



บทที่ 3

วิธีการวิจัย

3.1 คำถามการวิจัย (Research Question)

3.1.1 คำถามหลัก

NT-proBNP สามารถใช้เป็นตัวชี้วัดทางหัวใจที่พยากรณ์ว่า ผู้ป่วยภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายฉับพลันที่มีความเสี่ยงต่ำ (low risk acute ST elevation myocardial infarction) จะมีอาการแทรกซ้อนของการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายในระยะเวลา 60 วันหลังเกิดอาการได้หรือไม่

3.1.2 คำถามรอง

ตัวชี้วัดทางหัวใจ (cardiac markers) 3 ชนิดคือ troponin T, hs-CRP และ NT proBNP สามารถทำนาย หรือ ประเมินภาวะแทรกซ้อนของผู้ป่วยภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายฉับพลันชนิด ST-segment elevation ที่มีความเสี่ยงต่ำ (low risk acute ST elevation myocardial infarction) ได้หรือไม่

3.2 วัตถุประสงค์การวิจัย (Objectives)

1. เพื่อพิสูจน์ว่า NT-proBNP สามารถทำนายภาวะแทรกซ้อนของโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายฉับพลันชนิด ST-segment elevation ที่มีความเสี่ยงต่ำ (low risk acute ST elevation myocardial infarction) ในระยะเวลา 60 วันหลังเกิดอาการได้
2. เพื่อพิสูจน์ความสัมพันธ์ระหว่าง ตัวชี้วัดทางหัวใจ (cardiac markers) 3 ชนิดคือ troponin T, hs-CRP และ NT proBNP สามารถทำนาย หรือ ประเมินภาวะแทรกซ้อนของผู้ป่วยภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายฉับพลันชนิด ST-segment elevation ที่มีความเสี่ยงต่ำได้

3.3 สมมติฐานการวิจัย (Hypothesis)

1. NT-proBNP สามารถใช้ในการทำนายภาวะแทรกซ้อนหรือผลลัพธ์ของผู้ป่วยที่มีภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายฉับพลันที่มีความเสี่ยงต่ำได้

2. Cardiac markers ทั้ง 3 ชนิด (TnT, hs-CRP, NT-proBNP) มีความสัมพันธ์กันในการทำนายผลลัพธ์ผู้ป่วยที่มีภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันที่มีความเสี่ยงต่ำ

3.4 คำศัพท์สำคัญ (Key word)

acute ST elevation myocardial infarction (acute STEMI)

low risk

Killip class

cardiac markers

NT-pro BNP

hs-CRP

troponin-T

cardiovascular outcomes

3.5 ขั้นตอนวิธีการดำเนินงาน

Patients with eligibility criteria , Inform consent



Blood sampling within 24 hrs. after enrollment and were analyzed at central laboratory for CPK, CK-MB, Troponin T, NT-proBNP, hs-CRP



During hospitalization LV function was evaluated by echocardiography



At 2nd week after enrollment blood sampling for NT-proBNP were analyzed at central laboratory and make appointment and advise to follow up clinical at OPD.

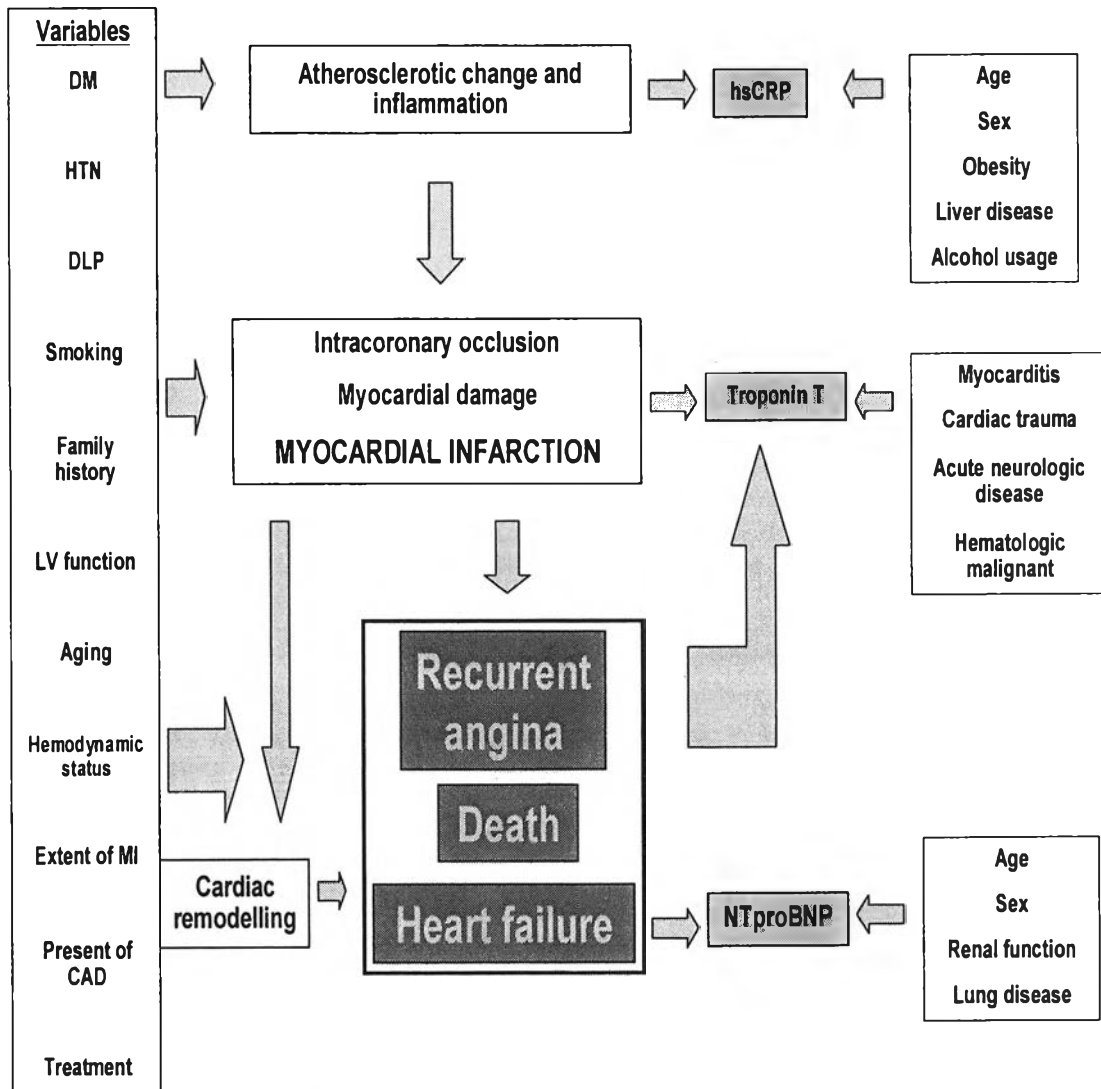


During 2nd to 8th week : the clinical was observed by phoning weekly



At the end of study all of the patients were follow up at OPD for clinical evaluation.

3.6 กรอบแนวความคิดในการวิจัย (Conceptual framework)



3.7 คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย (Operational Definition)

ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายฉับพลัน (Acute STEMI) คือ ภาวะที่มีอาการ ดังต่อไปนี้

1. มีอาการเจ็บหน้าอกฉับพลันมากกว่า 20 นาที ร่วมกับ
2. การตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติ ดังต่อไปนี้
 - a. ST segment elevation 0.1 mV in limb leads หรือ
 - b. 0.2 mV in chest leads หรือ
 - c. New or presumable new LBBB

หรือ

3. ผลการตรวจระดับของ troponin T ในกระแสเลือดเป็นบวก ณ แรกรับ หรือภายใน 24 ชั่วโมงภายหลังเกิดอาการ

3.8 รูปแบบการวิจัย (Research design)

การศึกษานี้เป็นการวิจัยเชิงวิเคราะห์ชนิดศึกษาไปข้างหน้า (Prospective analytic study)

3.9 ระเบียบวิธีการวิจัย (Research methodology)

3.9.1 ประชากรที่ศึกษา

การศึกษานี้กำหนดกลุ่มประชากรที่ทำการศึกษาออกเป็น 2 กลุ่ม คือ

1. ประชากรเป้าหมาย (Population)

ผู้ป่วยภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายฉับพลัน และไม่มีภาวะแทรกซ้อน

2. ประชากรตัวอย่าง (Sample population)

ผู้ป่วยภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายฉับพลัน และไม่มีภาวะแทรกซ้อนจากเมื่อแรกรับ อายุมากกว่า 18 ปี ทั้งเพศหญิงและเพศชาย จำนวน 35 ราย ที่เข้ารับการรักษา ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่เดือนตุลาคม 2547 – พฤศจิกายน 2548

3.9.2 เกณฑ์การคัดเลือกคนไข้เข้าร่วมงานวิจัย (Inclusion criteria)

ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตาย ตามเกณฑ์ต่อไปนี้

1. มีอาการเจ็บหน้าอกฉับพลันมากกว่า 20 นาที ร่วมกับ
2. การตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติดังต่อไปนี้
 - 1) ST segment elevation 0.1 mV in limb leads หรือ
 - 2) 0.2 mV in chest leads หรือ
 - 3) New or presumable new LBBB

หรือ

3. ผลการตรวจระดับของ troponin T ในกระแสเลือดเป็นบวก ณ แรกรับ หรือภายใน 24 ชั่วโมงหลังจากเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล และยินยอมเข้าร่วมงานวิจัย

3.9.3 เกณฑ์การคัดคนไข้ออกจากงานวิจัย (Exclusion Criteria)

1. ภาวะน้ำท่วมปอดฉับพลัน (acute pulmonary edema)
2. ภาวะช็อคจากหัวใจ (cardiogenic shock)
3. ภาวะแทรกซ้อนทางกายภาพจากภาวะหัวใจขาดเลือด เช่น rupture interventricular septum, papillary muscle และ free wall
4. Complete AV block
5. โรคลิ้นหัวใจความรุนแรงปานกลางถึงรุนแรง และโรคหัวใจพิการแต่กำเนิด
6. ภาวะไตวาย (creatinine > 2 mg/dl)
7. โรคพิษสุราเรื้อรัง (more than 10 gm/day)
8. อายุขัยที่คาดว่าเหลืออยู่น้อยกว่า 1 ปี เช่นสาเหตุจาก malignancy, HIV infection or cirrhosis

3.9.4 ขนาดตัวอย่าง (Sample Size)

จำนวนประชากรที่ศึกษา จำนวน 35 ราย โดยมีระยะเวลาที่ทำการศึกษาเฝ้าติดตามระยะเวลา 60 วัน

3.10 วิธีการดำเนินงาน (Intervention)

3.10.1 ขั้นตอนการดำเนินงาน

1. ส่งหนังสือเวียนชี้แจงรายละเอียดและแจ้งขอความร่วมมือจากแพทย์ประจำบ้าน ต่อยอดโรคหัวใจและหลอดเลือด ชั้นปีที่ 1 และ 2 และเจ้าหน้าที่พยาบาลประจำหออภิบาลผู้ป่วยหนักโรคหัวใจ
2. เริ่มการศึกษาโดยอธิบายถึงที่มาและความสำคัญของการศึกษาวิจัยแก่ผู้ป่วยและญาติ พร้อมทั้งให้เซ็นใบยินยอม
3. ประเมินผู้ป่วยที่ได้รับแจ้งว่าผ่านตามเกณฑ์คัดผู้ป่วยเข้าหรือไม่
4. บันทึกข้อมูลผู้ป่วยตามแบบบันทึกข้อมูล
5. จัดเก็บตัวอย่างเลือดจำนวน 10 มิลลิลิตร ส่งห้องปฏิบัติการกลางของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ในเวลาราชการ ส่วนนอกเวลาราชการ ทำการจัดเก็บตัวอย่างเลือดจำนวน 10 มิลลิลิตร โดยแยกปั่นน้ำเลือดเพื่อเตรียมจัดส่งให้กับห้องปฏิบัติการกลาง โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ (เก็บตัวอย่างเลือดครั้งที่ 1)
6. ประเมินการทำงานของหัวใจห้องล่างซ้ายด้วยวิธีคลื่นเสียงสะท้อนความถี่สูง

(echocardiogram) ภายในเวลาประมาณ 48 ชั่วโมงภายหลังจากเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล

7. หลังจำหน่ายผู้ป่วย จะนัดติดตามเพื่อประเมินอาการดำเนินการและจัดเก็บตัวอย่างเลือดครั้งที่ 2 โดยห่างจากครั้งแรกประมาณ 2 สัปดาห์

8. ฝ้าติดตามสังเกตอาการทางคลินิกโดยการสอบถามอาการทางโทรศัพท์ทุกสัปดาห์ โดยหากพบว่ามีภาวะแทรกซ้อนเกิดขึ้น จะนัดผู้ป่วยเพื่อตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติม

9. ตรวจติดตามที่หอผู้ป่วยนอก ณ วันที่ 60 ภายหลังจากเกิดอาการ

3.10.2 การติดตามผู้ป่วย

ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยที่ผ่านเกณฑ์คัดเลือกเข้าศึกษาข้างต้นและเข้าร่วมงานวิจัย จะได้รับการรักษาและติดตามผลการรักษาเบื้องต้นเมื่อสิ้นสุดสัปดาห์แรก และนัดมาตรวจติดตามเพื่อประเมินผลการรักษา และภาวะแทรกซ้อน ครั้งที่ 1 ณ 2 สัปดาห์ หลังเกิดอาการ และ ครั้งที่ 2 ณ 8 สัปดาห์หลังเกิดอาการ โดยการติดตามผู้ป่วยจะอาศัย การซักประวัติ การตรวจร่างกายในวันที่มาตรวจที่หอผู้ป่วยนอก ส่วนในช่วงระหว่างที่ยังไม่ถึงวันนัดผู้วิจัยจะโทรศัพท์สอบถามอาการทุกสัปดาห์ โดยหากพบว่ามีภาวะแทรกซ้อนก่อน จะให้ทางผู้ป่วยหรือญาติติดต่อกลับทางโทรศัพท์ถึงผู้ทำการวิจัยได้โดยตรง

ส่วนผู้ที่ตรวจพบว่ามีภาวะแทรกซ้อน หรือผลลัพธ์ทางระบบหัวใจและหลอดเลือดนั้น จะนัดมาเพื่อเก็บข้อมูลและตรวจยืนยันการวินิจฉัยโดยใช้การทดสอบอื่นร่วมด้วย เช่น การตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ การตรวจวัดระดับ cardiac markers การใช้ภาพถ่ายทางรังสีทรวงอก เป็นต้น และถือว่าสิ้นสุดการศึกษาวิจัย

3.10.3 การจัดเก็บและนำส่งตัวอย่างเลือด

ตัวอย่างเลือดที่ได้รับการจัดเก็บจากผู้ป่วย จะถูกส่งตรวจ ณ ห้องปฏิบัติการกลาง โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ในเวลาราชการ แต่หากผู้ป่วยเข้ารับการรักษาตัวนอกเวลาราชการ ตัวอย่างเลือดจะถูกนำไปปั่นเพื่อแยกน้ำเลือด และจัดเก็บในตู้เย็นก่อนนำส่งห้องปฏิบัติการกลางในวันรุ่งขึ้น ในระยะเวลาที่ไม่เกิน 24 ชั่วโมง

3.10.4 การประเมินผู้ป่วย

ผู้ป่วยจะได้รับการตรวจติดตามโดยการประเมินอาการ อาการแสดง หากรายใดที่มีความผิดปกติ จะใช้การตรวจข้อมูลทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติม

3.10.5 การสิ้นสุดการวิจัย ณ จุด ประมุข

ผู้ป่วยจะออกจากกรวิจัยเมื่อมีอาการทางหัวใจ ดังนี้

1. เสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดหัวใจ
2. เสียชีวิตจากอาการกล้ามเนื้อหัวใจตาย
3. ผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดหลอดเลือดอย่างกะทันหัน
4. มีพยาธิสภาพของโรคหัวใจล้มเหลวอย่างรุนแรง

3.10.6 การสิ้นสุดงานวิจัย ณ จุดยุติ

1. เสียชีวิต
2. อาการเจ็บหน้าอกซ้ำจากหลอดเลือดหัวใจ
3. อาการหัวใจล้มเหลวที่ต้องเข้ารักษาในโรงพยาบาล

3.11 การรวบรวมข้อมูล (Data Collection)

ในการรวบรวมข้อมูลเพื่อทำการศึกษาวิจัย ผู้ทำการวิจัยดำเนินจัดเก็บข้อมูลเอง โดยข้อมูลต่างๆ ได้มาจาก บันทึกเวชระเบียน การซักประวัติ การตรวจร่างกาย แบบรายงานผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ผลการตรวจคลื่นเสียงสะท้อนความถี่สูง และรายงานข้อมูลจากการโทรศัพท์ติดตาม

3.11.1 ข้อมูลที่บันทึก

1. ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย
2. ผลการวินิจฉัย
3. ผลการตรวจรักษา
4. ปัจจัยเสี่ยงของโรคหัวใจและโรคที่พบร่วม
5. ยาที่ใช้ในการรักษา
6. ผลการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (electrocardiogram)
7. ผลการตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ
8. ผลการตรวจ echocardiogram
9. ผลการทดสอบอื่นๆ

3.11.2 การวิเคราะห์ทางสถิติ

ข้อมูลทั่วไป (baseline data) แบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม คือ

1. ข้อมูลต่อเนื่อง (continuous variation)

ข้อมูลที่ได้จะถูกจัดเก็บ รวบรวม และวิเคราะห์ในรูปของ ค่าเฉลี่ย (Mean) และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation: SD) และ ค่าข้อมูลเป็นช่วง (range)

2. ข้อมูลหมวดหมู่ (categorical variation)

ข้อมูลจะนำเสนอในรูปของ ค่าร้อยละ (Percentage) และค่าความเชื่อมั่น (95% confidence interval: 95%CI)

3.11.3 การทดสอบสมมติฐาน (hypothesis testing)

การทดสอบสมมติฐานในการศึกษาวิจัย จะนำข้อมูลที่ทำกรเก็บรวบรวม มาวิเคราะห์โดยใช้ค่าไคสแควร์ (Chi-square) และค่าความเชื่อมั่นค่า p ที่น้อยกว่า 0.05 ($p < 0.05$) two sided ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ (statistical significant)

3.12 ผลกระทบต่อผู้ป่วย

การศึกษานี้ไม่ส่งผลกระทบต่อกระบวนการรักษาผู้ป่วยที่มาด้วยภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายฉับพลัน (acute ST elevation myocardial infarction : acute STEMI) เนื่องจากผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัยทุกรายจะได้รับการรักษาตามขั้นตอนและดำเนินการตามมาตรฐานการรักษาทุกประการ

3.13 ปัญหาทางจริยธรรม (Ethical consideration)

ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับคำอธิบายถึงวัตถุประสงค์ ประโยชน์ที่จะได้รับ รวมทั้งอันตรายที่อาจเกิดขึ้น โดยผู้ป่วยทุกรายจะให้ความยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษร (inform consent) ทั้งนี้ ข้อมูลของผู้ป่วยทุกข้อมูลถือเป็นความลับ

3.14 ข้อจำกัดในการวิจัย (Limitation)

ไม่มี

3.15 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ (Expected benefit and application)

1. ทราบว่า NT-proBNP เป็นปัจจัยที่สามารถนำมาใช้เป็นข้อมูลหลัก หรือใช้ร่วมกับข้อมูลอื่นเพื่อทำนายผลลัพธ์หรือผลกระทบที่เกิดขึ้นภายหลังเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายฉับพลันได้
2. ทราบว่า cardiac markers เหล่านี้มีความสัมพันธ์และสามารถทำนาย หรือ ประเมินภาวะแทรกซ้อนของผู้ป่วยภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายฉับพลันชนิด ST-segment elevation ที่มีความเสี่ยงต่ำ

3.16 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นและมาตรการการแก้ไข (Obstacles and strategies to solve the problems)

1. การนัดตรวจติดตามเพื่อประเมินผู้ป่วยต้องในรูปแบบผู้ป่วยนอก อาจทำให้ผู้ป่วยส่วนหนึ่งขาดการติดตาม
แก้ไขด้วยการให้คำแนะนำและชี้แจงถึงความสำคัญและความจำเป็นของการตรวจติดตาม และหากเกิดปัญหาดังกล่าวอีก ก็ดำเนินการโทรศัพท์ตามผู้ป่วยอีกครั้ง
2. การตรวจด้วยวิธี echocardiogram อาจมีความคลาดเคลื่อนได้
แก้ไขด้วยการให้มีการตรวจด้วยบุคคลคนเดียวกัน เครื่องตรวจเดียวกัน

ตารางแสดง กรอบการดำเนินการวิจัยในแต่ละช่วง

	1 st admission	2 nd visit 2 weeks	3 rd visit 8 weeks	weekly
Clinical symptoms	X	X	X	
Clinical examination	X	X	X	
Medication	X	X	X	
Laboratory test	X	X		
Electrocardiography	X			
Echocardiography	X			
Phoning				X

3.16 งบประมาณ

1. งบประมาณสำหรับการวิจัย

- ค่าใช้จ่ายในการตรวจ Echocardiogram รายละ 2,000 บาท 35 ราย เป็นเงิน 70,000 บาท
- ค่าใช้จ่ายในการตรวจ Electrocardiogram รายละ 200 บาท 35 ราย เป็นเงิน 7,000 บาท
- ค่าโทรศัพท์ ครั้งละ 5 บาท รายละ 40 บาท 35 ราย เป็นเงิน 1,400 บาท
- ค่าวัสดุสำนักงาน สำเนาเอกสาร ประมาณ 2000 บาท

2. งบประมาณห้องปฏิบัติการ

บริษัทโรช ไดแอกโนสติกส์ (ประเทศไทย) จำกัด รับผิดชอบให้ความอนุเคราะห์ในด้านค่าตรวจทางห้องปฏิบัติการ

การบริหารงานวิจัยและตารางปฏิบัติงาน (administration and time schedule)

ขั้นตอน ดำเนินงาน	10/ 47	11/ 47	12/ 47	1/ 48	2/ 48	3/ 48	4/ 48	5/ 48	6/ 48	7/ 48	8/ 48	9/ 48	10/ 48	11/ 48	12/ 48
ศึกษา เตรียมงาน	X														
วิจัย, รวบรวม ข้อมูล	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
วิเคราะห์ ผล											X	X	X	X	X
รายงาน ผลการวิจัย													X	X	X