


ความสัมพันธ์ระหว่างอะมิโนเทอร์มินัลโปรบีไทป์แทรนสคริปต์เปปไทด์และการลดลงของเลือด  
ไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจโดยใช้สารเภสัชรังสี 99 เอ็ม เทคโนโลยีผสมผสานตามิบี  
ในผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเรื้อรัง

นาย วรุฒิ รุ่งประดับวงศ์

ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต  
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์  
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
ปีการศึกษา 2552  
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CORRELATION BETWEEN N-TERMINAL PRO-B-TYPE NATRIURETIC PEPTIDE AND  
 $^{99m}\text{Tc}$ -SESTAMIBI MYOCARDIAL PERFUSION SCINTIGRAPHIC DEFECT  
IN CHRONIC ISCHEMIC HEART DISEASE PATIENT



Mr. Voravut Rungpradubvong

ศูนย์วิทยุทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of Master of Science Program in Medicine

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic Year 2009

Copyright of Chulalongkorn university

หัวข้อวิทยานิพนธ์

ความสัมพันธ์ระหว่างอะมิโนเทอร์มินัลโปรบีไทป์แตรียเรติก  
เปปไทด์และการลดลงของเลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจโดย  
ใช้สารเภสัชรังสี 99 เอ็ม เทคโนโลยีเชิงผสมตามิบีในผู้ป่วยโรค  
กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเรื้อรัง

โดย

นาย วรุฒิ รุ่งประดับวงศ์

สาขาวิชา

อายุรศาสตร์

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ สุรพันธ์ สิทธิสุข

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้นำวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่ง  
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาโทบัณฑิต

คณบดีคณะแพทยศาสตร์

(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ อติศร ภัทราคูญ์)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

ประธานกรรมการ

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ มนต์ชัย ชาลาประวรัตน์)

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ สุรพันธ์ สิทธิสุข)

กรรมการ

(อาจารย์ นายแพทย์ ธีรัฐ พงษ์ธาดา)

กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิง ชนิกา ศรีธธา )

วรรณิ รุ่งประดับวงศ์: ความสัมพันธ์ระหว่างอะมิโนเทอร์มินัลโปรบีไทป์แตนทริยูเรติกเปปไทด์และการลดลงของเลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจโดยใช้สารเภสัชรังสี 99 เอ็ม เทคนิเทียมเซสตามิบีในผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเรื้อรัง (CORRELATION BETWEEN N-TERMINAL PRO-B-TYPE NATRIURETIC PEPTIDE AND <sup>99m</sup>Tc-SESTAMIBI MYOCARDIAL PERFUSION SCINTIGRAPHIC DEFECT IN CHRONIC ISCHEMIC HEART DISEASE PATIENT) อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก: ผศ.นพ. สุรพันธ์ สิทธิสุข, 60 หน้า.

**ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย** เนื่องจากปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลที่สรุปชัดเจนเกี่ยวกับอะมิโนเทอร์มินัลโปรบีไทป์แตนทริยูเรติกเปปไทด์ (เอ็นทีโปรบีเอ็นที) ในการนำมาเป็นตัวแสดงถึงภาวะการกระตุ้นให้เกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด หรือความสัมพันธ์กับพื้นที่ของกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด

**วัตถุประสงค์** เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างผลต่างที่เพิ่มขึ้นของระดับเอ็นทีโปรบีเอ็นทีและพื้นที่การลดลงของเลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจโดยใช้สารเภสัชรังสีในการทำนายพื้นที่กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดและพยากรณ์โรคในผู้ป่วยกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเรื้อรัง

**วิธีการวิจัย** ตรวจสอบระดับเอ็นทีโปรบีเอ็นทีในพลาสมาขณะพักและหลังจากการตรวจการลดลงของเลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจโดยใช้สารเภสัชรังสี 99 เอ็ม เทคนิเทียมเซสตามิบีทันที ในผู้ป่วยที่สงสัยโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด ติดต่อกันจำนวน 100 คน โดยใช้ภาพบูลส์อายในการคำนวณพื้นที่การลดลงของเลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจ

**ผลการวิจัย** ระดับเอ็นทีโปรบีเอ็นทีขณะพักในผู้ป่วยที่มีการลดลงของเลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจมีค่าสูงกว่าผู้ป่วยที่ผลปกติอย่างมีนัยสำคัญ (2,291.80 (5.8/35,304.0) พิโคกรัมต่อมิลลิลิตร และ 159.82 (16.3/590.9) พิโคกรัมต่อมิลลิลิตร,  $p < 0.001$ ) ระดับเอ็นทีโปรบีเอ็นทีหลังการตรวจด้วยสารเภสัชรังสีมีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับค่าขณะพักเฉพาะกลุ่มที่ตรวจด้วยการวิ่งสายพาน ( $p = 0.013$ ) ความสัมพันธ์ระหว่างผลต่างของเอ็นทีโปรบีเอ็นทีและพื้นที่การลดลงของเลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจชั่วคราวอยู่ในระดับต่ำมากและไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $r = -0.189$ ,  $p = 0.120$ )

**สรุป** ผลต่างของระดับเอ็นทีโปรบีเอ็นทีไม่มีความสัมพันธ์กับภาวะการกระตุ้นให้เกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด ระดับเอ็นทีโปรบีเอ็นทีขณะพักที่สูงในผู้ป่วยที่สงสัยว่าเป็นโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดอาจช่วยเพิ่มแนวโน้มในการวินิจฉัยโรคได้

ภาควิชา.....อายุรศาสตร์.....  
สาขาวิชา.....อายุรศาสตร์.....  
ปีการศึกษา.....2552.....

ลายมือชื่อนิสิต.....  
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก.....

## 5174824530: MAJOR MEDICINE

KEY WORDS: NT-PROBNP, MYOCARDIAL PERFUSION DEFECT, ISCHEMIC HEART DISEASE, MYOCARDIAL PERFUSION SCAN

VORAVUT RUNGPRADUBVONG: CORRELATION BETWEEN N-TERMINAL PRO-B-TYPE NATRIURETIC PEPTIDE AND  $^{99m}\text{Tc}$ -SESTAMIBI MYOCARDIAL PERFUSION SCINTIGRAPHIC DEFECT IN CHRONIC ISCHEMIC HEART DISEASE PATIENT. THESIS ADVISOR: ASST. PROF. SURAPUN SITTHISOOK, M.D., 60 pp.

**BACKGROUND:** There is controversy whether NT-proBNP is able to identify stress-induced myocardial ischemia or correlate with ischemic area.

**OBJECTIVE:** To determine correlation between the difference of resting and post stress NT-proBNP ( $\Delta\text{NT-proBNP}$ ) and area of nuclear perfusion defect whether it can predict ischemic area and evaluate prognosis of chronic ischemic heart disease patient.

**METHOD:** Plasma NT-pro BNP level was measured before and immediately after  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi myocardial perfusion scintigraphy in 100 consecutive patients for suspected ischemic heart disease. Bull's eye imaging was used to calculate area of perfusion defect.

**RESULTS:** Plasma NT-pro BNP at rest were significantly higher in patients who had myocardial perfusion defects (2,291.80 (5.8/35,304.0) pg/mL vs 159.82 (16.3/590.9) pg/mL,  $p < 0.001$ ). The NT-proBNP levels at rest changed significantly only after exercise stress testing ( $p = 0.013$ ). The correlation between  $\Delta\text{NT-proBNP}$  and reversible perfusion defect was poor and no statistical significant ( $r = -0.189$ ,  $p = 0.120$ )

**CONCLUSION:**  $\Delta\text{NT-proBNP}$  does not correlate well with stress induced myocardial ischemia. The elevation of resting NT-proBNP in patients who suspected ischemic heart disease may represent the tendency to diagnose IHD.

DEPARTMENT: MEDICINE.....  
 FIELD OF STUDY: MEDICINE.....  
 ACADEMIC YEAR: 2009.....

STUDENT'S SIGNATURE.....  
 ADVISOR'S SIGNATURE.....

## กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณผู้มีรายนามดังต่อไปนี้ที่ได้ให้ความช่วยเหลือแก่ผู้วิจัยจนงานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงไปด้วยดี

ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ สุรพันธ์ สิทธิสุข (อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์)

ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิง สมนพร บุญยะรัตเวช สองเมือง และ

คณาจารย์ในสาขาวิชาโรคหัวใจและหลอดเลือด ภาควิชาอายุรศาสตร์ ทุกท่าน ที่ได้ให้คำแนะนำ ความรู้ ติดตามผลการวิจัย และตรวจทานแก้ไขบทความมาโดยตลอด

คุณนริศรา ไสรัจจะ, คุณสุพรรณมา พวงเกษ และคุณธัญลักษณ์ ตติยไตรรงค์ (พยาบาลประจำสาขาวิชาโรคหัวใจและหลอดเลือด) ที่ให้ความช่วยเหลือในการเจาะเก็บเลือดผู้ป่วยเพื่อส่งตรวจและเก็บรวบรวมข้อมูล

คุณทิพย์ประทุมวัลย์ นูห์ต , คุณชลอ คณา และ คุณ สุนิภา ม่วงเมือง (เจ้าหน้าที่วิทยาศาสตร์การแพทย์ และเจ้าหน้าที่สาขาวิชาโรคหัวใจและหลอดเลือด ) ที่ช่วยดูแลผู้ป่วยระหว่างการตรวจ และคอยให้ความช่วยเหลืออำนวยความสะดวกในการเก็บข้อมูล

ทุนวิจัยรัชดาภิเษกสมโภช คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย สำหรับงบประมาณทั้งหมดในงานวิจัยนี้

ผู้ป่วยและญาติที่ยินยอมเข้าร่วมงานวิจัยนี้ทุกท่าน

บิดา มารดา อันเป็นที่รัก และเคารพ

ภรรยา ที่คอยช่วยเหลือและให้กำลังใจให้แก่ผู้วิจัยเสมอมา

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ศูนย์วิทยุทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

# สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฌ
สารบัญภาพ.....	ญ
สารบัญแผนภูมิ.....	ฎ
บทที่	
1. บทนำ.....	1
ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย.....	1
คำถามของการวิจัย.....	3
วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	3
สมมติฐาน.....	3
กรอบแนวคิดในการวิจัย.....	4
ข้อตกลงเบื้องต้น.....	4
ข้อจำกัดในการวิจัย.....	7
การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย.....	7
ผลประโยชน์ที่คาดว่าจะได้จากการวิจัย.....	8
2. ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	9
3. วิธีดำเนินการวิจัย.....	17
รูปแบบการวิจัย.....	17
ระเบียบวิธีวิจัย.....	17
ประชากรและตัวอย่าง.....	17
เทคนิคในการสุ่มตัวอย่าง.....	17
ขนาดตัวอย่าง.....	17
การสังเกตและการวัด.....	18
ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย.....	18

ระเบียบวิธีวิจัย (ต่อ)	
การรวบรวมข้อมูล.....	19
การวิเคราะห์ข้อมูล.....	20
ปัญหาทางจริยธรรม.....	20
อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัยและมาตรการในการแก้ไข.....	21
4. ผลการวิเคราะห์ข้อมูล.....	22
ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่นำมาศึกษา.....	22
ความสัมพันธ์ระหว่างอะมิโนเทอร์มินัลโปรบีไทป์แตริยูเรติกเป็ปไทด์และการลดลงของเลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจโดยใช้สารเภสัชรังสี 99 เอ็ม เทคนิเทียม เซสตามิบี.....	30
การเปลี่ยนแปลงระดับอะมิโนเทอร์มินัลโปรบีไทป์แตริยูเรติกเป็ปไทด์ก่อนและหลังการกระตุ้นด้วยยาไดไพริดาโมลหรือการวิ่งสายพาน.....	34
ระดับอะมิโนเทอร์มินัลโปรบีไทป์แตริยูเรติกเป็ปไทด์แบ่งตามผลของ perfusion defect.....	35
5. วิเคราะห์และบทสรุป.....	38
วิเคราะห์ผลการวิจัย.....	38
ข้อจำกัดในการทำการวิจัย.....	42
บทสรุป.....	43
ประโยชน์ที่ได้รับจากการศึกษา.....	44
ประโยชน์ที่อาจนำไปสู่การวิจัยต่อไปในอนาคต.....	44
รายการอ้างอิง.....	45
ภาคผนวก.....	48
ภาคผนวก ก แบบบันทึกข้อมูล (Case report form).....	49
ภาคผนวก ข หนังสือแสดงความยินยอมการเข้าร่วมในโครงการวิจัย.....	52
ภาคผนวก ค เอกสารข้อมูลคำชี้แจงสำหรับผู้เข้าร่วมการวิจัย.....	54
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	60



## สารบัญญัตราสาร

ตารางที่	หน้า
1. แสดงข้อมูลพื้นฐานต่างๆระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่มีและไม่มีอาการลดลงของเลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจโดยใช้สารเภสัชรังสี 99 เอ็ม เทคนิเทียมเซสตามิบี.....	23
2. แสดงข้อมูลพื้นฐานต่างๆระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่มีและไม่มีอาการลดลงของเลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจโดยใช้สารเภสัชรังสี 99 เอ็ม เทคนิเทียมเซสตามิบีจากการกระตุ้นด้วยยาหรือการวิ่งสายพาน.....	27
3. ความสัมพันธ์ระหว่างอะมิโนเทอร์มินัลโพรบีไทป์แตนทริยูเรติกเป็ปไทด์และการลดลงของเลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจโดยใช้สารเภสัชรังสี 99 เอ็ม เทคนิเทียมเซสตามิบี.....	32
4. ความสัมพันธ์ระหว่างอะมิโนเทอร์มินัลโพรบีไทป์แตนทริยูเรติกเป็ปไทด์และการลดลงของเลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจโดยใช้สารเภสัชรังสี 99 เอ็ม เทคนิเทียมเซสตามิบีในผู้ป่วยที่มีผลอะมิโนเทอร์มินัลโพรบีไทป์แตนทริยูเรติกเป็ปไทด์ปกติในขณะที่พัก.....	34
5. เปรียบเทียบระดับอะมิโนเทอร์มินัลโพรบีไทป์แตนทริยูเรติกเป็ปไทด์ก่อนและหลังการกระตุ้นด้วยยาหรือการวิ่งสายพาน ในกลุ่มที่มีการลดลงของเลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจโดยใช้สารเภสัชรังสี 99 เอ็ม เทคนิเทียมเซสตามิบีจากการกระตุ้นด้วยยาหรือการวิ่งสายพาน (Stress induced myocardial perfusion defect)....	35
6. ระดับอะมิโนเทอร์มินัลโพรบีไทป์แตนทริยูเรติกเป็ปไทด์ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่มีและไม่มีอาการลดลงของเลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจโดยใช้สารเภสัชรังสี 99 เอ็ม เทคนิเทียมเซสตามิบี.....	36
7. ระดับอะมิโนเทอร์มินัลโพรบีไทป์แตนทริยูเรติกเป็ปไทด์ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่มีและไม่มีอาการลดลงของเลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจโดยใช้สารเภสัชรังสี 99 เอ็ม เทคนิเทียมเซสตามิบีจากการกระตุ้นด้วยยาหรือการวิ่งสายพาน.....	37

## สารบัญภาพ

ภาพที่	หน้า
1. ตัวอย่างตัวอย่างภาพ <sup>99m</sup> Tc-sestamibi Myocardial Perfusion Scan Study และ Bull's eye imaging แสดงให้เห็นพื้นที่ Myocardial perfusion defect เป็นบริเวณสีแดง.....	5
2. แสดงการหาพื้นที่ของ myocardial perfusion defect จากภาพ Bull's eye imaging โดยใช้โปรแกรม Adobe Photoshop CS4 และใช้ Quick selection tool ในการเลือกบริเวณ myocardial perfusion defect ดังจะเห็นเป็นเส้นประล้อมรอบพื้นที่สีแดง.....	6
3. กระบวนการสร้างฮอร์โมนบีโทยูเรติกเป็ปไทด์และอะมิโนเทอร์มินัลเป็ปไทด์ บีโทยูเรติกเป็ปไทด์.....	10
4. แสดงภาพ Bull's eye imaging ที่แปลผล perfusion defect ผิด หากมีการตัดภาพส่วน basal ตามเส้นประ ทำให้เห็น perfusion defect ทางด้าน septum.....	40

## สารบัญแผนภูมิ

แผนภูมิที่	หน้า
1. กรอบแนวความคิดในการวิจัย.....	4
2. Scatter diagram แสดงความสัมพันธ์ระหว่าง $\Delta$ NT-proBNP และ Reversible perfusion defect.....	31
3. Scatter diagram แสดงความสัมพันธ์ระหว่าง %NT-proBNP change และ Reversible perfusion defect.....	31
4. Scatter diagram แสดงความสัมพันธ์ระหว่าง Post stress NT-proBNP และ Post stress perfusion defect ในผู้ป่วยที่ resting NT-proBNP ปกติ.....	33
5. Scatter diagram แสดงความสัมพันธ์ระหว่าง Post stress NT-proBNP และ Reversible perfusion defect ในผู้ป่วยที่ resting NT-proBNP ปกติ.....	33


  
 ศูนย์วิทยทรัพยากร  
 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

# บทที่ 1

## บทนำ

### ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and Rationale)

Coronary artery disease เป็นโรคที่มีความสำคัญอย่างมาก เนื่องจากเป็นสาเหตุที่สำคัญของการเสียชีวิตของผู้ป่วยทั่วโลก การได้รับการวินิจฉัยที่รวดเร็วและรักษาอย่างเร่งด่วนสามารถลดอัตราการเสียชีวิตลงได้ ปัจจุบันได้มีการนำ cardiac markers หลายชนิดมาใช้เพื่อช่วยในการวินิจฉัยโรคได้อย่างรวดเร็วและช่วยในการตัดสินใจให้การรักษาเบื้องต้นได้ ตัวอย่างของ cardiac markers ที่ใช้บ่อยในผู้ป่วย acute myocardial infarction ได้แก่ creatine kinase (CK), creatine kinase MB isoenzyme (CK-MB), cardiac troponin T (cTnT) และ cardiac troponin I (cTnI)

นอกจากประโยชน์ที่ได้กล่าวถึงข้างต้นแล้ว cardiac markers เหล่านี้ยังสามารถนำมาใช้ในการประเมิน infarct size เพื่อใช้บอก prognosis ได้ โดยในช่วงก่อนที่จะมีการใช้ fibrinolytic agents การวัดระดับ CK หรือ CK-MB มีความสัมพันธ์กับ infarct size และ area of necrosis ที่ได้จากผล autopsy แต่หากมีการทำ coronary artery reperfusion จะทำให้มีการเปลี่ยนแปลง wash-out kinetics ของ CK และ cardiac markers ชนิดอื่นจากกล้ามเนื้อหัวใจ เป็นผลให้ระดับของ cardiac markers เหล่านี้สามารถตรวจพบได้ในเวลาที่เร็วขึ้นและมีระดับที่สูงขึ้น ทำให้จำกัดประโยชน์ที่นำมาใช้ในการประเมิน infarct size

มีการพบว่าการตรวจค่า cardiac specific troponin level ที่เวลาหลายวันหลังจากมีอาการกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน แม้ในผู้ป่วยที่ได้รับการ reperfusion สำเร็จ มีความน่าเชื่อถือในการนำมาประเมิน infarct size มากกว่าการใช้ CK และ CK-MB เพราะว่าการตรวจระดับ troponin ในช่วงหลังแสดงให้เห็นถึงการ delayed การปล่อย enzyme ออกมาจาก myofilament-bound pool ในเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจที่ขาดเลือดได้

อย่างไรก็ตาม cardiac markers เหล่านี้มีข้อจำกัดในกรณีที่ผู้ป่วยเป็น chronic IHD จึงได้มีการพยายามหา cardiac markers ที่จะสามารถนำมาช่วยประเมิน infarct size และช่วยในการ

พยากรณ์โรคของผู้ป่วย ซึ่งพบว่า brain type natriuretic peptide (BNP) และ N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide (NT-proBNP) เป็นฮอร์โมนที่สร้างและหลั่งมาจากสมอง และ cardiac ventricles เริ่มแรกถูกนำมาใช้เป็น cardiac marker เพื่อช่วยในการวินิจฉัยแยกโรคผู้ป่วยที่มีอาการหอบเหนื่อยที่เกิดจากหัวใจ หรือ CHF ออกจากสาเหตุอื่นๆ ต่อมามีการพบว่า BNP และ NT-proBNP ยังมีระดับที่สูงขึ้นได้ในอีกหลายภาวะ ได้แก่ Genetic factors, วิธีที่ใช้ตรวจ, อายุ, เพศ (ผู้หญิงสูงกว่าผู้ชาย), BMI, Obesity (ค่า BNP และ NT-proBNP ลดลง), renal failure (ค่า BNP และ NT-proBNP สูงขึ้น แม้ไม่มีภาวะหัวใจล้มเหลว), Atrial fibrillation และ Acute coronary syndrome เป็นต้น

นอกจากนี้ยังพบว่า plasma NT-proBNP levels ยังมีระดับที่สูงขึ้นในผู้ป่วย Chronic IHD เช่นเดียวกัน โดยมีหลายการวิจัยที่สนับสนุนข้อมูลการใช้ NT-proBNP levels เป็น marker ในการประเมิน infarct size, severity และ prognosis ของผู้ป่วย Chronic IHD ซึ่งในการศึกษาวิจัยเหล่านี้ได้แสดงให้เห็นถึงความสัมพันธ์กันระหว่าง BNP หรือ NT-proBNP กับ Wall motion score index, Gensini score, Inducible myocardial ischemia, Extent or severity of CAD, LV wall stress และ Sphericity index ของกล้ามเนื้อหัวใจ

อย่างไรก็ตาม ในส่วนของ stress-induced myocardial ischemia มีหลายการวิจัยที่กล่าวถึงการนำ cardiac biomarkers เพื่อช่วยในการวินิจฉัย แต่พบว่าผลการวิจัยเหล่านั้นให้ผลสรุปไม่สอดคล้องกัน[1-4] รวมทั้งรายละเอียดอื่นๆอีกมากที่ยังไม่ชัดเจนเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างระดับ NT-proBNP และขนาดพื้นที่ของกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด โดยยังไม่มี การแสดงที่ชัดเจนถึงความสัมพันธ์กับกล้ามเนื้อที่ขาดเลือดแล้ว รวมไปถึงกล้ามเนื้อที่เสี่ยงต่อการขาดเลือดทางผู้วิจัยจึงได้ออกแบบการวิจัยนี้เพื่อศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างอะมิโนเทอร์มินัลโปรบีไทป์ แนนทริยูเรติกเปปไทด์และการลดลงของเลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจโดยใช้สารเภสัชรังสี 99 เอ็ม เทคนิเชียมเซสตามิบีในผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเรื้อรัง เพื่อแสดงให้เห็นถึงความสัมพันธ์ของระดับอะมิโนเทอร์มินัลโปรบีไทป์ แนนทริยูเรติกเปปไทด์กับบริเวณกล้ามเนื้อหัวใจที่ขาดเลือด และบริเวณที่เสี่ยงต่อการขาดเลือดและนำข้อมูลมาใช้ในการประเมินการพยากรณ์โรคของผู้ป่วยได้

### คำถามของการวิจัย (Research Question)

#### คำถามหลัก (Primary research question)

ผลต่างที่เพิ่มขึ้นของระดับ NT-proBNP และร้อยละที่เปลี่ยนแปลง ระหว่าง Post stress และ Resting มีความสัมพันธ์แปรผันตรง กับพื้นที่ Reversible myocardial perfusion defect ใช่หรือไม่

#### คำถามรอง (Secondary research question)

1. ระดับของ Post stress NT-proBNP แตกต่างจาก Resting NT-proBNP หรือไม่ ในผู้ป่วยที่มี Stress induced myocardial perfusion defect
2. ในผู้ป่วยที่ระดับ Resting NT-proBNP ปกติ ระดับของ Post stress NT-proBNP มีความสัมพันธ์แปรผันตรงกับพื้นที่ Post stress myocardial perfusion defect ใช่หรือไม่
3. ในผู้ป่วยที่ระดับ Resting NT-proBNP ปกติ ระดับของ Post stress NT-proBNP มีความสัมพันธ์แปรผันตรงกับพื้นที่ Reversible myocardial perfusion defect ใช่หรือไม่

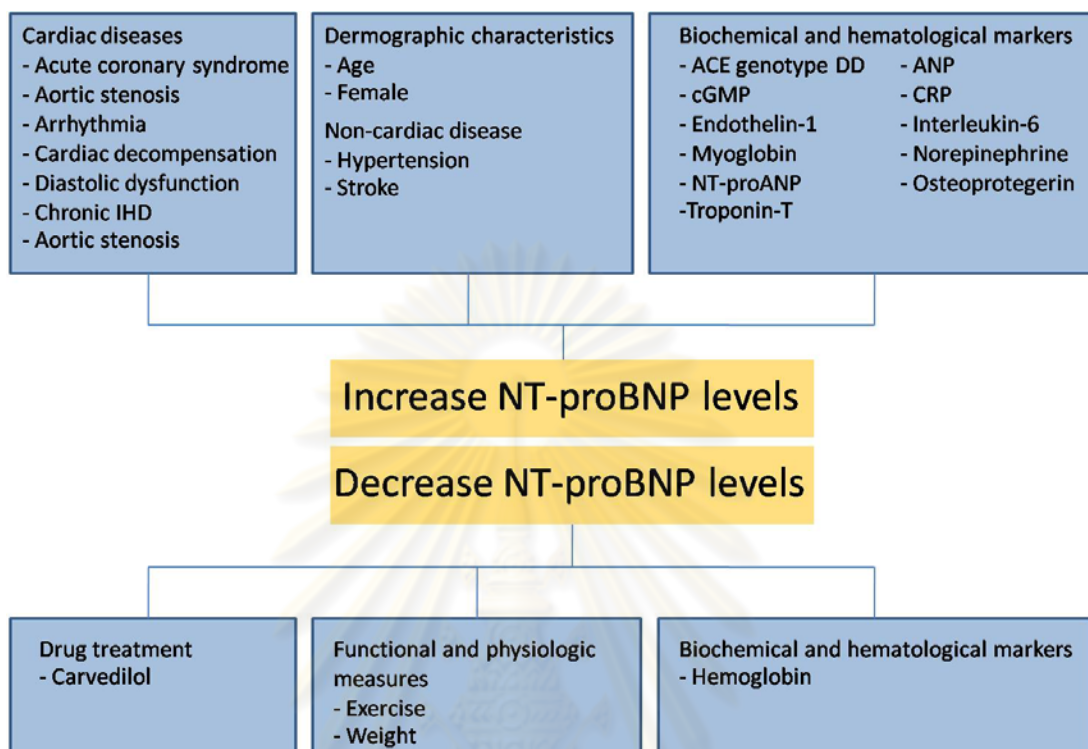
#### วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objectives)

เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างระดับ NT-proBNP และ Myocardial perfusion defect ในผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเรื้อรัง

#### สมมติฐาน (Hypothesis)

ผลต่างที่เพิ่มขึ้นของระดับ NT-proBNP และร้อยละที่เปลี่ยนแปลง ระหว่าง Post stress และ Resting มีความสัมพันธ์แปรผันตรง กับพื้นที่ Reversible myocardial perfusion defect

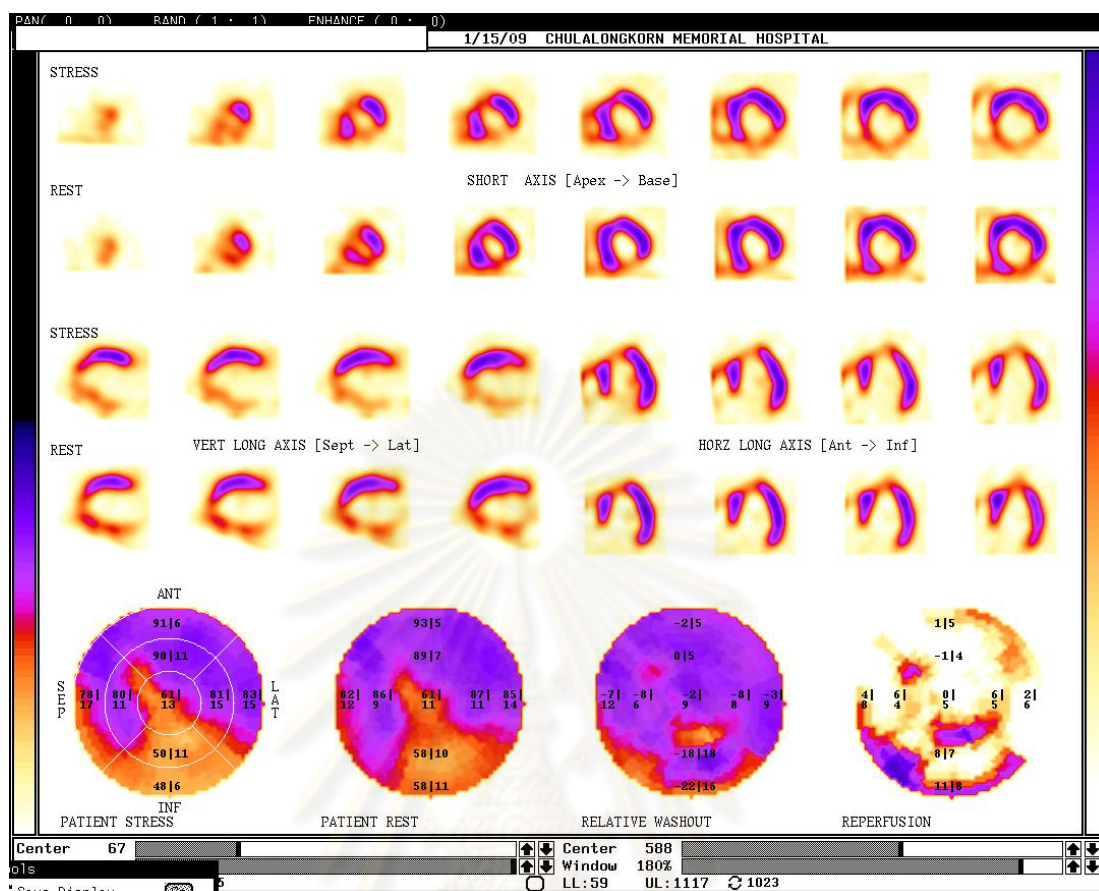
### กรอบแนวความคิดในการวิจัย (Conceptual framework)



แผนภูมิที่ 1 กรอบแนวความคิดในการวิจัย

### ข้อตกลงเบื้องต้น

การประมาณค่า Myocardial perfusion defect จากภาพ Bull's eye imaging ใน  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI Myocardial Perfusion Scan Study จะใช้ภาพ correct attenuation และจะถูกระเมินโดยรังสีแพทย์โดย visual estimation ทุกราย และผู้วิจัยจะประเมินซ้ำโดยใช้โปรแกรม Adobe Photoshop CS4 เพื่อดำหนดหาพื้นที่ Post stress, reversible และ irreversible myocardial perfusion defect เป็นการเปรียบเทียบกันเพื่อให้ค่าที่ได้มีความถูกต้องมากยิ่งขึ้น โดยภาพ  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI Myocardial Perfusion Scan Study และ Bull's eye imaging ดังแสดงในภาพที่ 1

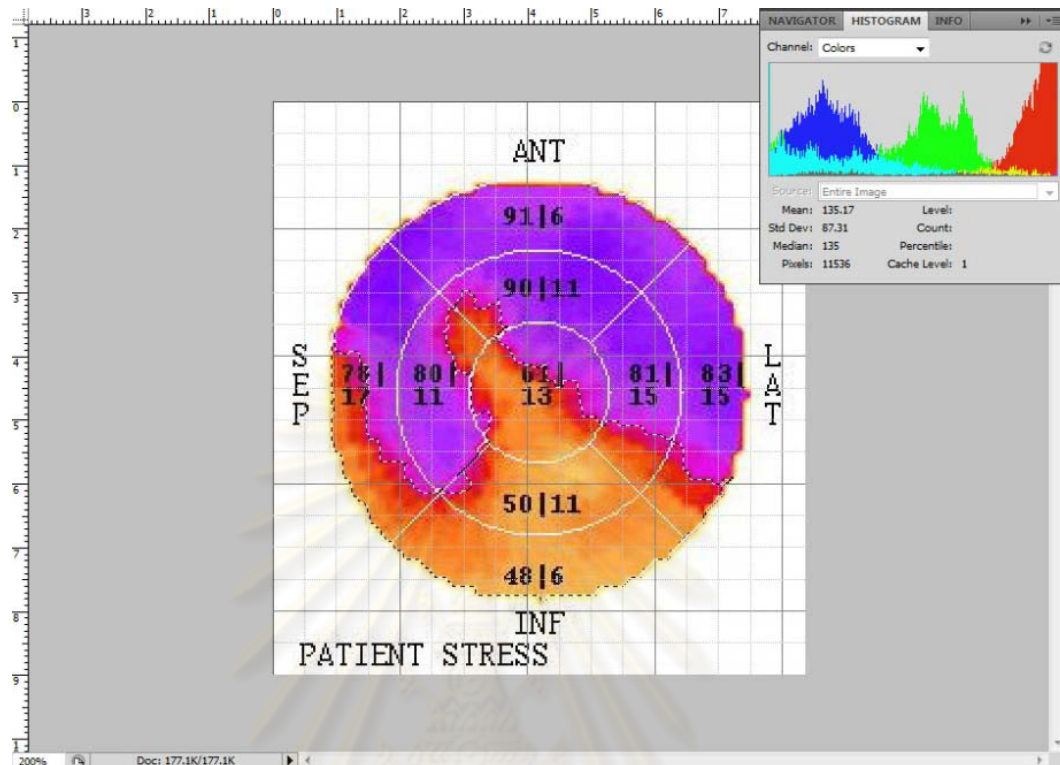


ภาพที่ 1 ตัวอย่างภาพ  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi Myocardial Perfusion Scan Study และ Bull's eye imaging แสดงให้เห็นพื้นที่ Myocardial perfusion defect เป็นบริเวณสีแดง

ซึ่งผู้วิจัยได้ทดสอบ Reliability analysis ของโปรแกรม Adobe Photoshop CS4 ในด้าน Intraobserver reliability และ Interobserver reliability โดยใช้โปรแกรม SPSS Statistics 17.0 ได้ผลคือทั้ง Intraobserver และ interobserver reliability มีค่า Intraclass Correlation Coefficient = 1.00,  $p < 0.001$  เหมือนกัน แสดงว่า Intraobserver และ interobserver reliability มีความเชื่อถือได้อย่างมากเนื่องจากมีความสัมพันธ์กันอยู่ในเกณฑ์ Excellence

ภาพตัวอย่างการหาพื้นที่ของ myocardial perfusion defect จากภาพ Bull's eye imaging โดยใช้โปรแกรม Adobe Photoshop CS4 ดังแสดงในภาพที่ 2





**ภาพที่ 2** แสดงการหาพื้นที่ของ myocardial perfusion defect จากภาพ Bull's eye imaging โดยใช้โปรแกรม Adobe Photoshop CS4 และใช้ Quick selection tool ในการเลือกบริเวณ myocardial perfusion defect ดังจะเห็นเป็นเส้นประล้อมรอบพื้นที่สีแดง

จากผลการทดสอบ Reliability analysis นี้ เป็นการยืนยัน reliability ของการใช้ Adobe photoshop CS4 ในการประมาณค่า Myocardial perfusion defect จากภาพ Bull's eye imaging มากยิ่งขึ้น

### ข้อจำกัดในการวิจัย (Limitation)

1. เนื่องจากโครงการวิจัยนี้เป็นแบบ Observational descriptive study ดังนั้นในบางกรณีที่ผลของการทำ Myocardial Perfusion Scan Study ให้ผลปกติ หรือมี ischemic area ที่ไม่มาก หรือเป็น irreversible perfusion defect ซึ่งอาจไม่ได้รับการทำ Coronary angiogram ต่อทุกราย ทำให้ข้อมูลในส่วนที่จะ confirm coronary lesion ว่ามีความสัมพันธ์กับผลของ  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi Myocardial Perfusion Scan Study ขาดหายไปผู้ป่วยบางรายได้
2. กรณีที่เป็น Balance ischemia อาจทำให้การแปลผล Myocardial perfusion defect ผิดพลาดได้ ส่งผลให้พื้นที่ของ defect น้อยกว่าความเป็นจริง
3. ในผู้ป่วยที่ได้รับการทำ exercise stress test ทำให้มี tachycardia ลด diastolic compliance และ impaired systolic relaxation ทำให้เกิด diastolic dysfunction ได้ ซึ่งมีรายงานการเพิ่มขึ้นของ NT-proBNP ในผู้ป่วยที่มี diastolic dysfunction ได้เช่นกัน ดังนั้นจึงทำให้มีข้อจำกัดในการแปลผล แต่ก็พบรายงาน diastolic dysfunction ส่งผลให้มีการลดลงของ NT-proBNP ซึ่งผลไม่สอดคล้องกัน แต่สามารถแก้ไขได้บางส่วนเพื่อลด confounder โดยทบทวนเวชระเบียนดูประวัติการทำ Echocardiography ก่อนหน้านี

### การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย (Operational definition)

Post stress myocardial perfusion defect

พื้นที่ myocardial perfusion defect จากภาพ Bull's eye imaging หลังจาก exercise โดย treadmill หรือ pharmacologic stress โดย Dipyridamole

Reversible myocardial perfusion defect

พื้นที่ myocardial perfusion defect จากภาพ Bull's eye imaging หลังจาก exercise โดย treadmill หรือ pharmacologic stress โดย Dipyridamole ที่เพิ่มขึ้นจาก Resting myocardial perfusion defect

Irreversible (Resting) myocardial perfusion defect

พื้นที่ myocardial perfusion defect จากภาพ Bull's eye imaging ในขณะที่พัก

### ผลประโยชน์ที่คาดว่าจะได้จากการวิจัย

1. ทำให้ทราบถึงความสัมพันธ์ระหว่างระดับของ NT-proBNP และ Myocardial perfusion defect ในผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเรื้อรัง โดยสามารถบอกระดับความสัมพันธ์ (Correlation) เพื่อใช้ในการประเมิน prognosis ของผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเรื้อรังต่อไป
2. มีประโยชน์ในการใช้ประเมินผู้ป่วยในโรงพยาบาลที่ไม่มีการตรวจการลดลงของเลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจโดยใช้สารเภสัชรังสี และผู้ป่วยมีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติตั้งแต่ก่อนการทำ Exercise stress test ซึ่งรบกวนการแปลผลการทดสอบ ได้แก่ preexcitation syndrome, paced ventricular rhythm, ST depression  $\geq 1$  mm อยู่ก่อนแล้วในขณะพัก, complete left bundle branch block, คลื่นไฟฟ้าหัวใจที่บ่งว่ามี left ventricular hypertrophy, ผู้ป่วยที่ได้รับยา digoxin โดยในผู้ป่วยเหล่านี้ การตรวจ NT-proBNP น่าจะมีประโยชน์ในการช่วยประเมินภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดได้

ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## บทที่ 2

### บททวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

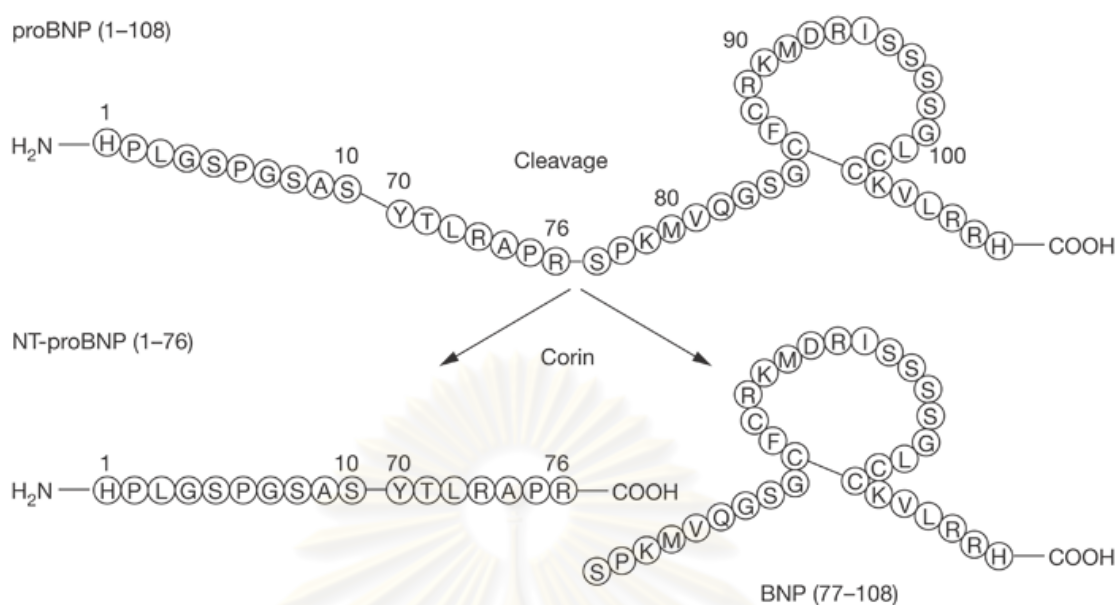
#### B-type or brain type natriuretic peptide (BNP)

เป็นสาย polypeptide ที่มีจำนวน amino acids 32 ตัว สร้างและหลั่งมาจากสมองและหัวใจห้องล่าง (cardiac ventricles) ในภาวะที่มีแรงดันต่อผนังหัวใจห้องล่างที่สูงขึ้นหรือมีการเหยียดเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ (myocyte stretch) โดยพบว่าระดับฮอร์โมนในเลือดสูงขึ้นได้ทั้งใน symptomatic และ asymptomatic LV dysfunction

การสร้าง BNP ถูกสร้างเริ่มแรกเป็น inactive prohormone คือ proBNP โดยมีส่วนปลายของโมเลกุลที่สำคัญ 2 ตำแหน่งคือ C-terminal (Carboxyl group) และ N-terminal (Amino group) ดังรูป และ active hormone BNP ได้มาจากการตัดสายโมเลกุลของ proBNP ที่มีส่วนปลาย C-terminal ในขณะที่ส่วนเหลือ inactive N-terminal fragment หรือ NT-proBNP สามารถตรวจพบได้ในกระแสเลือดเช่นเดียวกับ BNP

BNP ส่งผลให้เกิด systemic effect คือ vasodilation, diuretic, เพิ่มการขับโซเดียมทางไต, ยับยั้ง sympathetic nervous system และ renin-angiotensin-aldosterone system [5, 6] ซึ่งมีประโยชน์อย่างมากต่อร่างกายในภาวะหัวใจล้มเหลวที่ต้องการขับน้ำ ขับเกลือโซเดียม และลด afterload ของหัวใจ นอกจากนี้ยังพบว่า BNP อาจช่วยป้องกันการสะสมของสารคอเลสเตอรอลและภาวะการปรับเปลี่ยนรูปร่างหัวใจ (pathologic remodelling) ซึ่งเป็นตัวทำให้ภาวะหัวใจล้มเหลวทรุดลง

ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



**ภาพที่ 3** กระบวนการสร้างฮอร์โมนบีโพบีไนเป็แทรียูเรติกเป็ปไทด์และอะมิโนเทอร์มินัล  
โพบีไนเป็แทรียูเรติกเป็ปไทด์[7]

ในคนปกติระดับ BNP และ NT-proBNP ในเลือด จะมีระดับใกล้เคียงกันคือ ประมาณ 10 pmol/L แต่ในรายที่มี LV dysfunction ระดับ NT-proBNP จะสูงกว่าระดับ BNP ประมาณ 4 เท่า[8] ดังนั้นการวัดระดับ NT-proBNP ในเลือด จึงมีความแม่นยำสูงในรายผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว

Eui-Young Choi และคณะ[9] ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง infarct size ในผู้ป่วย NSTEMI 204 คน และ serum BNP level โดยประเมิน infarct size โดยการใช้ Echocardiogram ดู wall motion score index (WMSI) และ coronary angiographic Gensini score พบว่า

- Plasma BNP level มีระดับสูงขึ้นในกลุ่ม NSTEMI เมื่อเทียบกับ stable angina อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

- Plasma BNP level มีความสัมพันธ์กับ WMSI ( $r=0.519$ ,  $p<0.01$ ) และ Gensini score ( $r=0.680$ ,  $p<0.01$ ) ในผู้ป่วย UA และมีความสัมพันธ์กับ WMSI ( $r=0.716$ ,  $p<0.01$ ) และ Gensini score ( $r=0.684$ ,  $p<0.01$ ) ในผู้ป่วย NSTEMI

- Plasma BNP level มีความสัมพันธ์กับ peak troponin-T level ในผู้ป่วย NSTEMI ( $r=0.700$ ,  $p<0.01$ )

- สรุปผลการวิจัยว่า plasma BNP level น่าจะมีประโยชน์ใช้เป็น marker ในการประเมิน infarct size ได้

**Michael Weber และคณะ**[10] ศึกษา diagnostic value ของ NT-proBNP ในผู้ป่วย stable angina pectoris 94 คน โดยผู้ป่วยทุกคนได้รับการทำ exercise test และ coronary angiography และผู้ป่วย 91 คนได้รับการทำ thallium-201 single-photon emission computed tomography myocardial scintigraphy ผู้ป่วยทุกคนได้รับการตรวจ NT-proBNP ขณะพัก และหลัง exercise test 15 นาที ผลการวิจัยพบว่า

- NT-proBNP level สูงขึ้นในผู้ป่วยที่ inducible myocardial ischemia ที่แสดงโดย thallium-201 single-photon emission computed tomography myocardial scintigraphy อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งสอดคล้องกับ extent of CAD

- multivariate analysis พบว่า NT-proBNP เป็น independent predictor สำหรับ CAD

- การใช้ cut off level ของ NT-proBNP ที่ 214 pg/ml สามารถทำนายการเกิด CAD โดยมีความแม่นยำสูง

- สรุปผลการวิจัย NT-proBNP มีค่าสูงขึ้นในผู้ป่วย stable angina pectoris และมีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรค และการใช้ NT-proBNP ร่วมกับ exercise test สามารถเพิ่ม accuracy ในการทำนาย severe CAD ได้

**Asife Sahinarslan และคณะ**[11] ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง BNP และ extent of obstructive lesions จาก coronary angiography ในผู้ป่วย stable coronary artery disease 62 คนที่มี LVEF  $\geq 45\%$  ประเมินโดย echocardiogram พบว่า

- Plasma BNP level ในกลุ่มที่มี coronary artery stenosis  $>50\%$  มีค่าสูงกว่ากลุ่มที่มี coronary artery stenosis  $<50\%$  หรือ normal coronary artery อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.007$ )

- Plasma BNP level มีระดับที่สูงขึ้นในกลุ่มที่มีจำนวนหลอดเลือดหัวใจอุดตันมากขึ้น อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.02$ ) และถ้า involve left anterior descending artery ยิ่งมีระดับ BNP ที่สูงขึ้นกว่ากลุ่มที่ไม่ involve

- สรุปผลการวิจัย Plasma BNP levels มีระดับที่สูงขึ้นในผู้ป่วย stable coronary artery disease ที่ preserved left ventricular systolic function โดยระดับของการเพิ่มขึ้นมี

ความสัมพันธ์กับขนาดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดและ left anterior descending artery involvement จาก coronary angiography

**Murat Yesil และคณะ**[12] ศึกษาการใช้ NT-proBNP ร่วมกับ tissue Doppler imaging (TDI) ในการทำนาย significant coronary artery disease ในผู้ป่วย chronic stable angina ที่มี systolic และ diastolic function ปกติจากการทำ Echocardiogram 87 คน ที่ refer มาเพื่อทำ coronary angiography พบว่า

- NT-proBNP levels มีความสัมพันธ์กับจำนวน coronary vessels ที่อุดตัน โดยมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติชัดเจนในกลุ่ม 0-2, 0-3, 1-3 vessels disease แต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่ม 0-1, 1-2, 2-3 vessels disease

- กลุ่มผู้ป่วย diastolic function ปกติจากการวัดทั้ง conventional และ TDI method ที่มี plasma NT-proBNP levels >100 pg/ml จะมี severe CAD ( $p=0.003$ ) แต่ในกลุ่ม diastolic function ปกติจาก conventional method แต่พบ abnormal regional function จาก TDI พบเพียง 60% ของผู้ป่วยที่มี plasma NT-proBNP >100 pg/ml แล้วมี severe CAD

- สรุปผลการวิจัย ในผู้ป่วย stable angina ที่มี systolic และ diastolic function ปกติ NT-proBNP มีประโยชน์ในการทำนาย angiographic severity ของ CAD ส่วนในผู้ป่วย unimpaired regional diastolic function NT-proBNP อาจมีประโยชน์ในการทำนายว่ามี severe CAD ในผู้ป่วย stable angina

**Charlotte Kragelund และคณะ**[13] ศึกษาการใช้ NT-proBNP เป็น diagnostic test ในการวินิจฉัย coronary atherosclerotic lesions ซึ่งประเมินโดย coronary angiography ในผู้ป่วย CAD 1,034 คน พบว่า

- จาก Multiple logistic regression model ค่า NT-proBNP ที่สูงกว่า upper normal limit (125 pg/ml) สามารถทำนาย clinically significant coronary disease จาก angiography โดยไม่ขึ้นกับ traditional cardiovascular risk factors และ invasive measurements ของ left ventricular function (odd ratio 2.1, 95% CI 1.3-3.2,  $p=0.001$ )

- ความสามารถในการใช้ NT-proBNP ในการวินิจฉัย clinically significant coronary disease จาก angiography อยู่ในระดับปานกลาง sensitivity 0.61, specificity 0.60, accuracy 61 (95%CI 58-64), positive likelihood ratio 1.5 (95%CI 1.3-1.8), negative likelihood ratio 0.7 (95%CI 0.6-0.8) และ area under ROC curve 0.61 (95%CI 0.58-0.64)

- สรุปผลการวิจัย NT-proBNP มีความสัมพันธ์กับ clinically significant coronary disease จาก angiography โดยไม่ขึ้นกับ left ventricular function อย่างไรก็ตาม NT-proBNP ไม่ควรใช้เป็น screening test สำหรับวินิจฉัย significant angiographic lesions ในผู้ป่วย stable coronary disease

**Hiroshi Sakai และคณะ**[14] ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง plasma BNP, NT-proBNP levels และ severity ของ coronary artery stenosis ในผู้ป่วย stable CAD 251 คน โดยเก็บ plasma levels ของ BNP และ NT-proBNP ใน aortic root (AO) และ coronary sinus (CS) ผลการศึกษาพบว่า

- การเพิ่มขึ้นของ transcathetic NT-proBNP แปรผันตรงกับ severity ของ coronary artery stenosis อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.012$ ) แต่สำหรับ BNP ไม่มีนัยสำคัญ ( $p=0.116$ )

- molar ratio of (CS-AO) NT-proBNP/(CS-AO) BNP เพิ่มขึ้นตาม severity ของ coronary artery stenosis อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.019$ ) และลดลงหลังจาก coronary revascularization ( $p=0.018$ )

- Step-wise multivariate linear regression analyses พบว่า LVEF, LVEDP และ log Gensini score เป็น significant independent predictors

- สรุปผลการวิจัย transcathetic NT-proBNP เพิ่มขึ้นตาม severity ของ coronary artery stenosis โดยไม่ขึ้นกับ hemodynamic overload และ plasma NT-proBNP ต่ำกว่า BNP ในการประเมิน severity ในผู้ป่วย coronary artery disease

**Gerald Vanzetto และคณะ**[15] ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง NT-proBNP และขนาดของกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดโดยใช้ stress myocardial perfusion imaging (MPI) และดูการเปลี่ยนแปลงระหว่าง basal และ postexercise ejection fraction (EF) ในผู้ป่วย stable, documented CAD 102 คน ผู้ป่วยจะได้รับการทำ exercise-rest thallium-201-MPI และ serial NT-proBNP assays (immediately post-stress และ 3 ชั่วโมง post-stress) ผลการวิจัยสรุปว่า

- NT-proBNP มีระดับสูงขึ้นใน post-stress ซึ่งสัมพันธ์กับ myocardial ischemia และ postischemic left ventricular dysfunction

- NT-proBNP สามารถทำนายการมีหรือไม่มี myocardial perfusion defect ได้ อย่างแม่นยำ



T. Wolber และคณะ[16] ศึกษาการใช้ NT-proBNP เป็น non-invasive diagnosis สำหรับ coronary artery disease ในผู้ป่วย 781 คนที่มี normal left ventricular function และถูกส่งตัวมาทำ coronary angiography เนื่องจากมีอาการหรืออาการแสดงของ CAD ผลการวิจัยพบว่า

- NT-proBNP levels มีระดับสูงขึ้นสัมพันธ์กับ extent of CAD และเพศหญิงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
- สรุปผลการวิจัย NT-proBNP เป็น marker ของ non-obstructive CAD และ significant coronary stenosis และการใช้ sex-specific reference ranges ของค่า NT-proBNP อาจช่วยในการทำนาย CAD ได้ดีขึ้น

Rungroj Kittayaphong และคณะ[17] ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง NT-proBNP levels และ left ventricular wall stress, sphericity index, function และ ขนาดของ myocardial damage ในผู้ป่วย CAD และ abnormal left ventricular wall motion 125 คน โดยผู้ป่วยทุกคน จะได้รับการทำ cardiac magnetic resonance imaging (CMR) เพื่อวัด sphericity index, wall stress และคำนวณเปอร์เซ็นต์ myocardial scarring จาก delayed-enhancement images ผลการวิจัยพบว่า

- Log NT-proBNP levels มี positive correlation กับ wall stress, sphericity index, left ventricular dimension, volume, mass, wall motion score, extent of myocardial scarring และ age
- Log NT-proBNP levels มี negative correlations กับ creatinine clearance, LVEF, stroke volume และ body size
- Multiple linear regression analysis พบว่า diastolic and systolic wall stress และ systolic sphericity index เป็น independent predictors สำหรับ Log NT-proBNP levels
- สรุปผลการวิจัย NT-proBNP levels มีความสัมพันธ์อย่างมากกับ left ventricular wall stress และมีความสัมพันธ์ระดับปานกลางกับ sphericity index

Leowattana W และคณะ[18] ได้ศึกษาค่า serum NT-proBNP ในคนไทย 243 คน เป็นผู้ชาย 134 คน และผู้หญิง 109 คน ที่มาตรวจร่างกายที่โรงพยาบาลกรุงเทพและได้รับการตรวจ NT-proBNP โดยใช้เครื่อง Elecsys 2010 (Roche Diagnostics, Switzerland) พบว่า

- ค่าปกติของ NT-proBNP ในคนไทยมีค่าเท่ากับ  $33.30 \pm 35.43$  pg/ml

- ค่า NT-proBNP จะมีค่าสูงขึ้นตามอายุโดยคนไทยที่มีอายุ  $\leq 50$  ปี มีค่า NT-proBNP =  $27.56 \pm 28.77$  pg/ml และ คนไทยที่มีอายุ  $> 50$  ปี มีค่า NT-proBNP =  $47.20 \pm 45.18$  pg/ml,  $p < 0.001$

- ผู้หญิงจะพบค่า NT-proBNP สูงกว่าผู้ชาย โดยมีค่า NT-proBNP =  $40.42 \pm 31.59$  pg/ml ผู้ชายมีค่า NT-proBNP =  $27.51 \pm 37.40$  pg/ml,  $p = 0.0045$

- จากการศึกษาในคนไทยนี้ไม่พบความแตกต่างกับการศึกษาอื่น และผู้วิจัยแนะนำให้ใช้ค่าปกติ (Normal cut-off values) แบ่งตามอายุ โดยอายุ  $\leq 50$  ปี ให้ใช้ค่า 100 pg/ml ส่วนอายุ  $> 50$  ปี ให้ใช้ค่า 200 pg/ml

**Gh. Zaid และคณะ [19]** ได้ศึกษาระดับ BNP at baseline, peak exercise และ  $\Delta$ BNP ในผู้ป่วยที่ได้รับการทำ exercise stress test และ radionuclide imaging ในการวินิจฉัย myocardial ischemia จำนวน 203 คน พบว่า

- Baseline, peak exercise และ  $\Delta$ BNP ในกลุ่มที่มีการเปลี่ยนแปลง ECG ระหว่าง stress test (Ischemic group) มีค่าสูงกว่ากลุ่มที่ไม่มีการเปลี่ยนแปลง ECG (non-ischemic group) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.044$ ,  $0.025$  และ  $0.0126$  ตามลำดับ)

- Baseline, peak exercise และ  $\Delta$ BNP ในกลุ่มที่มีผล perfusion scan ผิดปกติ (ischemic group) มีค่าสูงกว่ากลุ่มที่ perfusion scan ปกติ (non-ischemic group) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน

- ในกลุ่ม severe ischemic group จากผล perfusion scan ค่า BNP พบเป็น 3 เท่าของกลุ่ม mild-moderate ischemic group ( $p < 0.0001$  for baseline;  $p < 0.0001$  for peak; and  $p < 0.0001$  for  $\Delta$ BNP)

- ในกลุ่ม previous myocardial infarction ก็พบค่า BNP ทั้งสามค่านี้สูงกว่าอีกกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญ

- สรุปผลการศึกษาว่า BNP สามารถนำมาใช้ในการแยกและทำนายผู้ป่วยที่มี severe ischemia และไม่มี ischemia ได้ ในขณะที่  $\Delta$ BNP สามารถนำมาแยกผู้ป่วย mild-moderate ischemia กับ severe ischemia ได้

**Daniel Staub และคณะ [20]** ได้ศึกษาระดับ NT-proBNP at rest และ immediately after symptom limited bicycle ergometry และได้รับการตรวจ myocardial perfusion single-

photon emission computed tomography ในการวินิจฉัย myocardial ischemia จำนวน 260 คน พบว่า

- Baseline NT-proBNP และ exercise induced NT-proBNP ( $\Delta$ NT-proBNP) ในกลุ่มที่มี myocardial ischemia มีระดับที่สูงกว่ากลุ่มที่ไม่มี ischemia อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (median baseline NT-proBNP 155 pg/mL vs 91 pg/mL,  $p < 0.001$ ;  $\Delta$ NT-proBNP 15 pg/mL vs 7 pg/mL,  $p = 0.002$ )

- correlation ระหว่าง  $\Delta$ NT-proBNP และ summed difference score (SDS) ใน myocardial perfusion single-photon emission computed tomography อยู่ในระดับต่ำ ( $r = 0.185$ ,  $p = 0.003$ )

- สรุปผลการศึกษาว่า การใช้ NT-proBNP level at rest และ  $\Delta$ NT-proBNP ในการวินิจฉัย myocardial ischemia มีความถูกต้องแม่นยำ ไม่ต่างจากการทำ ECG Exercise stress test และหากใช้ร่วมกัน จะทำให้มีความถูกต้องในการวินิจฉัยมากยิ่งขึ้น

Kiang-Teck J. Yeo และคณะ[21] ได้ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงของระดับ BNP และ NT-proBNP ใน transient exercise-induced ischemia โดยทำการตรวจระดับ Resting and post-exercise blood samples (<1, 10, 30, และ 60 นาทีหลัง exercise) ผู้ป่วยทุกคนมีค่า resting ปกติ แล้วนำผลมาวิเคราะห์โดยแบ่งกลุ่มผู้ป่วยเป็น ischemic (n = 40) และ nonischemic (n = 34) ตามผล inducible ischemia จาก radionuclide imaging พบว่า

- $\Delta$ NT-proBNP ในผู้ป่วยที่มีและไม่มี reversible ischemia พบมีค่ามากที่สุดตั้งแต่ 1 นาทีหลัง exercise และมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ยังพบว่าในกลุ่มที่มี reversible ischemia จะมีระดับ  $\Delta$ NT-proBNP สูงกว่ากลุ่มที่ไม่มี ischemia อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติด้วย

- สรุปผลการศึกษาว่า exercise-induced ischemia หรือการทำให้เกิด regional wall-motion abnormalities จะกระตุ้นให้มีการหลั่ง NT-proBNP และการตรวจวัดระดับ NT-proBNP ก่อนและหลัง (immediately after) symptom-limited exercise สามารถแยกผู้ป่วยที่มีและไม่มี ischemia ได้ โดยมีความถูกต้องสูง

## บทที่ 3

### วิธีดำเนินการวิจัย

#### รูปแบบการวิจัย (Research design)

Observational Descriptive Study (Cross-sectional)

#### ระเบียบวิธีวิจัย (Research methodology)

ประชากร (Population) และตัวอย่าง (Sample)

กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามศึกษา (Inclusion criteria)

1. ผู้ป่วยทุกรายที่มีอายุมากกว่า 18 ปีบริบูรณ์ สงสัยว่ามีโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเรื้อรัง และได้รับการส่งทำ  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi Myocardial Perfusion Scan ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ในช่วงระหว่างเดือนมิถุนายน 2552 ถึงเดือนพฤศจิกายน 2552
2. ผู้เข้าร่วมการศึกษาต้องลงชื่อในใบยินยอมเข้าร่วมการวิจัย

กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกรอกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

1. ผู้ป่วยที่มีขนาดหลอดเลือดเล็กมาก ไม่สามารถดูหลอดเลือดเพื่อทำการส่งตรวจได้

เทคนิคในการสุ่มตัวอย่าง (Sample techniques)

Target population ผู้ป่วย chronic IHD ในประเทศไทย

Sample population ผู้ป่วย chronic IHD ที่มารับการรักษาที่รพ.จุฬาฯและได้รับการส่งตรวจ  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI Myocardial Perfusion Scan ทุกรายในช่วงระหว่างเดือน มิถุนายน ถึงเดือนพฤศจิกายน 2552

ขนาดตัวอย่าง (Sample size determination)

ใช้วิธีคำนวณขนาดตัวอย่างโดยสูตรสำหรับ correlation coefficient

$$n = \left[ \frac{(Z\alpha + Z\beta)}{Zr} \right]^2 + 3$$

$$\text{โดยที่ } Zr = \frac{1}{2} \ln \frac{1+r}{1-r}$$

จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่า ค่า r อยู่ใน range ระหว่าง 0.351-0.716

เมื่อกำหนดค่า  $\alpha = 0.05$ ,  $\beta = 0.10$  แทนค่าในสูตร จะได้  $n = 16-81$  คน

กำหนดการศึกษาานาน 6 เดือน โดยอาจมีผู้ป่วยที่ได้รับการส่งตรวจแต่ไม่เข้าเกณฑ์รับเข้าร่วมโครงการวิจัยคิดโดยประมาณ 20% ดังนั้นจึงเพิ่มขนาดตัวอย่างเป็น 100 คน

### การสังเกตและการวัด (Observation and measurement)

#### ตัวแปรในการวิจัย

ตัวแปรอิสระ	Myocardial perfusion defect จาก $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi Myocardial Perfusion Scan
ตัวแปรตาม	NT-proBNP levels
ตัวแปรควบคุม	เวลาที่เจาะเก็บเลือด ตำแหน่งที่เจาะเก็บเลือด Lab ที่ใช้ตรวจค่า NT-proBNP

#### เครื่องมือที่ใช้ในการวัดตัวแปร

เก็บข้อมูลและวัดผลโดยใช้

แบบสอบถาม (questionnaire)

แบบบันทึกข้อมูล (record form)

เจาะเลือดตรวจ

ผล  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi Myocardial Perfusion Scan Study

ผล coronary angiography

#### ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย

1. ชี้แจงรายละเอียดโครงการวิจัย วัตถุประสงค์ ขั้นตอนการวิจัย ประโยชน์ รวมถึงผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น
2. ขอความยินยอมผู้ป่วยเพื่อเข้าร่วมการวิจัยโดยผู้ป่วยอ่านรายละเอียดการวิจัยจากเอกสาร ข้อมูลคำชี้แจงสำหรับผู้เข้าร่วมการวิจัยอย่างถี่ถ้วนและลงชื่อในหนังสือแสดงความยินยอมการเข้าร่วมในโครงการวิจัย

3. ชักประวัติ ทบทวนเวชระเบียนและเก็บรวบรวมข้อมูลตามแบบบันทึกข้อมูล
4. ใส่สายให้น้ำเกลือผู้ป่วยทาง antecubital vein ข้างใดก็ได้ เพื่อเป็นทางสำหรับฉีดสารเภสัชรังสีตามปกติ
5. เจาะเก็บเลือดผู้ป่วยโดยการดูดเลือดทางสายให้น้ำเกลือที่ antecubital vein เพื่อทำการตรวจระดับ NT-proBNP ก่อนการทดสอบ  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi Myocardial Perfusion Scan Study เพื่อเป็นค่าขณะพัก โดยขณะดูดให้ทำการ clamp สายน้ำเกลือไว้ก่อน ดูดเลือดผ่าน three way ก่อน 10 ml เพื่อลดปัญหาเลือดที่เจือจางโดยน้ำเกลือ แล้วค่อยดูดเลือดอีก 5 ml จาก three way อีกทางหนึ่งเก็บใส่ clotted tube เพื่อใช้ในการส่งตรวจ push เลือดที่ดูดในตอนแรก 10 ml กลับเข้าสู่คนไข้ในและเจาะเก็บเลือดซ้ำหลังทำ stress test ไม่ว่าจะเป็ exercise stress test หรือ pharmacologic stress test โดยเจาะเลือดขึ้นตอนแบบเดียวกัน เมื่อเข้าสู่ recovery phase ภายใน 3 นาทีแรกเพื่อเป็นค่าขณะ stress รวมทั้งสิ้นทำการเจาะเลือดทั้งหมด 10 ml
6. ส่งตรวจเลือดไปที่ห้องปฏิบัติการเพื่อหาค่า NT-proBNP ภายในระยะเวลา 4 ชั่วโมงหลังทำการเจาะเลือด ซึ่งทำการตรวจโดยเครื่อง electrochemiluminescence (ECL)-based immunoassay, fully automated analyzer (Cobas® e411, Roche Diagnostics)
7. ติดตามผลการตรวจ  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi Myocardial Perfusion Scan Study เพื่อประมาณขนาดพื้นที่กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด
8. ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับการพิจารณาเพื่อฉีดสีหลอดเลือดหัวใจ จะมีการติดตามผลการฉีดสีเพื่อเปรียบเทียบกับผลที่ได้กับผลของ  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi Myocardial Perfusion Scan Study

#### การรวบรวมข้อมูล (Data collection)

เก็บรวบรวมข้อมูลจากผู้ป่วย chronic IHD ที่ได้รับการส่งตรวจ  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi Myocardial Perfusion Scan ทุกรายที่ผ่านเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามศึกษาที่สาขาวิชาโรคหัวใจและหลอดเลือด ภาควิชาอายุรศาสตร์ และ ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ในช่วงระหว่างเดือนมิถุนายน ถึงเดือนพฤศจิกายน 2552

ผู้เก็บรวบรวมข้อมูลและผู้บันทึกข้อมูล คือ ผู้วิจัย บันทึกข้อมูลลงในแบบสอบถามและแบบบันทึกข้อมูล

### การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis)

ข้อมูลที่ได้เป็นข้อมูลเชิงปริมาณแบบต่อเนื่อง โดยมี 2 ตัวแปรคือ ระดับ NT-proBNP และ Myocardial perfusion defect เมื่อได้ข้อมูลแล้ว plot เป็น scatter plot ก่อน เพื่อดูลักษณะความสัมพันธ์คร่าวๆ ว่าเป็นเส้นตรงหรือไม่ แล้วนำมาวิเคราะห์หาค่าสหสัมพันธ์ (Correlation) โดยใช้โปรแกรม SPSS Statistics 17.0 เพื่อศึกษาระดับความมากน้อยของความสัมพันธ์ของ

- ผลต่างระหว่างระดับของ Resting และ Post stress NT-proBNP และพื้นที่ Reversible myocardial perfusion defect

- ร้อยละที่เปลี่ยนแปลง ของระดับ Resting และ Post stress NT-proBNP และพื้นที่ Reversible myocardial perfusion defect

- ระดับของ Post stress NT-proBNP และ พื้นที่ Post stress myocardial perfusion defect ในผู้ป่วยที่ระดับ Resting NT- proBNP ปกติ

- ระดับของ Post stress NT-proBNP และ พื้นที่ Reversible myocardial perfusion defect ในผู้ป่วยที่ระดับ Resting NT- proBNP ปกติ

และใช้ Paired-samples t-test เพื่อทดสอบความแตกต่างระหว่างระดับของ Resting NT-proBNP และ Post stress NT-proBNP

### ปัญหาทางจริยธรรม (Ethical considerations)

1. ผู้ป่วยทุกคนที่เข้าร่วมโครงการวิจัยจะต้องให้ความยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษร (Informed consent) หลังจากที่ผู้วิจัยได้อธิบายถึงรายละเอียดของโครงการวิจัย วัตถุประสงค์ ระยะเวลา วิธีการวิจัย อันตราย รวมถึงความเสี่ยง ผลข้างเคียง และ /หรือผลที่อาจเกิดขึ้นภายหลังที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัยรวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยจนเป็นที่กระจ่างชัดแล้ว
2. ผู้ป่วยจะได้รับการเจาะเลือดเพื่อตรวจหาระดับ NT-proBNP ทั้งขณะ rest และ stress โดยที่ตามปกติ ผู้ป่วยจะต้องได้รับการให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำเพื่อใช้เป็นทางสำหรับฉีดสาร

เภสัชรังสีอยู่แล้ว จึงคาดว่าไม่น่าจะมีปัญหาทางจริยธรรม แต่หากเกิดผลแทรกซ้อนขณะเจาะเลือด ผู้ป่วยจะได้รับการรักษาตามมาตรฐานโดยไม่คิดค่าใช้จ่ายเพิ่มเติมแต่อย่างใด

3. ข้อมูลทั้งหมดของผู้ป่วยจะถูกเก็บเป็นความลับ โดยผู้ที่สามารถศึกษาข้อมูลได้มีเพียงผู้วิจัยและอาจารย์ที่ปรึกษาโครงการเท่านั้น

### อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัยและมาตรการในการแก้ไข (Obstacle)

การส่งตรวจ  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi Myocardial Perfusion Scan Study ที่โรงพยาบาล จุฬาลงกรณ์สามารถนัดทำได้ประมาณ 6-8 คนต่อสัปดาห์ และต้องติดตามการรักษาไประยะหนึ่ง ทำให้อาจมีผู้ป่วยสูญหายระหว่างการศึกษได้

- การแก้ไข
1. ต้องมีการประชาสัมพันธ์การศึกษาที่ดี ทำให้มีการนัดทำ  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi Myocardial Perfusion Scan Study ได้ถูกต้องตามข้อบ่งชี้ ซึ่งจะช่วยให้ได้ผู้ป่วยเหมาะสมมากขึ้น
  2. สร้างความสัมพันธ์ที่ดีกับผู้ป่วย มีการบันทึกเบอร์โทรศัพท์ติดต่อและที่อยู่ เพื่อสามารถใช้ติดต่อผู้ป่วยได้ในกรณี ผู้ป่วยมารับการรักษาผิคนัด
  3. เก็บจำนวนผู้ป่วยให้เกินกว่าขนาดตัวอย่างที่คำนวณไว้ประมาณ 20 เปอร์เซ็นต์

ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



## บทที่ 4

### ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

#### ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่นำมาศึกษา

ผู้ป่วย chronic IHD ที่มารับการรักษาที่รพ.จุฬาฯและได้รับการส่งตรวจ  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi Myocardial Perfusion Scan ในช่วงระหว่างเดือนมิถุนายน ถึงเดือนพฤศจิกายน 2552 มีจำนวนทั้งสิ้น 120 คน มีผู้ป่วย 19 คน ไม่สามารถทำการเจาะเก็บเลือดได้เนื่องจากหลอดเลือดมีขนาดเล็กมาก แต่สามารถให้น้ำเกลือและสารเภสัชรังสีได้ตามปกติ และมีผู้ป่วย 1 คนที่ปฏิเสธการเข้าร่วมการศึกษา ทำให้เหลือผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์คัดเลือกจำนวนทั้งสิ้น 100 คน

ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่นำมาศึกษา 100 คน มีอายุตั้งแต่ 29-87 ปี อายุเฉลี่ยเท่ากับ  $66 \pm 10$  ปี เป็นผู้ป่วยชายจำนวน 48 คน ผู้ป่วยหญิงจำนวน 52 คน ผู้ป่วย 21 คน ได้รับการวิ่งสายพาน (Treadmill exercise stress rest) และ 79 คน ได้รับการให้ Dipyridamol เป็น pharmacologic stress test โดยได้รับปริมาณ Dipyridamol เฉลี่ยเท่ากับ 36.2 มิลลิกรัม

จากผลการตรวจการลดลงของเลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจโดยใช้สารเภสัชรังสี  $^{99m}\text{Tc}$  เอ็มเทคนิเทียมเซสตามิปี ( $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi myocardial perfusion scintigraphy) พบว่ามีผู้ป่วย 69 คนที่มีการลดลงของเลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจ (Myocardial perfusion defect) โดยแบ่งเป็น reversible perfusion defect จำนวน 59 คน และ irreversible perfusion defect จำนวน 10 คน และมีผู้ป่วย 31 คนที่ผลการตรวจปกติ

ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่มีและไม่มี perfusion defect ดังแสดงในตารางที่ 1 โดยมีลักษณะดังต่อไปนี้

1. ชนิดของ stress test ผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจด้วย treadmill exercise stress test มีจำนวน 15 และ 6 คน คิดเป็น 21.7% และ 19.4% ในกลุ่มที่มีและไม่มี perfusion defect ตามลำดับ โดยไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.787$ ) และผู้ป่วยที่ได้รับ Dipyridamol มีจำนวน 54 และ 25 คน คิดเป็น 78.3% และ 80.6% ในกลุ่มที่มีและไม่มี perfusion defect ตามลำดับ ซึ่งไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเช่นกัน ( $p= 0.787$ )

**ตารางที่ 1** แสดงข้อมูลพื้นฐานต่างๆระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่มีและไม่มีการลดลงของเลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจโดยใช้สารเภสัชรังสี 99 เอ็ม เทคนิคเนียม เซสตามิบี

Characteristics	Perfusion defect			No perfusion defect	P value
	Reversible	Irreversible	Total		
n = 100	59	10	69	31	
Type of stress test					
Dipyridamol (%)	45 (76.3)	9 (90.0)	54 (78.3)	25 (80.6)	0.787
Treadmill EST (%)	14 (23.7)	1 (10.0)	15 (21.7)	6 (19.4)	0.787
Age (years)	66.32 (9.28)	63.40 (15.67)	65.90 (10.35)	66.45 (9.46)	0.794
Female (%)	25 (42.4)	3 (30.0)	28 (40.6)	24 (77.4)	0.001
Body weight (Kg)	67.07 (13.24)	65.27 (14.41)	66.81 (13.33)	59.84 (11.82)	0.011
Height (cm)	160.27 (8.76)	157.80 (9.47)	159.92 (8.84)	154.14 (7.75)	0.002
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26.06 (4.66)	26.67 (7.77)	26.15 (5.15)	25.20 (4.67)	0.325
Smoking (%)	1 (1.7)	1 (10.0)	2 (2.9)	0 (0.0)	0.086
Diabetes (%)	23 (39.0)	3 (30.0)	26 (37.7)	9 (29.0)	0.402
Hypertension (%)	54 (91.5)	8 (80.0)	62 (89.9)	24 (77.4)	0.097
Dyslipidemia (%)	56 (94.9)	9 (90.0)	65 (94.2)	22 (71.0)	0.001
IHD (%)	34 (57.6)	5 (50.0)	39 (56.5)	10 (32.3)	0.025
History of CHF (%)	17 (28.8)	6 (60.0)	23 (33.3)	1 (3.2)	0.001
History of CAG (%)	23 (39.0)	4 (40.0)	27 (39.1)	5 (16.2)	0.152
Insignificant (%)	2 (3.4)	1 (10.0)	3 (4.3)	0 (0.0)	0.152
SVD (%)	7 (11.9)	1 (10.0)	8 (11.6)	3 (9.7)	0.152
DVD (%)	4 (6.8)	0 (0.0)	4 (5.8)	0 (0.0)	0.152
TVD (%)	10 (16.9)	2 (20.0)	12 (17.4)	2 (6.5)	0.152
History of PTCA (%)	15 (25.4)	1 (10.0)	16 (23.2)	5 (16.1)	0.423
History of CABG (%)	5 (8.5)	2 (20.0)	7 (10.1)	0 (0.0)	0.066
Medication					
Antiplatelet (%)	47 (79.7)	8 (80.0)	55 (79.7)	19 (61.3)	0.085
Nitrate (%)	36 (61.0)	5 (50.0)	41 (59.4)	12 (38.7)	0.075
CCB (%)	17 (28.8)	0 (0.0)	17 (24.6)	7 (22.6)	0.889
ACEI/ARB (%)	36 (61.0)	5 (50.0)	41 (59.4)	16 (51.6)	0.573
Beta blocker (%)	45 (76.3)	5 (50.0)	50 (72.5)	18 (58.1)	0.219

ตารางที่ 1 (ต่อ) แสดงข้อมูลพื้นฐานต่างๆระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่มีและไม่มีการลดลงของ  
เลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจโดยใช้สารเภสัชรังสี 99 เอ็ม เทคโนโลยีเอ็ม ซีเอสตามิปี

Characteristics	Perfusion defect			No perfusion defect	P value
	Reversible	Irreversible	Total		
Medication (Cont.)					
Diuretic (%)	25 (42.4)	6 (60.0)	31 (44.9)	5 (16.1)	0.007
Digoxin (%)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0.507
Statin (%)	50 (84.7)	8 (80.0)	58 (84.1)	20 (64.5)	0.052
Laboratory					
BUN	23.62 (14.89)	18.00 (7.55)	22.78 (14.13)	15.55 (6.93)	0.008
Creatinine	1.59 (1.85)	1.57 (1.46)	1.59 (1.79)	0.77 (0.32)	<0.001
Cr clearance	59.65 (38.57)	66.00 (41.20)	60.56 (38.67)	77.68 (27.12)	0.008
Hemoglobin	14.18 (12.88)	11.60 (2.92)	13.80 (11.97)	12.19 (1.30)	0.995
Total cholesterol	174.65 (48.00)	179.14 (49.80)	175.19 (47.79)	191.68 (45.16)	0.183
HDL	52.75 (14.56)	50.00 (18.46)	52.41 (14.92)	54.95 (17.30)	0.572
LDL	95.82 (42.92)	104.49 (39.29)	96.87 (42.27)	109.94 (39.73)	0.230
Triglyceride	130.35 (65.99)	123.29 (48.71)	129.50 (63.83)	138.21 (91.44)	0.929
LVEF	57.90 (17.01)	51.00 (17.63)	56.89 (17.13)	68.00 (10.57)	0.003

- อายุ ทั้งสองกลุ่มมีอายุเฉลี่ยใกล้เคียงกันคือ  $65.90 \pm 10.35$  ปี และ  $66.45 \pm 9.46$  ปี ตามลำดับ ซึ่งจะเห็นว่าผู้ป่วยที่นำมาศึกษาส่วนใหญ่เป็นกลุ่มผู้สูงอายุ
- เพศ กลุ่ม ที่มี perfusion defect มีสัดส่วนของผู้หญิงน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่มี perfusion defect คือ 40.6% และ 77.4% ตามลำดับ ( $p=0.001$ )
- Body mass index (BMI) ทั้งสองกลุ่มมี BMI ใกล้เคียงกัน
- Smoking มีผู้ป่วยที่สูบบุหรี่เพียง 2 คน คิดเป็น 2.9% ในกลุ่มที่มี perfusion defect ส่วนกลุ่มที่ไม่มี perfusion defect ไม่พบผู้ป่วยที่สูบบุหรี่เลย แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างทั้งสองกลุ่ม

## 6. โรคประจำตัว

- 6.1. เบาหวาน พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม โดยพบผู้ป่วยเป็นเบาหวาน 37.7% และ 29.0% ในกลุ่มที่มีและไม่มี perfusion defect ตามลำดับ (p=0.402)
  - 6.2. ความดันโลหิตสูง พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ในทั้งสองกลุ่มมีความดันโลหิตสูง คิดเป็น 89.9% และ 77.4% ตามลำดับ (p=0.097)
  - 6.3. ไขมันในเลือดสูง กลุ่มผู้ป่วยที่มี perfusion defect มีจำนวนผู้ป่วยที่เป็นโรคไขมันในเลือดสูงสูงกว่ากลุ่มที่ไม่มี perfusion defect เล็กน้อย คิดเป็น 94.2% และ 71.0% ตามลำดับ (p=0.001)
  - 6.4. โรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด กลุ่มที่มี perfusion defect มีจำนวนผู้ป่วยที่ทราบว่าเป็นโรคมาก่อนมากกว่ากลุ่มที่ไม่มี perfusion defect คิดเป็น 56.5% และ 32.3% ตามลำดับ (p=0.025)
  - 6.5. ประวัติหัวใจล้มเหลว พบในกลุ่มที่มี perfusion defect มากกว่า คิดเป็น 33.3% และ 3.2% ตามลำดับ (p= 0.001)
  - 6.6. ประวัติการฉีดสีหลอดเลือดหัวใจ (Coronary angiogram) การขยายหลอดเลือดด้วยบอลลูน (PTCA) และการผ่าตัดบายพาสหลอดเลือดหัวใจ (CABG) ในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็น triple vessel disease (17.4% และ 6.5% ตามลำดับ) รองลงมาเป็น single vessel disease (11.6% และ 9.7% ตามลำดับ) และไม่พบผู้ป่วยที่ได้รับการทำ CABG ในกลุ่มที่ไม่มี perfusion defect เลย ในขณะที่กลุ่มที่มี perfusion defect มีจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการทำ CABG มาก่อน 10.1%
7. ยารักษาโรคที่รับประทานอยู่เป็นประจำ ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของยา ระหว่างทั้งสองกลุ่ม ( Antiplatelet, Nitrate, CCB, ACEI/ARB, Beta blocker, Digoxin และ Statin) ยกเว้น Diuretics ซึ่งพบในกลุ่มที่มี perfusion defect มากกว่ากลุ่มที่ไม่มี perfusion defect คิดเป็น 44.9% และ 16.1% (p=0.007) ซึ่งสอดคล้องกับประวัติหัวใจล้มเหลวในกลุ่มที่มี perfusion defect ที่พบมากกว่าเช่นกัน

8. ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ พบว่า BUN/Cr ในกลุ่มที่มี perfusion defect มีค่าสูงกว่ากลุ่มที่ไม่มี perfusion defect อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทำให้ผล Creatinine clearance มีค่าต่ำกว่าไปด้วย โดยมีค่าเฉลี่ยของ Creatinine clearance เท่ากับ  $60.56 \pm 38.67$  ml/min และ  $77.68 \pm 27.12$  ml/min ตามลำดับ ( $p=0.008$ ) นอกจากนี้ยังพบว่าจากผลการตรวจ Echocardiography กลุ่มผู้ป่วยที่มี perfusion defect มีค่า LVEF ต่ำกว่ากลุ่มที่ไม่มี perfusion defect อย่างมีนัยสำคัญเช่นกัน คือ  $56.89 \pm 17.13\%$  และ  $68.00 \pm 10.57\%$  ตามลำดับ ( $p=0.003$ )

นอกจากนี้ หากพิจารณาผล การตรวจ  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi myocardial perfusion scintigraphy โดยแบ่งกลุ่มเป็นกลุ่มที่มีและไม่มี Stress induced perfusion defect จะพบว่า จากผู้ป่วยทั้งหมด 100 คน มีผู้ป่วยที่มี Stress induced perfusion defect จำนวน 59 คน และผู้ป่วยที่ไม่มี Stress induced perfusion defect จำนวน 41 คน จะเห็นว่ากลุ่มที่ไม่มี Stress induced perfusion defect นี้ จะประกอบไปด้วยผู้ป่วยที่ผลการตรวจปกติและผู้ป่วยที่มี irreversible perfusion defect

ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่มีและไม่มี Stress induced perfusion defect ดังแสดงในตารางที่ 2 โดยมีลักษณะดังต่อไปนี้

[1] ชนิดของ stress test ผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจด้วย treadmill exercise stress test คิดเป็น 23.7% และ 17.1% ในกลุ่มที่มีและไม่มี Stress induced perfusion defect ตามลำดับ โดยไม่มี ความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.422$ ) และผู้ป่วยที่ได้รับ Dipyridamol คิดเป็น 76.3% และ 82.9% ในกลุ่มที่มีและไม่มี perfusion defect ตามลำดับ ซึ่งไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเช่นกัน ( $p= 0.422$ )

[2] อายุ ทั้งสองกลุ่มมีอายุเฉลี่ยใกล้เคียงกันคือ  $66.32 \pm 9.28$  ปี และ  $65.71 \pm 11.14$  ปี ตามลำดับ

[3] เพศ กลุ่มที่มี Stress induced perfusion defect มีสัดส่วนของผู้หญิงน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่มี Stress induced perfusion defect คือ 42.4% และ 65.9% ตามลำดับ ( $p=0.021$ )

**ตารางที่ 2** แสดงข้อมูลพื้นฐานต่างๆระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่มีและไม่มีการลดลงของเลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจโดยใช้สารเภสัชรังสี 99 เอ็ม เทคนิเทียมเซสตามิปีจากการกระตุ้นด้วยยาหรือการวิ่งสายพาน

Characteristics	Stress induced perfusion defect	No stress induced perfusion defect	P value
n = 100	59	41	
Type of stress test			
Dipyridamol (%)	45 (76.3)	34 (82.9)	0.422
Treadmill EST (%)	14 (23.7)	7 (17.1)	0.422
Age (years)	66.32 (9.28)	65.71 (11.14)	0.772
Female (%)	25 (42.4)	27 (65.9)	0.021
Body weight (Kg)	67.07 (13.24)	61.16 (12.54)	0.026
Height (cm)	160.27 (8.76)	155.03 (8.23)	0.003
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26.06 (4.66)	25.56 (5.51)	0.259
Smoking (%)	1 (1.7)	1 (2.4)	0.218
Diabetes (%)	23 (39.0)	12 (29.3)	0.316
Hypertension (%)	54 (91.5)	32 (78.0)	0.056
Dyslipidemia (%)	56 (94.9)	31 (75.6)	0.005
IHD (%)	34 (57.6)	15 (36.6)	0.038
History of CHF (%)	17 (28.8)	7 (17.1)	0.176
History of CAG (%)	23 (39.0)	9 (22.0)	0.300
Insignificant (%)	2 (3.4)	1 (2.4)	0.300
SVD (%)	7 (11.9)	4 (9.8)	0.300
DVD (%)	4 (6.8)	0 (0.0)	0.300
TVD (%)	10 (16.9)	4 (9.8)	0.300
History of PTCA (%)	15 (25.4)	6 (14.6)	0.193
History of CABG (%)	5 (8.5)	2 (4.9)	0.488
Medication			
Antiplatelet (%)	47 (79.7)	27 (65.9)	0.172

ตารางที่ 2 (ต่อ) แสดงข้อมูลพื้นฐานต่างๆระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่มีและไม่มีการลดลงของเลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจโดยใช้สารเภสัชรังสี 99 เอ็ม เทคนิเทียมเซสตามิปีจากการกระตุ้นด้วยยาหรือการวิ่งสายพาน

Characteristics	Stress induced perfusion defect	No stress induced perfusion defect	P value
Medication (Cont.)			
Nitrate (%)	36 (61.0)	17 (41.5)	0.070
CCB (%)	17 (28.8)	7 (17.1)	0.197
ACEI/ARB (%)	36 (61.0)	21 (51.2)	0.400
Beta blocker (%)	45 (76.3)	23 (56.1)	0.048
Diuretic (%)	25 (42.4)	11 (26.8)	0.131
Digoxin (%)	0 (0.0)	1 (2.4)	0.222
Statin (%)	50 (84.7)	28 (68.3)	0.078
Laboratory			
BUN	23.62 (14.89)	16.31 (7.09)	0.011
Creatinine	1.59 (1.85)	1.00 (0.88)	0.001
Cr clearance	59.65 (38.57)	74.29 (31.57)	0.020
Hemoglobin	14.18 (12.88)	12.02 (1.86)	0.490
Total cholesterol	174.65 (48.00)	188.31 (45.79)	0.229
HDL	52.75 (14.56)	53.62 (17.39)	0.828
LDL	95.82 (42.92)	108.47 (38.90)	0.198
Triglyceride	130.35 (65.99)	134.19 (81.46)	0.983
LVEF	57.90 (17.01)	63.50 (14.65)	0.108

[4] Body mass index (BMI) ทั้งสองกลุ่มมี BMI ใกล้เคียงกัน

[5] Smoking ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างทั้งสองกลุ่ม

## [6] โรคประจำตัว

- 6.1. เบาหวาน พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม โดยพบผู้ป่วยเป็นเบาหวาน 39.0% และ 29.3% ในกลุ่มที่มีและไม่มี Stress induced perfusion defect ตามลำดับ ( $p=0.316$ )
- 6.2. ความดันโลหิตสูง พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ในทั้งสองกลุ่มมีความดันโลหิตสูง โดยในกลุ่มที่มี Stress induced perfusion defect มีผู้ป่วยความดันโลหิตสูงกว่ากลุ่มที่ไม่มี Stress induced perfusion defect เล็กน้อย คิดเป็น 91.5% และ 78.0.4% ตามลำดับ แต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.056$ )
- 6.3. ไชมันในเลือดสูง กลุ่มผู้ป่วยที่มี Stress induced perfusion defect มีจำนวนผู้ป่วยที่เป็นโรคไขมันในเลือดสูงสูงกว่ากลุ่มที่ไม่มี Stress induced perfusion defect คิดเป็น 94.9% และ 75.6% ตามลำดับ ( $p=0.005$ )
- 6.4. โรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด กลุ่มที่มี Stress induced perfusion defect มีจำนวนผู้ป่วยที่ทราบว่าเป็นโรคมาก่อนมากกว่ากลุ่มที่ไม่มี Stress induced perfusion defect คิดเป็น 57.6% และ 36.6% ตามลำดับ ( $p=0.038$ )
- 6.5. ประวัติหัวใจล้มเหลว ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างทั้งสองกลุ่ม
- 6.6. ประวัติการฉีดสีหลอดเลือดหัวใจ (Coronary angiogram) การขยายหลอดเลือดด้วยบอลลูน (PTCA) และการผ่าตัดบายพาสหลอดเลือดหัวใจ (CABG) ในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็น triple vessel disease (16.9% และ 9.8% ตามลำดับ) รองลงมาเป็น single vessel disease (11.9% และ 9.8% ตามลำดับ)
- [7] ยารักษาโรคที่รับประทานอยู่เป็นประจำ พบความแตกต่างเพียงเล็กน้อยของการได้รับยา CCB ระหว่างทั้งสองกลุ่ม คิดเป็น 28.8% และ 17.1% ตามลำดับ ( $p=0.197$ ) ส่วนยาอื่นๆที่เหลือไม่ ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มได้รับไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (Antiplatelet, Nitrate, ACEI/ARB, Beta blocker, Diuretics, Digoxin และ Statin)
- [8] ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ พบว่า BUN/Cr ในกลุ่มที่มี Stress induced perfusion defect มีค่าสูงกว่ากลุ่มที่ไม่มี Stress induced perfusion defect อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

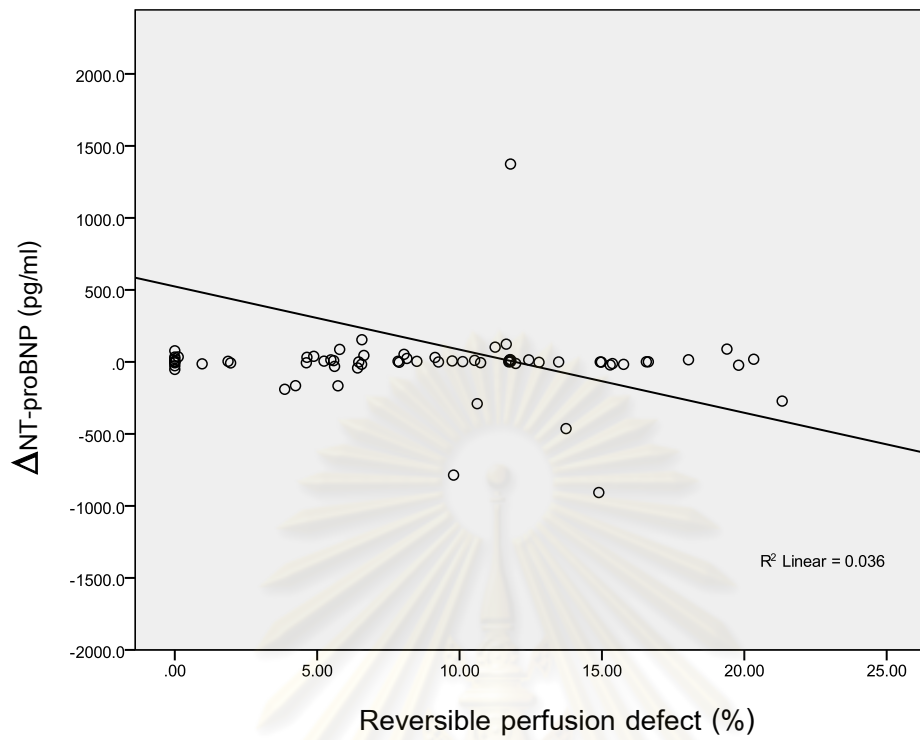


ทำให้ผล Creatinine clearance มีค่าต่ำกว่าเช่นกัน โดยมีค่าเฉลี่ยของ Creatinine clearance เท่ากับ  $59.65 \pm 38.57$  ml/min และ  $74.29 \pm 31.57$  ml/min ตามลำดับ ( $p=0.020$ ) ส่วนผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่น ๆ ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ รวมทั้งผล LVEF ซึ่งมีค่าเฉลี่ยคือ  $57.90 \pm 17.01\%$  และ  $63.50 \pm 14.65\%$  ตามลำดับ ( $p=0.108$ )

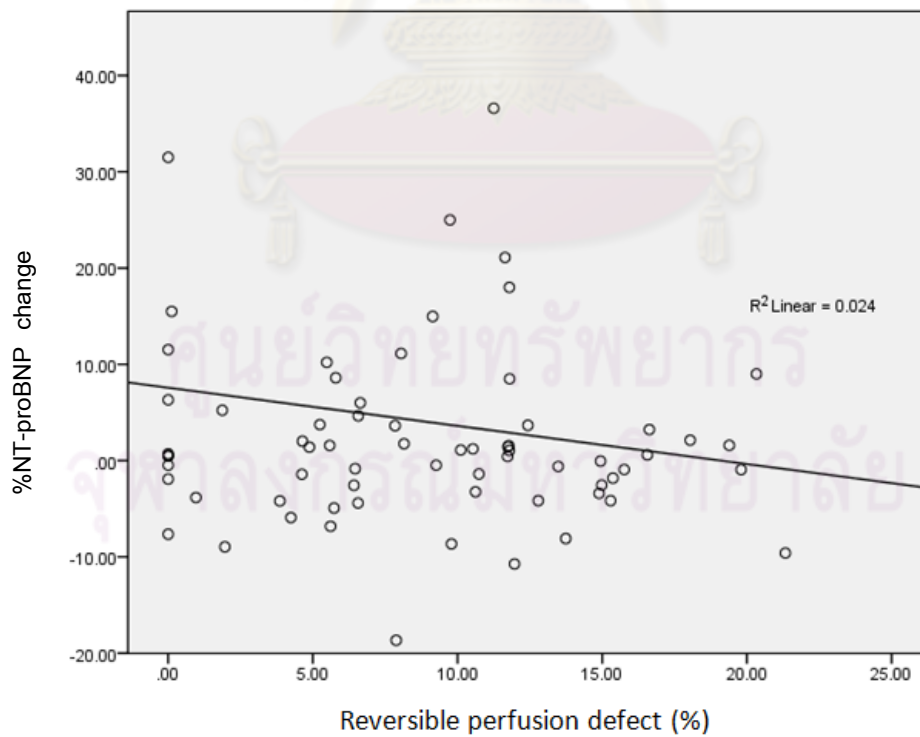
**ความสัมพันธ์ระหว่างอะมิโนเทอร์มินัลโปรบีทีเอ็นทีเรติกเป็ปไทด์และการลดลงของเลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจโดยใช้สารเภสัชรังสี 99 เอ็ม เทคนิเทียมเซสตามิบี**

จากคำถามการวิจัย หลัก (Primary research question) ในการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างผลต่างที่เพิ่มขึ้นของระดับ NT-proBNP ( $\Delta$ NT-proBNP) และร้อยละที่เปลี่ยนแปลง (Percentage change) ระหว่าง Post stress และ Resting กับพื้นที่ Reversible myocardial perfusion defect พบว่า ทั้ง  $\Delta$ NT-proBNP และ Percentage change มีระดับความสัมพันธ์กับ reversible myocardial perfusion defect ที่ต่ำ และไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ โดยค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ (Correlation coefficient,  $r$ ) มีค่าเท่ากับ  $-0.189$  ( $p=0.120$ ) และ  $-0.156$  ( $p=0.200$ ) ตามลำดับ หากพิจารณาความสัมพันธ์กับ irreversible และ post stress myocardial perfusion defect หรือพิจารณาวิเคราะห์แยกตามชนิดของ stress test ก็พบว่ามีความสัมพันธ์ที่ต่ำเช่นกัน ดังแสดงในแผนภูมิที่ 2, 3 และตารางที่ 3

ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



แผนภูมิที่ 2 Scatter diagram แสดงความสัมพันธ์ระหว่าง  $\Delta$ NT-proBNP และ Reversible perfusion defect



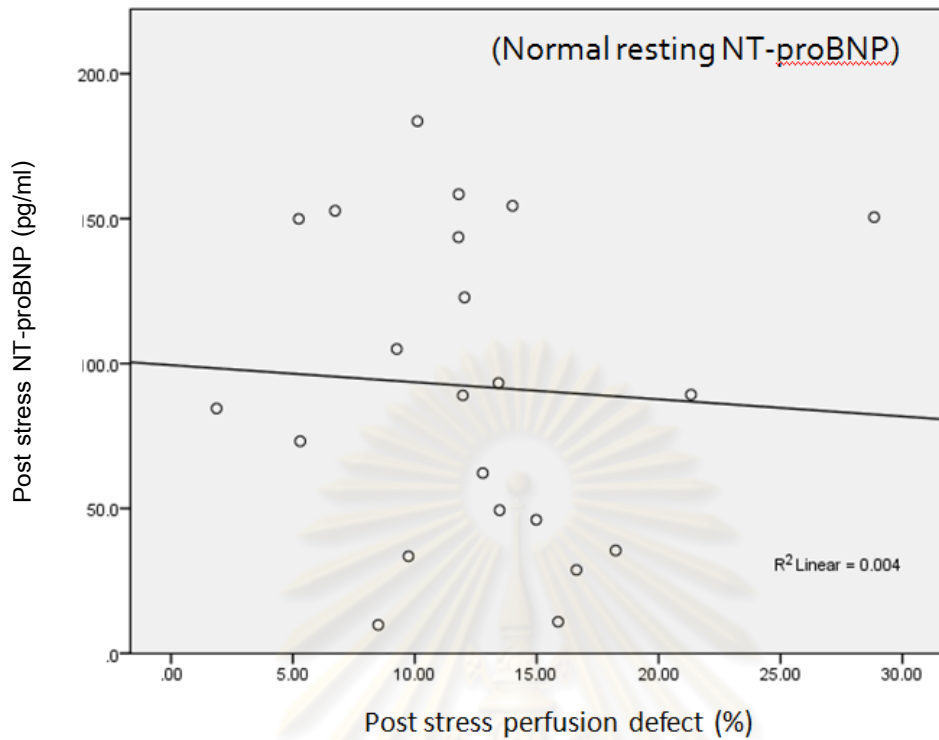
แผนภูมิที่ 3 Scatter diagram แสดงความสัมพันธ์ระหว่าง %NT-proBNP change และ Reversible perfusion defect

**ตารางที่ 3** ความสัมพันธ์ระหว่างอะมิโนเทอร์มินัลโพรบีไทป์แนนทริยูเรติกเปปไทด์และการลดลงของเลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจโดยใช้สารเภสัชรังสี 99 เอ็ม เทคนิเทียม เซสตามิบี

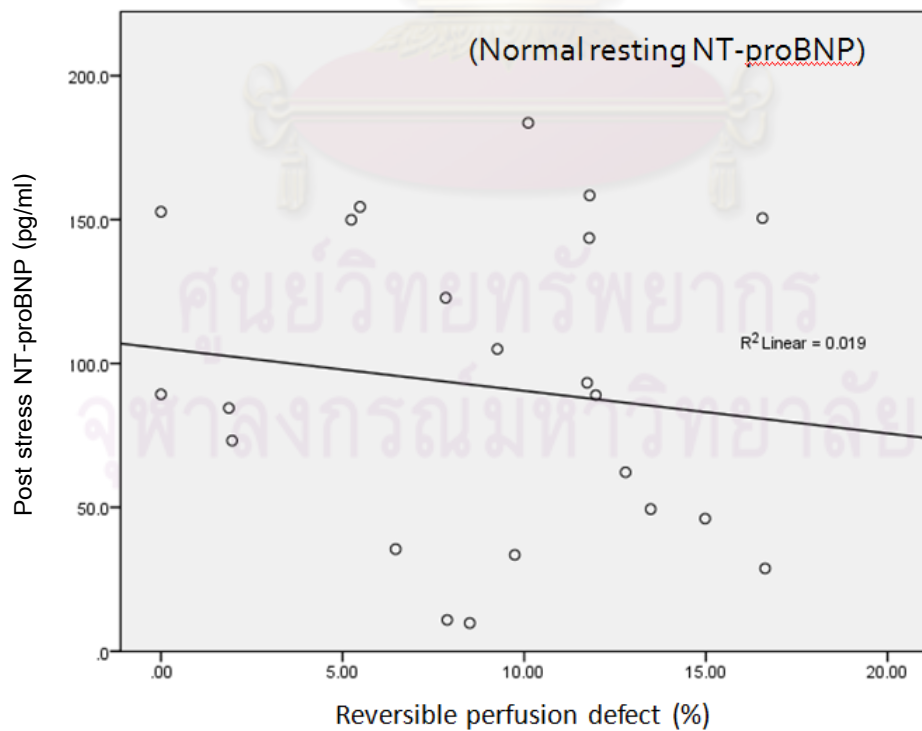
NT-proBNP	Reversible perfusion defect		Irreversible perfusion defect		Post stress perfusion defect	
	Correlation coefficient ( <i>r</i> )	<i>p</i> value	Correlation coefficient ( <i>r</i> )	<i>p</i> value	Correlation coefficient ( <i>r</i> )	<i>p</i> value
At rest	-0.053	0.663	0.295*	0.014	0.274*	0.023
Post stress						
Dipyridamol	-0.081	0.560	0.273*	0.046	0.242*	0.078
$\Delta$ NT-proBNP	-0.201	0.144	0.112	0.418	0.036	0.793
% Change	-0.172	0.213	0.097	0.484	0.32	0.816
Treadmill EST	-0.231	0.407	-0.042	0.881	-0.129	0.647
$\Delta$ NT-proBNP	-0.113	0.690	0.272	0.327	0.213	0.446
% Change	-0.124	0.660	0.298	0.281	0.233	0.403
All stress	-0.085	0.490	0.275*	0.022	0.241*	0.046
$\Delta$ NT-proBNP	-0.189	0.120	0.113	0.357	0.041	0.735
% Change	-0.156	0.200	0.096	0.433	0.037	0.763

\*Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

หากพิจารณาเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับอะมิโนเทอร์มินัลโพรบีไทป์แนนทริยูเรติกเปปไทด์ปกติในขณะที่พัก โดยใช้ค่าอ้างอิงแบ่งตามอายุตามการศึกษาของ Leowattana W และคณะ [18] คือ อายุ  $\leq 50$  ปี ให้ใช้ค่า 100 pg/ml ส่วนอายุ  $> 50$  ปี ให้ใช้ค่า 200 pg/ml จะเหลือผู้ป่วยที่มีค่าปกติขณะพักจำนวน 44 คน เป็นผู้ป่วยที่มี Perfusion defect จำนวน 22 คน ผู้ป่วย 6 คนได้รับการตรวจด้วยการวิ่งสายพาน และผู้ป่วย 16 คน ได้รับการตรวจด้วยยาไดไพริดาโมล จากคำถามการวิจัยรอง (Secondary research question) สามารถหาความสัมพันธ์ ระหว่างระดับของ Post stress NT-proBNP และ พื้นที่ Post stress myocardial perfusion defect โดยพบว่ามีความสัมพันธ์ที่ต่ำ โดยค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ (Correlation coefficient, *r*) มีค่าเท่ากับ -0.064 และไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.777$ ) นอกจากนี้ ระดับ Post stress NT-proBNP ยังมีความสัมพันธ์กับ Reversible myocardial perfusion defect ที่ต่ำเช่นกัน โดยค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ (*r*) มีค่าเท่ากับ -0.137,  $p=0.542$  ดังแสดงในแผนภูมิที่ 4,5 และตารางที่ 4



แผนภูมิที่ 4 Scatter diagram แสดงความสัมพันธ์ระหว่าง Post stress NT-proBNP และ Post stress perfusion defect ในผู้ป่วยที่ resting NT-proBNP ปกติ



แผนภูมิที่ 5 Scatter diagram แสดงความสัมพันธ์ระหว่าง Post stress NT-proBNP และ Reversible perfusion defect ในผู้ป่วยที่ resting NT-proBNP ปกติ

**ตารางที่ 4** ความสัมพันธ์ระหว่างอะมิโนเทอร์มินัลโปรบีไทป์แตนทริยูเรติกเป็ปไทด์และการลดลงของเลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจโดยใช้สารเภสัชรังสี 99 เอ็ม เทคนิเทียม เซสตามิบีในผู้ป่วยที่มีผลอะมิโนเทอร์มินัลโปรบีไทป์แตนทริยูเรติกเป็ปไทด์ปกติในขณะพัก

NT-proBNP	Reversible perfusion defect		Irreversible perfusion defect		Post stress perfusion defect	
	Correlation coefficient	<i>p</i> value	Correlation coefficient	<i>p</i> value	Correlation coefficient	<i>p</i> value
	( <i>r</i> )		( <i>r</i> )		( <i>r</i> )	
Post stress						
Dipyridamol	0.163	0.548	-0.092	0.736	0.036	0.895
ΔNT-proBNP	-0.085	0.753	0.090	0.740	0.021	0.939
% Change	-0.019	0.945	-0.099	0.716	-0.108	0.692
Treadmill EST	-0.520	0.291	0.471	0.346	-0.103	0.846
ΔNT-proBNP	-0.622	0.187	0.386	0.450	-0.435	0.389
% Change	-0.092	0.862	-0.349	0.497	-0.777	0.069
All stress	-0.137	0.542	0.054	0.811	-0.064	0.777
ΔNT-proBNP	-0.165	0.463	0.135	0.549	-0.008	0.971
% Change	-0.047	0.835	-0.132	0.557	-0.170	0.449

**การเปลี่ยนแปลงระดับอะมิโนเทอร์มินัลโปรบีไทป์แตนทริยูเรติกเป็ปไทด์ก่อนและหลังการกระตุ้นด้วยยาไดไพริดาโมลหรือการวิ่งสายพาน**

จากคำถามรอง (Secondary research question) เพื่อพิจารณาระดับของ Post stress NT-proBNP ว่ามีระดับแตกต่างจาก Resting NT-proBNP หรือไม่ ในผู้ป่วยที่มี Stress induced myocardial perfusion defect พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่มี Stress induced myocardial perfusion defect ทั้งหมด 59 คน ได้รับการตรวจด้วย Treadmill exercise stress test 14 คน และได้รับการให้ Dipyridamol ทั้งหมด 45 คน ระดับอะมิโนเทอร์มินัลโปรบีไทป์แตนทริยูเรติกเป็ปไทด์ก่อนและหลังกระตุ้นด้วยยาหรือการวิ่งสายพาน (All stress test) ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ 1,789.81 พิโคกรัมต่อมิลลิลิตร (พิสัย 5.8 – 26,662.0 พิโคกรัมต่อมิลลิลิตร) และ 1,770.92 พิโคกรัมต่อมิลลิลิตร (พิสัย 9.8 – 25,755.0 พิโคกรัมต่อมิลลิลิตร)  $p=0.656$  ดังแสดงในตารางที่ 5

จากการแบ่งการวิเคราะห์ตามชนิดของ stress test พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ถูกกระตุ้นด้วยยาไดไพริดาโมล (Dipyridamol) ระดับอะมิโนเทอร์มินัลโปรบีไทป์แตนทริยูเรติกเป็ปไทด์ก่อนและหลังกระตุ้นไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญเช่นกัน ( $p=0.413$ ) แต่พบว่าหากพิจารณาในกลุ่มผู้ป่วยที่ถูกกระตุ้นด้วยการวิ่งสายพาน (Treadmill exercise stress test) ระดับอะมิโนเทอร์มินัลโปรบีไทป์แตนทริยูเรติกเป็ปไทด์ก่อนและหลังกระตุ้นจะมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยหลังการวิ่งสายพาน (Post stress NT-proBNP) จะมีระดับสูงกว่าขณะพัก (Resting NT-proBNP) ค่าเฉลี่ยคือ  $478.46 \pm 738.80$  และ  $449.05 \pm 729.33$  พิโคกรัมต่อมิลลิลิตร ( $p=0.013$ ) และเมื่อนำมาเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่มี Stress induced myocardial perfusion defect พบว่าระดับอะมิโนเทอร์มินัลโปรบีไทป์แตนทริยูเรติกเป็ปไทด์ก่อนและหลังกระตุ้นด้วยการวิ่งสายพานไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.091$ )

**ตารางที่ 5** เปรียบเทียบระดับอะมิโนเทอร์มินัลโปรบีไทป์แตนทริยูเรติกเป็ปไทด์ก่อนและหลังการกระตุ้นด้วยยาหรือการวิ่งสายพาน ในกลุ่มที่มีการลดลงของเลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจโดยใช้สารเภสัชรังสี 99 เอ็ม เทคนิเทียมเซสตามิบีจากการกระตุ้นด้วยยาหรือการวิ่งสายพาน (Stress induced myocardial perfusion defect)

Stress test	n	NT-proBNP levels		p value
		At rest	Post stress	
All stress test	59	1,789.81 (3,934.01)	1,770.92 (3,829.66)	0.656
Dipyridamol	45	2,206.93 (4,415.17)	2,173.02 (4,298.22)	0.413
Treadmill EST	14	449.05 (729.33)	478.46 (738.80)	0.013

**ระดับอะมิโนเทอร์มินัลโปรบีไทป์แตนทริยูเรติกเป็ปไทด์ (NT-proBNP level) แบ่งตามผลของ Perfusion defect**

จากการตรวจเลือดหาระดับ NT-proBNP ที่ baseline หรือ resting NT-proBNP พบว่าระดับ resting NT-proBNP ในกลุ่มที่มี perfusion defect มีค่าสูงกว่ากลุ่มที่ผลการตรวจปกติหรือไม่มี perfusion defect อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยค่าเฉลี่ยคือ 2,291 พิโคกรัมต่อมิลลิลิตร (พิสัย 5.8 - 35,304 พิโคกรัมต่อมิลลิลิตร) และ 159.82 พิโคกรัมต่อมิลลิลิตร (พิสัย 16.3 - 590.9

พิโคกรัมต่อมิลลิลิตร) แต่ในส่วนของผลต่างของระดับ NT-proBNP ( $\Delta$ NT-proBNP) และร้อยละที่เปลี่ยนแปลง (Percentage change) ระหว่าง Post stress และ Resting พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่มที่มีและไม่มี perfusion defect ดังแสดงในตารางที่ 6 และจากการศึกษาโดยแยกวิเคราะห์ตามชนิดของ Stress test เป็น Treadmill exercise stress test และ Dipyridamol ก็ให้ผลไม่ต่างกัน

**ตารางที่ 6** ระดับอะมิโนเทอร์มินัลโปรบีไทป์แตนทริยูเรติกเปปไทด์ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่มีและไม่มี การลดลงของเลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจโดยใช้สารเภสัชรังสี 99 เอ็ม เทคนิเชียมเซสตามิปี

NT-proBNP levels	Perfusion defect			No perfusion defect	P value
	Reversible	Irreversible	Total		
At rest	1,789.81 (3,934.01)	5,253.57 (11,116.82)	2,291.80 (5,573.67)	159.82 (130.90)	<0.001
Post stress					
Dipyridamol	2,173.02 (4,298.22)	7,042.97 (15,205.39)	2,984.68 (7,320.67)	156.49 (126.04)	<0.001
$\Delta$ NT-proBNP	-33.92 (293.44)	1,238.06 (3,705.90)	178.08 (1,540.60)	2.89 (18.92)	0.461
%Change	1.22 (11.72)	11.44 (25.79)	2.92 (15.14)	1.95 (20.52)	0.126
Treadmill EST	478.46 (738.80)	325.1 (0.00)	468.24 (713.03)	197.65 (178.12)	0.484
$\Delta$ NT-proBNP	29.41 (39.84)	33.60 (0.00)	29.69 (38.40)	11.93 (16.27)	0.350
%Change	8.39 (13.83)	11.53 (0.00)	8.60 (13.35)	-0.72 (22.21)	0.533
All stress test	1,770.92 (3,829.66)	6,371.18 (14,492.33)	2,437.63 (6,555.02)	164.46 (135.17)	<0.001
$\Delta$ NT-proBNP	-18.89 (257.72)	1,117.61 (3,514.65)	145.82 (1,361.61)	4.64 (18.53)	0.786
%Change	2.92 (12.51)	11.45 (24.32)	4.16 (14.87)	1.43 (20.50)	0.323

นอกจากนี้ ผลการตรวจเลือดหาระดับ resting NT-proBNP ในกลุ่มที่มี Stress induced perfusion defect ก็มีค่าสูงกว่ากลุ่มที่ไม่มี Stress induced perfusion defect เช่นกัน และแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยค่าเฉลี่ยคือ 1,789.81 พิโคกรัมต่อมิลลิลิตร (พิสัย 5.8 – 26,662.0 พิโคกรัมต่อมิลลิลิตร) และ 1,402.20 พิโคกรัมต่อมิลลิลิตร (พิสัย 16.3 – 35,304.0 พิโคกรัมต่อมิลลิลิตร) ซึ่งในส่วนของผลต่างของระดับอะมิโนเทอร์มินัลโปรบีไทป์แตนทริยูเรติกเปปไทด์ ( $\Delta$ NT-proBNP) และ ร้อยละที่เปลี่ยนแปลง (Percentage change) ระหว่าง Post stress และ Resting รวมทั้งการศึกษาโดยแยกวิเคราะห์ตามชนิดของ Stress test เป็น Treadmill exercise stress test และ Dipyridamol พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างทั้งสองกลุ่มเช่นกัน ดังแสดงในตารางที่ 7

ตารางที่ 7 ระดับอะมิโนเทอร์มินัลโปรบีไทป์แตนทริยูเรติกเป็ปไทด์ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่มีและ  
 ไม่มีการลดลงของเลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจโดยใช้สารเภสัชรังสี 99 เอ็ม  
 เทคนิคีเอ็มเอสตามบีจากกรการกระตุ้นด้วยยาหรือการวิ่งสายพาน

NT-proBNP levels	Stress induced perfusion defect	No stress induced perfusion defect	<i>P</i> value
At rest	1,789.81 (3,934.01)	1,402.20 (5,720.46)	0.002
Post stress			
Dipyridamol	2,173.02 (4,298.22)	1,979.38 (8,097.60)	0.001
$\Delta$ NT-proBNP	-33.92 (293.44)	329.84 (1,906.72)	0.261
%Change	1.22 (11.72)	4.46 (22.04)	0.073
Treadmill EST	478.46 (738.80)	215.86 (169.58)	0.602
$\Delta$ NT-proBNP	29.41 (39.84)	15.03 (16.96)	0.551
%Change	8.39 (13.83)	1.03 (20.80)	0.765
All stress test	1,770.92 (3,829.66)	1,678.29 (7,385.92)	0.002
$\Delta$ NT-proBNP	-18.89 (257.72)	276.10 (1,736.02)	0.510
%Change	2.92 (12.51)	3.88 (21.61)	0.182



## บทที่ 5

### วิเคราะห์และบทสรุป

#### วิเคราะห์ผลการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่าง NT-proBNP กับ Myocardial perfusion defect ซึ่งเป็นตัวบ่งบอกถึง stress-induced myocardial ischemia แม้จะมีหลายการศึกษาที่กล่าวถึงการใช้ NT-proBNP เพื่อช่วยในการวินิจฉัยหรือพยากรณ์โรคของผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเรื้อรัง แต่พบว่าผลที่ออกมาสรุปไม่สอดคล้องกัน รวมทั้งรายละเอียดอื่นๆ อีกมากที่ยังไม่ชัดเจนเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างระดับ NT-proBNP และขนาดพื้นที่ของกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด โดยยังไม่มี การแสดงที่ชัดเจนถึงความสัมพันธ์กับกล้ามเนื้อที่ขาดเลือดแล้ว รวมไปถึงกล้ามเนื้อที่เสี่ยงต่อการขาดเลือด ทางผู้วิจัยจึงได้ออกแบบการวิจัยนี้ขึ้นมาเพื่อศึกษาผลดังกล่าวให้ชัดเจน

ในการศึกษานี้ได้ศึกษาผู้ป่วยทุกรายที่มีอายุมากกว่า 18 ปีบริบูรณ์ และ ได้รับการส่งทำ <sup>99m</sup>Tc-sestamibi Myocardial Perfusion Scan ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ในช่วงระหว่างเดือน มิถุนายน 2552 ถึงเดือนพฤศจิกายน 2552 เพื่อป้องกันการมีอคติในการเลือกผู้ป่วย การใช้ <sup>99m</sup>Tc-sestamibi Myocardial perfusion scan นั้น เพื่อใช้ในการตรวจ perfusion defect ว่ามี reversible หรือ fixed perfusion defect ซึ่งการตรวจนี้ให้ผล sensitivity และ specificity ในการวินิจฉัยผู้ป่วยกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดได้ดีกว่าการทำ exercise stress test

การประเมิน perfusion myocardial scintigraphy เป็นการเปรียบเทียบขณะพักและขณะ ออกกำลังกายโดยใช้ Thallium-201 (TI-201) หรือ Tc-99m ที่จับอยู่กับ sestamibi (<sup>99m</sup>Tc-sestamibi) สารกัมมันตรังสีนี้จะเข้าไปอยู่ในกล้ามเนื้อหัวใจมากหรือน้อยเป็นสัดส่วนโดยตรงกับการที่มีเลือดเข้าไปสู่กล้ามเนื้อหัวใจส่วนนั้นมากหรือน้อย และการที่กล้ามเนื้อหัวใจในตำแหน่งนั้นมีชีวิต (viable) อยู่หรือไม่ ในขณะที่พัก coronary blood flow จะยังสามารถผ่านหลอดเลือดหัวใจ โคโรนารีที่ตีบไปในระดับที่ปกติได้ และเพียงพอต่อ resting metabolic myocardial demands ทั้งนี้ เพราะมีระบบ coronary reserve ซึ่งจะมีการขยายตัวของหลอดเลือดแดงที่ distal ลงไปกว่า รอยตีบนั้น ในขณะที่พักนี้ภาพกัมมันตรังสีของกล้ามเนื้อหัวใจจะมี myocardial perfusion จะ

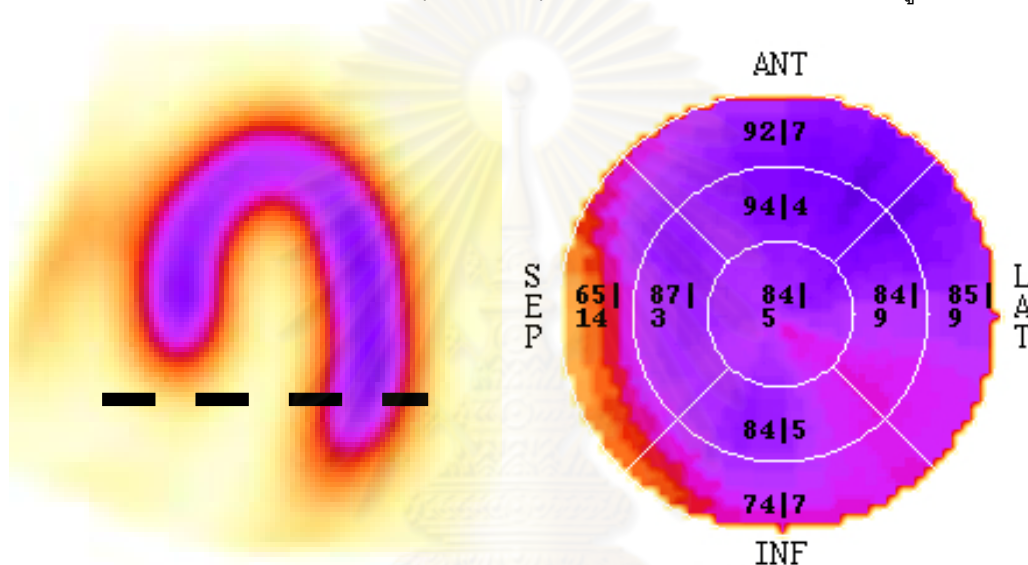
สม่ำเสมอ (homogeneous) และการทำงานของ left ventricle (regional และ global function) จะยังคงปกติ แต่ในขณะที่ออกกำลังกายจะมีการเพิ่มของ myocardial metabolic demands และต้องการ blood flow เพิ่มมากขึ้น แต่ coronary reserve จะเพิ่มได้อีกเพียงเล็กน้อย ในบริเวณที่มีหลอดเลือดแดงตีบ (stenosis) ขณะที่บริเวณที่หลอดเลือดไม่ตีบจะมีการเพิ่มเลือดมาสู่บริเวณนั้นได้มากขึ้นถึง 4-5 เท่า กล้ามเนื้อหัวใจส่วนที่ถูกละเลยโดยหลอดเลือดที่ตีบจะมีการเพิ่มเลือดมาสู่บริเวณนี้น้อยกว่าจึงทำให้เกิด อาการขาดเลือดที่บริเวณนั้นๆ ขึ้น ดังนั้นเมื่อบันทึกภาพของ perfusion myocardial scintigraphy ก็จะทำให้เกิดภาพที่มีกัมมันตภาพรังสี ของ Tl-201 หรือ  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi น้อยกว่าบริเวณปกติ และถ้าหากการขาดเลือดรุนแรงก็จะมี regional หรือ global left ventricular dysfunction เกิดขึ้น

การศึกษานี้เลือกใช้ Sestamibi (2-methoxy-isobutyl-isonitrile) เป็น perfusion myocardial imaging agent นำไปจับด้วย Technetium-99m ซึ่งจะปล่อยรังสีแกมมาขนาด 140 keV และเป็นรังสีที่มีระดับพลังงานที่ดี พอเหมาะในการบันทึกภาพด้วยเครื่องตรวจได้ดี  $^{99m}\text{Tc}$  (Technitium) มี half-life เพียง 6 ชั่วโมง ซึ่งสั้นกว่า Tl-201 (74 ชั่วโมง) จึงสามารถใช้ขนาดที่มากกว่า การจับตัวกับ myocardium ในช่วงหลังการฉีดใหม่ ๆ จะมากหรือน้อยแล้วแต่ regional myocardial blood flow แต่มีข้อแตกต่างจาก Tl-201 ตรงที่เมื่อ  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi เข้าจับกับ myocardial cell โดยจะเข้าไปอยู่ภายใน mitochondria และค่อนข้าง stable (washout ช้า) แต่ก็ยังมี redistribution อยู่บ้าง การที่  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi จะต้องจับกับ mitochondria ดังนั้นมีแต่เซลล์ที่มีชีวิตที่สามารถจับ  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi ได้

การเจาะเก็บเลือดผู้ป่วย เจาะเก็บเลือดโดยการดูดเลือดทางสายให้น้ำเกลือที่ antecubital vein เพื่อทำการตรวจระดับ NT-proBNP ก่อนการทดสอบ  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi Myocardial Perfusion Scan Study เพื่อเป็นค่าขณะพัก และเจาะเก็บเลือดซ้ำหลังทำ stress test ไม่ว่าจะเป็น treadmill exercise stress test หรือ pharmacologic stress test เมื่อเข้าสู่ recovery phase ภายใน 3 นาทีแรกเพื่อเป็นค่าขณะ stress โดยเจาะเลือดขั้นตอนแบบเดียวกันและตำแหน่งเดิม เพื่อเป็นการควบคุมขั้นตอนการวิจัย

ส่วนการประมาณค่า Myocardial perfusion defect จากภาพ Bull's eye imaging นั้น ในการศึกษานี้จะใช้ภาพ correct attenuation และจะถูกประเมินโดยรังสีแพทย์โดย visual estimation ทุกราย และ ผู้วิจัยจะประเมินซ้ำโดยใช้โปรแกรม Adobe Photoshop CS4 เพื่อ

คำนวณหาพื้นที่ Post stress, reversible และ irreversible myocardial perfusion defect เป็นการเปรียบเทียบกัน เนื่องจากในบางกรณี ดังในภาพที่ 4 ภาพ Bull's eye imaging อาจแสดง perfusion defect ได้ไม่ถูกต้อง เนื่องจากการตัดภาพในระดับ basal ของ heart ส่วนของ myocardium ทางฝั่ง septum สั้นกว่าทางด้าน lateral wall ภาพ Bull's eye imaging จึงเหมือนกับมี perfusion defect ทางด้าน septal wall ทั้งที่ในความเป็นจริงปกติ แต่การประเมินด้วย visual estimation ก็มีข้อจำกัดในการประเมินพื้นที่ที่ถูกต้องได้ไม่ละเอียด ดังนั้นการประเมินโดย visual estimation และ Adobe photoshop CS4 จะช่วยให้ค่าที่ได้มีความถูกต้องมากยิ่งขึ้น



ภาพที่ 4 แสดงภาพ Bull's eye imaging ที่แปลผล perfusion defect ผิด หากมีการตัดภาพส่วน basal ตามเส้นประ ทำให้เห็น perfusion defect ทางด้าน septum

จากข้อมูล Baseline characteristics ของผู้ป่วยจะพบว่า ในกลุ่มที่มี Perfusion defect จะมีสัดส่วนของผู้ป่วยที่เป็นโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดและมีประวัติหัวใจล้มเหลวมากกว่ากลุ่มที่ไม่มี Perfusion defect รวมทั้งผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการพบว่ามี Creatinine clearance และ LVEF น้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญด้วย ซึ่งอาจเป็นสาเหตุที่ทำให้ค่า resting NT-proBNP ในกลุ่มที่มี Perfusion defect สูงกว่ากลุ่มที่ไม่มี Perfusion defect อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติได้

เมื่อพิจารณาผลการศึกษาระดับ NT-proBNP ก่อนและหลังกระตุ้นด้วยยาหรือกระตุ้นด้วยการวิ่งสายพาน (All stress test) ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่พบว่าถ้าแบ่งการวิเคราะห์ตามชนิดของ stress test ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจ Treadmill exercise stress test ระดับ NT-proBNP ก่อนและหลังกระตุ้นจะมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ โดยที่กลุ่มที่กระตุ้นด้วยยาไม่มีความแตกต่างกัน อาจเป็นเพราะ ยาไดโพรดาโมลไม่ได้ทำให้เกิด Stress

induced myocardial ischemia เนื่องจากออกฤทธิ์ขยายหลอดเลือดหัวใจที่ปกติในสัดส่วนที่มากกว่าหลอดเลือดหัวใจที่ตีบ จึงส่งผลให้เกิดความแตกต่างกันของปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยง ทำให้ผลของ perfusion defect ต่างกัน แม้ว่าบางครั้งอาจเกิด steal effect ทำให้เกิด ischemia ได้บ้างแต่อาจไม่เพียงพอในการกระตุ้นให้มีการหลั่ง NT-proBNP ได้เมื่อเทียบกับการวิ่งสายพาน

ในส่วนของผลการศึกษา สหสัมพันธ์ เมื่อนำไปเปรียบเทียบกับการศึกษาเดิม ของ Gh. Zaid และคณะ [19] ที่ใช้ระดับ BNP at baseline, peak exercise และ  $\Delta$ BNP ในผู้ป่วยที่ได้รับการทำ exercise stress test เพื่อวินิจฉัย myocardial ischemia พบว่าให้ผลสอดคล้องกันในบางประการคือ กลุ่มที่มี perfusion defect และกลุ่มที่มี stress induced myocardial ischemia จะมีระดับของ resting NT-proBNP สูงกว่ากลุ่ม no perfusion defect และ no stress induced myocardial ischemia ตามลำดับ ซึ่งแสดงให้เห็นถึงความสอดคล้องกันทั้งผลของ BNP และ NT-proBNP ว่าไปในทางเดียวกัน แต่จากการศึกษานี้พบว่า ค่า  $\Delta$ NT-proBNP ในกลุ่มเหล่านี้กลับไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ อาจเป็นเพราะกลุ่มประชากรที่นำมาศึกษามี baseline characteristics แตกต่างกันด้วย เพราะการศึกษานี้มีกลุ่มประชากรผู้หญิงในกลุ่ม no perfusion defect และ no stress induced myocardial ischemia สูงกว่าอีกกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งจากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าผู้หญิงมีระดับของ NT-proBNP สูงกว่าผู้ชาย ทำให้ค่าที่ได้ไม่มีนัยสำคัญ

หากพิจารณาเทียบกับการศึกษาของ Daniel S และคณะ [20] ซึ่งมี baseline characteristics ใกล้เคียงกับการศึกษานี้ จะพบว่าให้ผลการศึกษาไปในทางเดียวกันคือ กลุ่มที่มี perfusion defect และกลุ่มที่มี stress induced myocardial ischemia จะมีระดับของ resting NT-proBNP สูงกว่ากลุ่ม no perfusion defect และ no stress induced myocardial ischemia ตามลำดับ และ correlation ระหว่าง  $\Delta$ NT-proBNP และ summed difference score (SDS) ซึ่งเป็นคะแนนบอกถึงระดับของ myocardial ischemia ใน myocardial perfusion single-photon emission computed tomography อยู่ในระดับต่ำ ซึ่งคล้ายกันกับผลของการศึกษานี้ที่ศึกษา correlation ระหว่าง  $\Delta$ NT-proBNP และ perfusion defect เช่นกัน และนอกจากนี้ หากศึกษาเฉพาะกลุ่มที่ได้รับการตรวจด้วย treadmill exercise stress test ก็พบว่าระดับ post stress มีระดับสูงกว่าระดับ resting อย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มที่มี stress induced myocardial ischemia

ซึ่งแสดงให้เห็นว่า stress induced myocardial ischemia สามารถทำให้ระดับ NT-proBNP สูงขึ้น

อย่างไรก็ตาม เมื่อเปรียบเทียบกับอีกหลายการศึกษา อาจให้ผลแตกต่างกัน อาจเป็นผลจากการที่ Baseline characteristics ของทั้งสองกลุ่มแตกต่างกัน ดังที่กล่าวแล้ว ด้วย เช่น underlying diseases (Dyslipidemia, IHD, History of CHF) หรือผล laboratory baselines (Cr clearance, LVEF) ของทั้งสองกลุ่มไม่เท่ากัน และมีผลต่อค่า NT-proBNP ซึ่งถือเป็นข้อจำกัดของการศึกษานี้เช่นกัน ส่วนในกรณีของความสัมพันธ์ระหว่าง NT-proBNP และ Myocardial perfusion defect ในการศึกษาที่มีระดับต่ำและไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับการศึกษาเดิมพบว่า การเจาะเก็บเลือดในการศึกษานี้ เจาะเก็บหลัง stress test ทันที ซึ่งอาจสั้นไปเมื่อเทียบกับการศึกษาอื่นที่เจาะเก็บที่ 15 นาที หรือนานกว่านั้น แต่ก็พบการศึกษาที่แสดงให้เห็นการเปลี่ยนแปลงของระดับ NT-proBNP ใน transient exercise-induced ischemia โดยทำการตรวจระดับ Resting and post-exercise blood samples (<1, 10, 30, และ 60 นาทีหลัง exercise) และพบว่า maximal  $\Delta$ NT-proBNP พบมีค่ามากที่สุดตั้งแต่ 1 นาทีหลัง exercise และมีนัยสำคัญทางสถิติ[21] สิ่งเหล่านี้แสดงให้เห็นถึงความสำคัญของ Baseline characteristics และเวลาในการเจาะเลือดซึ่งมีผลอย่างยิ่งกับผลการศึกษา

### ข้อจำกัดในการทำวิจัยในครั้งนี้มีดังนี้

1. เนื่องจากการศึกษานี้เป็น Observational descriptive study ทำให้มีข้อจำกัดในการศึกษาดังนี้
  - มีความแตกต่างในส่วนของ baseline characteristics ระหว่าง perfusion defect group และ No perfusion defect group รวมทั้ง Stress induced perfusion defect group และ No stress induced perfusion defect group
  - ไม่ได้มีการ randomization วิธีการตรวจ treadmill exercise stress test และ Dipyridamol
  - ในบางกรณีที่ผลของการทำ Myocardial Perfusion Scan Study ให้ผลปกติ หรือมี ischemic area ที่ไม่มาก หรือเป็น irreversible perfusion defect ซึ่งอาจไม่ได้รับการทำ Coronary angiogram ต่อทุกราย ทำให้ข้อมูลในส่วนที่จะ confirm coronary

lesion ว่ามีความสัมพันธ์กับผลของ  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi Myocardial Perfusion Scan Study ขาดหายไปผู้ป่วยบางรายได้

2. กรณีที่เป็น Balance ischemia อาจทำให้การแปลผล Myocardial perfusion defect ผิดพลาดได้ ส่งผลให้พื้นที่ของ defect น้อยกว่าความเป็นจริง
3. ในผู้ป่วยที่ได้รับการทำ exercise stress test ทำให้มี tachycardia ลด diastolic compliance และ impaired systolic relaxation ทำให้เกิด diastolic dysfunction ได้ ซึ่งมีรายงานการเพิ่มขึ้นของ NT-proBNP ในผู้ป่วยที่มี diastolic dysfunction ได้เช่นกัน ดังนั้นจึงทำให้มีข้อจำกัดในการแปลผล แต่ก็พบรายงาน diastolic dysfunction ส่งผลให้มีการลดลงของ NT-proBNP ซึ่งผลไม่สอดคล้องกัน
4. การเจาะเก็บเลือดผู้ป่วยในส่วน Post stress NT-proBNP level ที่เจาะเก็บทันทีหลังจากเข้าสู่ recovery phase อาจเจาะเร็วไปก่อนที่ระดับ NT-proBNP จะขึ้น แต่ก็พบการศึกษาที่แสดงให้เห็นการเปลี่ยนแปลงของระดับ NT-proBNP ใน transient exercise-induced ischemia โดยทำการตรวจระดับ Resting and post-exercise blood samples (<1, 10, 30, และ 60 นาที หลัง exercise) และพบว่า maximal  $\Delta$ NT-proBNP พบมีค่ามากที่สุดตั้งแต่ 1 นาทีหลัง exercise และมีนัยสำคัญทางสถิติ[21]
5. การศึกษานี้ ไม่ได้ทำการเปรียบเทียบประสิทธิภาพของชนิดของการตรวจ stress test ซึ่งน่าสนใจว่า Physiological vs pharmacological stress มีผลอย่างไรต่อระดับ NT-proBNP แต่อย่างไรก็ตาม เนื่องจากจำนวนผู้ป่วยที่น้อย ทำให้ไม่สามารถแบ่งกลุ่มผู้ป่วยเพื่อวิเคราะห์ต่อได้

## บทสรุป

จากผลของการศึกษาสามารถสรุปได้ดังนี้

1. ความสัมพันธ์ระหว่างผลต่างที่เพิ่มขึ้นของระดับ NT-proBNP ( $\Delta$ NT-proBNP) และ ร้อยละที่เปลี่ยนแปลง (Percentage change) ระหว่าง Post stress และ Resting กับพื้นที่ Reversible myocardial perfusion defect พบว่ามีความสัมพันธ์อยู่ในระดับที่ต่ำและไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ไม่ว่าจะผู้ป่วยจะได้รับการตรวจด้วยการวิ่งสายพานหรือได้รับยาไดโพรดามอล
2. ความสัมพันธ์ระหว่างระดับของ Post stress NT-proBNP และ พื้นที่ Post stress

myocardial perfusion defect ในกรณีที่ผู้ป่วยมี NT-proBNP ขณะพักที่ปกติ พบว่ามีระดับความสัมพันธ์ที่ต่ำและไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ รวมทั้งความสัมพันธ์ระหว่างระดับของ Post stress NT-proBNP ยังมีระดับความสัมพันธ์กับ Reversible myocardial perfusion defect ที่ต่ำเช่นกัน

3. ระดับของ Post stress NT-proBNP เมื่อทำการเจาะเก็บเลือดของผู้ป่วยทันทีหลัง peak stress test พบว่ามีระดับไม่แตกต่างจาก Resting NT-proBNP อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในผู้ป่วยที่มี Stress induced myocardial perfusion defect แต่พบว่าหากพิจารณาในกลุ่มผู้ป่วยที่ถูกกระตุ้นด้วยการวิ่งสายพาน (Treadmill exercise stress test) ระดับ NT-proBNP ก่อนและหลังกระตุ้นจะมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยหลังการวิ่งสายพาน (Post stress NT-proBNP) จะมีระดับสูงกว่าขณะพัก (Resting NT-proBNP) ซึ่งความเปลี่ยนแปลงนี้ไม่พบในกลุ่มที่ไม่มี Stress induced myocardial perfusion defect

4. ระดับ resting NT-proBNP ในกลุ่มที่มี perfusion defect มีค่าสูงกว่ากลุ่มที่ผลการตรวจปกติหรือไม่มี perfusion defect อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และผลการตรวจเลือดหาระดับ resting NT-proBNP ในกลุ่มที่มี Stress induced perfusion defect ก็มีค่าสูงกว่ากลุ่มที่ไม่มี Stress induced perfusion defect เช่นกัน และแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

### **ประโยชน์ที่ได้รับจากการศึกษาครั้งนี้สามารถนำไปประยุกต์ใช้ในเวชปฏิบัติได้ดังนี้**

การตรวจระดับ resting NT-proBNP ในผู้ป่วยที่สงสัยว่าเป็นโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด อาจช่วยเพิ่มแนวโน้มในการวินิจฉัยโรคได้

### **การศึกษานี้มีประโยชน์ที่อาจนำไปสู่การวิจัยต่อไปในอนาคตดังนี้**

ทำการศึกษาถึงผลของการวิ่งสายพาน (treadmill exercise stress test) ต่อระดับ NT-proBNP ต่อไป เพื่อศึกษาถึงประโยชน์ในการใช้ประเมินผู้ป่วยในโรงพยาบาลที่ไม่มีการตรวจ การลดลงของเลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจโดยการใช้สารเภสัชรังสี และผู้ป่วยมีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติตั้งแต่ก่อนการทำ Exercise stress test ซึ่งครอบคลุมการแปลผลการทดสอบ ได้แก่ preexcitation syndrome, paced ventricular rhythm, ST depression  $\geq 1$  mm อยู่ก่อนแล้วในขณะพัก, complete left bundle branch block, คลื่นไฟฟ้าหัวใจที่บ่งว่ามี left ventricular hypertrophy, ผู้ป่วยที่ได้รับยา digoxin โดยในผู้ป่วยเหล่านี้ การตรวจ NT-proBNP น่าจะมีประโยชน์ในการช่วยประเมินภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดได้

## รายการอ้างอิง

- [1] Foote RS, Pearlman JD, Siegel AH, Yeo KT. Detection of exercise-induced ischemia by changes in B-type natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1980–7.
- [2] Kragelund C, Gronning B, Kober L, Hildebrandt P, Steffensen R. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in stable coronary heart disease. *N Engl J Med* 2005;352:666–75.
- [3] Ohba H, Takada H, Musha H, Nagashima J, Mori N, Awaya T, et al. Effects of prolonged strenuous exercise on plasma levels of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in healthy men. *Am Heart J* 2001;141:751–8.
- [4] K. Kurz, R. Voelker, D. Zdunek, R. Wergeland, G. Hess, B. Ivandic, et al. Effect of stress-induced reversible ischemia on serum concentrations of ischemia-modified albumin, natriuretic peptides and placental growth factor. *Clin Res Cardiol* 2007;96:152–9.
- [5] Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998;339:321-8.
- [6] Hall C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP. *Eur J Heart Fail* 2004;6:257-60.
- [7] Lisa C Costello-Boerrigter, John C Burnett Jr. The prognostic value of N-terminal proB-type natriuretic peptide. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005;2:194-201.
- [8] Hunt, PJ, Richards, AM, Nicholls, MG, et al. Immunoreactive amino-terminal pro-brain natriuretic peptide (NTPROBNP): a new marker of cardiac impairment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997;47:287.



- [9] Eui-YC, Hyuck MK, Young-WY, Dongsoo K, and Hyun-SK. Assessment of Extent of Myocardial Ischemia in Patients with Non-ST Elevation Acute Coronary Syndrome Using Serum B-type Natriuretic Peptide Level. **Yonsei Med J** 2004 April;45(2):255-62.
- [10] Michael W, Thorsten D, Roman A, Matthias R, Okan E, Klaus DM et al. N-terminal B-type natriuretic peptide predicts extent of coronary artery disease and ischemia in patients with stable angina pectoris. **Am Heart J** 2004;148:612–20.
- [11] Asife S, Atiye C, Kaan O, Huseyin UY, Sehri E, Mustafa C et al. B-type natriuretic peptide and extent of lesion on coronary angiography in stable coronary artery disease. **Coron Artery Dis** 2005;16:225–29.
- [12] Murat Y, Nursen P, Erdinç A, Özgür C, Serdar B, Mehmet K. Can we predict the severity of coronary artery disease in patients with stable angina using NT-proBNP? **Anadolu Kardiyol Derg** 2006;6:235-8.
- [13] Charlotte K, Bjørn G, Torbjørn O, Lars K. Is N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) a useful screening test for angiographic findings in patients with stable coronary disease? **Am Heart J** 2006;151:712.e1-712.e7.
- [14] Hiroshi S, Takayoshi T, Chitose I, Toshinari T, Masanori F, Takashi Y et al. Direct Comparison of Brain Natriuretic Peptide (BNP) and N-Terminal Pro-BNP Secretion and Extent of Coronary Artery Stenosis in Patients With Stable Coronary Artery Disease. **Circ J** 2007;71: 499 –505.
- [15] Gerald V, Peggy J, Alex C, Yannick N, Patrice F, Daniel F, Jacques M. N-terminal pro-brain natriuretic peptide predicts myocardial ischemia and is related to postischemic left-ventricular dysfunction in patients with stable coronary artery disease. **J Nucl Cardiol** 2007;14:835-42.
- [16] T. Wolber, M. Maeder, H. Rickli, W. Riesen, C. Binggeli, F. Duru et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide used for the prediction of coronary artery stenosis. **Eur J Clin Invest** 2007;37(1):18–25.

- [17] Krittayaphong R, Boonyasirinant T, Saiviroonporn P, Thanapiboonpol P, Nakyen S, Udonpunturak S. Correlation Between NT-Pro BNP Levels and Left Ventricular Wall Stress, Sphericity Index and Extent of Myocardial Damage: A Magnetic Resonance Imaging Study. **J Cardiac Fail** 2008;14:687e694.
- [18] Leowattana W, Sirithunyanont C, Sukumalchantra Y, Chaisupamonkollarp S, Watanawaroon S, Chivatanaporn B et al. Serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide in normal Thai subjects. **J Med Assoc Thai** 2003;86 Suppl 1:S46-51.
- [19] Gh. Zaid, A. Tanchilevitch, E. Rivlin, R. Gropper, U. Rosenschein, A. Lanir et al. Diagnostic accuracy of serum B-type natriuretic peptide for myocardial ischemia detection during exercise testing with Spect perfusion imaging. **Int J Cardiol** 2007;117:157-64.
- [20] Daniel S, Nils J, Michael JZ, Charly N, Damian W, Matthias EP et al. Use of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide to detect myocardial ischemia. **Am J Med** 2005;118:1287.e9-1287.e16.
- [21] Kiang-Teck JY, Hong-Kee L, Kam-Cheong W, Robert SF. Can Exercise-induced Changes in B-Types Natriuretic Peptides Be Used to Detect Cardiac Ischemia? **J Cardiac Fail** 2005;11(5) Supplement 1:59-64.



ภาคผนวก

ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## ภาคผนวก ก

## แบบบันทึกข้อมูล (Case Report Form)

สำหรับโครงการวิจัย เรื่อง

ความสัมพันธ์ระหว่างอะมิโนเทอร์มินัลโปรบีไทป์เนทริยูเรติกเปปไทด์และ  
การลดลงของเลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจโดยใช้สารเภสัชรังสี 99 เอ็ม เทคโนโลยีเชื่อมเซลล์ตามิบี  
ในผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเรื้อรัง

## ส่วนที่ 1 ข้อมูลส่วนบุคคล

	ตัวแปร
1) อายุ.....ปี (ปีบริบูรณ์ นับถึงวันสัมภาษณ์)	AGE
2) เพศ <input type="checkbox"/> 1. ชาย <input type="checkbox"/> 2. หญิง	SEX
3) น้ำหนัก.....กิโลกรัม	BW
4) ส่วนสูง.....เซนติเมตร	HEIGHT
5) ดัชนีมวลกาย.....กิโลกรัม/เมตร <sup>2</sup>	BMI
6) สูบบุหรี่ <input type="checkbox"/> 0. ไม่เคยสูบ <input type="checkbox"/> 1. สูบบุหรี่ <input type="checkbox"/> 2. เคยสูบแต่หยุดแล้ว	SMOKE
7) เบาหวาน <input type="checkbox"/> 0. ไม่เป็น <input type="checkbox"/> 1. เป็น	DM
8) ความดันโลหิตสูง <input type="checkbox"/> 0. ไม่เป็น <input type="checkbox"/> 1. เป็น	HT
9) ไขมันในเลือดสูง <input type="checkbox"/> 0. ไม่เป็น <input type="checkbox"/> 1. เป็น	DLP
10) โรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด <input type="checkbox"/> 0. ไม่เป็น <input type="checkbox"/> 1. เป็น	IHD
11) ประวัติหัวใจล้มเหลว <input type="checkbox"/> 0. ไม่เป็น <input type="checkbox"/> 1. เป็น	HCHF
12) ประวัติการสวนหัวใจ <input type="checkbox"/> 0. ไม่เคย <input type="checkbox"/> 1. ตีบ 1 เส้น <input type="checkbox"/> 2. ตีบ 2 เส้น <input type="checkbox"/> 3. ตีบ 3 เส้น <input type="checkbox"/> 9. ไม่ตีบ	HCAG

13) ประวัติการขยายหลอดเลือดหัวใจด้วยบอลลูน

0. ไม่เคย  1. เคย

HPTCA

14) ประวัติการผ่าตัดบายพาสหลอดเลือดหัวใจ

0. ไม่เคย  1. เคย

HCABG

15) ยาที่ใช้ประจำ

MED

0. ไม่มี  1. Antiplatelet  2. Nitrates  
 3. CCB  4. ACEI/ARBs  5. BB  
 6. Diuretics  7. Digoxin  8. Statins  
 9. Others.....

## ส่วนที่ 2 ข้อมูลทางห้องปฏิบัติการ

- |                                     |        |      |
|-------------------------------------|--------|------|
| 1) NT-Pro BNP level at rest .....   | pg/ml  | BNPR |
| 2) NT-Pro BNP level at stress ..... | pg/ml  | BNPS |
| 3) Blood Urea Nitrogen .....        | mg/dl  | BUN  |
| 4) Creatinine .....                 | mg/dl  | CR   |
| 5) Creatinine clearance .....       | ml/min | CRCL |
| 6) Hemoglobin .....                 | g/dl   | HB   |
| 7) Total Cholesterol .....          | mg/dl  | TC   |
| 8) High density lipoprotein .....   | mg/dl  | HDL  |
| 9) Low density lipoprotein .....    | mg/dl  | LDL  |
| 10) Triglyceride .....              | mg/dl  | TG   |

ส่วนที่ 3 ข้อมูลทางรังสีวิทยา ( $^{99m}\text{Tc}$  MIBI)

- |   |        |       |
|---|--------|-------|
| 1) Left ventricular ejection fraction       | .....% | LVEF  |
| 2) Irreversible myocardial perfusion defect | .....% | IMPD  |
| 3) Reversible myocardial perfusion defect   | .....% | RMPD  |
| 4) Post stress myocardial perfusion defect  | .....% | PSMPD |

ส่วนที่ 4 ข้อมูลจากการฉีดสีหลอดเลือดหัวใจ

- 1) ผลการฉีดสีหลอดเลือดหัวใจ

- |   |                                 |
|---|---------------------------------|
| <input type="checkbox"/> 0. Insignificant CAD | <input type="checkbox"/> 1. SVD |
| <input type="checkbox"/> 2. DMD               | <input type="checkbox"/> 3. TMD |

ศูนย์วิทยุทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## ภาคผนวก ข

### หนังสือแสดงความยินยอมการเข้าร่วมในโครงการวิจัย

การวิจัยเรื่อง: ความสัมพันธ์ระหว่างอะมิโนเทอร์มินัลโปรบีไทป์แตนทริยูเรติกเปปไทด์และการลดลงของเลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจโดยใช้สารเภสัชรังสี 99 เอ็ม เทคนิเทียมเซสตามิบีในผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเรื้อรัง (Correlation Between N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide and <sup>99m</sup>Tc-sestamibi Myocardial Perfusion Scintigraphic Defect in Chronic Ischemic Heart Disease Patient)

ข้าพเจ้า นาย /นาง/นางสาว.....

ได้ทราบรายละเอียดเกี่ยวกับโครงการวิจัยจากเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยที่แนบมา และข้าพเจ้าขอแสดงความยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยโดยสมัครใจ ข้าพเจ้าได้รับสำเนาใบแสดงความยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยที่ข้าพเจ้าได้ลงนามและวันที่ พร้อมด้วยเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย ทั้งนี้ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอมการเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับทราบการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย ระยะเวลาการทำวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย รวมถึงความเสี่ยง ผลข้างเคียง และ/หรือผลที่อาจเกิดขึ้นภายหลังที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยจนเป็นที่กระจ่างชัดสำหรับข้าพเจ้าแล้ว โดยผู้วิจัยได้ตอบคำถามต่างๆด้วยความเต็มใจไม่ปิดบังข้อสงสัย ข้าพเจ้าพอใจ ข้าพเจ้ารับทราบจากผู้วิจัยว่า ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกการเข้าร่วมในโครงการวิจัยเมื่อไรก็ได้โดยไม่จำเป็นต้องแจ้งเหตุผล และการบอกเลิกการเข้าร่วมการวิจัยนี้ จะไม่มีผลต่อการรักษาโรคหรือสิทธิอื่นๆที่ข้าพเจ้าพึงได้รับต่อไป

ข้าพเจ้าได้ตระหนักว่าข้อมูลในการวิจัยรวมถึงข้อมูลทางการแพทย์ที่ไม่มีการเปิดเผยชื่อจะผ่านกระบวนการต่างๆเช่น การเก็บข้อมูล การบันทึกข้อมูลในคอมพิวเตอร์ การตรวจสอบ การวิเคราะห์ และการรายงานเพื่อวัตถุประสงค์ทางวิทยาศาสตร์ รวมทั้งการใช้ข้อมูลทางการแพทย์ในอนาคตเท่านั้น





## ภาคผนวก ค

### เอกสารข้อมูลคำชี้แจงสำหรับผู้เข้าร่วมการวิจัย

#### ชื่อโครงการวิจัย

ความสัมพันธ์ระหว่างอะมิโนเทอร์มินัลโปรบีไทป์เนทริยูเรติกเปปไทด์และการลดลงของเลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจโดยใช้สารเภสัชรังสี 99 เอ็ม เทคนิเทียมเซสตามิบีในผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเรื้อรัง

#### แพทย์ผู้ทำวิจัย

ชื่อ นายแพทย์ วรวุฒิ รุ่งประดับวงศ์  
 ที่อยู่ สาขาวิชาโรคหัวใจและหลอดเลือด ภาควิชาอายุรศาสตร์  
 คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์  
 ถนนพระราม 4 ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330  
 เบอร์โทรศัพท์ (ที่ทำงานและมือถือ) 02-2564291, 081-9030902

#### แพทย์ผู้ร่วมในโครงการวิจัย

ชื่อ ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ สุรพันธ์ สิทธิสุข  
 ที่อยู่ สาขาวิชาโรคหัวใจและหลอดเลือด ภาควิชาอายุรศาสตร์  
 คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์  
 ถนนพระราม 4 ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330  
 เบอร์โทรศัพท์ (ที่ทำงานและมือถือ) 02-2564291, 081-8125866

## เรียน ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทุกท่าน

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่แสดงข้อมูลเพื่อให้ประกอบการตัดสินใจของท่านในการเข้าร่วมการศึกษาวิจัย อย่างไรก็ตามก่อนที่ท่านตกลงเข้าร่วมการศึกษาดังกล่าว ขอให้ท่านอ่านเอกสารฉบับนี้อย่างละเอียดเพื่อให้ท่านได้ทราบถึงเหตุผลและรายละเอียดของการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ หากท่านมีข้อสงสัยใดๆเพิ่มเติมกรุณาซักถามจากทีมงานของแพทย์ผู้ทำวิจัย หรือแพทย์ผู้ร่วมในโครงการวิจัยซึ่งจะเป็นผู้สามารถให้ความกระจ่างแก่ท่านได้

ท่านสามารถขอคำแนะนำในการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้จากครอบครัว เพื่อน หรือแพทย์ประจำตัวของท่านได้ ถ้าท่านตัดสินใจแล้วว่าจะเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ ขอให้ท่านเซ็นชื่อยินยอมในเอกสารแสดงความยินยอมของโครงการวิจัยนี้

## วัตถุประสงค์ของการศึกษา

วัตถุประสงค์หลักจากการศึกษาในครั้งนี้คือ ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างอะมิโนเทอร์มินัลโปรบีไทป์แตนทริยูเรติกเป็ปไทด์ (NT-proBNP) และการลดลงของเลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจโดยใช้สารเภสัชรังสี 99 เอ็ม เทคนิเชียมเซสตามิบีในผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเรื้อรัง จำนวนผู้เข้าร่วมการวิจัย (ในประเทศไทย) คือ 100 คน

โดยอะมิโนเทอร์มินัลโปรบีไทป์แตนทริยูเรติกเป็ปไทด์ เป็นฮอร์โมนที่สร้างและหลั่งมาจากหัวใจห้องล่างในภาวะที่มีแรงดันต่อผนังหัวใจห้องล่างที่สูงขึ้น หรือมีการเหยียดเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ โดยสามารถตรวจพบได้ในกระแสเลือด ซึ่งในปัจจุบัน มีประโยชน์อย่างมากเพื่อช่วยในการวินิจฉัยแยกโรคผู้ป่วยที่มีอาการหอบเหนื่อยที่เกิดจากหัวใจหรือภาวะหัวใจล้มเหลวออกจากสาเหตุอื่นๆ ต่อมาจะมีการพบว่าอะมิโนเทอร์มินัลโปรบีไทป์แตนทริยูเรติกเป็ปไทด์ ยังมีระดับที่สูงขึ้นได้ในอีกหลายภาวะรวมทั้งในผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเรื้อรัง ทางผู้วิจัยจึงได้ออกแบบการวิจัยนี้เพื่อศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างอะมิโนเทอร์มินัลโปรบีไทป์แตนทริยูเรติกเป็ปไทด์และการลดลงของเลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจโดยใช้วิธีการตรวจทางรังสีวิทยาคือสารเภสัชรังสี 99 เอ็ม เทคนิเชียมเซสตามิบีในผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเรื้อรัง เพื่อแสดงให้เห็นถึงความสัมพันธ์ของระดับอะมิโนเทอร์มินัลโปรบีไทป์แตนทริยูเรติกเป็ปไทด์กับบริเวณกล้ามเนื้อหัวใจที่ขาดเลือดและบริเวณที่เสี่ยงต่อการขาดเลือด และนำข้อมูลมาใช้ในการประเมินการพยากรณ์โรคของผู้ป่วยได้

### วิธีการที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย

หากท่านมีคุณสมบัติที่เหมาะสมและยินยอมที่จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ท่านจะได้รับเชิญให้มาพบแพทย์ตามวันเวลาที่ผู้ทำวิจัยนัดหมาย คือวันที่มารับการตรวจการลดลงของเลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจโดยใช้สารเภสัชรังสี 99 เอ็ม เทคนิเทียมเซสตามิบี เพื่อชี้แจงรายละเอียดโครงการวิจัย ชักประวัติ ตรวจสุขภาพร่างกายอย่างละเอียด ทบทวนเวชระเบียน และเก็บรวบรวมข้อมูล โดยผู้ป่วยจะได้รับการใส่สายให้น้ำเกลือ เพื่อเป็นทางสำหรับฉีดสารเภสัชรังสีตามปกติ ทางผู้วิจัยจะเจาะเก็บเลือดผู้ป่วยโดยการดูดเลือดทางสายให้น้ำเกลือนี้เพื่อทำการตรวจระดับอะมิโนเทอร์มินัลโปรบีไทป์แบนทริยูเรติกเปปไทด์ก่อนและหลังการทดสอบด้วยสารเภสัชรังสี รวมทั้งสิ้นทำการเจาะเลือดทั้งหมดประมาณ 20 มิลลิลิตร โดยตลอดระยะเวลาที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัย คือวันที่ท่านมาตรวจการลดลงของเลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจเท่านั้น

### ความรับผิดชอบของอาสาสมัครผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

เพื่อให้งานวิจัยนี้ประสบความสำเร็จ จึงมีความจำเป็นอย่างยิ่งที่ต้องได้รับความร่วมมือจากท่าน โดยท่านจะต้องปฏิบัติตามคำแนะนำของแพทย์ผู้ทำวิจัยอย่างเคร่งครัด รวมทั้งแจ้งอาการผิดปกติต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นกับท่านระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัยให้ผู้ทำวิจัยได้รับทราบ

### ความเสี่ยงที่อาจได้รับ

#### ความเสี่ยงที่ได้รับจากการเจาะเลือด

เนื่องจากการเจาะเก็บเลือดผู้ป่วยทำโดยการดูดเลือดทางสายให้น้ำเกลือซึ่งได้รับการใส่ในทุกคนที่มารับการตรวจการลดลงของเลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจ เพื่อเป็นทางสำหรับฉีดสารเภสัชรังสีตามปกติอยู่แล้ว โอกาสที่จะเกิดผลแทรกซ้อนตามมาพบได้น้อยมาก

#### ความเสี่ยงที่ไม่ทราบแน่นอน

ท่านอาจเกิดอาการข้างเคียง หรือความไม่สบาย นอกเหนือจากที่ได้แสดงในเอกสารฉบับนี้ ซึ่งอาการข้างเคียงเหล่านี้เป็นอาการที่ไม่เคยพบมาก่อน เพื่อความปลอดภัยของท่าน ควรแจ้งแพทย์ผู้ทำวิจัยให้ทราบทันทีเมื่อเกิดความผิดปกติใด ๆ เกิดขึ้น

หากท่านมีข้อสงสัยใดๆเกี่ยวกับความเสี่ยงที่อาจได้รับจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านสามารถสอบถามจากแพทย์ผู้ทำวิจัยได้ตลอดเวลา

หากมีการค้นพบข้อมูลใหม่ ๆ ที่อาจมีผลต่อความปลอดภัยของท่านในระหว่างที่ท่านร่วมในโครงการวิจัย แพทย์ผู้ทำวิจัยจะแจ้งให้ท่านทราบทันที

## การพบแพทย์นอกตารางนัดหมายในกรณีที่เกิดอาการข้างเคียง

หากมีอาการข้างเคียงใด ๆ เกิดขึ้นกับท่าน ขอให้ท่านรีบมาพบแพทย์ที่สถานพยาบาลทันที ถึงแม้ว่าจะอยู่นอกตารางการนัดหมาย เพื่อแพทย์จะได้ประเมินอาการข้างเคียงของท่าน หากอาการต่างดังกล่าวเป็นผลจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะได้รับการรักษาทางการแพทย์ที่เหมาะสม โดยไม่เสียค่าใช้จ่าย

## ประโยชน์ที่อาจได้รับ

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้อาจนำข้อมูลมาใช้ในการประเมินการพยากรณ์โรคของผู้ป่วยได้ ทำให้มีประโยชน์ในการพิจารณาการรักษาให้ท่านมีสุขภาพที่ดีขึ้น หรืออาจจะลดความรุนแรงของโรคได้ แต่ไม่ได้รับรองว่าสุขภาพของท่านจะดีขึ้นหรือความรุนแรงของโรคจะลดลงอย่างแน่นอน

## วิธีการและรูปแบบการรักษาอื่น ๆ ซึ่งมีอยู่สำหรับอาสาสมัคร

ท่านไม่จำเป็นต้องเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้เพื่อประโยชน์ในการรักษาโรคที่ท่านเป็นอยู่ เนื่องจากมีแนวทางการรักษาอื่นๆ หลายแบบสำหรับรักษาโรคของท่านได้ ดังนั้นจึงควรปรึกษากับแพทย์ผู้ให้การรักษาท่านก่อนตัดสินใจ

## ข้อปฏิบัติของท่านขณะที่ร่วมโครงการวิจัย

สิ่งที่ท่านควรปฏิบัติคือ

- ท่านต้องให้ข้อมูลทางการแพทย์ของท่านทั้งในอดีต และปัจจุบัน แก่แพทย์ผู้ทำวิจัยด้วยความสัตย์จริง
- ท่านต้องแจ้งให้แพทย์ผู้ทำวิจัยทราบความผิดปกติที่เกิดขึ้นระหว่างที่ท่านร่วมในโครงการวิจัย

## อันตรายที่อาจเกิดขึ้นในโครงการวิจัย

หากพบอันตรายที่เกิดขึ้นจากการวิจัย และพิสูจน์ได้ว่าท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของทีมผู้ทำวิจัยแล้ว ทางคณะผู้วิจัยยินดีจะรับผิดชอบต่อค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลของท่าน การเซ็นชื่อในเอกสารฉบับนี้ ไม่ได้หมายความว่าท่านได้สละสิทธิ์ทางกฎหมาย ตามปกติที่ท่านพึงมี

ในกรณีที่ท่านได้รับอันตรายใด ๆ หรือต้องการข้อมูลเพิ่มเติมที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย ท่านสามารถติดต่อกับผู้ทำวิจัยคือ นายแพทย์วรวิรุฒ รุ่งประดับวงศ์ ได้ตลอด 24 ชั่วโมง

### ค่าใช้จ่ายสำหรับอาสาสมัครที่จะเข้าร่วมในการวิจัย

ท่านจะได้รับการตรวจระดับอะมิโนเทอร์มินัลโปรบีไทป์แพพริยูเรติกเปปไทด์ในเลือด ก่อนและหลังการทดสอบด้วยสารเภสัชรังสี โดยไม่ต้องเสียค่าใช้จ่ายเพิ่มเติม

### ค่าตอบแทนสำหรับผู้เข้าร่วมวิจัย

หากอาสาสมัครที่เข้าร่วมในโครงการวิจัยต้องเสียเวลามาโรงพยาบาลนอกเหนือจากเวลานัดเดิมที่แพทย์นัดมาตรวจโรคตามปกติ เพื่อตรวจร่างกายหรือตรวจเลือดตามการวิจัย อาสาสมัครจะได้รับค่าเดินทางและค่าชดเชยสูญเสียรายได้ครั้งละ 500 บาท

### การเข้าร่วมและการสิ้นสุดการเข้าร่วมโครงการวิจัย

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้เป็นไปโดยความสมัครใจ หากท่านไม่สมัครใจจะเข้าร่วมการศึกษาแล้ว ท่านสามารถถอนตัวได้ตลอดเวลา การขอถอนตัวจากโครงการวิจัยจะไม่มีผลต่อการดูแลรักษาโรคของท่านแต่อย่างใด

แพทย์ผู้ทำวิจัยอาจถอนท่านออกจากการเข้าร่วมการวิจัย เพื่อเหตุผลด้านความปลอดภัยของท่าน หรือเมื่อผู้สนับสนุนการวิจัยยุติการดำเนินงานวิจัย หรือ ท่านไม่ให้ความร่วมมือ และไม่ปฏิบัติตามคำแนะนำของแพทย์ผู้ทำวิจัย

### การปกป้องรักษาข้อมูลของอาสาสมัคร

ข้อมูลนี้อาจนำไปสู่การเปิดเผยตัวของท่าน จะได้รับการปกปิดและจะไม่เปิดเผยแก่สาธารณชน ในกรณีที่เกิดการวิจัยได้รับการตีพิมพ์ ชื่อและที่อยู่ของท่านจะต้องได้รับการปกปิดอยู่เสมอ โดยจะใช้เฉพาะรหัสประจำโครงการวิจัยของท่าน

จากการลงนามยินยอมของท่านแพทย์ผู้ทำวิจัย และผู้สนับสนุนการวิจัยมีสิทธิ์สามารถเข้าไปตรวจสอบบันทึกข้อมูลทางการแพทย์ของท่านได้ตลอดเวลาแม้จะสิ้นสุดโครงการวิจัยแล้วก็ตาม หากท่านต้องการยกเลิกการให้สิทธิ์ดังกล่าว ท่านสามารถเขียนบันทึกขอยกเลิกการให้คำยินยอมโดยส่งไปที่ สาขาวิชาโรคหัวใจและหลอดเลือด ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ถนนพระราม 4 ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330

หากท่านขอยกเลิกการให้คำยินยอมหลังจากที่ท่านได้เข้าร่วมโครงการวิจัยแล้ว ข้อมูลส่วนตัวของท่านจะไม่ถูกบันทึกเพิ่มเติม อย่างไรก็ตามข้อมูลอื่น ๆ ของท่านอาจถูกนำมาใช้เพื่อประเมินผลการวิจัย และท่านจะไม่สามารถกลับมาเข้าร่วมในโครงการนี้ได้อีก ทั้งนี้เนื่องจากข้อมูลของท่านที่จำเป็นสำหรับใช้เพื่อการวิจัยไม่ได้ถูกบันทึก

จากการลงนามยินยอมของท่าน แพทย์ผู้ทำวิจัยสามารถบอกรายละเอียดของท่านที่ เกี่ยวกับการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ให้แก่แพทย์ผู้รักษาท่านได้

### สิทธิของผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

ในฐานะที่ท่านเป็นผู้ร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะมีสิทธิดังต่อไปนี้

1. ท่านจะได้รับทราบถึงลักษณะและวัตถุประสงค์ของการวิจัยในครั้งนี้
2. ท่านจะได้รับการอธิบายเกี่ยวกับระเบียบวิธีการของการวิจัยทางการแพทย์ รวมทั้งยาและ อุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัยครั้งนี้
3. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงความเสี่ยงและความไม่สบายที่จะได้รับจากการวิจัย
4. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงประโยชน์ที่ท่านอาจจะได้รับจากการวิจัย
5. ท่านจะได้รับการเปิดเผยถึงทางเลือกในการรักษาด้วยวิธีอื่น ยา หรืออุปกรณ์ซึ่งมีผลดีต่อ ท่านรวมทั้งประโยชน์และความเสี่ยงที่ท่านอาจได้รับ
6. ท่านจะได้รับทราบแนวทางในการรักษา ในกรณีที่พบโรคแทรกซ้อนภายหลังการเข้าร่วม ในโครงการวิจัย
7. ท่านจะมีโอกาสได้ซักถามเกี่ยวกับงานวิจัยหรือขั้นตอนที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย
8. ท่านจะได้รับทราบว่าการยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ท่านสามารถขอถอนตัวจาก โครงการเมื่อไรก็ได้ โดยผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยสามารถขอถอนตัวจากโครงการโดยไม่ได้ รับผิดชอบใดๆ ทั้งสิ้น
9. ท่านจะได้รับสำเนาเอกสารใบยินยอมที่มีทั้งลายเซ็นและวันที่
10. ท่านจะได้โอกาสในการตัดสินใจว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยหรือไม่ก็ได้ โดยปราศจาก การใช้อิทธิพลบังคับข่มขู่หรือการหลอกลวง

หากท่านไม่ได้รับการชดเชยอันควรต่อการบาดเจ็บหรือเจ็บป่วยที่เกิดขึ้นโดยตรงจากการ วิจัย หรือท่านมีข้อปัญหาทางด้านจริยธรรมการวิจัย สามารถติดต่อได้ที่

คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตึกอำนวยการ ชั้น 3 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ถนนพระราม 4 ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330

โทร 0-2256-4455 ต่อ 14, 15 ในเวลาราชการ

ขอขอบคุณในการร่วมมือของท่านมา ณ ที่นี้

.....

## ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ชื่อ-นามสกุล นายแพทย์ วรวุฒิ รุ่งประดับวงศ์

วัน เดือน ปีเกิด 11 พฤศจิกายน 2521

ภูมิลำเนา กรุงเทพมหานคร

### ประวัติการศึกษา

นิสิตคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	พ.ศ. 2539-2545
แพทย์ประจำบ้านภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์	พ.ศ. 2548-2551
แพทย์ประจำบ้านต่อยอดสาขาวิชาโรคหัวใจและหลอดเลือด ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์	พ.ศ. 2551-ปัจจุบัน

### ประวัติการทำงาน

แพทย์เพิ่มพูนทักษะโรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์	พ.ศ. 2545-2546
แพทย์ประจำโรงพยาบาลน้ำยืน จ.อุบลราชธานี	พ.ศ. 2546
แพทย์ประจำโรงพยาบาลตากสิน	พ.ศ. 2547-ปัจจุบัน

### ปริญญาและประกาศนียบัตร

ปริญญาแพทยศาสตรบัณฑิต (เกียรตินิยม) คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	พ.ศ. 2545
ประกาศนียบัตรบัณฑิตทางวิทยาศาสตร์การแพทย์คลินิก สาขาวิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	พ.ศ. 2549
วุฒิปัตรแสดงความรู้ความชำนาญในการประกอบวิชาชีพเวชกรรม สาขาอายุรศาสตร์	พ.ศ. 2551

### สมาชิกสมาคมวิชาชีพ

สมาชิกแพทยสภา	พ.ศ. 2545-ปัจจุบัน
สมาชิกราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย	พ.ศ. 2552-ปัจจุบัน