan, research assistants; L. Westfall, P. Mackie, D. Cunningham, data management.

Argentina: M. Ciruzzi*; R. Diaz*; E. Paolasso*; J. O. Bonof; A. Caccavo†; A. J. Gambarte†; R. A. A. Guerrero†; Australia/New Zealand: D. Hunt*; J. Varigos*; A. Bunclet†; D. Careless†; R. Hendriks†; J. Sampson†; B. Singh†; J. Rankin†; A. Thomson†; A. Hamert†; Bahrain: M. A. Halim*; Bangladesh: S. Haque*; G. M. Faruque†; M. Hossain†; Botswana: C. Onen*; N. Hone†; M. J. Makhema†; Brazil: A. Avezum*; L. Piegas*; G. Reist;

M. C. V. Moreira†; A. Rassi, Jr†; J. P. Esteves†; L. C. Bodanese†; A. Rabelo, Jr†; J. A. Marin Neto†; J. Farran†; R. Ramos†; R. C. Vaz†; A. Labruniet†; C. Gun†; C. Blachert†; L. N. Maia†; I. Pereira Fo†; D. C. Albuguergue†; J. A. M. Abrantes†; R. L. Loureiro†; A. C. C. Carvalho†; O. C. E. Gebara†; Cameroon: W. Muna*; Canada: S. Yusuf*; K. Teo*; S. Öunpuu†; Y. K. Chan†; C. Joyner†; A. D. Kitching†; A. Morris†; A. Panju†; H. Lee†; I. Bata†; B. May†; J. G. Hiscock†; Y. K. Chan†; P. V. Greenwood†; W. Tymchak†; M. Natarajan†; Chile: F. Lanaz*; S. Potthoff†; C. Santibanez†; D. Standen†; A. Lanaz†; China: L. S. Liu*; L. X. Jiang†; Colombia: L. E. Bautista*; I. A. Arenas†; J. P. Casas†; Croatia: Z. Rumboldt*; Czech Republic: P. Widimsky*; M. Branny†; P. Gregor†; Egypt: M. S. Khedr*; M. G. Abdel-Aziz; S. Abdel-Kader†; M. A. Abdel-Moneim†; F. El-Demerdash†; A. El-Said†; S. Gharib†; M. Hassanin†; F. Abdel-Hamid Maklady†; I. Sadek†; Germany: H. J. Rupprecht*; T. Wittlinger*; P. Schuster†; A. Schmidt†; H. R. Ochs†; Greece: N. Karatzas*; A. Pipilis†; T. H. Tsaknakis†; A. Tirologos†; S. Chrisfakas†; Guatemala: M. Luna*; Hong Kong: J. Sanderson*; Hungary: M. Keltai*; T. Gesztesit†; L. Halmait†; A. Janosit†; P. Karpatit†; I. Predat†; M. Rusznak†; E. Sitkeit†; P. Solteszt†; F. Szabokit†; J. Tarjan†; India: P. Pais*; K. S. Reddy*; P. Joshi†; D. Prabakaran†; Iran: M. R. M. Hasani*; K. Khadjooit†; M. Hedayati†; J. Zamani†; R. Parvixit†; M. Radpour†; S. H. Mirkhani†; Italy: M. G. Franzosi*; G. Tognoni*; A. Branzi†; G. Corsini†; R. Rossi†; M. Vilella†; Japan: M. Hori*; H. Sato†; K. Fujit†; Y. Yamada; Kuwait: M. Zubaid*; W. Rashed†; Lebanon/Syria: S. Jabbour*; Malaysia: P. C. C. Lang*; A. Lee*; A. Vidavale†; Nepal: M. R. Pandey*; G. B. B. Baniyat†; B. Rawat†; Netherlands: R. Peters*; D. C. G. Basart†; P. N. A. Bronzwaert†; J. A. Heijmerik†; H. R. Michels†; G. M. A. Pop†; Pakistan: K. Kazmi*; S. Nishtar†; A. Samad†; N. Memont†; Philippines: T. Dans*; R. Alagadan†; B. Albano†; L. Bada†; M. Balajadia†; G. Buenaventura†; R. J. Cabuhat†; H. Cayaban†; J. de le Rosa†; H. del Rosario†; D. Divinagracia†; D. Donor†; A. Fortunot†; A. Gurangot†; S. M. Jadloc†; A. R. Justimbaste†; E. Kot†; L. Lagon†; C. Larracast†; G. Lim†; G. Lopez†; A. Mallari†; R. M. Manalot†; V. Mendoza†; R. Merino†; J. Monzont†; D. Morales†; P. Morito†; V. Nadurata†; I. Ongtengco†; M. Pasay†; A. Pilar†; H. Punzalan†; C. Rector†; D. Salvador†; J. Sandagon†; R. Santos†; F. Santos†; A. Segismundo†; R. Sy†; B. Tamesist†; E. Tandoc†; D. Torres†; B. Tumanan†; G. Vilela†; M. V. Villarruz†; A. Yunque†; Poland: A. Budaj*; L. Ceremuzynski*; A. Czepiel†; T. Lusawa†; T. Marczyk†; S. Stec†; M. Szpajer†; M. Piepioka†; W. Krasowski†; A. Kozlowski†; K. Janik†; S. Malinowski†; P. Miekus†; J. Maciejewski†; J. Gorny†; J. Gessek†; P. Burdukt†; K. Religa†; M. Ogorekt†; Z. Majchert†; T. Waszyrowski†; Qatar: A. A. Gehani*; H. A. Hajar†; M. M. Almowla†; A. A. Omer†; Russia: E. Volkova*; Singapore: A. Johan*; A. Cheng†; K. H. Neoht†; K. Ng†; K. S. Tan†; South Africa: P. Commer-

ford*; K. Steyn*; P. Sarelit†; E. Batiste†; A. Doubell†; C. Zambiakides†; Spain: V. Valentin*; J. Ferriz†; A. R. Orira†; N. Orcajot†; Sri Lanka: S. Mendis*; Sultanate of Oman: A. T. A. Hina†; O. Hassan†; Sweden: A. Rosengren*; Thailand: C. Sitthi-Amorn*; Trinidad/Tobago: R. Rahaman*; United States: N. Awan*; S. Kopecky*; J. Matthew*; United Arab Emirates: W. Almahmeed*; S. Bakir†; A. M. Yusufalit†; N. S. Rao†; L. O. Abdelwareth†; Zimbabwe: J. Mufunda*; J. Chifamba; J. Hakim; J. A. Matenga.

*National Coordinator.

†Investigator.

Appendix B

Summary of sponsorship and funding

The INTER-HEART study is funded through unrestricted grants from several pharmaceutical companies (with major contributions from Astra Zeneca, Novartis, Hoechst Marion Roussel, Knoll Pharmaceuticals, Bristol-Myers Squibb, and Sanofi-Syhelabo), the International Clinical Epidemiology Network, Canadian Institutes of Health Research, Heart and Stroke Foundation of Ontario, and various national bodies in different countries.

Argentina: INCLEN, OASIS-4; Australia/New Zealand: OASIS-4; Botswana: Astra South Africa; Brazil: OASIS-4; Cameroon: INCLEN; Canada: OASIS-4; Chile: INCLEN, Universidad de la Frontera, Sociedad Chilena de Cardiologia Filial Sur; Colombia: Colciencias, Ministerio de Salud; Croatia: Croatian Ministry of Science and Technology; Czech Republic: OASIS-4; Germany: OASIS-4; Greece: OASIS-4; Hungary: ASTRA Hassle, National Health Science Council, OASIS-4; Iran: Iran Ministry of Health; Italy: OASIS-4; Japan: Sankyo Pharmaceutical Co, Merck Japan, Astra Japan; Kuwait: Endowment Fund for Health Development in Kuwait; INCLEN; Netherlands: OASIS-4; Pakistan: ATCO Laboratories; Philippines: Philippine Council for Health Research and Development, INCLEN, Pfizer Philippines Foundation, Inc, Astra Pharmaceuticals (Philippines), Inc, Astra Fund for Clinical Research and Continuing Medical Education, Pharmacia and Upjohn Inc; Poland: OASIS-4; Singapore: Singapore National Heart Association; South Africa: MRC South Africa, Parke-Davis Pharmaceuticals, Aventis, OASIS-4; Spain: OASIS-4; Sweden: Swedish Heart and Lung Foundation Grant from the Swedish State under LUA Agreement; Thailand: INCLEN, The Heart Association, Thailand Research Fund; United States: OASIS-4; Zimbabwe: INCLEN.

Appendix C

Criteria for recruitment of cases and control patients

Cases. AMI was defined as clinical symptoms plus electrocardiogram demonstrating significant changes such as new pathologic Q waves or 1-mm ST elevation

in any 2 or more contiguous limb leads or a new left bundle branch block or new persistent ST-T wave changes diagnostic of a non-Q-wave myocardial infarction. Criteria for subsequent confirmation include significant enzyme elevation (>2 times normal) or evolution of electrocardiographic changes.

Exclusion criteria were failure to provide informed consent; potential cases who have cardiogenic shock or a significant chronic medical illness (eg, liver, untreated hyperthyroidism or hypothyroidism, kidney disease or malignancy, or who are pregnant) will also be excluded because their condition may change lifestyle or alter the risk factors for AMI.

Control patients. First control per case was an attendant or relative of a patient from a noncardiac ward or an unrelated (not first-degree relative) attendant of a cardiac patient. Second control per case was (a) pre-

ferred: patients attending the hospital or outpatient clinic for the following reasons: 2.1, refraction and cataracts; 2.2, physical check-up; 2.3, routine pap smear; 2.4, routine breast examination; 2.5, elective minor surgery for conditions that are not obviously related to coronary heart disease or its risk factors; and 2.6, elective orthopedic surgery; (b) acceptable: patients attending the hospital or outpatient clinic for the following reasons: 3.1, outpatient fractures; 3.2, arthritic complaints; 3.3, plastic surgery; 3.4, hemorrhoids, hernias, hydrocele; 3.5, routine colon cancer screening; 3.6, endoscopy; 3.7, minor dermatologic disorders.

Exclusion criteria for control patients are identical to those described for cases, with the additional criterion that control patients have no previous diagnosis of heart disease or history of exertional chest pain.



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย