

การหาค่าความแตกต่างที่ 2 ชั่วโมง ของโทรโปนินด้วยวิธีความไวสูงเพื่อวินิจฉัย  
ภาวะหัวใจขาดเลือดฉับพลันแบบไม่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจส่วน เอสที ยก  
ในผู้ป่วยที่มีค่าการทำงานของไตลดลง



บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของวิทยานิพนธ์ตั้งแต่ปีการศึกษา 2554 ที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)  
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของวิทยานิพนธ์ ที่ส่งผ่านทางบัณฑิตวิทยาลัย

The abstract and full text of theses from the academic year 2011 in Chulalongkorn University Intellectual Repository (CUIR)  
are the thesis authors' files submitted through the University Graduate School.

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต  
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์  
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
ปีการศึกษา 2557  
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

LEVEL OF 2 HOURS ABSOLUTE CHANGES OF HIGH-SENSITIVE CARDIAC TROPONIN FOR  
DIAGNOSIS OF ACUTE NON ST ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION  
IN PATIENTS WITH RENAL INSUFFICIENCY

Mr. Sanitpong Fongjunsom



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 2014  
Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์

การหาค่าความแตกต่างที่ 2 ชั่วโมงของโทรโปนินด้วยวิธี  
ความไวสูงเพื่อวินิจฉัยภาวะหัวใจขาดเลือดฉบับแปลแบบไม่  
มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจส่วน เอสที ยกในผู้ป่วยที่มีค่าการทำงานของ  
ของไตลดลง

โดย

นายสนิทพงษ์ พงษ์จันทร์สม

สาขาวิชา

อายุรศาสตร์

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

รองศาสตราจารย์ นายแพทย์สุพจน์ ศรีมหาโชตะ

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัยเป็นส่วนหนึ่ง  
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

.....คณบดีคณะแพทยศาสตร์  
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ไศภณ นภาธร)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

.....ประธานกรรมการ  
(ศาสตราจารย์ ดร. นายแพทย์พลภัทร วิจารณ์ครินทร์)

.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก  
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์สุพจน์ ศรีมหาโชตะ)

.....กรรมการ  
(อาจารย์ นายแพทย์เจตน์ วิทิตสุวรรณกุล)

.....กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย  
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ฉลาด โสมะบุตร)

สนิทพงษ์ ฟองจันทร์สม : การหาค่าความแตกต่างที่ 2 ชั่วโมงของโทรโปนินด้วยวิธีความไวสูงเพื่อวินิจฉัยภาวะหัวใจขาดเลือดระดับปล้นแบบไม่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจส่วน เอสที ยกในผู้ป่วยที่มีค่าการทำงานของไตลดลง (LEVEL OF 2 HOURS ABSOLUTE CHANGES OF HIGH-SENSITIVE CARDIAC TROPONIN FOR DIAGNOSIS OF ACUTE NON ST ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION IN PATIENTS WITH RENAL INSUFFICIENCY) อ.ที่ปริกษาวิทยานิพนธ์หลัก: รศ. นพ.สุพจน์ ศรีมหาโชค, 64 หน้า.

ที่มาและเหตุผล: ภาวะที่มีการทำงานของไตลดลงนั้นสามารถทำให้มีการตรวจพบการเพิ่มขึ้นของ cardiac biomarkers ในเลือดได้ แม้จะไม่มีภาวะหัวใจขาดเลือดแบบปล้นในขณะนั้นก็ตาม ซึ่งเป็นปัญหาที่พบบ่อยในเวชปฏิบัติในการวินิจฉัยภาวะหัวใจขาดเลือดระดับปล้นแบบไม่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจส่วน เอส ที ยก (NSTEMI) การใช้ค่าความเปลี่ยนแปลงที่เพิ่มขึ้น และ/หรือ ของค่าโทรโปนิน เพื่อแยกภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดแบบปล้นออกจากภาวะที่มีการเพิ่มขึ้นของค่าโทรโปนิน อยู่ก่อนนั้น มีงานวิจัยมากมายที่ระบุว่าสามารถใช้ได้ แต่มีข้อมูลเกี่ยวกับผู้ป่วยที่มีค่าการทำงานของไตลดลงเป็นส่วนน้อย และยังไม่มีการวิจัยใดที่ทำการหาค่าจุดตัดในการวินิจฉัยภาวะ NSTEMI ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตลดลงโดยเฉพาะ

วิธีการวิจัย: เป็นการวิจัยโดยการสังเกตแบบไปข้างหน้า โดยไม่มีกลุ่มเปรียบเทียบ เพื่อที่จะหาค่าจุดตัดของความแตกต่างที่ 2 ชั่วโมงของการตรวจโทรโปนิน ด้วยวิธีความไวสูงในการวินิจฉัยภาวะ NSTEMI ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตลดลง (eGFR น้อยกว่าหรือเท่ากับ 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>) โดยเก็บข้อมูลจากผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตที่มี eGFR น้อยกว่าหรือเท่ากับ 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> ที่มายังห้องฉุกเฉินด้วยอาการเจ็บหน้าอกที่สงสัยภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดระดับปล้น ผู้ป่วยจะได้รับการเจาะเลือดเมื่อมาถึงยังห้องฉุกเฉินและอีก 2 ชั่วโมงต่อมาเพื่อส่งตรวจโทรโปนิน ที่ ด้วยวิธีความไวสูง (hs-cTnT) ของ Roche และโทรโปนิน ไอ ด้วยวิธีความไวสูง (hs-cTnI) ของ Abbott วินิจฉัยภาวะ NSTEMI โดยผู้เชี่ยวชาญโรคหัวใจ โดยอิงตามเกณฑ์การวินิจฉัยสากล ค่าความแตกต่างที่สองชั่วโมงของ การตรวจโทรโปนิน ด้วยวิธีความไวสูง จะนำมาสร้างเป็นกราฟ Receiver operating characteristic (ROC) เพื่อประเมินความถูกต้อง และหาค่าจุดตัดที่เหมาะสมที่สุด

ผลการศึกษา: เก็บข้อมูลจากผู้ป่วยที่มายังห้องฉุกเฉิน โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ด้วยอาการเจ็บหน้าอกที่สงสัยภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดระดับปล้น ในช่วงเดือน สิงหาคม 2557 ถึง กุมภาพันธ์ 2558 ได้จำนวนผู้ป่วยที่ตรงตามเกณฑ์การศึกษาทั้งสิ้น 71 ราย มีผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะ NSTEMI 17 ราย คิดเป็นร้อยละ 23.9 ค่าความแตกต่างที่ 2 ชั่วโมงของการตรวจ โทรโปนิน ไอ ด้วยวิธีความไวสูง ในผู้ป่วยที่มีค่าการทำงานของไตลดลง มีพื้นที่ใต้กราฟ ROC อยู่ที่ 0.87 (95% CI = 0.75-0.99) และการตรวจโทรโปนิน ด้วยวิธีความไวสูง มีพื้นที่ใต้กราฟ ROC อยู่ที่ 0.79 (95% CI = 0.66-0.92) โดยการตรวจทั้งสองนั้นไม่มีความแตกต่างของพื้นที่ใต้กราฟอย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ ( $p = .39$ ) ค่าจุดตัดที่เหมาะสมของความแตกต่างที่ 2 ชั่วโมง ของการตรวจ โทรโปนิน ไอ ด้วยวิธีความไวสูง คือ 1.365 ng/L (ความไว = 82% ความจำเพาะ = 67%) และ สำหรับการตรวจโทรโปนิน ที่ ด้วยวิธีความไวสูง คือ 3.25 ng/L (ความไว = 82%, ความจำเพาะ = 79%) และการใช้ค่าความแตกต่างดังกล่าวทั้งคู่นั้นไม่ได้มีความแตกต่างอย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติในเรื่องของพื้นที่ใต้กราฟ ROC เปรียบเทียบกับการใช้ค่าใดค่าหนึ่งที่เกิด เเปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 99 ของการตรวจโทรโปนิน ด้วยวิธีความไวสูง ในการวินิจฉัยภาวะ NSTEMI ในผู้ป่วยที่มีค่าการทำงานของไตลดลง

สรุป: ในการวินิจฉัยภาวะ NSTEMI ในผู้ป่วยที่มีค่าการทำงานของไตลดลง การใช้ค่าความแตกต่างที่ 2 ชั่วโมง ของการตรวจ โทรโปนิน ด้วยวิธีความไวสูงนั้น ใช้ได้ โดยเฉพาะในกรณีที่มีค่าโทรโปนินจากการตรวจครั้งแรกนั้นต่ำกว่าเปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 99

ภาควิชา อายุรศาสตร์

ลายมือชื่อนิติ .....  
.....

สาขาวิชา อายุรศาสตร์

ลายมือชื่อ อ.ที่ปริกษาหลัก .....  
.....

ปีการศึกษา 2557

# # 5674082630 : MAJOR MEDICINE

KEYWORDS: NON-ST ELEVATION ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION / RENAL INSUFFICIENCY / HIGH SENSITIVE CARDIAC TROPONIN

SANITPONG FONGJUNSOM: LEVEL OF 2 HOURS ABSOLUTE CHANGES OF HIGH-SENSITIVE CARDIAC TROPONIN FOR DIAGNOSIS OF ACUTE NON ST ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION IN PATIENTS WITH RENAL INSUFFICIENCY. ADVISOR: ASSOC. PROF. SUPHOT SRIMAHACHOTA, M.D., 64 pp.

Background: Renal insufficiency can caused cardiac biomarkers falsely elevated even without acute coronary syndrome (ACS). Then the diagnosis of Non ST elevation myocardial infarction (NSTEMI) in patients with renal insufficiency are often problematic. Current guidelines suggested using rise and/or fall in cardiac troponin (cTn). Several existed studies were defined the cut-off value of rise and/or fall in cTn. Major of them were included normal or mild degree of renal insufficiency patient. But no any study was made to define cut-off value in NSTEMI with renal insufficiency exclusively.

Methods: This single center, prospective, descriptive study was tried to defined optimal cut-off valued changes cTn for diagnosis of NSTEMI in renal insufficiency patient (eGFR equal or less than 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>) when using rise and/or fall cTn criteria. Data were obtained from patients came to emergency room with symptoms suspected ACS and had eGFR at that time equal or less than 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>. High sensitive cardiac Troponin T (hs-cTnT) (Roche) and high sensitive cardiac Troponin I (hs-cTnI) (Abbott) were collected at arrival and at 2 hours later. Diagnosis of NSTEMI was made by expert cardiologist and according to current guideline's diagnostic criteria. The optimal cut-off value for 2 hours absolute changes hs-cTnT was derived by using the receiver operating characteristic curve (ROC).

Results: Data derived from 71 patients who presented to King Chulalongkorn Memorial Hospital emergency room during August 2014 to February 2015. Seventeen patients (23.9%) patients were diagnosed NSTEMI. The area under the ROC curve for 2 hours absolute changes of hs-cTnI for diagnosis of NSTEMI in renal insufficiency patient was 0.87 ( 95% CI ;0.75-0.99). That was superior to 2 hours absolute changes of hs-cTnT (area under ROC curve = 0.79 and 95% CI, 0.66-0.92) but no statistical significant (p= .39). The optimal cut-off value derived from ROC curve for diagnosis of NSTEMI by using 2 hours absolute change was 1.365 ng/L (sensitivity=0.82, specificity=0.67) for hs-cTnT and 3.250 ng/L (sensitivity=0.82, specificity=0.79) for hs-cTnI. When compared using 2 hours absolute change of hs-cTn, both T and I with hs-cTnT and I at 0 and 2 hours, the result shown no significant different in AUC.

Conclusion:- In renal insufficiency patients whom suspected NSTEMI, 2 hours absolute changes of hs-cTnI or hs-cTnT may be used (with the mentioned cut-off value) if the first time result of hs-cTn is negative.

Department: Medicine  
Field of Study: Medicine  
Academic Year: 2014

Student's Signature .....

Advisor's Signature .....

## กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณทุกท่านที่มีส่วนร่วมทำให้งานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วง

หน่วยโรคหัวใจ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

1. รองศาสตราจารย์ นายแพทย์สุพจน์ ศรีมหาโชตะ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

2. คณาจารย์หน่วยโรคหัวใจและหลอดเลือด ภาควิชาอายุรศาสตร์ ที่ให้ข้อเสนอแนะ

และความคิดเห็นที่เป็นประโยชน์มากมาย

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

1. แพทย์ประจำบ้านอายุรศาสตร์ และเวชศาสตร์ฉุกเฉินทุกท่าน ที่ช่วยหาผู้ป่วย

เข้าร่วมการศึกษา

2. เพื่อนๆ และน้องๆ แพทย์ประจำบ้านต่อยอดหน่วยโรคหัวใจและหลอดเลือด

ที่ช่วยหาผู้ป่วย และให้กำลังใจตลอดมา

ห้องฉุกเฉินโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

1. พยาบาลทุกท่านที่ช่วยเจาะเลือดผู้ป่วย

2. ผู้ป่วยทุกรายที่เข้าร่วมการศึกษานี้

สุดท้ายนี้ ขอบพระคุณ บิดา และมารดาที่ช่วยอบรมสั่งสอนให้ข้าพเจ้ามีวันนี้

## สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฅ
สารบัญรูปภาพ.....	ญ
สารบัญกราฟ.....	ฎ
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ .....	ฏ
บทที่ 1 บทนำ .....	1
1.1 ความสำคัญ และที่มาของปัญหาการวิจัย .....	1
1.2 คำถามการวิจัย.....	2
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย .....	2
1.4 สมมติฐาน .....	3
1.5 กรอบแนวความคิดในงานวิจัย.....	3
1.6 วิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ .....	4
1.7 ข้อพิจารณาทางจริยธรรม .....	4
1.8 ขอบเขตการวิจัย .....	4
1.9 ผล หรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ .....	5
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	6
ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (acute myocardial ischemia).....	6
พยาธิสรีรวิทยาของการเกิด acute coronary syndrome .....	7
การตรวจ cardiac biomarkers.....	12

ยุคของการใช้ cardiac Troponin เพื่อการวินิจฉัยภาวะหัวใจขาดเลือด .....	16
Cardiac troponin I (cTnI) .....	18
การตรวจหา cardiac troponin ด้วยวิธีความไวสูง (High sensitive cardiac troponin).....	21
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	30
3.1 รูปแบบการวิจัย .....	30
3.2 ระเบียบวิธีวิจัย.....	30
3.3 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย.....	31
3.4 การคำนวณขนาดตัวอย่าง.....	32
3.5 การดำเนินการวิจัย.....	33
3.6 การรวบรวมข้อมูล.....	33
3.7 การวิเคราะห์ข้อมูล .....	33
บทที่ 4 ผลการวิจัย.....	34
4.1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย .....	34
บทที่ 5 อภิปรายผล.....	45
รายการอ้างอิง .....	48
ภาคผนวก.....	54
ภาคผนวก ก .....	55
ภาคผนวก ข .....	57
ภาคผนวก ค .....	62
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์ .....	64



## สารบัญตาราง

ตารางที่ 1 สาเหตุการเพิ่มขึ้นของ cardiac troponin นอกเหนือจาก acute coronary syndrome .....	22
ตารางที่ 2 ค่าอ้างอิงของ cardiac troponin ของแต่ละบริษัท.....	25
ตารางที่ 3 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย .....	35
ตารางที่ 4 แสดงข้อมูลของ high sensitive cardiac troponin .....	36



## สารบัญรูปภาพ

รูปภาพที่ 1 แสดงถึงพัฒนาการของการก่อเกิด atheroma.....	7
รูปภาพที่ 2 แสดงกลไกของการเกิด atheroma.....	8
รูปภาพที่ 3 แสดงกลไกที่ทำให้สามารถตรวจพบ cardiac troponin ได้ในการแสเลือด เมื่อ กล้ามเนื้อหัวใจเกิดการบาดเจ็บ ผนังเซลล์จะเกิดการเสียหาย troponin T, I และ C ที่อยู่ใน รูปแบบอิสระ(cytosolic free pool) ก็จะรั่วไหลออกมาจากผนังเซลล์เข้าสู่กระแสเลือด .....	17



## สารบัญกราฟ

กราฟที่ 1 แสดง ROC curve ของการเปลี่ยนแปลงที่ 2 ชั่วโมงของ hs-cTnT.....	37
กราฟที่ 2 แสดง ROC curve ของการเปลี่ยนแปลงที่ 2 ชั่วโมงของ hs-cTnI .....	38
กราฟที่ 3 แสดง ROC curve เปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงที่ 2 ชั่วโมงของ hs-cTnI และ hs-cTnT.....	39
กราฟที่ 4 เปรียบเทียบ ROC curve ของการเปลี่ยนแปลงที่ 2 ชั่วโมงของ hs-cTnT กับค่าของ hs-cTnT เมื่อแรกรับ(0 ชั่วโมง) และค่าของ hs-cTnT ที่ 2 ชั่วโมง.....	39
กราฟที่ 5 เปรียบเทียบ ROC curve ของการเปลี่ยนแปลงที่ 2 ชั่วโมงของ hs-cTnI กับค่าของ hs-cTnI เมื่อแรกรับ(0 ชั่วโมง) และค่าของ hs-cTnI ที่ 2 ชั่วโมง.....	41
กราฟที่ 6 แสดง ROC curve ของร้อยละการเปลี่ยนแปลงที่ 2 ชั่วโมงของ hs-cTnT ในการวินิจฉัยภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด .....	43
กราฟที่ 7 แสดง ROC curve ของร้อยละการเปลี่ยนแปลงที่ 2 ชั่วโมงของ hs-cTnI ในการวินิจฉัยภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด .....	44

## คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

AUC	Area Under the Curve
ECG	Electrocardiography
hs-cTn	Highly Sensitive Cardiac Troponin
hs-cTnI	Highly Sensitive Cardiac Troponin I
hs-cTnT	Highly Sensitive Cardiac Troponin T
NSTEMI	Non-ST Elevation Myocardial Infarction
ROC	Receiver-Operating-Characteristic curve



## บทที่ 1

### บทนำ

#### 1.1 ความสำคัญ และที่มาของปัญหาการวิจัย

ภาวะหัวใจขาดเลือดฉับพลัน (Acute Coronary syndrome) เป็นภาวะที่อาจนำไปสู่การเสียชีวิตได้ เป็นภาวะที่ต้องการการดูแลรักษาอย่างเร่งด่วน ต้องอาศัยการวินิจฉัยที่ถูกต้อง และรวดเร็ว รวมทั้งการรักษาอย่างทันท่วงที เพื่อให้ได้ผลลัพธ์ที่ดีในการรักษา ดังนั้น การล่าช้าในขั้นตอนใดขั้นตอนหนึ่งก็จะส่งผลถึงผลลัพธ์ของการรักษาได้

เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะหัวใจขาดเลือดฉับพลัน (Acute Myocardial Infarction) ที่ได้กำหนดขึ้นโดย The Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. ระบุให้มีการตรวจพบการเพิ่มขึ้น และ/หรือลดลงของ Cardiac Biomarkers และมีอย่างน้อย 1 ค่าที่สูงกว่า 99<sup>th</sup> percentile ของ upper reference limit ร่วมกับอาการทางคลินิกที่เข้าได้, การเปลี่ยนแปลงของคลื่นไฟฟ้าหัวใจ หรือ มีการตรวจทาง imaging ที่พบการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจที่ผิดปกติในตำแหน่งใหม่<sup>1</sup> เป็นต้น สิ่งสำคัญในการวินิจฉัยจึงเป็นการตรวจ Cardiac Biomarkers ซึ่งตามเกณฑ์วินิจฉัยข้างต้นแนะนำให้ตรวจ Cardiac Troponin (cTn) การตรวจหาค่า Cardiac Troponin เองก็ได้มีการพัฒนาปรับปรุง หวังเพื่อเพิ่มความไวและความแม่นยำในการตรวจวินิจฉัยที่ดีขึ้น ปัจจุบันการตรวจค่า Cardiac Troponin ด้วยความไวสูง (High-Sensitive Cardiac Troponin-T; hs-cTnT, High-sensitive cardiac troponin I; hs-cTnI) ได้ถูกนำมาใช้เพื่อวินิจฉัยภาวะหัวใจขาดเลือดฉับพลันอย่างแพร่หลาย ด้วยเพราะประสิทธิภาพเรื่องความไวที่เหนือกว่าการตรวจด้วยวิธีการที่มีก่อนหน้า ทำให้วินิจฉัยภาวะหัวใจขาดเลือดฉับพลันได้มากขึ้น<sup>2</sup>

European Society of Cardiology แนะนำให้ใช้ Biomarkers ในการวินิจฉัยภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเป็นการตรวจ Cardiac troponin<sup>3</sup> โดยอาจเลือกเป็น Troponin T หรือ I การเพิ่มของ cardiac troponin นั้น จะเริ่มตรวจพบได้หลังการเกิดภาวะหัวใจขาดเลือดไปแล้วประมาณ 4 ชั่วโมง ปัญหาที่เกิดขึ้นคือคนที่ผู้ป่วยมาโรงพยาบาลในเวลาหลังจากที่มีอาการไม่นาน ผลเลือดอาจให้ผลลบได้ การตรวจเลือดซ้ำอีกครั้งจึงมีความสำคัญ โดยหากพบว่ามีค่าของ high sensitive cardiac troponin ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 99<sup>th</sup> percentile ก็จะทำให้การวินิจฉัยภาวะหัวใจขาดเลือดได้<sup>4</sup>

ผู้ป่วยที่มีค่าการทำงานของไตลดลง รวมถึงภาวะไตวายเรื้อรัง (Chronic Kidney Disease) จัดเป็นภาวะหนึ่ง que เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหัวใจขาดเลือดฉับพลัน ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังมีความชุกของภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายฉับพลันประมาณร้อยละ 73 และยังเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตกว่าครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยไตวายเรื้อรังอีกด้วย<sup>4, 5</sup> ปัญหาที่พบเสมอในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่มีภาวะหัวใจขาดเลือด เริ่มตั้งแต่การวินิจฉัย เนื่องด้วยผู้ป่วยเหล่านี้มีอาจมีอาการแสดงของภาวะหัวใจขาดเลือดที่ไม่เหมือนกับผู้ป่วยทั่วไป<sup>6</sup> การแปลผลผลคลื่นไฟฟ้าหัวใจที่มีปัจจัยของกล้ามเนื้อหัวใจห้องซ้ายล่างหนาตัว (Left ventricular hypertrophy) มารบกวน แม้การตรวจค่า cardiac troponin เอง ก็อาจพบว่ามีค่าเพิ่มขึ้นได้แม้ไม่ได้มีภาวะของกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด พบว่าในผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้ายที่ไม่มีอาการพบการเพิ่มขึ้นของ cardiac troponin T ได้ร้อยละ 17 และ cardiac troponin I ร้อยละ 7 และในผู้ป่วยที่มีค่าการทำงานของไตลดลงโดยแม้ยังไม่ถึงเกณฑ์ไตวายเรื้อรังก็อาจมีค่าผลบวกของการตรวจ cardiac troponin ได้ทั้งหมดที่กล่าวมาทำให้เกิดปัญหาในการวินิจฉัยภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง

## 1.2 คำถามการวิจัย

คำถามหลัก (primary research question)

ค่าของ High sensitive cardiac Troponin ในผู้ป่วย Non ST elevation myocardial infraction ที่มีค่า eGFR ที่น้อยกว่าหรือเท่ากับ 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> ที่ 2 ชั่วโมง จะสูงกว่าค่าแรกที่ผู้ป่วยมาถึงยังห้องฉุกเฉิน ไม่น้อยกว่า 7 nanogram/L ในกรณีของ hs-cTnT และไม่น้อยกว่า 20 nanogram/L สำหรับ hs-cTnI หรือไม่

คำถามรอง (secondary research question)

ไม่มี

## 1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

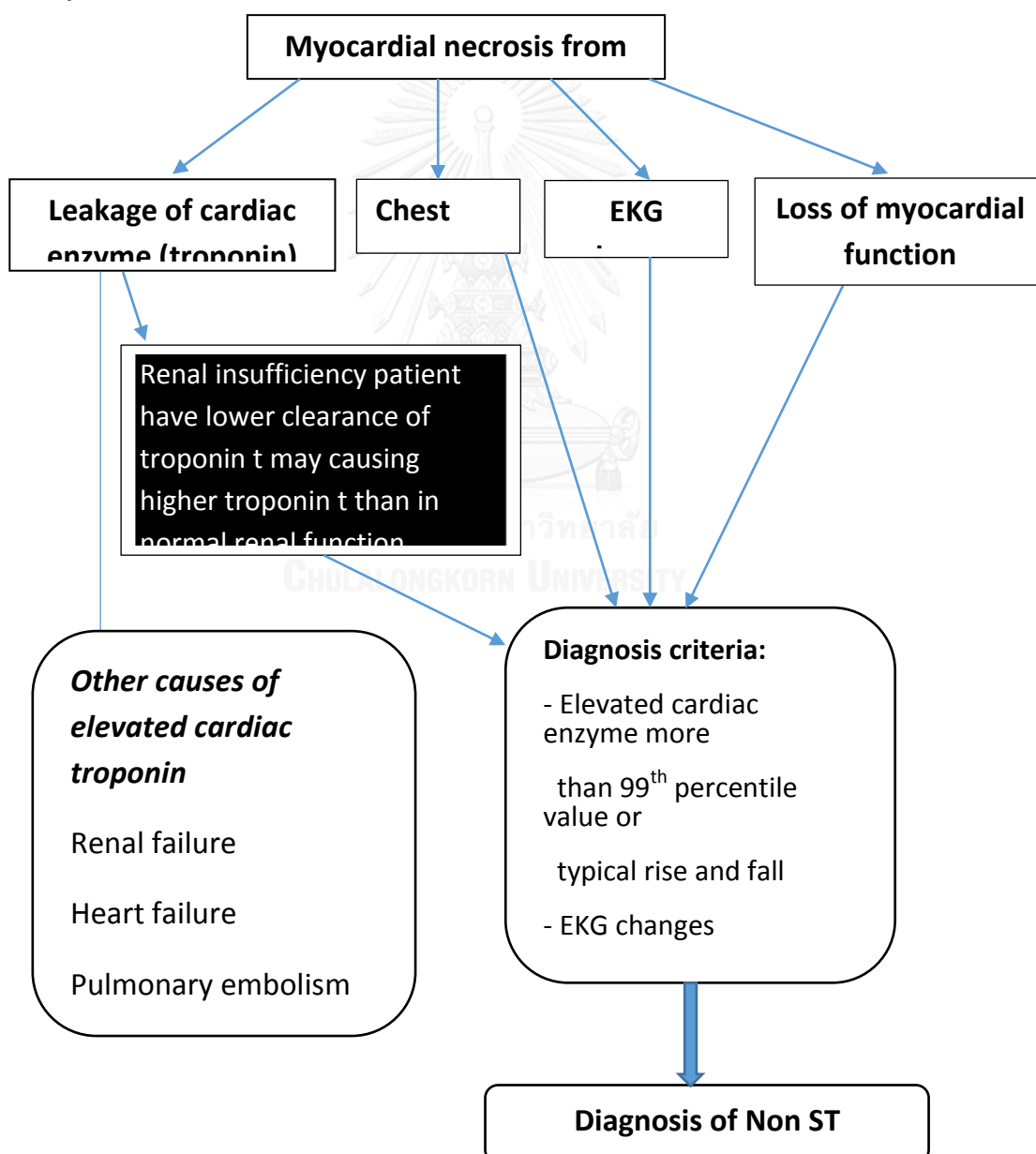
เพื่อหาค่าความแตกต่างที่ 2 ชั่วโมงของ High sensitive cardiac Troponin ที่เหมาะสมในการที่จะใช้วินิจฉัยภาวะ Non ST elevation myocardial infraction ในผู้ป่วยที่มีค่า eGFR ที่น้อยกว่าหรือเท่ากับ 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>

#### 1.4 สมมติฐาน

ค่าของ High sensitive cardiac Troponin ในผู้ป่วย Non ST elevation myocardial infraction ที่มีค่า eGFR ที่น้อยกว่าหรือเท่ากับ 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> ที่ 2 ชั่วโมง จะสูงกว่าค่าแรกที่ผู้ป่วยมาถึงยังห้องฉุกเฉิน ไม่น้อยกว่า 7 nanogram/L ในกรณีของ hs-cTnT และไม่น้อยกว่า 20 nanogram/L สำหรับ hs-cTnI

#### 1.5 กรอบแนวความคิดในงานวิจัย

แผนภูมิที่ 1 แสดงกรอบแนวคิดในการวิจัย



## 1.6 วิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ

1. เลือกผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาแบบต่อเนื่อง (Consecutive case) ตาม Inclusion criteria และ Exclusion criteria
2. ชี้แจงกับผู้ป่วยในวัตถุประสงค์ของการศึกษา ประโยชน์ รวมถึงผลข้างเคียงที่อาจได้รับของผู้ป่วย ตามเอกสารข้อมูลสำหรับอาสาสมัครโครงการวิจัย และเอกสารยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย เพื่อขอความยินยอมแก่ผู้ป่วย โดยการขอความยินยอมแก่ผู้ป่วยนั้นจะกระทำก่อนระยะเวลา 2 ชั่วโมง หลังจากที่ผู้ป่วยได้รับการเจาะเลือดครั้งแรก โดยแพทย์ที่ดูแลผู้ป่วยรายนั้นๆ ในขณะนั้นจะเป็นผู้ให้ข้อมูลในเบื้องต้น และตอบข้อซักถามแก่ผู้ป่วย และให้ผู้ป่วยตัดสินใจในการที่จะเข้าร่วมการศึกษาหรือไม่โดยอิสระ พร้อมทั้งให้ผู้ป่วยลงนามกรณียินยอมเข้าร่วมการศึกษา
3. เจาะเลือดเพื่อตรวจ Cardiac Troponin T และ I เมื่อผู้ป่วยมาถึงยังห้องฉุกเฉิน และอีก 2 ชั่วโมงถัดมา
4. ผู้ป่วยจะได้รับการวินิจฉัยและดูแลรักษาตามมาตรฐานต่อไป
5. ติดตามการวินิจฉัยสุดท้าย (Final diagnosis) ของผู้ป่วยว่าเป็น Non ST elevation myocardial infarction หรือไม่เพื่อนำข้อมูลทำการวิเคราะห์ต่อไป
6. บันทึกข้อมูลพื้นฐานตามแบบบันทึกข้อมูล

## 1.7 ข้อพิจารณาทางจริยธรรม

ผู้ป่วยที่มาด้วยอาการที่สงสัยภาวะหัวใจขาดเลือดจะได้รับการเจาะเลือดอยู่แล้วตามการดูแลรักษา ผู้เข้าร่วมวิจัยที่เข้าเกณฑ์การศึกษาจะได้รับการชี้แจงถึงเหตุผลที่ทำการศึกษา ประโยชน์ที่เกิดจากการศึกษาโดยยึดตามเอกสารชี้แจงผู้เข้าร่วมวิจัย รวมทั้งให้เวลาเพื่อให้ผู้เข้าร่วมวิจัยได้สอบถามเพื่อให้ตัดสินใจในการเข้าร่วมการวิจัยอย่างอิสระ โดยผู้เข้าร่วมวิจัยจะไม่ได้ประโยชน์จากการศึกษาโดยตรง และผลเสียอันอาจเกิดจากการศึกษาต่อผู้เข้าร่วมวิจัยมีเพียงรอยฟกช้ำจากการเจาะเลือดและการเสียเลือดปริมาณ 3 มิลลิลิตรซึ่งไม่มีผลเสียแก่ผู้เข้าร่วมการวิจัย ทั้งนี้การคัดเลือกผู้เข้าร่วมวิจัยนั้นมีเกณฑ์การคัดเลือกและออกระบุไว้ด้วย

## 1.8 ขอบเขตการวิจัย

การศึกษานี้ทำในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตลดลงที่มายังห้องฉุกเฉินของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์และมีอาการเจ็บหน้าอกที่สงสัยภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดภายใน 24 ชั่วโมง ระหว่างเดือนสิงหาคม 2557 ถึงเดือนธันวาคม 2557 โดยเก็บตัวอย่างเลือดจากผู้ป่วยทุกคนที่มายังห้องฉุกเฉินตามลำดับทุกรายจนครบจำนวนที่ได้กำหนดไว้ การเก็บตัวอย่างเลือดจะกระทำที่ ณ เวลาที่



ผู้ป่วยมาถึงยังห้องฉุกเฉิน และอีก 2 ชั่วโมงต่อมา เพื่อส่งตรวจหาระดับ high sensitive cardiac troponin T โดยชุดการตรวจของบริษัท Roche diagnosis และ high sensitive cardiac troponin I โดยชุดตรวจของบริษัท Abbott เพื่อนำมาคำนวณหาค่าความแตกต่างที่ 2 ชั่วโมงเพื่อใช้เป็นค่าจุดตัดในการวินิจฉัยภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดแบบไม่มี เอส ที ยก ในคลื่นไฟฟ้าหัวใจ

### 1.9 ผล หรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

เพื่อหาค่าของ high sensitive cardiac troponin T และ I ที่ใช้ในการช่วยวินิจฉัยภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดแบบไม่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจส่วน เอส ที ยกในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตลดลง เนื่องจากการใช้ค่าอ้างอิงในการวินิจฉัยในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวนั้นยังเป็นที่คลุมเครือทั้งในค่าที่เป็นจุดตัด หรือการเพิ่มขึ้นที่เท่าไรในการวินิจฉัย ซึ่งเป็นข้อมูลที่เป็นประโยชน์มาก



## บทที่ 2

### ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

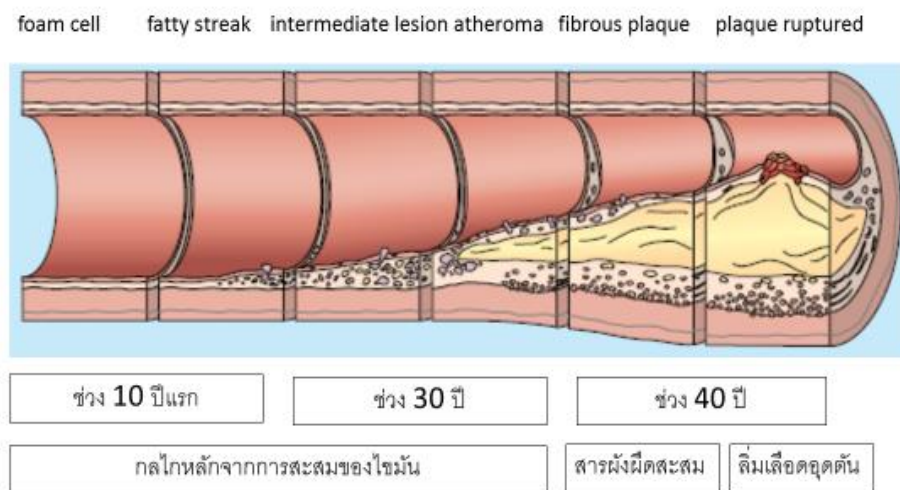
#### ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (acute myocardial ischemia)

โรคหลอดเลือดหัวใจหรือ coronary artery disease เป็นโรคที่พบได้บ่อย ในประเทศอุตสาหกรรมพบว่าเป็นโรคที่นำไปสู่การทุพพลภาพและเสียชีวิตสูง

โรคหลอดเลือดหัวใจ (coronary artery disease; CAD) เป็นโรคที่อาจแบ่งกลุ่มอาการแสดงออกได้เป็น 2 แบบใหญ่ๆ<sup>7</sup> นั่นคือ กลุ่มที่เป็นเรื้อรังหรือ chronic coronary artery disease อาการแสดงจะเป็นแบบเจ็บหน้าอกเฉพาะเมื่อออกแรงหนักๆ เหนื่อยง่าย หรือที่เรียกว่า Stable angina กับอีกกลุ่มหนึ่งมีอาการแสดงเป็นแบบรุนแรง ฉับพลัน เรียกว่า acute coronary syndrome (ACS) โดยในกลุ่มของ ACS นี้มีการจำแนกออกเป็นอีก 2 แบบตามความเร่งด่วนในการรักษาคือ

- แบบที่คลื่นไฟฟ้าหัวใจมีการยกในส่วน เอส ที (ST elevation ACS) ผู้ป่วยมักมีอาการเจ็บหน้าอกที่รุนแรง โดยมักจะมีการอุดตันอย่างสมบูรณ์ของหลอดเลือดโคโรนารี การรักษาต้องทำด้วยความรวดเร็วเพื่อเปิดหลอดเลือดให้เลือดไหลผ่านได้ ไม่ว่าจะโดยการใช้ยา หรือใช้เครื่องมือก็ตาม
- แบบที่ไม่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจยกในส่วน เอสที (non ST elevation MI/UA) โดยมากในกรณีนี้หลอดเลือดโคโรนารีมีลิ้มเลือดมาอุดตันในหลอดเลือดแต่ไม่สมบูรณ์ โดยยังมีช่องให้เลือดไหลผ่านได้แต่ลดลงจากเดิมมาก ทำให้ผู้ป่วยเกิดอาการเจ็บหน้าอกขึ้นมา การรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ในระยะแรกเพื่อมุ่งหวังลดอาการของผู้ป่วย จำกัดวงของกล้ามเนื้อหัวใจที่ได้รับการบาดเจ็บ และป้องกันหลอดเลือดที่ตีบแคบไม่ให้เกิดการอุดตันแบบสมบูรณ์จนกลายเป็น ST elevation ACS

รูปภาพที่ 1 แสดงถึงพัฒนาการของการก่อเกิด atheroma



ดัดแปลงจาก European Heart Journal (2011) 32, 2999–3054.<sup>3</sup>

### พยาธิสรีรวิทยาของการเกิด acute coronary syndrome

กระบวนการเริ่มต้นจากการที่มีไขมันที่เริ่มสะสมในผนังหลอดเลือดหัวใจ เรียกว่า atheroma โดยพื้นฐานของหลอดเลือดหัวใจจะประกอบไปด้วยชั้นต่างๆ 3 ชั้น แบ่งตามคุณสมบัติของเซลล์ที่เป็นส่วนประกอบ<sup>6</sup> ได้แก่ ชั้นใน หรือ intima, ชั้นกลาง หรือ media และชั้นนอกหรือ adventitia

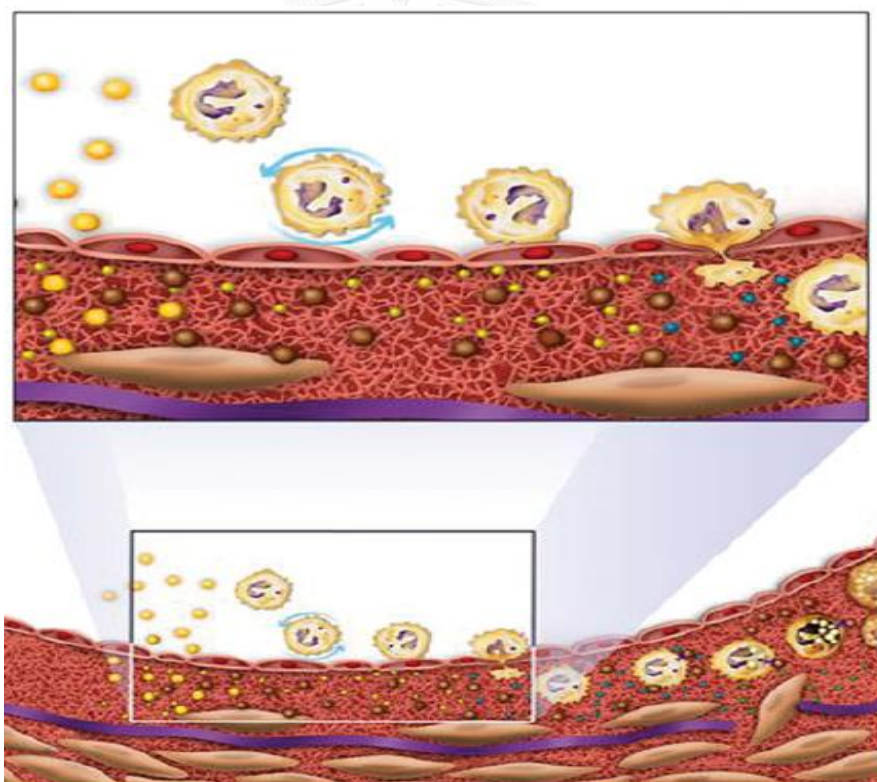
ชั้นที่มีความเกี่ยวข้องกับการเกิด coronary artery disease คือชั้น intima ที่ตามปกติจะมี endothelial cell ปกคลุม เมื่อเวลาที่ผ่านไปหลายปี ในผู้ป่วยส่วนใหญ่ใช้เวลาเป็นหลายสิบปี ในผู้ป่วยที่มีปัจจัยกระตุ้นต่อการเกิด atheroma เช่น ภาวะ hypercholesterolemia เมื่อเกิดขึ้นเป็นเวลานานจะส่งผลให้เกิดการเพิ่มสูงขึ้นของ LDL ตามมา<sup>7</sup> โดย LDL ที่สูงขึ้นเกินกว่าที่ร่างกายจะจัดการได้จะเข้าไปสะสมในชั้น intima โดยแทรกซึมไปอยู่ในช่องว่างระหว่างเซลล์ในรูปของ lipoproteins เมื่อเกิดการสะสมในช่องว่างระหว่างเซลล์ กระบวนการ oxidation ของ lipoproteins จะเกิดขึ้นง่ายกว่าในขณะที่อยู่ในกระแสเลือด เนื่องจากเชื่อว่าในเลือดนั้นมีสาร antioxidants อยู่

กระบวนการ oxidation นี้เอง ก่อให้เกิดผลิตภัณฑ์เป็นสารต่างๆ ได้แก่ hydroperoxides, lysophospholipids, oxysterols และ aldehydic สารต่างๆ เหล่านี้เป็นตัวดึงดูดให้เม็ดเลือดขาวชนิด macrophage ให้เข้ามาเก็บกินสารเหล่านี้ โดย macrophage จะมุดเข้าไปอยู่ในชั้น intima

และเก็บกิน lipoprotein เข้าไป สาร lipoprotein นี้จะยังคงอยู่ใน cytoplasm ของ macrophage เกิดเป็นเซลล์ที่มีสารสะสม เรียกว่า foam cell และ macrophage เหล่านี้จะมีการสร้างสารเพื่อกระตุ้นให้เม็ดเลือดขาวตัวอื่นๆ เข้ามาสะสมกันเพิ่มขึ้นด้วย

หากว่า macrophage สามารถจัดการกับ lipoprotein ได้หมดก็จะไม่เกิดการสะสมในชั้น intima แต่กรณีที่มีไขมันสูงมากจนกระทั่ง macrophage ไม่สามารถจัดการได้ ก็จะเกิดการสะสมกันหนาตัวขึ้น โดยในระยะแรก จะมองเห็นเป็นเส้นอยู่ใต้ชั้นหลอดเลือดชั้นใน เรียกว่า fatty streak เมื่อสะสมหนาขึ้นเรื่อยๆ จะมีสภาพเป็นก้อน atheroma ก้อนเนื้อเรียบที่อยู่ชั้น media จะเคลื่อนตัวเข้ามาหา กลายเป็นก้อนนูนขึ้นมาในรูหลอดเลือด ซึ่งกลายเป็น atheroma ในระยะท้าย

รูปภาพที่ 2 แสดงกลไกของการเกิด atheroma



รูปภาพจาก Harrison's cardiovascular medicine<sup>7</sup>

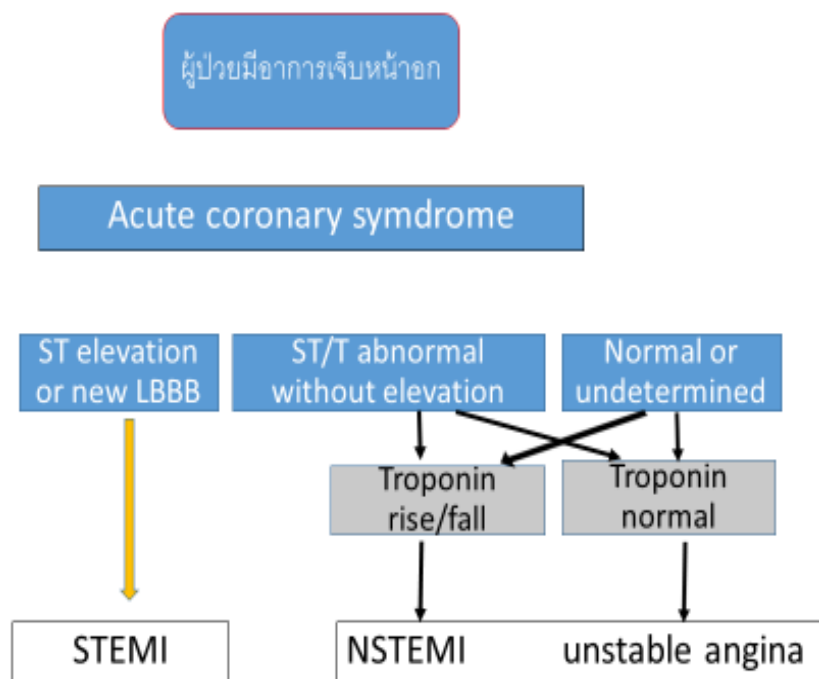
Atheroma โดยส่วนใหญ่จะไม่ก่อให้เกิดอาการ เว้นแต่เมื่อมีการการพอกหนาตัวของ atheroma มีมากจนกีดขวางการไหลของเลือดที่ไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจ จึงเกิดอาการแสดงของโรค stable angina ได้แก่ เจ็บหน้าอกเวลาออกแรง เหนื่อยง่าย อาการดีขึ้นหลังจากพัก เป็นต้น แต่หาก

ว่า atheroma นั้นเกิดการปริแตกของผิวหุ้ม ก็จะทำให้เกิดลิ่มเลือดก่อตัวขึ้นมาจับปล้นจนเกิดการอุดตัน การไหลของเลือดอย่างรวดเร็ว (thrombotic complication) เกิดอาการเจ็บหน้าอกแบบฉับพลันที่ เรียกว่า unstable angina

อาการแสดงของ stable angina จะมีอาการ แน่นหน้าอกถี่ๆ ระบุตำแหน่งไม่ได้แน่ชัด สามารถกระตุ้นซ้ำๆ ได้ด้วยกิจกรรมที่มีความแรงในระดับหนึ่ง หรือความเครียด อาการจะดีขึ้นได้ ภายใน 10-15 นาทีหลังจากพัก หรืออมยาใต้ลิ้น

ส่วนอาการแสดงของ unstable angina นั้นจะมีอาการ 1 ใน 3 ข้อต่อไปนี้ คือ อาการเจ็บหน้าอกที่เป็นขณะพัก และนานติดต่อกันมากกว่า 20 นาที อาการเจ็บหน้าอกเป็นรุนแรง หรืออาการเจ็บที่ทวีความรุนแรงหรือความถี่ที่มากกว่าเดิม

แผนภูมิที่ 2 กลไกการเกิด Acute coronary syndrome



กลไกหลักที่พบบ่อยที่สุดคือการเกิดการปริแตกของก้อน atheromatous plaque การที่มี atheroma ไม่ได้เป็นตัวบอกว่า atheroma นั้นๆ จะก่อให้เกิดอาการในภายหลัง ส่วนมากของผู้ที่มี

atheroma จะไม่มีอาการ และขนาดของ atheroma เองนั้นก็ไม่ได้มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะแทรกซ้อนเช่นกัน<sup>10</sup>

ข้อมูลจากการชันสูตรศพพบว่า พยาธิสภาพในหลอดเลือดโคโรนารีของผู้ป่วยจะมีการปริแตกของผิว atheroma plaque และมีก้อนเลือดมาเกาะทำให้เกิดการอุดตันอย่างถาวร

การศึกษากลไกที่ทำให้เกิดการปริของ atheroma นั้น จึงมุ่งเน้นไปที่ผิวนอกที่ห่อหุ้มก้อนไขมันไว้ ซึ่งเปลือกนอกนี้เรียกว่า fibrous cap ส่วนไขมันที่อยู่ด้านในเรียกว่า lipid core อย่างที่ได้กล่าวไว้ข้างต้นแล้วว่า ไม่ใช่ทุก atheroma ที่จะเกิดการปริแตก จะเกิดภาวะแทรกซ้อนในบางรายเท่านั้น โดยพบว่าปัจจัยที่เพิ่มโอกาสที่จะทำให้ atheroma นั้นๆ เกิดการปริได้ง่าย ได้แก่

1. ความบางของชั้น fibrous cap ยิ่งบางจะยิ่งพบว่าเสี่ยงต่อการปริได้ง่ายขึ้น โดยเฉพาะ fibrous cap ที่มีความบางน้อยกว่า 55 ไมครอน<sup>11</sup>
2. การที่มี lipid core ขนาดใหญ่
3. การที่ผิวของ atheroma มีความตะปุ่มตะป่ำ หรือมีหินปูนเกาะเป็นหย่อมๆ

นอกจากการเกิดการปริแตกของ atheroma แล้ว ยังมีกลไกอื่นๆ ที่ทำให้เกิด acute coronary syndrome อีก ได้แก่

1. การอุดตันของหลอดเลือดหัวใจที่เป็นๆ หายๆ ได้ (dynamic obstruction) เช่นกลุ่มอาการเส้นเลือดหัวใจหดเกร็ง (Prinzmetal variant angina) การหดเกร็งของเส้นเลือดฝอยที่อยู่ในกล้ามเนื้อ เซลล์ endothelium ที่ทำงานผิดปกติ
2. การสะสมความหนาของ atheroma ที่มากขึ้นเรื่อยๆ จนอุดตันการไหลของเลือด
3. เส้นเลือดอักเสบ (inflammation, vasculitis)
4. มีภาวะที่กล้ามเนื้อหัวใจต้องการเลือดมากขึ้น เนื่องจากต้องทำงานหนักขึ้นในการบีบเลือดไปเลี้ยงอวัยวะต่างๆ ที่มีอัตราเมตาบอลิซึมที่สูงขึ้น ได้แก่ ภาวะติดเชื้ ภาวะไทรอยด์เป็นพิษ ภาวะโลหิตจาง เป็นต้น
5. ภาวะที่ปริมาณออกซิเจนที่ไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจลดลง โดยที่ไม่ได้มีการปริของ atheroma ได้แก่ ภาวะhypoxia, ภาวะ shock, ภาวะโลหิตจางรุนแรง เป็นต้น

ด้วยสาเหตุต่างๆ ที่กล่าวมา จึงได้มีการพยายามจัดจำแนกชนิดของกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด ทั้งนี้เพื่อประโยชน์ด้านการดูแลรักษา และการพยากรณ์โรค โดยการจำแนกชนิดตามเกณฑ์ของ The Third Global MI Task Force has continued the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF นับว่าเป็นที่ยอมรับในระดับสากลมากที่สุด ได้จำแนกออกเป็น 5 แบบได้แก่<sup>1</sup>

1. กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดที่มีสาเหตุจากตัวเส้นเลือดหัวใจเอง (MI type 1)  
กลุ่มนี้เกิดจากการที่มี atherosclerotic plaque ปรแตก หรือมี dissection ของเส้นเลือดโคโรนารี และมีการก่อกำเนิดของลิ่มเลือด(thrombus) อุดเส้นเลือด ทำให้มีเลือดที่เลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจลดลงอย่างรวดเร็ว และอาจมีลิ่มเลือดกระจายไปยังหลอดเลือดส่วนปลายได้ โดยที่ผู้ป่วยอาจจะมีหรือไม่มีโรคหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีมาก่อนก็ได้
2. กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดที่มีสาเหตุมาจากความไม่สมดุลของการลำเลียงออกซิเจนสู่กล้ามเนื้อหัวใจกับความต้องการใช้ออกซิเจน (MI type 2)  
เกิดจากความไม่สมดุลระหว่างการลำเลียงออกซิเจนไปสู่กล้ามเนื้อหัวใจที่ไม่เหมาะสมกัน โดยอาจมีการลำเลียงออกซิเจนที่ลดลงได้แก่ ภาวะ hypoxia ภาวะช็อค หรือเป็นภาวะที่ทำให้มีความต้องการออกซิเจนที่มากขึ้น เช่น ภาวะติดเชื้อ ไทรอยด์เป็นพิษ เป็นต้น
3. ภาวะหัวใจหยุดเต้นฉับพลันที่เกิดจากกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (MI type 3)  
การเกิดเสียชีวิตจากหัวใจหยุดเต้นฉับพลันที่มีประวัติหรืออาการนำที่เข้าได้กับภาวะหัวใจขาดเลือดฉับพลัน หรือมีการเปลี่ยนแปลงของคลื่นไฟฟ้าหัวใจ โดยที่การตรวจเลือดยังไม่พบการเพิ่มขึ้นของ cardiac enzyme
4. Type 4 แบ่งออกเป็น Type 4a คือการบาดเจ็บของกล้ามเนื้อหัวใจที่เกิดตามหลังหัตถการการขยายหลอดเลือดโคโรนารี (percutaneous coronary intervention; PCI) และ Type 4b คือ มีการอุดตันโดยลิ่มเลือดที่เกิดขึ้นภายในหลอดเลือดค้ำยัน
5. กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดที่เกิดตามหลังการผ่าตัดบายพาสเส้นเลือดโคโรนารี (CABG)  
ส่วนข้อมูลในไทยเอง จากข้อมูลของ Thai Registry of Acute Coronary Syndrome (TRACS) รวบรวมข้อมูลระหว่างปี พ.ศ. 2550 ถึงปี พ.ศ. 2551 เก็บรวบรวมจาก 39 สถาบันที่ให้บริการทางการแพทย์ พบมีผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจขาดเลือดฉับพลัน 2007 ราย แบ่งเป็น หัวใจขาดเลือดที่มีส่วน เอสที ยก (ST elevation ACS) ร้อยละ 55 หัวใจขาดเลือดฉับพลันแบบไม่มี เอสที ยก (Non ST elevation ACS) ร้อยละ 33 ที่เหลือร้อยละ 12 เป็น unstable angina<sup>12</sup>

การใช้เพียงประวัติและการตรวจร่างกาย รวมถึงคลื่นไฟฟ้าหัวใจไม่อาจบ่งชี้ถึงการมีภาวะหัวใจขาดเลือดและกล้ามเนื้อหัวใจตายได้ด้วยความจำเพาะ (specificity) และความไว (specificity) อย่างเพียงพอ จึงมีความจำเป็นที่จะต้องใช้การตรวจเพื่อช่วยในการยืนยันการมีภาวะหัวใจขาดเลือด

## การตรวจ cardiac biomarkers

เพื่อที่จะยืนยันได้ถึงการมีภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตาย cardiac biomarkers มีความจำเป็นอย่างยิ่งในการบ่งชี้ถึงภาวะดังกล่าว ดังเช่นเกณฑ์การวินิจฉัยภาวะหัวใจขาดเลือดฉับพลัน (Acute Myocardial Infarction) ที่ได้กำหนดขึ้นโดย The Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. ระบุให้มีการตรวจพบการเพิ่มขึ้น และ/หรือ ลดลงของ Cardiac Biomarkers และมีอย่างน้อย 1 ค่าที่สูงกว่า 99th percentile ของ upper reference limit ร่วมกับอาการทางคลินิกที่เข้าได้, การเปลี่ยนแปลงของคลื่นไฟฟ้าหัวใจ หรือ มีการตรวจทาง imaging ที่พบการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจที่ผิดปกติในตำแหน่งใหม่<sup>1</sup>

คำว่า Biomarkers เริ่มถูกใช้ครั้งแรกในปี 1989 โดย Medical Subject Heading (MeSH) โดยหมายถึงสิ่งที่สามารถตรวจวัดได้ และบอกเป็นค่าเชิงปริมาณได้ (measurable and quantifiable biological parameters) โดยต่อมา MeSH ได้ทำการปรับปรุงความหมายของ biomarkers ใหม่ว่า สิ่งที่สามารถตรวจวัดได้และนำมาใช้ในการประเมินทั้งภาวะปกติทางชีววิถี สภาวะโรคหรือการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา (“a characteristic that is objectively measured and evaluated as an indicator of normal biological processes, pathogenic processes, or pharmacologic responses to a therapeutic intervention”)<sup>13</sup>

โดย biomarkers เองอาจได้จากการเก็บตัวอย่างชีวภาพ (ได้แก่เนื้อเยื่อ เลือด หรือปัสสาวะ) จากการวัดบันทึก (เช่น คลื่นไฟฟ้าหัวใจ, ความดันโลหิต) หรือ imaging เช่นการตรวจคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจ (echocardiography) หรือเอกซเรย์ เป็นต้น

โดยแนวความคิดที่ว่าหากเกิดการตายของกล้ามเนื้อหัวใจแล้ว สารที่อยู่ในเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจจะรั่วออกมาสู่นอกเซลล์ และสามารถตรวจวัดได้ในเลือด ดังนั้น ตั้งแต่อดีตจนถึงปัจจุบันมีความพยายามค้นหา Cardiac biomarkers ในอุดมคติ เพื่อช่วยในการวินิจฉัยภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายได้ดีที่สุด โดย cardiac biomarkers ในอุดมคตินั้น ควรประกอบไปด้วย<sup>14</sup>

1. มีความไวสูง (high sensitivity)

โดยสารนั้นควรมีความเข้มข้นสูงในกล้ามเนื้อหัวใจ และมีการรั่วออกจากกล้ามเนื้อหัวใจออกสู่เลือดได้อย่างรวดเร็วหลังจากมีการบาดเจ็บของกล้ามเนื้อหัวใจ และสามารถคงอยู่ได้นาน เพื่อที่จะสามารถตรวจพบได้ในกรณีที่มาตรวจช้า

2. มีความจำเพาะสูง (high specificity)



สารอื่นๆ ไม่ควรตรวจพบในเซลล์อื่นๆ ที่ไม่ใช่กล้ามเนื้อหัวใจ และตรวจไม่พบสารดังกล่าวในกรณีที่ไม่มีการภาวะกล้ามเนื้อหัวใจบาดเจ็บ

### 3. ด้านคุณสมบัติของการตรวจวัด (analytical characteristics)

มีความคุ้มค่าและคุ้มทุนของการตรวจ สามารถตรวจได้ด้วยวิธีที่ไม่ยุ่งยาก ใช้เวลาสั้นในการตรวจ มีความแม่นยำสูง

### 4. ด้านการนำผลมาใช้

ผลการตรวจที่ได้มีคุณค่าในการช่วยดูแลรักษาผู้ป่วย และทำให้เกิดผลลัพธ์การรักษาที่ดี

ตั้งแต่อดีตจนถึงปัจจุบันได้มีความพยายามค้นหา cardiac biomarkers ในอุดมคติที่มีคุณสมบัติดังกล่าวข้างต้น โดย cardiac biomarkers ตัวแรกที่ถูกนำมาใช้ในปี 1954 คือ aspartate aminotransferase (AST) โดย Karmen<sup>15</sup> และคณะ ได้รายงานการตรวจพบการรั่วของ aspartate aminotransferase (AST) จากกล้ามเนื้อหัวใจที่ตายเข้าสู่เลือด และอาจนำค่าการเพิ่มขึ้นของ AST เพื่อใช้ในการวินิจฉัยภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตาย แต่อย่างไรก็ตาม ในปัจจุบันนี้เป็นที่ทราบดีว่า AST นั้นไม่ได้มีความจำเพาะต่อกล้ามเนื้อหัวใจ แต่พบได้ในเซลล์ตับ เม็ดเลือด กล้ามเนื้อลาย และเซลล์อื่นๆ

ต่อมาได้มีการพยายามใช้การตรวจวัดค่า Lactate Dehydrogenase (LDH) เพื่อช่วยวินิจฉัยภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดโดย Wroblewski<sup>16</sup> และคณะ แต่เนื่องด้วยความไม่จำเพาะต่อกล้ามเนื้อหัวใจเช่นเดียวกับ AST จึงไม่ได้ถูกนำมาใช้ในการช่วยวินิจฉัย

ระหว่างนั้นได้มีความพยายามค้นหาสารที่มีความจำเพาะต่อกล้ามเนื้อหัวใจมากขึ้น จากแนวคิดที่ว่าเมื่อเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจเกิดการขาดเลือดและตาย ผนังเซลล์จะเสียหายอย่างที่ไม่สามารถกลับสภาพเดิมได้ (irreversible) ทำให้เกิดการรั่วไหลของสารในเซลล์ออกมาภายนอก และสารที่อยู่ใน cytoplasm หรือใน sarcoplasmic reticulum จะออกมาได้มากกว่า เนื่องจากหน้าที่หลักของหัวใจคือการบีบตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ ดังนั้นการเน้นการค้นหาสารที่เกี่ยวข้องกับการบีบตัวของกล้ามเนื้อหัวใจไม่ว่าจะเป็นส่วนประกอบของกล้ามเนื้อหัวใจหรือต้นกำเนิดพลังงานที่ให้แก่กล้ามเนื้อหัวใจจึงมีความเป็นไปได้ที่จะค้นพบสารที่มีคุณสมบัติเหมาะสม<sup>17</sup> สารต่างๆที่ถูกค้นพบว่ามีมากในเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจได้แก่ actin, myosin, tropomyosin และ troponin complex ซึ่งประกอบด้วย troponin-I, troponin-T และ troponin-C โดยสารตัวแรกที่สามารถถือได้ว่าเป็นความจำเพาะต่อกล้ามเนื้อหัวใจที่เรียกได้ว่าเป็น Cardiac Biomarkers ได้นั้นคือ Serum creatinine Kinase (CK)<sup>18</sup>

เนื่องจากความที่ creatinine kinase ที่ตรวจพบในเลือดได้อย่างรวดเร็วและในระดับที่สูง ภายหลังจากกล้ามเนื้อหัวใจเกิดการบาดเจ็บ และมีความจำเพาะต่อกล้ามเนื้อหัวใจมากกว่า AST และ LDH จึงได้มีความพยายามที่จะพัฒนาการตรวจ creatinine kinase ให้เป็น cardiac biomarker ที่มีประสิทธิภาพเพื่อช่วยในการวินิจฉัยและรักษา ในระยะเริ่มของการตรวจวิเคราะห์หา creatinine kinase ในเลือดนั้นทำได้ยากเนื่องด้วยขั้นตอนการวิเคราะห์ที่ยุ่งวุ่นวาย ใช้เวลานานในการออกผลการตรวจ การปรับปรุงและพัฒนาเพื่อลดความซับซ้อนและระยะเวลาการออกผลใช้เวลาถึง 7 ปีในการศึกษา จนในที่สุดนำไปสู่การตรวจด้วยวิธีอัตโนมัติ (automated) ที่สามารถออกผลการตรวจได้อย่างรวดเร็ว<sup>19</sup>

การพัฒนาการตรวจอย่างต่อเนื่องของ creatinine kinase จนสามารถที่สามารถตรวจทราบผลได้อย่างรวดเร็วและความจำเพาะที่มากกว่า biomarkers ที่ผ่านมา ทำให้ความนิยมในการใช้ Creatinine kinase สูงขึ้นอย่างต่อเนื่องและถูกใช้อย่างแพร่หลายเพื่อช่วยวินิจฉัยภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด การที่ creatinine kinase สามารถตรวจพบในกระแสเลือดได้ตั้งแต่ 4-8 ชั่วโมงหลังจากเริ่มมีอาการเจ็บหน้าอก และระดับของ creatinine kinase จะขึ้นสูงที่สุดภายใน 14-28 ชั่วโมงหลังจากที่เริ่มมีอาการ จากนั้นระดับของ creatinine kinase จะกลับสู่ระดับปกติภายในระยะเวลา 48-72 ชั่วโมง<sup>19</sup> ทั้งหมดนี้เป็นประโยชน์ต่อการใช้ creatinine kinase เพื่อใช้ในการวินิจฉัยภาวะหัวใจขาดเลือด เนื่องจากสามารถให้การวินิจฉัยได้อย่างรวดเร็วขึ้นกว่าเดิมที่ใช้ AST และ LDH อีกทั้งอาศัยรูปแบบของการเพิ่มขึ้นและลดลงของระดับ creatinine kinase ในเลือด ก็สามารถระบุระยะเวลาที่เกิดภาวะหัวใจขาดเลือดได้

มากกว่านั้น ระดับปริมาณของ creatinine kinase ที่ตรวจพบในเลือดก็มีความสัมพันธ์กับปริมาณกล้ามเนื้อหัวใจที่บาดเจ็บ กล่าวคือ ปริมาณกล้ามเนื้อหัวใจที่บาดเจ็บยิ่งมาก ก็ยิ่งมีการรั่วของ creatinine kinase ออกมามาก ทำให้สามารถอาศัยปริมาณของ creatinine kinase ที่ตรวจวัดได้นั้นคาดคะเนความรุนแรงของการบาดเจ็บของกล้ามเนื้อหัวใจได้<sup>20</sup> ทำให้ผู้ดูแลสามารถพยากรณ์โรคได้อีกด้วย โดยปริมาณกล้ามเนื้อที่บาดเจ็บยิ่งมาก โอกาสทุพพลภาพหรือเสียชีวิตยิ่งมาก โดยจะพิจารณาว่าผลการตรวจ total CK เป็นบวกคือเพิ่มขึ้น 2 เท่าจากค่าปกติ แต่การใช้ค่าการเพิ่มขึ้น 2 เท่าจากค่าปกติเป็นเกณฑ์นั้นอาจมีปัญหาในการวินิจฉัยกับผู้ที่ที่มีปริมาณกล้ามเนื้อน้อยกว่าคนทั่วไป ได้แก่ คนสูงอายุ ผู้ป่วยขาดสารอาหาร เป็นต้น

ระหว่างนั้น การพัฒนาเทคนิควิเคราะห์ทางห้องวิจัยได้พัฒนาอย่างต่อเนื่อง สิ่งที่สร้างความก้าวหน้าให้กับการค้นพบ cardiac biomarkers ตัวใหม่นั้นคือ electrophoresis ที่แยกวิเคราะห์สารได้ละเอียดมากขึ้น จำแนกออกเป็นสารต่างๆ ได้หลากหลาย ได้นำมาสู่การค้นพบ CK-MB ในเวลาต่อมา

Creatinine kinase มีน้ำหนักโมเลกุล 82 kd. มี 2 subunit คือ M และ B ซึ่งการจับคู่กันของสอง subunit นี้เองทำให้เกิดมี isoform ของ creatinine kinase ทั้งสิ้น 3 แบบ คือ CK-MM, CK-BB และ CK-MB ซึ่งสัดส่วนของ isoform ทั้งสามแบบที่รวมกันเป็น total creatinine kinase นั้นมีปริมาณร้อยละมากน้อยต่างกันไปในเนื้อเยื่อแต่ละชนิดในร่างกาย

โดย CK-MB นั้น พบมากที่สุดในกลุ่มเนื้อหัวใจ โดยพบเป็นสัดส่วนสูงถึงร้อยละ 15-20 ของปริมาณ Creatinine kinase ทั้งหมดในกลุ่มเนื้อหัวใจ (total creatinine kinase) เมื่อเปรียบเทียบกับปริมาณของ CK-MB ที่พบเพียงร้อยละ 1-3 ในกล้ามเนื้อลาย<sup>21</sup> คุณสมบัติดังกล่าวนี้ได้ส่งผลในเรื่องความจำเพาะต่อภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดที่สูงขึ้น และมีการนำมาใช้กันอย่างแพร่หลายตั้งแต่ปี ค.ศ. 1980 เป็นต้นมา

อย่างไรก็ดี แม้ว่าสัดส่วนร้อยละของ CK-MB ในหัวใจนั้นจะสูงกว่าสัดส่วนร้อยละ CK-MB ที่พบได้ในกล้ามเนื้อลายก็ตาม เมื่อเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดและนำเลือดมาตรวจจะพบว่าการเพิ่มขึ้นทั้ง total CK, CK-MB, CK-MM และมักพบว่าระดับ CK-MM ที่ตรวจพบก็ยิ่งสูงกว่าระดับ CK-MB จึงมีความพยายามหาวิธีการแปลผลที่ช่วยให้แม่นยำมากขึ้น โดยอาศัยหลักการที่ว่าหากการที่ตรวจพบ total CK ที่สูงขึ้นนั้น เกิดจากภาวะหัวใจขาดเลือด ก็น่าที่จะมีสัดส่วนของ CK-MB isoform ที่สูงกว่าภาวะอื่นๆ ที่ทำให้ตรวจพบ total CK สูงขึ้น เช่นโรคกล้ามเนื้อ โดยจากการศึกษาพบว่าในภาวะหัวใจขาดเลือดฉับพลันจะพบร้อยละของ CK-MB ต่อ total CK ที่มากกว่าร้อยละ 5<sup>14</sup> และยังแนะนำให้ตรวจ total CK คู่กับการตรวจ CK-MB เสมอ เพื่อเพิ่มความจำเพาะในการวินิจฉัยโรคหัวใจขาดเลือด และช่วยในการวินิจฉัยโรคหัวใจขาดเลือดในผู้สูงอายุที่มีปริมาณกล้ามเนื้อที่น้อย เนื่องจากหากตรวจเฉพาะ total CK จะทำให้ค่าที่ได้ไม่สูงพอ

อย่างไรก็ตาม เทคนิคการตรวจแบบ electrophoresis นั้นก็ยังซับซ้อนและใช้เวลานาน ยุคต่อมาจึงได้ปรับปรุงวิธีการตรวจโดยใช้ immunoinhibition assays และใช้วิธีการตรวจแบบอัตโนมัติ จึงช่วยลดความซับซ้อนและระยะเวลาได้มาก ทำให้การใช้ total CK, CK-MB เพื่อช่วยวินิจฉัยภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดอย่างแพร่หลายมาจนถึงปัจจุบันนี้ อย่างไรก็ตาม แม้จะมีความจำเพาะกับ

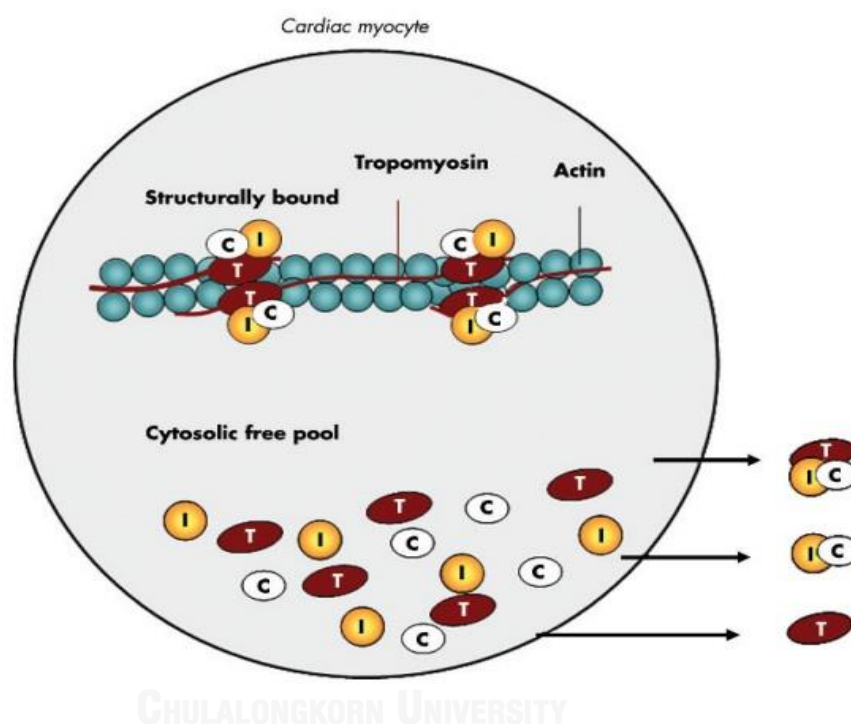
กล้ามเนื้อหัวใจในระดับหนึ่ง แต่ก็ยังมีความซ้อนเหลื่อมกับกรณีของโรคกล้ามเนื้ออยู่ดี<sup>22</sup> อีกทั้งบางครั้งอาจสามารถพบการเพิ่มขึ้นของระดับ CPK และ CK-MB แม้ไม่มีภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด ภาวะที่อาจพบว่ามี การเพิ่มขึ้นของ CPK และ CK-MB ได้แก่ ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจหนาตัว (cardiac hypertrophy), ลิ้นหัวใจเอออร์ตาตีบ การออกกำลังกายที่หนักเกินไป ภาวะไทรอยด์ต่ำ ผู้ป่วยไตวายโดยเฉพาะที่ได้รับการรักษาทดแทนไต โรคกระแทกบางชนิด ภาวะกล้ามเนื้อขาดที่ขั้วปอด โรคภูมิคุ้มกันต่อต้านเนื้อเยื่อตัวเอง ได้แก่ โรค SLE โรคหนังแข็ง(scleroderma) เป็นต้น<sup>23</sup> ดังนั้นจึงมีความพยายามที่จะค้นหา cardiac biomarkers ตัวใหม่ที่มีความจำเพาะมากขึ้นกว่าเดิม

### **ยุคของการใช้ cardiac Troponin เพื่อการวินิจฉัยภาวะหัวใจขาดเลือด**

ในปี ค.ศ. 1980 มีการค้นพบสารตัวใหม่ในเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจคือ cardiac troponin complex โดย cardiac troponin complex นี้ประกอบไปด้วย cardiac troponin ทั้งสิ้น 3 ชนิด ได้แก่ cardiac troponin T, cardiac troponin I และ cardiac troponin C<sup>17</sup> โดยสารตัวแรกที่ค้นพบคือ cardiac troponin T

รูปภาพที่ 3 แสดงกลไกที่ทำให้สามารถตรวจพบ cardiac troponin ได้ในการแสเลือด เมื่อกล้ามเนื้อหัวใจเกิดการบาดเจ็บ ผนังเซลล์จะเกิดการเสียหาย troponin T, I และ C ที่อยู่ในรูปแบบอิสระ (cytosolic free pool) ก็จะรั่วไหลออกมาจากผนังเซลล์เข้าสู่กระแสเลือด

Cardiac Troponin T (cTnT)



หากกล่าวถึงเพียง troponin T นั้น จะเป็นสารที่สามารถพบได้ทั้งในกล้ามเนื้อลายและกล้ามเนื้อหัวใจ โดยชนิดที่พบในกล้ามเนื้อหัวใจนั้นคือ Cardiac Troponin T<sup>24</sup> โดย cardiac troponin T เป็นสารที่พบได้มากในกล้ามเนื้อหัวใจ โดยจากการทดลองทางห้องปฏิบัติการนั้นพบว่า จะตรวจพบค่า cardiac troponin T นั้นต่ำมากในบุคคลทั่วไป และหากตรวจหาค่า cardiac troponin T ในผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือดจะพบสูงขึ้นมากกว่าคนทั่วไปมาก โดยอาจมากขึ้นกว่า 400 เท่าในบางราย<sup>25</sup> ทำให้การตรวจพบว่ามี การเพิ่มขึ้นของ cardiac troponin นั้นง่าย

Cardiac Troponin T นั้น สามารถตรวจพบได้ในเลือดหลังจากที่เริ่มเกิดอาการของกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดตั้งแต่ 4 ถึง 10 ชั่วโมง และขึ้นจนถึงระดับสูงสุดที่ 12-18 ชั่วโมง สามารถตรวจพบค่าของ cardiac troponin T ที่สูงกว่าค่าผิดปกติได้นานถึง 4-10 วัน<sup>26</sup> จากคุณสมบัติ

ดังกล่าวนี้ สามารถใช้ cardiac troponin T ในการวินิจฉัยภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดได้อย่างรวดเร็ว มีความจำเพาะที่สูง และสามารถวินิจฉัยภาวะหัวใจขาดเลือดในผู้ป่วยที่มาถึงโรงพยาบาลหลังจากที่มีอาการมาแล้วหลายวันได้

อย่างไรก็ตาม แม้จะมีความจำเพาะต่อกล้ามเนื้อหัวใจมาก แต่ก็อาจสามารถตรวจพบ cardiac troponin T ได้แม้ในกรณีที่ไม่มีความผิดปกติของหัวใจขาดเลือด เช่นกรณีของ Duchenne muscular dystrophy, polymyositis, uremic myopathy สาเหตุเนื่องจากการสร้างกล้ามเนื้อใหม่ขึ้นมาทดแทน และกล้ามเนื้อที่สร้างมาใหม่นี้มี cardiac troponin อยู่ด้วย<sup>27</sup>

### Cardiac troponin I (cTnI)

Cardiac troponin I คือ 1 ใน 3 form ของ cardiac troponin ที่สามารถตรวจวัดได้ เช่นเดียวกับ cardiac troponin T ตัวอักษร “I” มาจาก inhibitory fraction ที่ทำหน้าที่ยับยั้งเอนไซม์ ATPase ตัวของ cardiac troponin I เป็นสายโปรตีนประกอบขึ้นจากกรดอะมิโน 211 ตัวเรียงกัน ที่ลำดับการเรียงตัวของกรดอะมิโนมีความแตกต่างกันระหว่าง troponin I ที่อยู่ในกล้ามเนื้อลาย และ cardiac troponin I สิ่งนี้ที่เป็นตัวช่วยในการแยกแยะ cardiac troponin I ออกจากตัวอื่นๆ ได้ เป็นการเพิ่มความจำเพาะให้การตรวจ<sup>28</sup> โดยวิธีการตรวจหา cardiac troponin I นั้นจะใช้ antibody ที่มีความจำเพาะกับ cardiac troponin I โดยวิธีการตรวจ radioimmunoassay (RIA) และพัฒนามาเป็นการใช้วิธีการตรวจแบบ ELISA ในเวลาต่อมา

ค่าการเพิ่มขึ้นของ cardiac troponin I ในภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดนั้น สามารถตรวจพบได้ในเวลา 4-6 ชั่วโมงหลังจากที่เริ่มมีอาการเจ็บหน้าอก และค่าของ cardiac troponin I จะถึงสูงที่สุดที่เวลาประมาณ 18 ชั่วโมงหลังจากเริ่มมีอาการ โดยค่าของ cardiac troponin I นี้จะสูงกว่าค่าปกติไปอีก 6-8 วัน<sup>29</sup>

อย่างไรก็ดี ถึงแม้จะมีความจำเพาะต่อกล้ามเนื้อหัวใจสูง การตรวจ Cardiac troponin I มีโอกาสที่จะตรวจพบในระดับที่สูงโดยที่ไม่ได้มีความผิดปกติของหัวใจขาดเลือดโดยมีสาเหตุคล้ายคลึงกันกับ cardiac troponin T เช่นกัน

การค้นพบ cardiac troponin ทั้ง T และ I นี้ นับเป็นจุดเปลี่ยนที่สำคัญอีกครั้ง มีผลการทดลองที่ยืนยันถึงความสามารถในการใช้ค่าของ cardiac troponin T และ I ที่เหนือกว่า total CK และ CK-MB

ด้วยพื้นฐานที่ว่า ปริมาณของ cardiac troponin ที่พบในกล้ามเนื้อหัวใจต่อหนึ่งกรัมนั้นสูงกว่า CK-MB และการรั่วของ cardiac troponin เข้าสู่กระแสเลือดเองนั้นก็มากกว่า CK-MB ด้วย และยังมีข้อมูลของการทดลองมากมายที่สนับสนุนว่า cardiac troponin T และ I นั้นล้วนมีความสามารถในการวินิจฉัยภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดที่มากกว่า CK-MB

มีการทดลองถึงความสามารถที่เหนือกว่าของ cardiac troponin ในการวินิจฉัยภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด โดย Katus และคณะได้ศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่าง cardiac troponin T เทียบกับ CK-MB ในการวินิจฉัยภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดฉบับปล้นในผู้ป่วย 388 รายที่มายังห้องฉุกเฉินด้วยอาการเจ็บหน้าอกที่สงสัยภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด พบว่า cardiac troponin T นั้นสามารถตรวจพบได้เร็วใน 3 ชั่วโมงหลังจากที่เริ่มมีอาการถึงร้อยละ 50 ของผู้ป่วย<sup>30</sup> และความสามารถในการวินิจฉัยภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดของ cardiac troponin T นั้นยังสูงกว่า CK-MB (ร้อยละ 98 เทียบกับร้อยละ 97) และยังคงความสามารถในการวินิจฉัยได้แม้จะผ่านไปแล้ว 5.5 วัน และการที่มีการเพิ่มขึ้นของ cardiac troponin T นั้นยังสัมพันธ์กับอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนของผู้ป่วยในขณะที่นอนโรงพยาบาลอีกด้วย

นอกจากความสามารถในการวินิจฉัยภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดของ cardiac troponin ที่สูงกว่า CK-MB แล้ว ประโยชน์อีกข้อที่เหนือกว่า CK-MB ของ cardiac troponin คือการใช้เพื่อพยากรณ์โรคในผู้ป่วย non-ST elevation acute coronary syndrome

1. จากการศึกษาชื่อ CRUSADE<sup>31</sup> จากผู้ป่วยจำนวนเกือบ 30,000 ราย พบว่า มีความไม่สอดคล้องระหว่างค่าของ cardiac troponin กับ CK-MB ถึงร้อยละ 28 โดยพบว่า ร้อยละ 18 มีการเพิ่มขึ้นของค่า cardiac troponin แต่ไม่พบการเพิ่มขึ้นของ CK-MB ที่เหลือร้อยละ 10 พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของ CK-MB แต่ไม่มีการเพิ่มขึ้นของ cardiac troponin
2. ในกลุ่มที่มีการเพิ่มขึ้นของ CK-MB แต่ไม่มีการเพิ่มขึ้นของ cardiac troponin พบว่า อัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาลนั้นไม่ต่างกับกลุ่มที่ไม่มีการเพิ่มขึ้นของทั้ง CK-MB และ cardiac troponin
3. ในกลุ่มที่มีการเพิ่มขึ้นของค่า cardiac troponin แต่ไม่พบการเพิ่มขึ้นของ CK-MB นั้นมีแนวโน้มที่จะมีอัตราการเสียชีวิตที่สูงกว่ากลุ่มที่ไม่มีการเพิ่มขึ้นของทั้ง CK-MB และ cardiac troponin แต่ไม่ถึงกับมีนัยสำคัญทางสถิติ

ซึ่งข้อมูลดังกล่าวนี้ตรงกับอีกการศึกษาขนาดใหญ่ชื่อ GRACE<sup>32</sup> พบว่า

- ร้อยละ 10.4 มีการเพิ่มขึ้นของค่า cardiac troponin แต่ไม่พบการเพิ่มขึ้นของ CK-MB
- ที่เหลือร้อยละ 7.7 พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของ CK-MB แต่ไม่มีการเพิ่มขึ้นของ cardiac troponin
- อัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาลพบว่าสูงที่สุดในกลุ่มที่มีผลบวกทั้ง cardiac troponin และ CK-MB ร้อยละ 7.7 และอัตราการเสียชีวิตจะลดลงในกลุ่มที่มีการเพิ่มขึ้นของค่า cardiac troponin แต่ไม่พบการเพิ่มขึ้นของ CK-MB (อัตราการเสียชีวิตร้อยละ 3.9) และต่ำลงอีกในกลุ่มที่มีการเพิ่มขึ้นของ CK-MB แต่ไม่มีการเพิ่มขึ้นของ cardiac troponin (อัตราการเสียชีวิตร้อยละ 2.3)

อย่างไรก็ดี CK-MB ก็ยังคงมีประโยชน์ในการช่วยวินิจฉัยอยู่ โดยจากการศึกษา Diagnostic Marker Cooperative Study (DMCS) ซึ่งเป็น prospective multicenter double-blinded เปรียบเทียบความไว และความจำเพาะของ CK-MB, myoglobin, Cardiac troponin I และ cardiac troponin T ในภาวะหัวใจขาดเลือดที่มายังห้องฉุกเฉินภายใน 6 ชั่วโมงหลังจากที่เริ่มมีอาการ พบว่า การใช้ CK-MB เป็น cardiac biomarker นั้น สามารถช่วยในการคัดกรองภาวะหัวใจขาดเลือดได้อย่างรวดเร็วกว่าการใช้ cardiac troponin ที่ตรวจได้ช้ากว่า<sup>33</sup>

ในช่วงนั้นคำแนะนำของ ACC/AHA ในปี ค.ศ. 1999 จึงให้มีการตรวจเลือดหา cardiac troponin ควบคู่กับ CK-MB ในผู้ป่วยที่สงสัยภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดที่มาโรงพยาบาลเร็ว โดยเฉพาะใน 12 ชั่วโมง<sup>34</sup>

ประโยชน์อีกประการของการตรวจ CK-MB สามารถที่จะบอกการเกิดภาวะหัวใจขาดเลือดซ้ำได้ เนื่องจากคุณสมบัติของการที่ค่า CK-MB จะกลับสู่ระดับปกติได้ภายในระยะเวลาที่สั้นกว่า cardiac troponin จึงสามารถบอกการเกิดภาวะหัวใจขาดเลือดซ้ำขึ้นมาใหม่ได้ หากว่าผู้ป่วยเจาะ CK-MB ซ้ำและพบว่ามีค่ากลับขึ้นมาสูงขึ้นใหม่ของ CK-MB หลังจากที่เริ่มมีระดับลดลงไปแล้ว ในขณะที่ค่าของ cardiac troponin จะยังคงสูงลอยไปต่อ แต่ต่อมาด้วยเทคโนโลยีของการตรวจหา cardiac troponin ด้วยวิธีความไวสูง (high sensitive cardiac troponin) ก็เปลี่ยนแปลงแนวทางการวินิจฉัยภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดอีกครั้ง



### การตรวจหา cardiac troponin ด้วยวิธีความไวสูง (High sensitive cardiac troponin)

การพัฒนาจาก cardiac troponin ไปสู่ High sensitive cardiac troponin (hs-cTn) หรือ การตรวจหา cardiac troponin ด้วยวิธีความไวสูงนั้น เกิดจากขั้นตอนการพัฒนาการตรวจวิเคราะห์ที่ลดค่ารบกวนการตรวจ (improved signal to noise ratio) ทำให้สามารถตรวจพบสารแม้จะมีความเข้มข้นน้อยๆ ได้ คำว่า high sensitive จะใช้เรียกการทดสอบที่มีคุณสมบัติที่สามารถตรวจวัดสารที่ระดับมากกว่าเปอร์เซนไทล์ที่ 99 (99<sup>th</sup> percentile) ได้น้อยกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 10 ของประชากรที่แข็งแรงดี และเช่นเดียวกัน จะต้องตรวจวัดปริมาณสารที่น้อยกว่าหรือเท่ากับเปอร์เซนไทล์ที่ 99 ได้ ในประชากรที่แข็งแรงดีไม่น้อยกว่าร้อยละ 90<sup>35</sup> การที่สามารถตรวจหา cardiac troponin ได้แม้ในระดับที่ต่ำมากนี้ ส่งผลให้สามารถวินิจฉัยภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดได้ด้วยความไวที่สูงขึ้น

การศึกษาที่พิสูจน์ประโยชน์ของ high sensitive cardiac troponin ที่เหนือกว่า cardiac troponin นั้น เป็นการศึกษาในผู้ป่วย 413 ที่มายังห้องฉุกเฉินด้วยอาการเจ็บหน้าอกที่สงสัยภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด เปรียบเทียบการวินิจฉัยโดยการใช้ high sensitive cardiac troponin กับ cardiac troponin โดยเจาะเลือดเป็นระยะเมื่อมาถึงโรงพยาบาล และที่ 3 กับ 6 ชั่วโมงต่อมา<sup>36</sup> พบว่า เมื่อตรวจเลือดทันทีที่ผู้ป่วยมาถึงยังโรงพยาบาล พบว่า high sensitive cardiac troponin I นั้นมี sensitivity ที่ร้อยละ 82.3 และมีค่า negative predictive value เท่ากับ 94.7 ซึ่งสูงกว่าค่า cardiac troponin I ที่มี sensitivity ที่ร้อยละ 79.4 และมีค่า negative predictive value เท่ากับ 94.0

เหตุผลที่กล่าวมาข้างต้นนี้ ทำให้เมื่อมีการจัดทำเกณฑ์การวินิจฉัยภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดโดย ฉับพลัน (Acute Myocardial Infarction) ที่ได้กำหนดขึ้นโดย The Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. ระบุให้มีการตรวจพบการเพิ่มขึ้น และ/หรือลดลงของ Cardiac Biomarkers และมีอย่างน้อย 1 ค่าที่สูงกว่า 99<sup>th</sup> percentile ของ upper reference limit ร่วมกับอาการทางคลินิกที่เข้าได้, การเปลี่ยนแปลงของคลื่นไฟฟ้าหัวใจ หรือ มีการตรวจทาง imaging ที่พบการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจที่ผิดปกติในตำแหน่งใหม่ เป็นต้น สิ่งสำคัญในการวินิจฉัยจึงเป็นการตรวจ Cardiac Biomarkers ซึ่งตามเกณฑ์วินิจฉัยข้างต้นแนะนำให้ตรวจ Cardiac Troponin (cTn) อันเป็นที่ยอมรับโดยสากล<sup>1</sup>

เนื่องด้วยสาเหตุที่ทำให้ผลเลือด cardiac troponin นั้นมีค่าสูงกว่า 99<sup>th</sup> percentile นั้นไม่ได้มีเพียง Acute myocardial infarction แต่ยังพบได้ในกลุ่มผู้ป่วยอื่นๆ<sup>6</sup> ทั้งนี้สาเหตุที่ทำให้มีการเพิ่มขึ้นของ cardiac enzyme ได้เรียบเรียงตามตารางที่ 1

ตารางที่ 1 สาเหตุการเพิ่มขึ้นของ cardiac troponin นอกเหนือจาก acute coronary syndrome

โรคที่เป็นฉับพลัน	โรคเรื้อรัง
กลุ่มโรคหัวใจและหลอดเลือด <ul style="list-style-type: none"> <li>● ภาวะหัวใจวาย</li> <li>● Aortic dissection</li> <li>● Stroke</li> <li>● เลือดออกในทางเดินอาหาร</li> <li>● การอักเสบของกล้ามเนื้อหัวใจ (myocarditis)</li> <li>● การอักเสบของเยื่อหุ้มหัวใจ (pericarditis)</li> <li>● Stress-induced cardiomyopathy</li> </ul> ระบบทางเดินหายใจ <ul style="list-style-type: none"> <li>● ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในขั้วปอด</li> <li>● ภาวะ ARDS</li> </ul> ระบบกล้ามเนื้อ <ul style="list-style-type: none"> <li>● กล้ามเนื้อลายอักเสบ</li> <li>● การกำเริบแบบฉับพลันของ Duchenne muscular dystrophy</li> </ul> การติดเชื้อ <ul style="list-style-type: none"> <li>● ติดเชื้อในกระแสเลือด, ไวรัส</li> </ul> การได้รับพิษ <ul style="list-style-type: none"> <li>● carbon monoxide</li> <li>● hydrogen sulfide</li> <li>● colchicine</li> <li>● พิษจากสัตว์มีพิษ เช่น งู แมงมุม</li> </ul> การบาดเจ็บที่เกิดจากแรงกระทำภายนอก เช่น ถูกกระแทกโดยตรง	<ul style="list-style-type: none"> <li>● infiltrative disease ของหัวใจ เช่น amyloidosis sarcoidosis hemochromatosis</li> <li>● ไตวายเรื้อรัง</li> <li>● hypertrophic cardiomyopathy</li> <li>● ความดันโลหิตสูง</li> <li>● ภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำ</li> </ul>

เนื่องด้วยสาเหตุของการที่มี cardiac troponin ที่สูงมีมากมายหลายประการ ปัญหาที่มักเกิดขึ้นเสมอๆคือ การที่เราตรวจพบว่ามีค่าเพิ่มขึ้นของ cardiac troponin แล้ว เราก็ยังไม่อาจที่จะ

แน่ใจได้ว่าcardiac troponin ที่เพิ่มขึ้นนั้นมีสาเหตุมาจากกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด หรือจากเหตุอื่น โดยเฉพาะในรายที่มีแนวโน้มว่าจะมีการเพิ่มขึ้นของ cardiac troponin อยู่เดิมมาก่อน เช่น ผู้ป่วยไตวาย ผู้ที่มีภาวะกล้ามเนื้อหัวใจหนาอยู่เก่า

การที่จะช่วยแยกภาวะที่มี cardiac troponin เพิ่มขึ้นอยู่แล้วโดยที่ไม่ได้มีภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดออกจากภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด อาจอาศัยการที่ติดตามตรวจ cardiac troponin ซ้ำและดูการเพิ่มขึ้นของ cardiac troponin จากแนวคิดที่ว่า หากมีภาวะหัวใจขาดเลือดและการขาดเลือดยังคงดำเนินต่อไป ก็คงยังคงมีการรั่วของ cardiac troponin ออกมาในเลือดอยู่ และมากขึ้นตามเวลา แต่หากว่าการเพิ่มขึ้นของ cardiac troponin นั้นเกิดจากภาวะที่มีการเพิ่มอยู่ก่อน หากติดตามค่า cardiac troponin ก็จะเปลี่ยนแปลงไม่มาก

จากแนวคิดดังกล่าว ได้มีการศึกษาเพื่อพิสูจน์โดย Matthias Mueller และคณะ<sup>37</sup> จึงได้ทำการศึกษาการใช้ประโยชน์ของค่าความแตกต่างของ high sensitive cardiac troponin T ในช่วงเวลาที่ต่างกัน 6 ชั่วโมง วัตถุประสงค์เพื่อแยกผู้ป่วยที่มีภาวะ acute myocardial infarction ออกจากผู้ป่วยที่มีแนวโน้มของค่า cardiac troponin T ที่สูงอยู่แล้วโดยที่ไม่ได้มีภาวะ acute myocardial infarction โดยค่าความต่างนั้นจะคิดเป็น absolute( $\Delta$ ) change และ relative( $\Delta\%$ ) change โดยศึกษาในคน 784 คน ที่มาห้องฉุกเฉินด้วยอาการที่สงสัยภาวะ acute coronary syndrome พบว่า

- ค่า absolute changesที่ใช้ cut-off value 6.9 ng/ลิ้น positive predictive value 49% และ negative predictive value 96.5%โดยค่าดังกล่าวสูงกว่าการใช้relative changesที่ใช้ cut-off ที่มากกว่า 20% อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

Tobias Reichlin และคณะ<sup>38</sup> ได้พยายามลดระยะเวลาการวินิจฉัยลงโดยศึกษาการติดตามผลเลือดhigh sensitive cardiac troponin Tและ cardiac troponin I ultraที่ 1 และ 2 ชั่วโมงหลังจากการเจาะเลือดครั้งแรก เปรียบเทียบกับการเจาะเลือดซ้ำที่ 6 ชั่วโมง โดยศึกษาในผู้ป่วย 836 ราย พบว่า

- ค่า Absolute changes ( $\Delta$ ) มีความถูกต้องมากกว่า relative changes ( $\Delta\%$ ) ทั้งในกลุ่มผู้ป่วยที่มีค่า cardiac troponin ณ จุดเริ่มต้นต่ำหรือสูงอยู่ก่อนแล้ว
- ค่าความแตกต่างที่ 2 ชั่วโมง (2 hours absolute changes) มีความไว (sensitivity) ที่
- ดีกว่าค่าความแตกต่างที่ 1 ชั่วโมง (89% vs. 84%) แต่ความจำเพาะ (specificity ไม่

ต่างกัน (93%)

- ค่า cutoff value สำหรับ 2-hour absolute change ของ high sensitivity cTn T ที่ได้มาจาก Receiver operating characteristic curve change ที่เหมาะสมเท่ากับ 0.007 microgram/L และเท่ากับ 0.020 microgram/L สำหรับ cTn I ultra
- อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้ส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยที่มีค่า eGFR ที่มากกว่า 60 mL/min per 1.73 m<sup>2</sup> (711รายจาก 836 ราย) มีส่วนน้อย (125ราย) ที่มีค่า eGFR ที่น้อยกว่า 60 mL/min per 1.73 m<sup>2</sup>

**Louise Cullen และคณะ**<sup>39</sup> ศึกษาถึงการใช้ค่าความแตกต่างของ cardiac troponin I ที่เวลา ณ ผู้ป่วยมาถึงและอีก 2 ชั่วโมงถัดมา โดยทดลองในผู้ป่วย 874 ราย พบว่า

- การใช้ค่า absolute delta ของ cTn I มี area under ROC curve= 0.89 [95%CI, 0.84–0.95] ดีกว่าการใช้ relative change (area under ROC curve=0.79 [95%CI 0.73–0.85])
- โดยการใช้ค่า absolute delta change ของ cardiac troponin I ที่ 0 และ 2 ชั่วโมงมี ค่า Specificity เท่ากับ 95.8% และ PPV เท่ากับ 61.4% ส่วนค่า Sensitivity และ NPV เท่ากับ 97.1% และ 99.7%ตามลำดับ

**European Society of Cardiology** ได้มีคำแนะนำเรื่องการเจาะตรวจ cardiac troponin<sup>40</sup> ว่าควรเจาะอย่างน้อย 2 ครั้งคือเมื่อผู้ป่วยมาถึงยังโรงพยาบาล และอีก 3 ชั่วโมงต่อมา ในบางรายอาจเจาะอีกครั้งที่ 6 ชั่วโมงต่อมา หากว่ามีอาการแสดงที่สงสัย acute myocardial infarction และค่าของ cardiac troponin นั้นยังไม่ถึงเกณฑ์วินิจฉัย

ในคำแนะนำของ European Society of Cardiology ดังกล่าวยังมีประเด็นที่เป็นปัญหาของการใช้ค่า cardiac troponin ในการวินิจฉัย acute myocardial infarction คือกลุ่มผู้ป่วยที่มีค่า cardiac troponin ที่สูงอยู่ก่อนหน้าแล้ว เช่น กลุ่มผู้สูงอายุ เบาหวาน อาจไม่สามารถใช้ค่า cut-off เดียวกันกับผู้ป่วยทั่วไปได้ ส่วนค่าการเพิ่มขึ้นที่เป็นจุดตัดก็ยังไม่ชัดเจน

จากข้อมูลที่กำลังกล่าวมา รวมทั้งคำแนะนำของ European Society of Cardiology เอง ก็ยังไม่ได้มีข้อมูลที่เป็นของผู้ป่วยที่มีค่าการทำงานของไตลดลงโดยตรงแต่อย่างใด และยังเป็นปัญหาในการวินิจฉัยภาวะ acute myocardial infarction ในผู้ป่วยเหล่านี้

ในผู้ป่วยที่มีค่าการทำงานของไตที่ลดลงนั้น การที่จะชี้ชัดว่าระหว่าง cardiac troponin T (cTnT) หรือ cardiac troponin I (cTnI) ที่มีความสามารถที่จะช่วยวินิจฉัยภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดที่ดีกว่ากันนั้น ยังไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจน แต่มีการศึกษาที่เปรียบเทียบระหว่าง cTnT, cTnI และ CK-MB ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตลดลงในขณะที่ไม่มีอาการใดๆโดย Mary D. Maclaurin และคณะ การศึกษานี้ทำในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตลดลงจำนวน 24 ราย พบว่า

- CK-MB มีผลบวกถึงร้อยละ 30
- cTnT มีผลบวกถึงร้อยละ 17
- cTnI มีผลบวกน้อยที่สุดคือร้อยละ 4

การใช้เกณฑ์การตัดสินใจของ high sensitive cardiac troponin ที่เปอร์เซ็นต์ที่ 99 ของ upper normal limit เป็นค่าตัดสินว่าผลการตรวจนั้นๆ เป็นบวกหรือลบ ตามคำแนะนำของ The Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction นั้น ค่าเปอร์เซ็นต์ที่ 99 นั้นทางสมาพันธ์ดังกล่าวให้ใช้ค่าตัวเลขตามค่าอ้างอิงของแต่ละห้องปฏิบัติการที่ผลิตชุดทดสอบออกมาจำหน่าย

ตารางที่ 2 ค่าอ้างอิงของ cardiac troponin ของแต่ละบริษัท

บริษัทที่ผลิตชุดตรวจค่าความเข้มข้นของ cardiac troponin ในระดับช่วง			
	CV ng/L		
	LoD, ng/L	99 <sup>th</sup> percentile(CV), ng/L	10%
hs-cTnI			
Abbott Architect	1.2	16(5.6%)	3.0
Beckman Access	2-3	8.6(10%)	8.6
Nanosphere MTP	0.2	2.8(9.5%)	0.5
Singulex Erenna	0.09	10.1(9.0%)	0.88
Siemens Vista	0.5	9(5%)	3
Hs-cTnT			
Roche Elecsys	5.0	14(8%)	13

CV= coefficient of variation

LoD= limit of detection

(ดัดแปลงจาก Apple et al)<sup>41</sup>

ในกรณีดังกล่าวข้างต้น ดูเหมือนว่า การตรวจ hs-cTnT นั้น จะมีค่าอ้างอิงที่ใช้อย่างแพร่หลายทั่วโลกมากกว่า hs-cTnl เนื่องจากบริษัทที่มีลิขสิทธิ์ในการผลิตชุดการตรวจ hs-cTnT นั้นมีเพียงบริษัทเดียวคือ Roche แต่ของ hs-cTnl มีหลายบริษัทที่ผลิต ดังนั้น ค่าของ hs-cTnl จึงขึ้นอยู่กับค่าอ้างอิงที่ต่างกันออกไปในแต่ละห้องปฏิบัติการ ผู้แปลผลจึงต้องมีความระมัดระวังในเรื่องนี้ด้วย<sup>2</sup> ความสัมพันธ์ระหว่างภาวะไตวายและหัวใจขาดเลือด

ภาวะไตวายเรื้อรังนี้เป็นปัญหาใหญ่ของประเทศเนื่องด้วยความชุกที่มากในประชากรไทย จากข้อมูลในปี พ.ศ. 2550-2551 ประเมินการว่ามีผู้ป่วยไตเรื้อรังในไทยถึงร้อยละ 17.5 โดยร้อยละ 8.6 ของประชากรจะมีภาวะไตวายเรื้อรังระยะที่ 3 และ 4<sup>42</sup>

ภาวะไตวายเรื้อรังนั้นไม่ได้ก่อให้เกิดความผิดปกติเฉพาะเรื่องการขับของเสียเท่านั้น ยังส่งผลกระทบต่อการทำงานของอวัยวะร่างกายในหลายระบบ ถือว่าเป็น systemic disease

อัตราการเกิดภาวะหัวใจขาดเลือด และความรุนแรงของการตีบของเส้นเลือดหัวใจ รวมถึงอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจขาดเลือดนั้นมีความสัมพันธ์โดยตรงกับอัตราการกรองที่ลดลงของไต<sup>43</sup> โดยอาจพบการตีบตันของเส้นเลือดโคโรนารี รวมถึงแคลเซียมเกาะผนังหลอดเลือดโคโรนารีที่หนาได้ถึงร้อยละ 50 ของผู้ป่วยไตวายระยะที่ 5 ที่ต้องได้รับการรักษาทดแทนไต<sup>44</sup> โดยสาเหตุที่มีการพยายามใช้ในการอธิบายอัตราการเกิด coronary artery disease ที่สูงขึ้นมากในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังประการแรกคือ ส่วนมากของผู้ป่วยไตวายเรื้อรังเองมักมีโรคร่วมได้แก่ เบาหวาน ความดันโลหิตสูง ไชมันในเลือดสูง เป็นต้น โรคเหล่านี้เองนอกจากเป็นต้นเหตุให้เกิดภาวะไตวายเรื้อรังแล้ว ยังเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด coronary artery disease อีกด้วย

อย่างไรก็ดี จากการศึกษาอัตราการเกิด coronary artery disease ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังเมื่อวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลในการเพิ่มความเสี่ยงของการเกิด coronary artery disease แล้ว พบว่า นอกเหนือจากการที่มีโรคร่วมดังกล่าวที่เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อ coronary artery disease ที่เหมือนกันกับประชากรที่มีค่าการทำงานของไตเป็นปกติแล้ว ยังพบว่า ค่าการทำงานของไตที่ลดลงลำพังก็สามารถเพิ่มความเสี่ยงต่อ coronary artery disease ได้ และความเสี่ยงจะเพิ่มขึ้นตามค่าการทำงานของไตที่ลดลง<sup>45</sup>

ทฤษฎีที่มีผู้พยายามอธิบายความสัมพันธ์ระหว่างภาวะไตวายเรื้อรังและ coronary artery disease มีหลากหลาย ได้แก่ การมีการอักเสบ(inflammation)ที่เพิ่มขึ้น และกระบวนการออกซิ

เดชั่น (oxidative stress) ที่เพิ่มขึ้นทำให้มีการสร้าง plaque และการปริของ plaque ได้ง่าย ภาวะเลือดจางที่เป็นปัจจัยเสริม<sup>46</sup>

การที่ร่างกายมีการสร้างฮอร์โมน mineralocorticoids มากขึ้นในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง การที่มีเซลล์บุผนังหลอดเลือด(endothelial cell) ทำงานผิดปกติจากภาวะ uremia ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง การที่สมดุลของสารแคลเซียมและฟอสเฟตเสียไป ล้วนเป็นสาเหตุที่ถูกกล่าวถึง<sup>47</sup>

นอกจากผู้ป่วยไตวายเรื้อรังจะมีความเสี่ยงต่อการเกิด coronary artery disease ที่มากกว่าคนทั่วไปแล้ว ยังพบว่าโอกาสเสียชีวิตจากภาวะหัวใจขาดเลือดในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังเองยังสูงกว่าคนทั่วไปด้วย และระดับความเสื่อมของการทำงานของไตยิ่งมากยิ่งเพิ่มโอกาสเสียชีวิต มีข้อมูลของ Shlipak และคณะ<sup>48</sup> เก็บรวบรวมข้อมูลในผู้ป่วย 130,099 รายที่มาด้วยกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดฉับพลัน เมื่อติดตามไป 1 เดือน พบว่า อัตราการเสียชีวิตในกลุ่มผู้ป่วยไตวายสูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะไตวาย และภาวะไตวายยิ่งมากโอกาสเสียชีวิตยิ่งมาก ข้อมูลคล้ายกับของ Gibson และคณะ TIMI 11A TIMI 11B TIMI12 OPUS-TIMI 16 และใน (TATICS)-TIMI 18<sup>49</sup> พบว่าการที่มีอัตราการกรอง (GFR) ที่ลดลงสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตที่สูงขึ้นที่ 30 วันและ 6 เดือนโดยที่ไม่เกี่ยวข้องกับปัจจัยอื่นใด

และในทางกลับกัน สาเหตุการเสียชีวิตที่สำคัญของผู้ป่วยไตวายเรื้อรังก็คือโรคหัวใจและหลอดเลือด มีข้อมูลว่าถึงร้อยละ 73 ของผู้ป่วยไตวายเสียชีวิตเนื่องด้วยโรคหัวใจและหลอดเลือด<sup>50</sup> สาเหตุที่ทำให้อัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยไตวายสูงกว่าผู้ป่วยอื่นๆ อาจเนื่องจาก<sup>47</sup>

1. ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังมักมีโรคอื่นๆ ปนอยู่ด้วย ไม่ว่าจะเป็นโรคที่ทำให้เกิดไตวาย หรือเกิดเนื่องจากภาวะไตวาย ได้แก่ ภาวะเบาหวาน ความดันโลหิตสูง ไขมันในเลือดสูง กล้ามเนื้อหัวใจหนา ภาวะอัมพฤกษ์ที่มีมากขึ้นในผู้ป่วยไตวาย เหล่านี้ล้วนเป็นปัจจัยเสี่ยงที่ส่งเสริมให้มีการตีบของหลอดเลือดหัวใจ ทำให้การตีบมีแนวโน้มที่มาก ประกอบกับผู้ป่วยไตวายมักมีอายุที่มาก
2. ภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากภาวะไตวายเรื้อรัง ได้แก่ โลหิตจาง ภาวะขาดสารอาหาร สมดุลที่เสียไปของแคลเซียมและฟอสเฟต ภาวะน้ำเกินในร่างกาย เซลล์ endothelium ที่ทำงานผิดปกติจากภาวะ uremia การที่มีหินปูนพอกอยู่ตามเส้นเลือดมาก กล้ามเนื้อหัวใจหนาและคลายตัวผิดปกติ(diastolic dysfunction) ล้วนส่งผลให้ผู้ป่วยมีอาการที่แย่ลงไปอีกเมื่อเกิดภาวะหัวใจขาดเลือด

3. การรักษาที่ไม่เหมาะสมแก่ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่มีกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดฉับพลัน ผลที่เกิดขึ้นตั้งแต่การวินิจฉัยภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง การที่ต้องมีการปรับขนาดยาที่ใช้รักษาส่งผลให้อาจได้ยามากหรือน้อยไป ข้อมูลจากการศึกษาหนึ่งพบว่าการใช้ยา antithrombotic และ antiplatelets ในกลุ่มผู้ป่วยไตวายนั้นต่ำกว่ากลุ่มที่ไม่มีไตวาย สาเหตุเนื่องจากความกังวลต่อภาวะเลือดออกซึ่งผู้ป่วยไตวายมีแนวโน้มที่จะเกิดมากกว่า<sup>5</sup>

ปัญหาเรื่องการวินิจฉัยภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดในผู้ป่วยไตวายนั้นอาจนับได้ว่ามีความท้าทาย เนื่องด้วยอาการแสดงที่พบในผู้ป่วยไตวายอาจไม่ได้ครบเหมือนในผู้ป่วยทั่วไป ไม่ว่าจะเป็นอาการเจ็บหน้าอก การเปลี่ยนแปลงของคลื่นไฟฟ้าหัวใจ การเปลี่ยนแปลงของ cardiac biomarkers<sup>51</sup>

ในชุดการตรวจก่อนหน้านี้อาจตรวจพบการเพิ่มขึ้นของ cardiac troponin ในผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้ายแม้ไม่มีอาการของกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดสูงถึงร้อยละ 71 แต่ในชุดตรวจปัจจุบันนี้ลดผลบวกลงได้มาก โดยในผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้ายจะพบผลบวกถ้าหากตรวจโดยใช้ cardiac troponin T ได้ร้อยละ 17 และ cardiac troponin I ร้อยละ 7

ในผู้ป่วยไตวายนั้น อาการแสดงของกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดอาจไม่เหมือนในประชากรทั่วไป มีแนวโน้มที่จะเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดแบบไม่มีอาการเจ็บหน้าอก (silence ischemia) หรือมีอาการเจ็บหน้าอกแบบไม่เหมือนทั่วไป (atypical chest pain) การแปลผลคลื่นไฟฟ้าหัวใจในผู้ป่วยกลุ่มนี้เองก็มีความจำกัดในเรื่องที่มักจะมีการเปลี่ยนแปลงไปของส่วน เอส ที อันเนื่องมาจากการหนาตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ (strain pattern) หรือจากเกลือแร่ผิดปกติ อันทำให้แปลผลลำบาก<sup>50</sup>

การอธิบายถึงกลไกที่ทำให้การตรวจพบระดับของ cardiac troponin ที่สูงขึ้นในผู้ป่วยไตวายแม้จะไม่มีภาวะหัวใจขาดเลือด ปัจจุบันเชื่อว่าเกิดจากหลายปัจจัยร่วมกัน กลไกหลักเกิดจากการที่มีการสร้างและรั่วออกของ cardiac troponin สู่กระแสเลือดที่เพิ่มขึ้น และการลดการขับออกของ cardiac troponin ทางไต

ข้อมูลในสัตว์ทดลองพบว่า การที่มีภาวะ uremia เนื่องจากไตวาย ส่งผลให้มีการหนาตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ แต่ปริมาณอัตราส่วนหลอดเลือดฝอยที่ไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจกลับลดลง และพบว่าการเกิดพังผืดในกล้ามเนื้อหัวใจเพิ่มขึ้นอันเป็นผลจากการมี fibroblast growth factor 23 เพิ่มขึ้น<sup>52</sup>



สิ่งต่างๆเหล่านี้เชื่อว่าส่งผลให้เกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดแบบไม่มีอาการ(silent ischemia) และการขาดเลือดที่เป็นแบบห่อหุ้มเล็กๆ (microinfarction)

มีบางแนวคิดที่พยายามอธิบายสาเหตุของการที่มีระดับ cardiac troponin สูงขึ้นแม้จะไม่มีภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดว่า เกิดจากการที่ไตทำงานน้อยลง ทำให้เกิดการคั่งของ cardiac troponin แต่บางความเห็นกล่าวว่า free cardiac troponin T มีขนาดใหญ่ (37 kDa.) ซึ่งเป็นขนาดที่ไม่สามารถขับออกเนื่องจากผ่านการกรองของไตไม่ได้อยู่แล้ว การที่ไตทำงานลดลงหรือไม่อาจไม่เกี่ยวข้อง<sup>50</sup>

เมื่อเปรียบเทียบระหว่าง cardiac troponin T และ cardiac troponin I ในการวินิจฉัยภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดฉบับล้นนั้น ดังข้อมูลในแง่ผลบวกของ cardiac troponin T ที่สูงกว่าในผู้ป่วยไตวายที่ได้กล่าวไว้ข้างต้นแล้ว ในขณะที่ผลการตรวจในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตเป็นปกติไม่พบความแตกต่างของผลบวกของการตรวจทั้งสอง ได้มีการศึกษาถึงสาเหตุที่อธิบายปรากฏการณ์ดังกล่าว เชื่อว่า เกิดจากการที่พบ cardiac troponin I ในเนื้อเยื่อที่ไม่ใช่หัวใจได้น้อยกว่า troponin T<sup>50</sup> อย่างไรก็ตาม ยังไม่ได้มีการชี้ชัดลงไปว่าในผู้ป่วยไตวายนั้นควรเลือกใช้ cardiac troponin ตัวใด

## บทที่ 3

### วิธีดำเนินการวิจัย

#### 3.1 รูปแบบการวิจัย

เป็นการวิจัยโดยการสังเกตแบบไปข้างหน้าโดยไม่มีกลุ่มเปรียบเทียบ (Prospective Descriptive study)

#### 3.2 ระเบียบวิธีวิจัย

##### 1.) ประชากรเป้าหมาย (Target Population)

ผู้ป่วยที่มีค่าการทำงานของไตลดลงที่มารับการตรวจรักษาที่ห้องฉุกเฉินด้วยอาการเจ็บหน้าอกสงสัยภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันที่เกิดขึ้นภายใน 24 ชั่วโมงก่อนมาห้องฉุกเฉิน และไม่พบส่วน ST ยกขึ้นในกราฟคลื่นหัวใจ

##### 2.) ประชากรตัวอย่าง (Study Population)

ผู้ป่วยที่มีค่าการทำงานของไตลดลงที่มารับการตรวจรักษาที่ห้องฉุกเฉินโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ด้วยอาการเจ็บหน้าอกสงสัยภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันที่เกิดขึ้นภายใน 24 ชั่วโมงก่อนมาห้องฉุกเฉิน และไม่พบส่วน ST ยกขึ้นในกราฟคลื่นหัวใจ

##### 3.) วิธีการเก็บตัวอย่าง (Sample technique)

เก็บตัวอย่างให้ครบตามจำนวนที่กำหนดไว้ล่วงหน้าแบบต่อเนื่องไป (Consecutive case collection)

##### 4.) กฎเกณฑ์การคัดเลือกเข้ามศึกษา (Inclusion criterias)

1. ผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป

2. มีข้อมูลของค่า eGFR ที่ต่ำกว่าหรือเท่ากับ 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> โดยการประเมินค่า eGFR ด้วยวิธีคำนวณจากสมการของ Cockcroft-Gault

โดยสมการของ Cockcroft-Gault<sup>53</sup> คือ

$$140 - \text{อายุ (ปี)} \times \text{น้ำหนัก (กิโลกรัม)} \times 0.85 \text{ (กรณีที่เป็นเพศหญิง)}$$

$$72 \times \text{Creatinine}$$

3. ผู้ป่วยที่มีค่าการทำงานของไตลดลงที่มารับการตรวจรักษาที่ห้องฉุกเฉินด้วยอาการเจ็บหน้าอกสงสัยภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันที่เกิดขึ้นภายใน 24 ชั่วโมงก่อนมาห้องฉุกเฉิน

5.) กฎเกณฑ์การตัดออกจากการศึกษา (Exclusion criterias)

1. ได้รับวินิจฉัยว่าเป็น Acute ST segment elevation myocardial infarction
2. ผู้ป่วยได้รับการทำ Percutaneous coronary intervention หรือเสียชีวิต ก่อนที่จะเก็บเลือดอีกครั้งที่ 2 ชั่วโมงเพื่อส่งตรวจ High sensitive Troponin T และ/หรือ High sensitive cardiac Troponin I
3. ต้องได้รับการทำ CPR หรือ cardioversion ก่อนที่จะได้รับการเจาะเลือดตรวจครบ 2 ชั่วโมง
4. ผู้ป่วยไม่ยินยอมเข้าร่วมการศึกษา

6.) การสังเกตและการวัด (Observation and measurement)

เก็บข้อมูลในเรื่องค่าของ High sensitive cardiac Troponin T และ I โดยเป็นข้อมูลชนิด Continuous Numerical data และบันทึกลงในแบบบันทึกข้อมูล

การตรวจ highly sensitive cardiac troponin T นั้น ใช้เครื่อง High sensitive troponin T assay ของบริษัท Roche โดยเครื่อง Cobas® E411 โดยวิธี electrochemiluminescence immunoassay(ECLIA) ค่าที่ได้จะรายงานในหน่วย ng/L โดยมี level of detection ที่ 3 ng/L ส่วนการตรวจ high sensitive cardiac troponin I นั้น ใช้เครื่องตรวจ Architect® ci16200 ของบริษัท Abbott Diagnostics ค่าที่ได้จะรายงานในหน่วย ng/L เช่นกัน โดยมี level of detection ที่ 3.4 ng/L

### 3.3 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย

-2 Hours absolute changes: ค่าความแตกต่างของโทรโปนิน ด้วยวิธีความไวสูง ที่นำค่าที่ได้จากการตรวจวัดตัวอย่างเลือดที่เจาะห่างกัน 2 ชั่วโมงนำมาลบกันโดยตรง ผู้ป่วยที่จะเก็บข้อมูลต้องได้รับการเจาะเลือดเมื่อมาถึงยังห้องฉุกเฉิน และได้รับการเจาะเลือดอีกครั้งอีก 2 ชั่วโมงต่อมา โดยให้เวลาที่เจาะคาดเคลื่อนได้ไม่เกิน 30 นาที

- Non ST segment elevation : ตรวจไม่พบการยกขึ้นของส่วน ST segment ในคลื่นไฟฟ้าหัวใจ
- Renal insufficiency : ต้องมีค่าของ eGFR ที่ต่ำกว่าหรือเท่ากับ 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> โดยการใช้การประเมินค่า eGFR จากสมการของ Cockcroft-Gault
- Acute Myocardial infarction: มีการตรวจพบการเพิ่มขึ้นหรือลดลงของ cardiac

Troponin โดยมีค่าใดค่าหนึ่งที่พบว่าสูงกว่า 99th percentile ของ upper reference limit ร่วมกับตรวจพบสิ่งดังกล่าวต่อไปนี้ร่วมด้วยอย่างน้อย 1 ข้อ

- ✓ อาการที่เข้าได้กับหัวใจขาดเลือด
- ✓ การเปลี่ยนแปลงของคลื่นไฟฟ้าหัวใจในส่วน ST แบบ depress
- ✓ เกิด pathological Q waves ใหม่ในคลื่นไฟฟ้าหัวใจ
- ✓ การตรวจทาง imaging พบมีหลักฐานของกล้ามเนื้อหัวใจทำงานผิดปกติไปที่เกิดขึ้นใหม่
- ✓ ตรวจพบว่ามี intracoronary thrombus ไม่ว่าจะจาก angiography หรือจาก pathology

โดยในการศึกษานี้ การวินิจฉัยภาวะ acute myocardial infarction หรือไม่นั้น ใช้การวินิจฉัยโดยอายุรแพทย์โรคหัวใจโดยอาศัยข้อมูลต่างๆในเวชระเบียนผู้ป่วย และอิงตามเกณฑ์ดังกล่าวข้างต้น

### 3.4 การคำนวณขนาดตัวอย่าง

Based on 95% CI of true sensitivity ( $S_n$ ) =  $0.90 \pm 0.1$

จะได้  $N = \frac{(Z_{\alpha/2})^2 pq}{d^2}$

$d^2$

โดยที่  $p = \text{expected sensitivity} = 0.9$

$q = 1-p = 0.1$

$d = \text{allowable error} = 0.15$

$\alpha = 0.05$  (2-sided),  $Z_{0.025} = 1.96$

$N = (1.96^2 \times 0.9 \times 0.1) / 0.15^2 = 0.345 / 0.0225 = 15$  คน

โดยจากข้อมูลของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ พบว่าในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตลดลงที่มาด้วยอาการเจ็บหน้าอกที่ห้องฉุกเฉิน จะพบเป็น acute myocardial infarction ร้อยละ 15

หากต้องการผู้ป่วยที่เป็น acute myocardial infarction 15 คน ต้องเก็บข้อมูลทั้งหมด

$= (100/15) \times 15 = 100$  คน คิดความคลาดเคลื่อน 10% เพราะฉะนั้น  $N = 110$  คน

### 3.5 การดำเนินการวิจัย

1. ชี้แจง ประชาสัมพันธ์แนวทางการทำการวิจัยแก่แพทย์และเจ้าหน้าที่ที่ทอผู้ป่วยต่างๆ
2. เมื่อพบผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติตาม Inclusion criteria และ Exclusion criteria แพทย์ผู้ดูแลจะแจ้งผู้วิจัยและเชิญผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาแบบต่อเนื่อง (Consecutive case)
3. ชี้แจงกับผู้ป่วยในวัตถุประสงค์ของการศึกษา ประโยชน์ รวมถึงผลข้างเคียงที่อาจได้รับของผู้ป่วย ตามเอกสารข้อมูลสำหรับอาสาสมัครโครงการวิจัย และเอกสารยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย
4. เจาะเลือดเพื่อตรวจ Cardiac Troponin เมื่อผู้ป่วยมาถึงยังห้องฉุกเฉิน และอีก 2 ชั่วโมงถัดมา
5. ผู้ป่วยจะได้รับการวินิจฉัยและดูแลรักษาตามมาตรฐานต่อไป
6. ติดตามการวินิจฉัยสุดท้าย (Final diagnosis) ของผู้ป่วยว่าเป็น Non ST elevation myocardial infarction หรือไม่เพื่อนำข้อมูลทำการวิเคราะห์ต่อไป
7. บันทึกข้อมูลพื้นฐานตามแบบบันทึกข้อมูล

### 3.6 การรวบรวมข้อมูล

เก็บข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วย โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์  
ผู้เก็บข้อมูลคือ ผู้ดำเนินการวิจัย และผู้บันทึกข้อมูลคือ ผู้ดำเนินการวิจัย

### 3.7 การวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลของผู้ป่วยที่เป็นแบบ continuous numerical จะถูกวิเคราะห์เป็นค่า mean และ SD ข้อมูลที่เป็น nominal และ categorical จะวิเคราะห์เป็นร้อยละ

การหาระดับความน่าเชื่อถือของการใช้ค่าความแตกต่างที่ 2 ชั่วโมงของ โทรโปนิน ด้วยวิธีความไวสูงเพื่อวินิจฉัยภาวะหัวใจขาดเลือดวิเคราะห์ข้อมูลด้วยโปรแกรม SPSS 17 เพื่อสร้างเป็น Receiver Operating Characteristic Curve (ROC) คำนวณหาค่า AUC เพื่อประเมินความน่าเชื่อถือของการใช้ค่าความแตกต่างที่ 2 ชั่วโมงของ โทรโปนิน ด้วยวิธีความไวสูงเพื่อวินิจฉัยภาวะหัวใจขาดเลือด และหา cut point ของค่าการเปลี่ยนแปลงเอนไซม์โทรโปนินความไวสูงที่ 2 ชั่วโมงที่มี sensitivity และ specificity ดีที่สุดที่ช่วยในการวินิจฉัยภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันชนิดที่ไม่มีส่วน ST ยกขึ้น

ระบุให้ค่า p ที่น้อยกว่า 0.05 บ่งถึงการมีนัยยะสำคัญทางสถิติ

## บทที่ 4 ผลการวิจัย

### 4.1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

จากการเก็บข้อมูลผู้ป่วยที่มายังห้องฉุกเฉิน โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ที่มาด้วยอาการเจ็บหน้าอกที่สงสัยภาวะหัวใจขาดเลือดฉับพลัน ระหว่าง สิงหาคม 2557 ถึง กุมภาพันธ์ 2558 รวมเวลา 7 เดือน ได้ผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติตรงตามเกณฑ์การคัดเลือกเข้ามาศึกษาจำนวนทั้งสิ้น 77 ราย แต่ในจำนวนนี้ 6 รายนั้น ไม่สามารถนำข้อมูลมาวิเคราะห์ต่อได้ เนื่องจากมีผู้ป่วย 2 รายที่เวลาของการเจาะเลือดครั้งที่สองคลาดเคลื่อนเกิน 30 นาที ส่วนอีก 4 รายไม่ได้รับการเจาะเลือดครั้งที่ 2 จึงเหลือผู้ป่วยที่นำข้อมูลมาศึกษาต่อเป็นจำนวนทั้งสิ้น 71 ราย

จากข้อมูลมีผู้ป่วยเพศชาย 31 คน คิดเป็นร้อยละ 43.7 และเป็นเพศหญิง 40 คน คิดเป็นร้อยละ 56.3 ผู้ป่วยทั้งหมดอายุเฉลี่ยเท่ากับ 72.9 ปี

เกี่ยวกับโรคประจำตัว พบมีโรคหัวใจขาดเลือดอยู่เดิมร้อยละ 67.6 โรคความดันโลหิตสูงร้อยละ 81.7 โรคเบาหวานร้อยละ 42.3 โรคหลอดเลือดสมองร้อยละ 22.5 และโรคไขมันในเลือดสูงร้อยละ 57.7

ระยะเวลาที่ผู้ป่วยเริ่มมีอาการเจ็บหน้าอกก่อนถึงห้องฉุกเฉินเฉลี่ยเท่ากับ 8 ชั่วโมง 15 นาที โดยความห่างของระยะเวลาเฉลี่ยในการเจาะเลือดตรวจระดับเอนไซม์โทรโปนินความไวสูงครั้งแรก และที่ 2 ชั่วโมงต่อมาเท่ากับ 128 นาที

ร้อยละ 45.1 ของผู้ป่วยมีภาวะหัวใจวายร่วมด้วย

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษามีค่าเฉลี่ยของ creatinine อยู่ที่ 2.14 mg/dl มีค่าประมาณการกรองของไต (eGFR) เท่ากับ 37 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> มีผู้ป่วยไตเสื่อมเรื้อรังขั้นที่ 3 อยู่ทั้งสิ้น 46 คน คิดเป็นร้อยละ 64.8 มีผู้ป่วยไตเสื่อมเรื้อรังขั้นที่ 4 อยู่ทั้งสิ้น 16 คนคิดเป็นร้อยละ 22.5 และมีผู้ป่วยไตเสื่อมเรื้อรังขั้นที่ 5 อยู่ทั้งสิ้น 9 คนคิดเป็นร้อยละ 16.7

จากผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 71 คน มีผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันชนิดที่ไม่มีส่วนเอสทียกขึ้นจำนวน 17 คน คิดเป็นร้อยละ 23.9 โดยในผู้ป่วยจำนวน นี้ ตรวจพบมีการเปลี่ยนแปลงของคลื่นหัวใจแบบ dynamic ST-T change จำนวน 13 คน คิดเป็นร้อยละ 76.5 ตรวจพบแบบ non specific ST-T change จำนวน 4 คน คิดเป็นร้อยละ 23.5

ตารางที่ 3 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

Variables	Acute NSTEMI n=17(23.9%)	Others chest pain n=54(76.1%)	All patients n=71(100%)
Age – years (mean±SD)	69.5 ± 10.5	73.9 ± 11.1	72.9 ± 11.1
Male sex – no. (%)	5 (29.4)	26 (48.1)	31 (43.7)
Coexisting conditions – no. (%)			
-Previous CAD	13 (76.5)	35 (49.3)	48 (67.6)
-Hypertension	16 (94.1)	42 (77.8)	76 (81.7)
-Diabetes	12 (70.6)	18 (33.3)	45 (42.3)
-Previous stroke	10 (58.8)	6 (11.1)	16 (22.5)
-Dyslipidemia	11 (64.7)	30 (55.6)	41 (57.7)
Congestive heart failure	6 (35.3)	26 (48.1)	32 (45.1)
Serum creatinine (mg/dl) – Mean ± SD (range)	2.58 ± 2.7 (0.77 –9.4)	2.01 ± 2.3 (0.6 – 11.54)	2.14 ± 2.4 (0.6 – 11.54)
GFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> ) Mean ± SD (range)	32.01 ± 16.27 (5.2-58.8)	38.6 ± 16.2 (3.9-60)	37.0 ± 16.4
CKD stage 3 – no. (%)	9 (52.9)	37 (68.5)	46 (64.8)
CKD stage 4 – no. (%)	5 (29.4)	11 (20.4)	16 (22.5)
CKD stage 5 – no. (%)	3 (17.7)	6 (11.1)	9 (16.7)
Mean onset of chest pain (hour:minutes) ± SD (range)	7:13 ± 7:40 (0:25-20:00)	8:35 ± 6:39 (0:10-23:00)	8:15 ± 6:52 (0:10-23:00)
ECG change – no. (%)			
-Dynamic ST change	13 (76.5)	2 (3.7)	24 (21.1)
-Non-specific ST change	4 (23.5)	49 (90.7)	53 (74.6)
-Normal	0 (0)	3 (5.6)	3 (4.3)

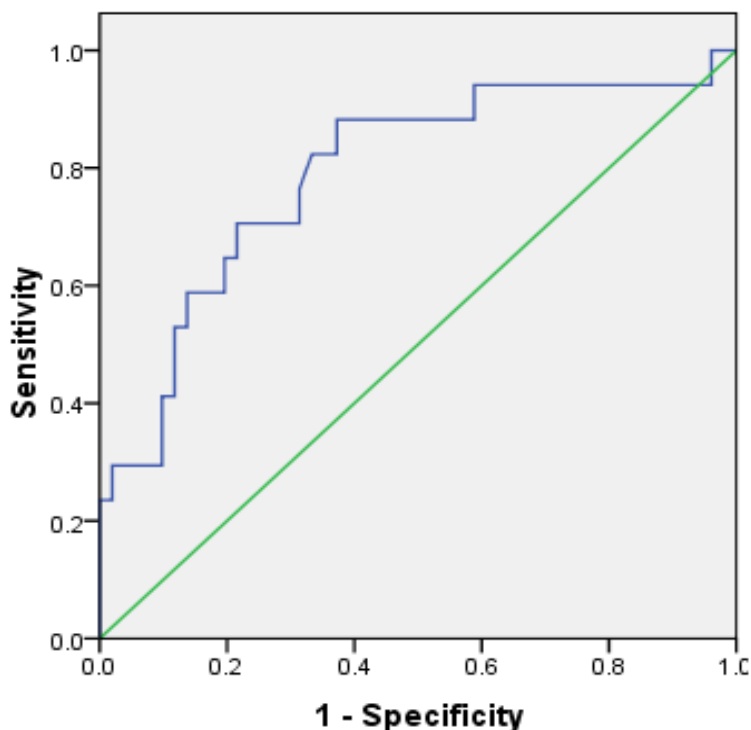
ตารางที่ 4 แสดงข้อมูลของ high sensitive cardiac troponin

	Acute NSTEMI n=17(23.9%) mean $\pm$ SD (range)	Others chest pain n=54(76.1%) mean $\pm$ SD (range)
hs-cTnT at 0 hour	352.22 $\pm$ 585.50 (10.71-1987)	33.94 $\pm$ 42.56 (4.29-274.90)
hs-cTnT at 2 hour	368.36 $\pm$ 593.05 (14.22-2075)	37.05 $\pm$ 45.43 (5.22-266)
2 hr absolute change hs-cTnT	28.34 $\pm$ 36.53 (0.01-93.10)	5.64 $\pm$ 14.25 (0.03-78.72)
hs-cTnI at 0 hour	2207.97 $\pm$ 5656.37 (3.1-22412)	28.65 $\pm$ 34.28 (1.30-155.60)
hs-cTnI at 2 hour	2324.34 $\pm$ 5490.67 (16.00-20846)	28.56 $\pm$ 32.80 (1.50-172.30)
2 hr absolute change hs-cTnI	337.25 $\pm$ 641.36 (0.5-2268)	4.06 $\pm$ 8.84 (0-53.9)

เมื่อนำข้อมูลการเปลี่ยนแปลงที่ 2 ชั่วโมงของ hs-cTnT มาสร้างเป็น ROC curve จะได้ ROC curve กราฟที่ 1



กราฟที่ 1 แสดง ROC curve ของการเปลี่ยนแปลงที่ 2 ชั่วโมงของ hs-cTnT



**Area Under the Curve**

Test Result Variable(s): absolute change hs-cTnT

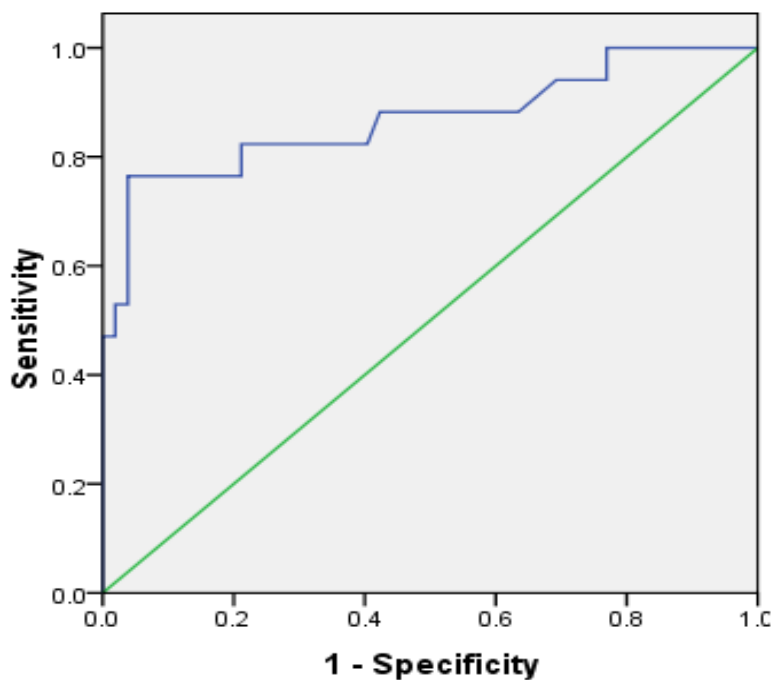
Area	Std. Error <sup>a</sup>	Asymptotic Sig. <sup>b</sup>	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
.791	.067	.000	.660	.922

จาก ROC curve ของการเปลี่ยนแปลงที่ 2 ชั่วโมงของ hs-cTnT พบว่า มีค่า AUC เท่ากับ 0.791 (95% CI; 0.67-0.92) ซึ่งแปลผลเป็น accuracy อยู่ในเกณฑ์ที่ระดับพอใช้ได้ถึงดี

ส่วนการหาค่าจุดตัด (cut-off point) ที่เหมาะสมจาก ROC curve การเปลี่ยนแปลงที่ 2 ชั่วโมงของ hs-cTnT ในการวินิจฉัยภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดชนิดที่ไม่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจส่วน เอส ที ยกในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตลดลงนั้น อยู่ที่ 1.365 ng/L โดยมี sensitivity=0.82 และ specificity=0.67 และมีค่า positive predictive value (PPV) เท่ากับ 45.56 % และ negative predictive value (NPV) เท่ากับ 91.78 % แปลว่าหากค่าของ hs-cTnT ที่เจาะตรวจในครั้งแรกนั้น แตกต่างกับการเจาะตรวจในครั้งที่สองในระยะเวลาอีก 2 ชั่วโมงต่อมามากกว่าหรือเท่ากับ 1.365

ng/L อาจจะทำให้การวินิจฉัยว่ามีภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดได้ ด้วย sensitivity และ specificity ดังกล่าว

กราฟที่ 2 แสดง ROC curve ของการเปลี่ยนแปลงที่ 2 ชั่วโมงของ hs-cTnI



Area Under the Curve

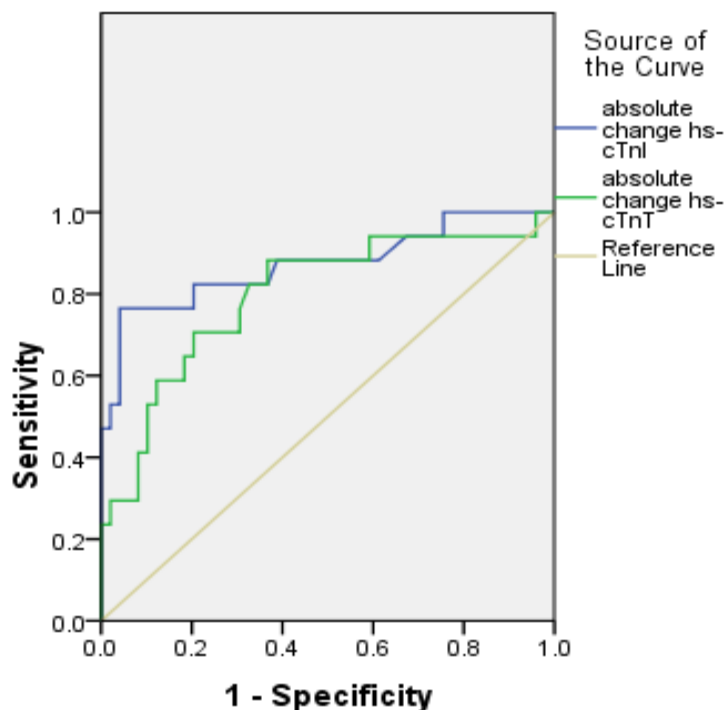
Test Result Variable(s): absolute change hs-cTnI

Area	Std. Error <sup>a</sup>	Asymptotic Sig. <sup>b</sup>	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
.869	.060	.000	.751	.987

กราฟที่ 2 แสดง ROC curve ของการเปลี่ยนแปลงที่ 2 ชั่วโมงของ hs-cTnI พบว่า มีค่า AUC เท่ากับ 0.869 (95% CI; 0.75-0.99) ซึ่งแปลผลเป็นความถูกต้อง อยู่ในเกณฑ์ดี

ส่วนการหาค่าจุดตัด (cut-off point) ที่เหมาะสมจาก ROC curve การเปลี่ยนแปลงที่ 2 ชั่วโมงของ hs-cTnI ในการวินิจฉัยภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดชนิดที่ไม่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจส่วน เอส ที ยกในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตลดลงนั้นเท่ากับ 3.250 ng/L โดยมี sensitivity 0.82 และ specificity 0.79 และมีค่า positive predictive value(PPV) เท่ากับ 73.41% และ negative predictive value(NPV) เท่ากับ 92.94%

กราฟที่ 3 แสดง ROC curve เปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงที่ 2 ชั่วโมงของ hs-cTnI และ hs-cTnT

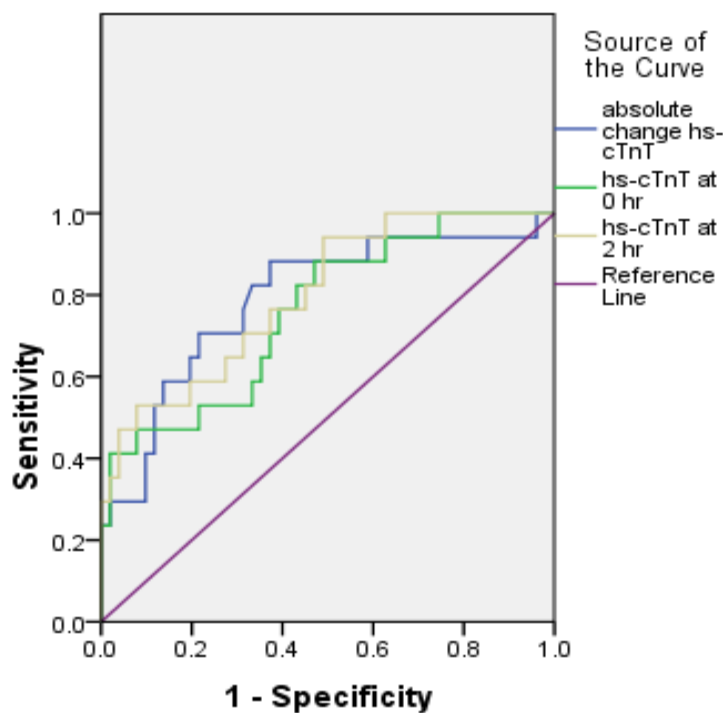


Area Under the Curve

Test Result Variable(s)	Area	Std. Error <sup>a</sup>	Asymptotic Sig. <sup>b</sup>	Asymptotic 95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
absolute change hs-cTnI	.873	.059	.000	.758	.987
absolute change hs-cTnT	.798	.067	.000	.667	.929

จากกราฟที่ 3 เมื่อเปรียบเทียบค่า AUC ของ ROC curve จากการเปลี่ยนแปลงที่ 2 ชั่วโมงของ hs-cTnI และ hs-cTnT แม้จะดูเหมือนกับว่าค่า AUC ของการเปลี่ยนแปลงที่ 2 ชั่วโมงของ hs-cTnI จะมากกว่าค่า AUC ของ hs-cTnT แต่เมื่อทดสอบทางสถิติกลับพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยยะสำคัญ (ค่า  $p=0.39$ )

กราฟที่ 4 เปรียบเทียบ ROC curve ของการเปลี่ยนแปลงที่ 2 ชั่วโมงของ hs-cTnT กับค่าของ hs-cTnT เมื่อแรกเริ่ม(0 ชั่วโมง) และค่าของ hs-cTnT ที่ 2 ชั่วโมง

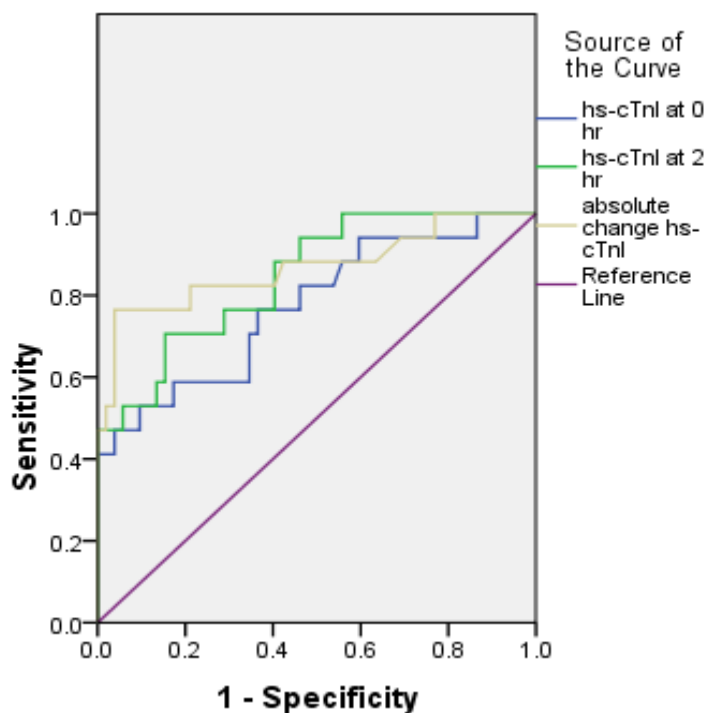


Area Under the Curve

Test Result Variable(s)	Area	Std. Error <sup>a</sup>	Asymptotic Sig. <sup>b</sup>	Asymptotic 95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
absolute change hs-cTnT	.791	.067	.000	.660	.922
hs-cTnT at 0 hr	.760	.067	.001	.630	.891
hs-cTnT at 2 hr	.800	.060	.000	.683	.918

เมื่อสร้าง ROC curve จากค่า hs-cTnT เมื่อแรกรับ(0 ชั่วโมง) และค่าของ hs-cTnT ที่ 2 ชั่วโมง พบว่า AUC ของ hs-cTnT เมื่อแรกรับเท่ากับ 0.76 (95% CI; 0.63-0.89) และค่า AUC ของ hs-cTnT ที่ 2 ชั่วโมงเท่ากับ 0.80 (95% CI; 0.68-0.92) เมื่อเปรียบเทียบกับค่า AUC ของการเปลี่ยนแปลงที่ 2 ชั่วโมงของ hs-cTnT พบว่า AUC ของ ROC curve ทั้ง 3 นั้น ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ ( $p=0.76$  เมื่อเปรียบเทียบค่า AUC ของการเปลี่ยนแปลง hs-cTnT ที่ 2 ชั่วโมงกับเมื่อแรกรับ และ  $p=0.93$  เมื่อเปรียบเทียบค่า AUC ของการเปลี่ยนแปลงของ hs-cTnT ที่ 2 ชั่วโมงกับที่ 2 ชั่วโมง)

กราฟที่ 5 เปรียบเทียบ ROC curve ของการเปลี่ยนแปลงที่ 2 ชั่วโมงของ hs-cTnI กับค่าของ hs-cTnI เมื่อแรกรับ(0 ชั่วโมง) และค่าของ hs-cTnI ที่ 2 ชั่วโมง



Area Under the Curve

Test Result Variable(s)	Area	Std. Error <sup>a</sup>	Asymptotic Sig. <sup>b</sup>	Asymptotic 95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
hs-cTnI at 0 hr	.774	.069	.001	.638	.910
hs-cTnI at 2 hr	.846	.053	.000	.743	.949
absolute change hs-cTnI	.869	.060	.000	.751	.987

จากกราฟที่ 5 ค่า AUC ของ hs-cTnI เมื่อแรกรับเท่ากับ 0.77 (95% CI; 0.64-0.91) และค่า AUC ของ hs-cTnI ที่ 2 ชั่วโมงเท่ากับ 0.85 (95% CI; 0.74-0.95) เมื่อเปรียบเทียบกับค่า AUC ของการเปลี่ยนแปลงที่ 2 ชั่วโมงของ hs-cTnI พบว่า AUC ของ ROC curve ทั้ง 3 นั้น ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ เช่นเดียวกับ hs-cTnT ( $p=0.31$  เมื่อเปรียบเทียบค่า AUC ของการเปลี่ยนแปลง hs-cTnT ที่ 2 ชั่วโมงกับเมื่อแรกรับ และ  $p=0.79$  เมื่อเปรียบเทียบค่า AUC ของการเปลี่ยนแปลงของ hs-cTnT ที่ 2 ชั่วโมงกับที่ 2 ชั่วโมง)

หากพิจารณาโดยยึดตามเกณฑ์ที่ระบุค่าที่มากกว่าเปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 99 จะสามารถให้การวินิจฉัยภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดฉับพลันได้นั้น นำมาคำนวณหา sensitivity specificity positive predictive value และ negative predictive value พบว่า เมื่อใช้ค่าของ hs-cTnT ค่าใด

ค่าหนึ่งที่สูงกว่าค่าเปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 99 (มากกว่า 14 ng/L) จะให้ค่า sensitivity=1 specificity= 0.43 positive predictive value= 37.78% และ negative predictive value=100% และในกรณีที่ใช้ค่าของ hs-cTnI ค่าใดค่าหนึ่งที่สูงกว่าค่าเปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 99 (มากกว่า 15.6 ng/L ในเพศหญิง และมากกว่า 34.2 ng/L ในเพศชาย) จะให้ค่า sensitivity=0.94 specificity= 0.55 positive predictive value= 41.43% และ negative predictive value=96.55% ตามลำดับ

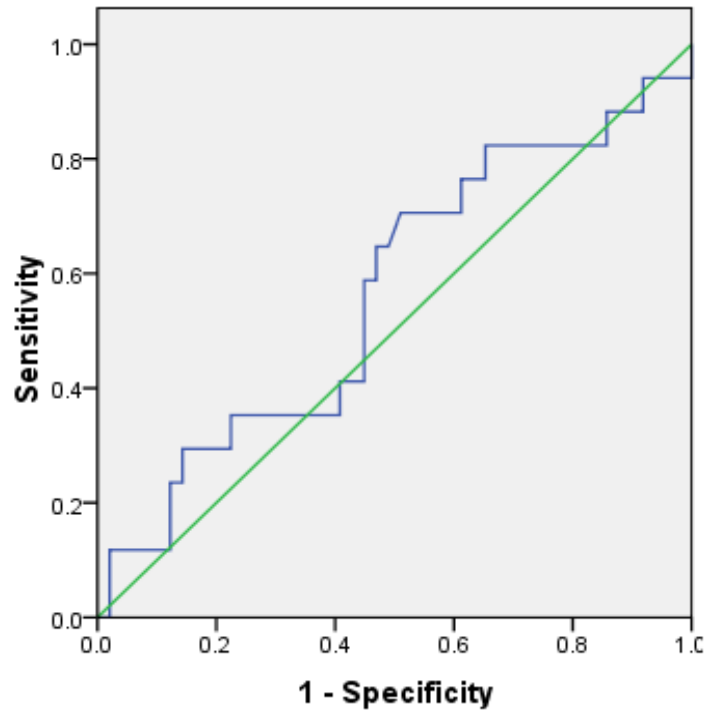
ตาราง 5 เปรียบเทียบ Sensitivity Specificity Positive predictive value(PPV) และ Negative predictive value(NPV)

Test	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
2 hours absolute change hs-cTnT(cut-off value = 1.365 ng/L)	0.82	0.67	0.46	0.92
2 hours absolute change hs-cTnI(cut-off value= 3.250 ng/L)	0.82	0.79	0.46	0.92
hs-cTnT level more than 99 <sup>th</sup> percentile(cut-off value=14 ng/L)	1	0.43	0.38	1
hs-cTnI level more than 99 <sup>th</sup> percentile(cut-off value=15.6 ng/L for female and 34.2 ng/L for male)	0.94	0.55	0.41	0.97

จากตารางที่ 5 การใช้ค่าความแตกต่างที่ 2 ชั่วโมงทั้ง hs-cTnT และ hs-cTnI นั้น มีความไวที่ต่ำกว่าการใช้ค่าที่มากกว่าเปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 99 แต่มีความจำเพาะที่ดีกว่า

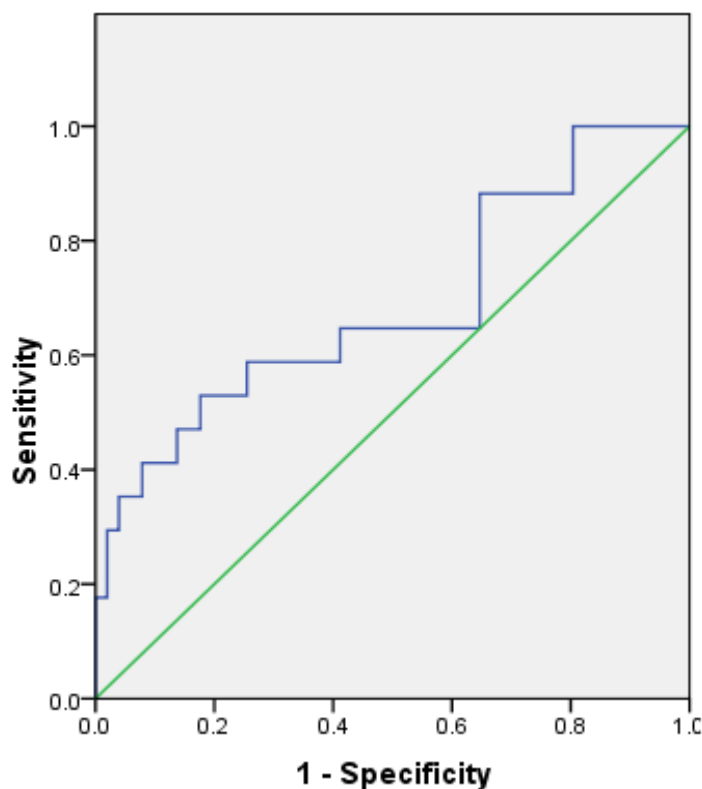
หากใช้ค่าการเปลี่ยนแปลงที่คิดเป็นร้อยละจากการเจาะ hs-cTnT และ I ในครั้งแรก (relative changes) มาเป็นเกณฑ์ในการวินิจฉัย เมื่อวิเคราะห์โดยใช้ ROC curve ได้ข้อมูลดังรูปที่ 10 และ 11

กราฟที่ 6 แสดง ROC curve ของร้อยละการเปลี่ยนแปลงที่ 2 ชั่วโมงของ hs-cTnT ในการวินิจฉัยภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด



Area	Std. Error <sup>a</sup>	Asymptotic Sig. <sup>b</sup>	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
.564	.083	.437	.401	.726

กราฟที่ 7 แสดง ROC curve ของร้อยละการเปลี่ยนแปลงที่ 2 ชั่วโมงของ hs-cTnI ในการวินิจฉัยภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด



Area	Std. Error <sup>a</sup>	Asymptotic Sig. <sup>b</sup>	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
.686	.081	.022	.528	.844

จากกราฟที่ 6 และ 7 เมื่อใช้ค่าร้อยละการเปลี่ยนแปลง (relative changes) ที่ 2 ชั่วโมงของ hs-cTnT และ I ในการวินิจฉัยภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดฉบับพลัน พบว่า พื้นที่ใต้กราฟ (area under the ROC curve) ทั้งของ hs-cTnT และ I นั้น ต่ำกว่าการใช้ค่าการการเปลี่ยนแปลงที่ 2 ชั่วโมง (absolute change) ของ hs-cTnT และ I อย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ โดยมีค่า  $p=0.039$  และ  $p=0.031$  ตามลำดับ



## บทที่ 5

### อภิปรายผล

การศึกษาถึงการใช้ค่าความแตกต่างของ cardiac troponin ในระยะเวลาที่ต่างกันเพื่อวินิจฉัยภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดฉับพลันนั้นมีหลายการศึกษา ซึ่งผลของแต่ละการศึกษานั้นสรุปได้ว่าการใช้ค่าของ cardiac troponin ที่เพิ่มขึ้น และ/หรือ ลดลงนั้น สามารถช่วยวินิจฉัยภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดฉับพลันได้ ดังเช่น Matthias Mueller และคณะ<sup>37</sup> ศึกษาการใช้ประโยชน์ของค่าความแตกต่างของ high sensitive cardiac troponin T ในช่วงเวลาที่ต่างกัน 6 ชั่วโมง โดยต้องการแยกภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดฉับพลันกับภาวะที่มีการเพิ่มขึ้นของ cardiac biomarkers อยู่แล้ว พบว่าการใช้ค่าความแตกต่างที่ 6 ชั่วโมงนั้นสามารถใช้ได้ ข้อมูลอื่น ๆ ที่มีก่อนหน้านี้ก็คือ Tobias Reichlin และคณะ<sup>38</sup> และข้อมูลของ Louise Cullen และคณะ<sup>39</sup> แสดงให้เห็นประโยชน์ของการใช้ค่าความแตกต่างที่ 2 ชั่วโมงของ cardiac troponin เพื่อช่วยวินิจฉัยภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดฉับพลันเช่นกัน แต่ดังที่กล่าวไว้ข้างต้นว่า ข้อมูลที่มีก่อนหน้านี้เหล่านั้น มีเพียงส่วนน้อยของประชากรที่ทำการศึกษาที่มีค่า eGFR น้อยกว่าหรือเท่ากับ 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> การศึกษานี้จึงแตกต่างออกไป เนื่องจากมุ่งหวังที่จะทดสอบความถูกต้องของการใช้ค่าความแตกต่างที่ 2 ชั่วโมงของ high sensitive cardiac troponin T และ I ในการช่วยวินิจฉัยภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดแบบที่ไม่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจส่วน เอส ที ยก ในผู้ป่วยที่มีค่า eGFR น้อยกว่าหรือเท่ากับ 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> โดยเฉพาะ

จากผลของการศึกษานี้ พบว่า การใช้ค่าความแตกต่างที่ 2 ชั่วโมงของ cardiac troponin เพื่อช่วยวินิจฉัยภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดฉับพลันแบบ non-ST elevation MI ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตลดลงนั้น มีค่า AUC ที่อยู่ในเกณฑ์ที่ดีในการใช้วินิจฉัย และไม่แตกต่างจากการใช้ค่าของ cardiac troponin ณ ช่วงเวลาใดเวลาหนึ่ง สนับสนุนแนวคิดของการที่ใช้ค่าความแตกต่างของ cardiac troponin ในการวินิจฉัยภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดฉับพลันแบบ non-ST elevation MI ในผู้ป่วยที่มีแนวโน้มที่จะมีการเพิ่มขึ้นของ cardiac troponin อยู่ก่อนแล้ว เพราะหากว่ามีการบาดเจ็บของกล้ามเนื้อหัวใจเพิ่มเติม ก็จะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของค่า cardiac troponin ด้วยการระบุถึงค่าจุดตัดที่เหมาะสมในการศึกษานี้ พบว่าค่าจุดตัดของ hs-cTnT นั้นเท่ากับ 1.365 ng/L และค่าจุดตัดของ hs-cTnI เท่ากับ 3.250 ng/L ซึ่งต่ำกว่าค่าจากการศึกษาของ Tobias Reichlin

และคณะ<sup>38</sup> ที่มีค่าจุดตัดเท่ากับ 7 ng/L ในกรณีของ hs-cTnT และไม่น้อยกว่า 20 ng/L สำหรับ hs-cTnI

จากตารางแสดงข้อมูลของ high sensitive cardiac troponin ในกลุ่มผู้ป่วยที่เป็น non-ST elevation MI และผู้ป่วยที่เจ็บหน้าอกเนื่องจากสาเหตุอื่น พบว่า ในกลุ่มผู้ที่เจ็บหน้าอกจากสาเหตุอื่น นั้น มีผู้ป่วยไม่น้อยที่มีค่า hs-cTn ทั้งชนิด T และ I ที่เกินกว่าค่าเปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 99 ในการเจาะเลือดเมื่อแรกรับและในอีก 2 ชั่วโมงต่อมา การนำค่าความแตกต่างที่ 2 ชั่วโมงของ hs-cTn มาใช้ประกอบการพิจารณาจึงน่าจะทำให้การวินิจฉัยทำได้ถูกต้องมากขึ้นกว่าการใช้เพียงค่าใดค่าที่ช่วงเวลาใดเวลาหนึ่งของการเจาะเลือดตัดสินเพียงอย่างเดียว

อีกกรณีที่เป็นประโยชน์ของการใช้ค่าความแตกต่างที่ 2 ชั่วโมงของการเจาะเลือด hs-cTn คือ กรณีที่ค่าของ hs-cTn ณ ช่วงเวลาใดเวลาหนึ่งนั้นไม่มีค่าใดที่เกินกว่าค่าเปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 99 แต่หว่าค่าทั้งสองนั้นมีความแตกต่างกันมากกว่าค่าจุดตัดที่วินิจฉัยดังกล่าว ก็สามารถวินิจฉัยภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดได้ โดยในการศึกษานี้ มีผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย non-ST elevation MI อยู่ 1 รายที่ค่าของ hs-cTnI ทั้งเมื่อแรกรับและที่ 2 ชั่วโมงนั้น ไม่มีค่าใดที่เกินกว่าค่าเปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 99 แต่ค่าทั้งสองนั้นแตกต่างกันเกินค่าจุดตัดวินิจฉัย

อย่างไรก็ตาม การที่ใช้ค่า hs-cTn ณ เวลาใดเวลาหนึ่งนั้นก็มีความสำคัญอยู่ จากข้อมูลเรื่องของค่า hs-cTnT มีผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น non-ST elevation MI อยู่ 3 ราย ที่มีค่าความแตกต่างที่ 2 ชั่วโมงน้อยกว่าค่าจุดตัดที่วินิจฉัย แต่มีอย่างน้อย 1 ค่าของ hs-cTnT ที่เกินกว่าค่าเปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 99 เช่นเดียวกับ hs-cTnI มีผู้ป่วยอยู่ 3 รายเช่นกันที่มีข้อมูลลักษณะดังกล่าว ดังนั้น หากใช้เกณฑ์การวินิจฉัยเป็น การใช้ค่า ณ ช่วงเวลาใดเวลาหนึ่งที่เกินค่าเปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 99 หรือ มีค่าความแตกต่างที่ 2 ชั่วโมงมากกว่าค่าจุดตัดที่วินิจฉัย จะสามารถวินิจฉัยแยกผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะหัวใจขาดเลือดฉบับพลันได้ดีขึ้น คือ sensitivity เท่ากับ 100% specificity เท่ากับ 22.22% positive predictive value เท่ากับ 28.81% negative predictive value เท่ากับ 100% แปลว่า หากผู้ป่วยที่ไตทำงานลดลงมีค่า hs-cTn ณ ช่วงเวลาใดเวลาหนึ่งที่น้อยกว่าค่าเปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 99 หรือ มีค่าความแตกต่างที่ 2 ชั่วโมงน้อยกว่าค่าจุดตัดที่วินิจฉัย จะไม่มีโอกาสเป็น non-ST elevation MI เลย แต่หากจุดมุ่งหมายเพื่อที่จะบอกว่าผู้ป่วยรายนี้น่าจะมีภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดฉบับพลันนั้น การใช้ค่าความแตกต่างที่ 2 ชั่วโมงที่มากกว่าค่าจุดตัดที่วินิจฉัย จะมีความจำเพาะมากกว่า ดังข้อมูลในตารางที่ 5

อย่างไรก็ตาม ค่าจุดตัดของ hs-cTnI ในการศึกษานี้ นั้น สามารถนำไปใช้ได้เฉพาะกับการตรวจด้วยเครื่องของ Abbott diagnostic เท่านั้น เนื่องจากแต่ละชุดตรวจของ hs-cTnI มีค่าที่แตกต่างกันออกไปในแต่ละบริษัท ส่วนการตรวจ hs-cTnT นั้นมีบริษัทเดียวที่สร้างชุดการตรวจนี้คือ Roche ค่าอ้างอิงจึงเท่ากันทั่วโลก

การศึกษานี้ มีข้อจำกัดอยู่หลายประการ ข้อแรก จำนวนผู้ป่วยที่ทำการศึกษานั้นน้อยกว่าที่คำนวณไว้แต่แรก คือจำนวนผู้ป่วยที่คำนวณไว้ นั่นคือ 110 ราย แต่การศึกษานี้รวบรวมผู้ป่วยได้ 77 ราย ซึ่งต่ำกว่าที่คำนวณไว้ เนื่องจากการเก็บข้อมูลล่าช้ากว่าที่คิดไว้ และจำเป็นต้องหยุดการรวบรวมข้อมูลเนื่องจากการวิจัยนี้เป็นวิทยานิพนธ์ของการศึกษาปริญญาโท ผู้วิจัยต้องสรุปผลการศึกษาเพื่อจบการศึกษา ประการที่สอง ผู้ป่วยที่เข้าร่วมในการศึกษานั้นตามวิธีการวิจัย ต้องเก็บข้อมูลผู้ป่วยแบบต่อเนื่องกันไป แต่ความเป็นจริงนั้น มีผู้ป่วยบางรายที่มาด้วยอาการเจ็บหน้าอกแต่ไม่ได้เก็บข้อมูลเพื่อนำมาศึกษา และในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตลดลงนั้น บางรายไม่ได้มาด้วยอาการแสดงของการเจ็บแน่นหน้าอก แต่อาจบอกอาการที่แน่นท้อง หายใจไม่อิ่ม หรือไม่สบายตัว ซึ่งจะทำให้ผู้วิจัยพลาดในการเก็บข้อมูลของผู้ป่วยเหล่านี้ไป

## รายการอ้างอิง

1. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(16):1581-98.
2. Mueller M, Vafae M, Biener M, Giannitsis E, Katus HA. Cardiac troponin T: from diagnosis of myocardial infarction to cardiovascular risk prediction. *Circ J.* 2013;77(7):1653-61.
3. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2011;32(23):2999-3054.
4. Fox CS, Muntner P, Chen AY, Alexander KP, Roe MT, Cannon CP, et al. Use of evidence-based therapies in short-term outcomes of ST-segment elevation myocardial infarction and non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with chronic kidney disease: a report from the National Cardiovascular Data Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network registry. *Circulation.* 2010;121(3):357-65.
5. Han JH, Chandra A, Mulgund J, Roe MT, Peterson ED, Szczech LA, et al. Chronic kidney disease in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am J Med.* 2006;119(3):248-54.
6. Kelley WE, Januzzi JL, Christenson RH. Increases of cardiac troponin in conditions other than acute coronary syndrome and heart failure. *Clin Chem.* 2009;55(12):2098-112.
7. Kasper DL BE, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's cardiovascular medicine. In: Joseph Loscalzo M, PhD, editor. Harrison's cardiovascular medicine. new york: McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2010. p. 323-5.

8. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation*. 2001;104(3):365-72.
9. al. ROBe. BRAUNWALD'S HEART DISEASE: A TEXTBOOK OF CARDIOVASCULAR MEDICINE. 9 ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2012.
10. Libby P. Mechanisms of acute coronary syndromes and their implications for therapy. *N Engl J Med*. 2013;368(21):2004-13.
11. Narula J, Nakano M, Virmani R, Kolodgie FD, Petersen R, Newcomb R, et al. Histopathologic characteristics of atherosclerotic coronary disease and implications of the findings for the invasive and noninvasive detection of vulnerable plaques. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(10):1041-51.
12. Srimahachota S, Boonyaratavej S, Kanjanavanit R, Sritara P, Krittayaphong R, Kunjara-Na-ayudhya R, et al. Thai Registry in Acute Coronary Syndrome (TRACS)--an extension of Thai Acute Coronary Syndrome registry (TACS) group: lower in-hospital but still high mortality at one-year. *J Med Assoc Thai*. 2012;95(4):508-18.
13. Vasan RS. Biomarkers of cardiovascular disease: molecular basis and practical considerations. *Circulation*. 2006;113(19):2335-62.
14. Dolci A, Panteghini M. The exciting story of cardiac biomarkers: from retrospective detection to gold diagnostic standard for acute myocardial infarction and more. *Clin Chim Acta*. 2006;369(2):179-87.
15. Ladue JS, Wroblewski F, Karmen A. Serum glutamic oxaloacetic transaminase activity in human acute transmural myocardial infarction. *Science*. 1954;120(3117):497-9.
16. Wroblewski F, Ladue JS. Lactic dehydrogenase activity in blood. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1955;90(1):210-3.
17. Ladenson JH. A personal history of markers of myocyte injury [myocardial infarction]. *Clin Chim Acta*. 2007;381(1):3-8.
18. Dreyfus JC, Schapira G, Resnais J, Scebat L. [Serum creatine kinase in the diagnosis of myocardial infarct]. *Rev Fr Etud Clin Biol*. 1960;5:386-7.
19. Rosalki SB, Roberts R, Katus HA, Giannitsis E, Ladenson JH, Apple FS. Cardiac biomarkers for detection of myocardial infarction: perspectives from past to present. *Clin Chem*. 2004;50(11):2205-13.

20. Sobel BE, Bresnahan GF, Shell WE, Yoder RD. Estimation of infarct size in man and its relation to prognosis. *Circulation*. 1972;46(4):640-8.
21. Apple FS. Diagnostic use of CK-MM and CK-MB isoforms for detecting myocardial infarction. *Clin Lab Med*. 1989;9(4):643-54.
22. Adams JE, 3rd, Sicard GA, Allen BT, Bridwell KH, Lenke LG, Davila-Roman VG, et al. Diagnosis of perioperative myocardial infarction with measurement of cardiac troponin I. *N Engl J Med*. 1994;330(10):670-4.
23. Tsung SH. Several conditions causing elevation of serum CK-MB and CK-BB. *Am J Clin Pathol*. 1981;75(5):711-5.
24. Sabry MA, Dhoot GK. Identification and pattern of transitions of some developmental and adult isoforms of fast troponin T in some human and rat skeletal muscles. *J Muscle Res Cell Motil*. 1991;12(5):447-54.
25. Troponin T and myocardial damage. *Lancet*. 1991;338(8758):23-4.
26. Jaffe AS, Landt Y, Parvin CA, Abendschein DR, Geltman EM, Ladenson JH. Comparative sensitivity of cardiac troponin I and lactate dehydrogenase isoenzymes for diagnosing acute myocardial infarction. *Clin Chem*. 1996;42(11):1770-6.
27. Bodor GS, Servant L, Voss EM, Smith S, Porterfield D, Apple FS. Cardiac troponin T composition in normal and regenerating human skeletal muscle. *Clin Chem*. 1997;43(3):476-84.
28. Grand RJ, Wilkinson JM. The amino acid sequence of rabbit cardiac troponin I. *Biochem J*. 1976;159(3):633-41.
29. Haider KH, Stimson WH. Cardiac myofibrillar proteins: biochemical markers to estimate myocardial injury. *Mol Cell Biochem*. 1999;194(1-2):31-9.
30. Katus HA, Remppis A, Neumann FJ, Scheffold T, Diederich KW, Vinar G, et al. Diagnostic efficiency of troponin T measurements in acute myocardial infarction. *Circulation*. 1991;83(3):902-12.
31. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, Gage BF, Rao SV, Newby LK, et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score. *Circulation*. 2009;119(14):1873-82.

32. Tang EW, Wong CK, Herbison P. Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) hospital discharge risk score accurately predicts long-term mortality post acute coronary syndrome. *Am Heart J.* 2007;153(1):29-35.
33. Zimmerman J, Fromm R, Meyer D, Boudreaux A, Wun CC, Smalling R, et al. Diagnostic marker cooperative study for the diagnosis of myocardial infarction. *Circulation.* 1999;99(13):1671-7.
34. Ryan TJ, Antman EM, Brooks NH, Califf RM, Hillis LD, Hiratzka LF, et al. 1999 update: ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol.* 1999;34(3):890-911.
35. Apple FS. A new season for cardiac troponin assays: it's time to keep a scorecard. *Clin Chem.* 2009;55(7):1303-6.
36. Keller T, Zeller T, Ojeda F, Tzikas S, Lillpopp L, Sinning C, et al. Serial changes in highly sensitive troponin I assay and early diagnosis of myocardial infarction. *JAMA.* 2011;306(24):2684-93.
37. Mueller M, Biener M, Vafaie M, Doerr S, Keller T, Blankenberg S, et al. Absolute and Relative Kinetic Changes of High-Sensitivity Cardiac Troponin T in Acute Coronary Syndrome and in Patients with Increased Troponin in the Absence of Acute Coronary Syndrome. *Clinical Chemistry.* 2011;58(1):209-18.
38. Reichlin T, Irfan A, Twerenbold R, Reiter M, Hochholzer W, Burkhalter H, et al. Utility of absolute and relative changes in cardiac troponin concentrations in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation.* 2011;124(2):136-45.
39. Cullen L, Parsonage WA, Greenslade J, Lamanna A, Hammett CJ, Than M, et al. Delta troponin for the early diagnosis of AMI in emergency patients with chest pain. *Int J Cardiol.* 2013;168(3):2602-8.
40. Thygesen K, Mair J, Giannitsis E, Mueller C, Lindahl B, Blankenberg S, et al. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur Heart J.* 2012;33(18):2252-7.
41. Apple FS, Collinson PO. Analytical characteristics of high-sensitivity cardiac troponin assays. *Clin Chem.* 2012;58(1):54-61.

42. Ingsathit A, Thakkinstian A, Chaiprasert A, Sangthawan P, Gojaseni P, Kiattisunthorn K, et al. Prevalence and risk factors of chronic kidney disease in the Thai adult population: Thai SEEK study. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(5):1567-75.
43. Chonchol M, Whittle J, Desbien A, Orner MB, Petersen LA, Kressin NR. Chronic kidney disease is associated with angiographic coronary artery disease. *Am J Nephrol*. 2008;28(2):354-60.
44. Ohtake T, Kobayashi S, Moriya H, Negishi K, Okamoto K, Maesato K, et al. High prevalence of occult coronary artery stenosis in patients with chronic kidney disease at the initiation of renal replacement therapy: an angiographic examination. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(4):1141-8.
45. Fleischmann EH, Bower JD, Salahudeen AK. Are conventional cardiovascular risk factors predictive of two-year mortality in hemodialysis patients? *Clin Nephrol*. 2001;56(3):221-30.
46. Bhatt DL, Pashkow FJ. Introduction. Oxidative stress and heart disease. *Am J Cardiol*. 2008;101(10A):1D-2D.
47. Rodrigues FB, Bruetto RG, Torres US, Otaviano AP, Zanetta DM, Burdmann EA. Effect of kidney disease on acute coronary syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(8):1530-6.
48. Shlipak MG, Heidenreich PA, Noguchi H, Chertow GM, Browner WS, McClellan MB. Association of renal insufficiency with treatment and outcomes after myocardial infarction in elderly patients. *Ann Intern Med*. 2002;137(7):555-62.
49. Gibson CM, Dumaine RL, Gelfand EV, Murphy SA, Morrow DA, Wiviott SD, et al. Association of glomerular filtration rate on presentation with subsequent mortality in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome; observations in 13,307 patients in five TIMI trials. *Eur Heart J*. 2004;25(22):1998-2005.
50. Freda BJ, Tang WH, Van Lente F, Peacock WF, Francis GS. Cardiac troponins in renal insufficiency: review and clinical implications. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(12):2065-71.
51. Herzog CA, Asinger RW, Berger AK, Charytan DM, Diez J, Hart RG, et al. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*. 2011;80(6):572-86.



52. deFilippi C, Seliger SL, Kelley W, Duh SH, Hise M, Christenson RH, et al. Interpreting cardiac troponin results from high-sensitivity assays in chronic kidney disease without acute coronary syndrome. *Clin Chem*. 2012;58(9):1342-51.
53. Cockcroft DW GM. prediction of creatinine clearance from serum creatinine *Nephron*. 1976;16(1):10.





## ภาคผนวก ก

## แบบฟอร์มบันทึกข้อมูลผู้ป่วย

Version 1.1 (1/05/57)

page 1

วันที่.....

ตัวแปร                      บันทึก

ลำดับที่.....

ID                              - - - -

## ส่วนที่1 ข้อมูลผู้ป่วย

1. เพศ                      1.ชาย    2.หญิง                      SEX                      - - - -

2. น้ำหนัก                      (กิโลกรัม)                      WT                      - - - -

3. ส่วนสูง                      (เซนติเมตร)                      HT                      - - - -

4. โรคประจำตัว                      UNDERLYING  
(วงกลมได้มากกว่า 1)

0. ไม่มี                      1. โรคหัวใจ                      2.โรคความดันสูง                      3.โรคเบาหวาน

4.โรคไตวาย                      5.โรคเส้นเลือดสมองตีบ                      6.ไขมันสูง                      7. สูบบุหรี่

5.ค่า eGFR = \_ \_ \_ \_ CKD stage = \_ \_ \_ \_

## ส่วนที่ 2 ข้อมูลที่มีผลต่อระดับ troponin

5.เวลาที่เริ่มเจ็บหน้าอก                      ONSET                      - - - -

6.เวลาที่ได้รับการเจาะเลือดตรวจ troponin T ครั้งแรก                      TIME1                      \_ \_ : \_ \_

เวลาที่ได้รับการเจาะเลือดตรวจ troponin I ครั้งแรก                      TIME1                      \_ \_ : \_ \_

7.เวลาที่ได้รับการเจาะเลือดตรวจ troponin T ที่ 2 ชม.                      TIME2                      \_ \_ : \_ \_

เวลาที่ได้รับการเจาะเลือดตรวจ troponin I ที่ 2 ชม.                      TIME2                      \_ \_ : \_ \_

8. เวลาที่ได้รับการเจาะเลือดตรวจ troponin T ครั้งต่อไปถ้ามี.                      TIME3                      \_ \_ : \_ \_

เวลาที่ได้รับการเจาะเลือดตรวจ troponin I ครั้งต่อไปถ้ามี.                      TIME3                      \_ \_ : \_ \_

9. มีอาการหัวใจล้มเหลวหรือไม่	1. มี	2. ไม่มี	CHF	----
10. ระดับ creatinine แรกรับ			CR	----
11. อุณหภูมิแรกรับ(องศาเซลเซียส)			BT	----

Version 1.1 (1/5/57)

page 2

## ส่วนที่ 3 ผล Troponin T และ I

12. ผล Troponin T ครั้งแรก			TROT1	-.--
ผล Troponin I ครั้งแรก			TROI1	-.--
13. ผล Troponin T ที่ 2 ชม.			TROT2	-.--
ผล Troponin I ที่ 2 ชม.			TROI2	-.--
14. ผล Troponin T ครั้งต่อมา (ถ้ามี)			TROT4	-.--
ผล Troponin I ครั้งต่อมา (ถ้ามี)			TROI4	-.--

## ส่วนที่ 4 ผล ECG

15. ECG1 1. New ST-T change 2. Non specific 3. Normal			ECG1	-.--
16. ECG2 1. เกิด pathological Q 2. ไม่เกิด pathological Q			ECG2	-.--

## ภาคผนวก ข

เอกสารข้อมูลสำหรับอาสาสมัครโครงการวิจัย

**ชื่อโครงการ** การหาค่าความแตกต่างที่ 2 ชั่วโมงของ โทโรโปนินด้วยวิธีความไวสูง เพื่อ วินิจฉัยภาวะ หัวใจขาดเลือดฉบับปล้นแบบไม่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจส่วน เอสที ยก ในผู้ป่วยที่มีค่าการทำงานของไตลดลง

แพทย์ผู้ทำวิจัย

ชื่อ นายแพทย์สนิทพงษ์ ฟองจันทร์สม ที่อยู่ อายุรศาสตร์โรคหัวใจ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ถนน พระราม 4 ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330 เบอร์โทรศัพท์ (ที่ทำงานและมือถือ) 0 2256 4184, 0 89925 3774

แพทย์ผู้วิจัยร่วม

ชื่อ ที่อยู่ รองศาสตราจารย์ นายแพทย์สุพจน์ ศรีมหาโชตะ อายุรศาสตร์โรคหัวใจ โรงพยาบาล จุฬาลงกรณ์ ถนนพระราม 4 ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330 เบอร์โทรศัพท์ 0 2256 4184

ผู้สนับสนุนทุนวิจัย: ไม่มี

เรียน ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทุกท่าน

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่แสดงข้อมูลเพื่อใช้ประกอบการตัดสินใจของท่านในการเข้าร่วมการ ศึกษาวิจัย อย่างไรก็ตามก่อนที่ท่านตกลงเข้าร่วมการศึกษาดังกล่าว ขอให้ท่านอ่านเอกสารฉบับนี้ อย่างละเอียดเพื่อให้ท่านได้ทราบถึงเหตุผลและรายละเอียดของการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ หากท่านมีข้อ สงสัยใดๆเพิ่มเติม กรุณาซักถามจากทีมงานของแพทย์ผู้ทำวิจัยหรือ แพทย์ผู้ร่วมในโครงการวิจัยซึ่ง จะเป็นผู้สามารถให้ความกระจ่างแก่ท่านได้

ท่านได้รับการเชิญให้เข้าร่วมในงานวิจัยนี้เนื่องด้วยท่านมีอาการที่สงสัยภาวะหัวใจขาดเลือด ฉบับปล้น ร่วมกับมีภาวะการทำงานของไตลดลงกว่าปกติ

ท่านสามารถขอคำแนะนำในการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้จากครอบครัว เพื่อน หรือแพทย์ ประจำตัวของท่านได้ ถ้าท่านตัดสินใจแล้วว่าจะเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ขอให้ท่านเซ็นชื่อยินยอมใน เอกสารแสดงความยินยอมของโครงการวิจัยนี้

เหตุผลความเป็นมาของการวิจัย

การวินิจฉัยภาวะหัวใจขาดเลือดฉับพลัน จำเป็นที่จะต้องทำได้อย่างถูกต้องและรวดเร็ว เพื่อที่จะได้ผลการรักษาที่ดี ซึ่งสิ่งที่สำคัญอย่างมากต่อการวินิจฉัยนั้นคือ ค่าเอนไซม์ โทรโปนิน อย่างไรก็ตามค่าโทรโปนินที่นี้อาจพบว่าสูงขึ้นในผู้ป่วยไตวายแม้จะไม่มีภาวะหัวใจขาดเลือด รวมทั้งในกรณีที่ผู้ป่วยมายังโรงพยาบาลไม่นานหลังจากมีอาการ ก็อาจทำให้ผลตรวจเอนไซม์ โทรโปนินที่ไม่สูงขึ้น การตรวจเอนไซม์โทรโปนินซ้ำเพื่อการวินิจฉัยจึงจำเป็น แต่ข้อมูลการเพิ่มขึ้นของ โทรโปนินที่เป็นจุดตัดในการวินิจฉัยภาวะหัวใจขาดเลือดนั้นยังไม่มีข้อมูลที่ชัดเจน

#### วัตถุประสงค์ของการศึกษา

เพื่อหาค่าการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์โทรโปนินเจาะห่างกันที่ 2 ชั่วโมง ที่จะใช้เป็นค่าตัดสินการวินิจฉัยภาวะหัวใจขาดเลือดฉับพลัน

#### วิธีการที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย

ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่มายังโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์และได้รับวินิจฉัยว่ามีภาวะหัวใจขาดเลือดฉับพลันจะได้รับการตรวจเลือดเพื่อส่งตรวจเอนไซม์โทรโปนิน เมื่อมาถึงยังโรงพยาบาลทันที และอีก 2 ชั่วโมงต่อมา ผลเลือดจะถูกนำไปวิเคราะห์ทางสถิติต่อไป โดยปริมาณเลือดที่เจาะในแต่ละครั้งจะใช้ ปริมาณ 3 ซีซี(น้อยกว่า 1 ซ้อนชา) และผู้วิจัยจะขอเก็บข้อมูลของอาสาสมัครจากเวชระเบียนด้วย

#### จำนวนอาสาสมัครที่เข้าร่วมในการวิจัย

การวิจัยนี้ต้องการผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งสิ้น 110 คน

#### ความรับผิดชอบของอาสาสมัครผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

เพื่อให้งานวิจัยนี้ประสบความสำเร็จ จึงมีความจำเป็นอย่างยิ่งที่ต้องได้รับความร่วมมือจากท่าน โดยท่านจะต้อง ปฏิบัติตามคำแนะนำของแพทย์ผู้ทำวิจัยอย่างเคร่งครัด รวมทั้งแจ้งอาการผิดปกติต่างๆที่เกิดขึ้นกับท่านระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัยให้ผู้วิจัยได้รับทราบ

#### ความเสี่ยงที่อาจได้รับจากการเจาะเลือด

ท่านมีโอกาสที่จะเกิดอาการเจ็บ เลือดออก จากการเจาะเลือด อาหารบวมบริเวณที่เจาะเลือดหรือหน้ามืด และ โอกาสที่จะเกิดการติดเชื้อบริเวณที่เจาะเลือดซึ่งพบได้น้อยมาก

### ประโยชน์ที่อาจได้รับ

ท่านจะไม่ได้รับประโยชน์จากการเข้าร่วมการวิจัย แต่ผลการศึกษาที่ได้ อาจก่อให้เกิดประโยชน์ในการดูแลผู้ป่วยรายอื่นๆต่อไปในอนาคต

### วิธีการและรูปแบบการรักษาอื่น ๆ ซึ่งมีอยู่สำหรับอาสาสมัคร

ท่านไม่จำเป็นต้องเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้เพื่อประโยชน์ในการรักษาโรคที่ท่านเป็นอยู่ เนื่องจากมีแนวทางการรักษาที่ทำอยู่เป็นมาตรฐานอยู่แล้ว ดังนั้น ท่านอาจปรึกษากับแพทย์ผู้ให้การรักษาท่านก่อนตัดสินใจ

### ข้อปฏิบัติของท่านขณะที่ร่วมโครงการวิจัย

สิ่งที่ท่านควรปฏิบัติ คือ

- ท่านต้องให้ข้อมูลทางการแพทย์ของท่านทั้งในอดีตและปัจจุบันแก่แพทย์ผู้ทำวิจัยด้วยความสัตย์จริง
- ท่านต้องแจ้งให้แพทย์ผู้ทำวิจัยทราบความผิดปกติที่เกิดขึ้นระหว่างที่ท่านร่วมในโครงการวิจัย

### อันตรายที่อาจเกิดขึ้นในโครงการวิจัย

หากพบอันตรายที่เกิดขึ้นจากการวิจัยและพิสูจน์ได้ว่าท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของทีมผู้ทำวิจัยแล้ว ผู้สนับสนุนโครงการวิจัยยินดีจะรับผิดชอบต่อค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลของท่าน การเซ็นชื่อในเอกสารฉบับนี้ ไม่ได้หมายความว่าท่าน ได้สละสิทธิ์ทางกฎหมายตามปกติที่ท่านพึงมี ในกรณีที่ท่านได้รับอันตรายใดๆ หรือต้องการข้อมูลเพิ่มเติมที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย ท่านสามารถติดต่อกับผู้ทำวิจัย ซึ่งจะรับผิดชอบต่อค่าใช้จ่ายที่เกิดจากผลข้างเคียงจากการเจาะเลือดดังกล่าว คือ นายแพทย์สนิทพงษ์ ฟองจันทร์สม (โทร 0 89925 3774) และรองศาสตราจารย์ นายแพทย์สุพจน์ ศรีมหาโชตะ (โทร 0 2256 4000) ได้ตลอด 24 ชั่วโมง หรือที่อยู่ดังรายละเอียดข้างต้น

ค่าใช้จ่ายสำหรับอาสาสมัครที่จะเข้าร่วมในการวิจัย

ค่าใช้จ่ายที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย เช่น ค่าวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ (ค่าเจาะเลือดที่ 2 ชั่วโมง) ผู้สนับสนุนการวิจัยจะเป็นผู้รับผิดชอบ

ระยะเวลาที่ท่านจะอยู่ในงานวิจัย

ท่านจะอยู่ในงานวิจัยเฉพาะในช่วงเวลาที่ท่านตรวจรักษาในโรงพยาบาล

การปกป้องรักษาข้อมูลของอาสาสมัคร

ข้อมูลนี้อาจนำไปสู่การเปิดเผยตัวของท่าน จะได้รับการปกปิด และจะไม่เปิดเผยแก่สาธารณชน ในกรณีที่ผลการวิจัยได้รับการตีพิมพ์ ชื่อและที่อยู่ของท่านจะต้องได้รับการปกปิดอยู่เสมอ โดยจะใช้เฉพาะรหัสประจำโครงการวิจัยของท่าน

เลือดที่เหลือจากการตรวจค่าโทรโปนินจะไม่ได้นำไปตรวจอย่างอื่นใดเพิ่มเติมไปกว่าที่ได้แจ้งไว้ และจะถูกจัดการทำลายโดยระบบจัดการของโรงพยาบาลต่อไป

การเข้าร่วมโครงการวิจัยครั้งนี้เป็นไปโดยความสมัครใจ หากท่านไม่สมัครใจจะเข้าร่วมการศึกษาแล้ว ท่านสามารถถอนตัวได้ตลอดเวลา การขอถอนตัวจากโครงการวิจัยจะไม่มีผลต่อการดูแลโรคของท่านแต่อย่างใด โดยขอให้ท่านแจ้งต่อ นายแพทย์ สนิทพงษ์ พงษ์จันทร์สมได้ตลอด 24 ชั่วโมงดังรายละเอียดข้างต้น

-แพทย์ผู้ทำวิจัยอาจถอนท่านออกจากการเข้าร่วมการวิจัย เพื่อเหตุผลด้านความปลอดภัยของท่านหรือ เมื่อผู้สนับสนุนการวิจัยยุติการดำเนินงานวิจัย หรือในกรณีดังต่อไปนี้

-ท่านไม่ให้ความร่วมมือและไม่ปฏิบัติตามคำแนะนำของแพทย์ผู้ทำวิจัย

จากการลงนามยินยอมของท่านแพทย์ผู้ทำวิจัยและผู้สนับสนุนการวิจัยมีสิทธิ์สามารถเข้าไปตรวจสอบบันทึกข้อมูลทางการแพทย์ของท่านได้ตลอดเวลาแม้จะสิ้นสุดโครงการวิจัยแล้วก็ตาม หากท่านต้องการยกเลิกการให้สิทธิ์ดังกล่าว ท่านสามารถเขียนบันทึกขอยกเลิกการให้คำยินยอม โดยส่งเอกสารไปที่ อาคารศาสตร์โรคหัวใจ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ถนนพระราม 4 ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330

หากท่านขอยกเลิกการให้คำยินยอมหลังจากที่ท่านได้เข้าร่วมโครงการวิจัยแล้ว ข้อมูลส่วนตัวของท่านจะไม่ถูกบันทึกเพิ่มเติม อย่างไรก็ตาม ข้อมูลอื่นๆของท่านอาจถูกนำมาใช้เพื่อ



ประเมินผลการวิจัย และท่านจะไม่สามารถกลับมาเข้าร่วมใน โครงการนี้ได้อีก ทั้งนี้เนื่องจากข้อมูลของท่านที่จำเป็นสำหรับใช้เพื่อการวิจัยไม่ได้ถูกบันทึก

จากการลงนามยินยอมของท่าน แพทย์ผู้ทำวิจัยสามารถบอกรายละเอียดของท่านที่เกี่ยวข้องกับการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ ให้แก่แพทย์ผู้รักษาท่านได้

สิทธิของผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

ในฐานะที่ท่านเป็นผู้ร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะมีสิทธิดังต่อไปนี้

- 1) ท่านจะได้รับทราบถึงลักษณะและวัตถุประสงค์ของการวิจัยในครั้งนี้
- 2) ท่านจะได้รับการอธิบายเกี่ยวกับระเบียบวิธีการของการวิจัยทางการแพทย์ รวมทั้งอุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัยครั้งนี้
- 3) ท่านจะได้รับการอธิบายถึงความเสี่ยงและความไม่สบายที่จะได้รับจากการวิจัย
- 4) ท่านจะได้รับการอธิบายถึงประโยชน์ที่ท่านอาจจะได้รับจากการวิจัย
- 5) ท่านจะได้รับการเปิดเผยถึงทางเลือกในการตรวจรักษา ซึ่งมีผลดีต่อท่านรวมทั้งประโยชน์และความเสี่ยงที่ท่าน อาจได้รับ
- 6) ท่านจะได้รับทราบแนวทางในการรักษา ในกรณีที่พบภาวะแทรกซ้อนภายหลังการเข้าร่วมในโครงการวิจัย
- 7) ท่านจะได้มีโอกาสซักถามเกี่ยวกับงานวิจัยหรือขั้นตอนที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย
- 8) ท่านจะได้รับสำเนาเอกสารใบยินยอมที่มีทั้งลายเซ็นและวันที่
- 9) ท่านมีสิทธิในการตัดสินใจว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยหรือไม่ก็ได้ โดยปราศจากการใช้อิทธิพลบังคับ ข่มขู่หรือการหลอกลวง

หากท่านไม่ได้รับการชดเชยอันควรต่อการบาดเจ็บที่เกิดขึ้นโดยตรงจากการวิจัย หรือท่านมีข้อปัญหาทางด้าน จริยธรรมการวิจัย สามารถติดต่อได้ที่ คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตึกอำนวยการ 3 ชั้น โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ถนนพระราม 4 ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330 โทร 0 2256 4455 ต่อ 14, 15 ในเวลาราชการ

ขอขอบคุณในการร่วมมือของท่านมา ณ ที่นี้

.....

### ภาคผนวก ค

#### เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัย

**การวิจัยเรื่อง** การหาค่าความแตกต่างที่ 2 ชั่วโมงของ โทโรโปนินด้วยวิธีความไวสูง เพื่อ วินิจฉัย ภาวะหัวใจขาดเลือดฉับพลันแบบไม่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจส่วน เอสที ยก ในผู้ป่วยที่มีค่าการทำงานของไต ลดลง

วันให้คำยินยอม วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้า นาย/นาง/นางสาว.....

ที่อยู่.....

ได้อ่านรายละเอียดจากเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยวิจัยที่แนบมาฉบับวันที่.....

และข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยโดยสมัครใจ

ข้าพเจ้าได้รับสำเนาเอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยที่ข้าพเจ้าได้ลงนาม และ วันที่ พร้อมด้วยเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย ทั้งนี้ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอม ให้ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย ระยะเวลาของการทำ วิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการ วิจัย และแนวทางรักษาโดยวิธีอื่นอย่างละเอียด ข้าพเจ้ามีเวลาและโอกาสเพียงพอในการซักถามข้อ สงสัยจนมีความเข้าใจอย่างดีแล้ว โดยผู้วิจัยได้ตอบคำถามต่าง ๆ ด้วยความเต็มใจไม่ปิดบังซ่อนเร้นจน ข้าพเจ้าพอใจ

ข้าพเจ้ารับทราบจากผู้วิจัยว่าหากเกิดอันตรายใด ๆ จากการวิจัยดังกล่าว ข้าพเจ้าจะได้รับการรักษาพยาบาลโดยไม่เสียค่าใช้จ่าย

ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกเข้าร่วมในโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ โดยไม่จำเป็นต้องแจ้งเหตุผล และการบอกเลิกการเข้าร่วมการวิจัยนี้ จะไม่มีผลต่อการรักษาโรคหรือสิทธิอื่น ๆ ที่ข้าพเจ้าจะพึง ได้รับต่อไป

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยได้เฉพาะเมื่อ ได้รับการยินยอมจากข้าพเจ้าเท่านั้น คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคน อาจได้รับ อนุญาตให้เข้ามาตรวจและประมวลข้อมูลของข้าพเจ้า ทั้งนี้จะต้องกระทำไปเพื่อวัตถุประสงค์เพื่อ ตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูลเท่านั้น โดยการตกลงที่จะเข้าร่วมการศึกษานี้ข้าพเจ้าได้ให้คำ ยินยอมที่จะให้มีการตรวจสอบข้อมูลประวัติทางการแพทย์ของข้าพเจ้าได้

ผู้วิจัยรับรองว่าจะไม่มีการเก็บข้อมูลใด ๆ เพิ่มเติม หลังจากที่ข้าพเจ้าขอยกเลิกการเข้าร่วมโครงการวิจัยและต้องการให้ทำลายเอกสารและ/หรือ ตัวอย่างที่ใช้ตรวจสอบทั้งหมดที่สามารถสืบค้นถึงตัวข้าพเจ้าได้

ข้าพเจ้าเข้าใจว่า ข้าพเจ้ามีสิทธิ์ที่จะตรวจสอบหรือแก้ไขข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าและสามารถยกเลิกการให้สิทธิในการใช้ข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าได้ โดยต้องแจ้งให้ผู้วิจัยรับทราบ

ข้าพเจ้าได้ตระหนักว่าข้อมูลในการวิจัยรวมถึงข้อมูลทางการแพทย์ของข้าพเจ้าที่ไม่มีเปิดเผยชื่อ จะผ่านกระบวนการต่าง ๆ เช่น การเก็บข้อมูล การบันทึกข้อมูลในแบบบันทึกและในคอมพิวเตอร์ การตรวจสอบ การวิเคราะห์ และการรายงานข้อมูลเพื่อวัตถุประสงค์ทางวิชาการ รวมทั้งการใช้ข้อมูลทางการแพทย์ในอนาคตหรือการวิจัยทางด้านเภสัชภัณฑ์ เท่านั้น

ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความข้างต้นและมีความเข้าใจดีทุกประการแล้ว ยินดีเข้าร่วมในการวิจัยด้วยความเต็มใจ จึงได้ลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมนี้

.....ลงนามผู้ให้ความยินยอม  
(.....) ชื่อผู้ยินยอมตัวบรรจง  
วันที่ .....เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้าได้อธิบายถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการไม่พึงประสงค์ หรือความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียด ให้ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยตามนามข้างต้นได้ทราบและมีความเข้าใจดีแล้ว พร้อมลงนามลงในเอกสารแสดงความยินยอมด้วยความเต็มใจ

.....ลงนามผู้ทำวิจัย  
(.....) ชื่อผู้ทำวิจัย ตัวบรรจง  
วันที่ .....เดือน.....พ.ศ.....

.....ลงนามพยาน  
(.....) ชื่อพยาน ตัวบรรจง  
วันที่ .....เดือน.....พ.ศ.....

## ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ชื่อ นายสนิทพงษ์ ฟองจันทร์สม

วันเดือนปีเกิด 7 มีนาคม พ.ศ. 2524 จังหวัด สุรินทร์

ประวัติการศึกษาและการทำงาน

พ.ศ. 2542-2548 ศึกษาในคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. 2548-2549 แพทย์เพิ่มพูนทักษะ โรงพยาบาลสุรินทร์

พ.ศ. 2549-2551 แพทย์ใช้ทุน โรงพยาบาลปราสาท จังหวัดสุรินทร์

พ.ศ. 2551-2554 แพทย์ประจำบ้านอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

พ.ศ. 2554 หัวหน้าแพทย์ประจำบ้านอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

พ.ศ. 2554-2556 แพทย์อายุรกรรม โรงพยาบาลปราสาท จังหวัดสุรินทร์

พ.ศ. 2556-2558 แพทย์ประจำบ้านต่อยอดอายุรศาสตร์ สาขาหัวใจและหลอดเลือด

ปริญญาและประกาศนียบัตร

พ.ศ. 2548 แพทยศาสตร์บัณฑิต เกียรตินิยมอันดับสอง จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. 2554 วุฒิบัตรแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ สาขาอายุรศาสตร์

สมาชิกสมาคมวิชาชีพ

สมาชิกราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย

สมาชิกแพทยสภา

