

ความแปรปรวนของอัตราการเต้นของหัวใจในคนที่มีความเครียด
แบบบูรณาการที่ยังไม่เคยมีอาการ



นาย ศิริโชค อรุณประดิษฐ์กุล

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

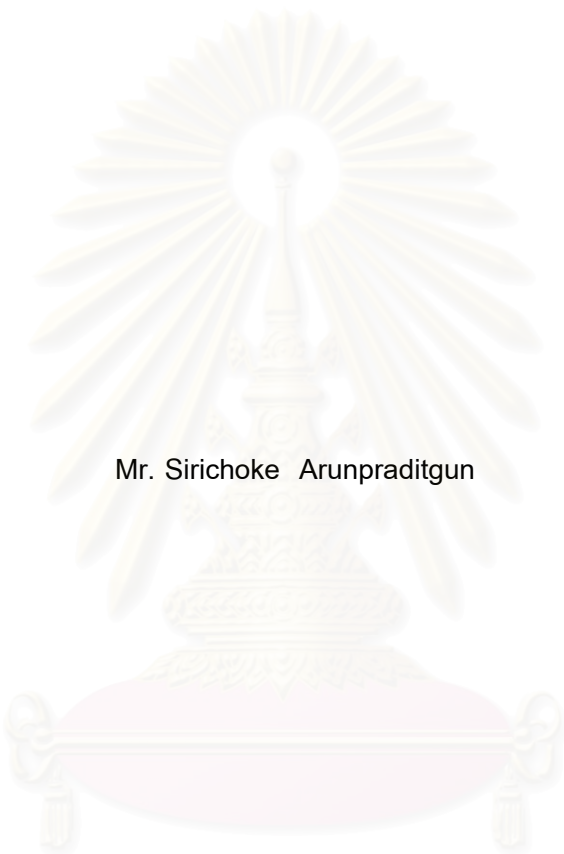
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2546

ISBN 974-17-4678-4

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

HEART RATE VARIABILITY IN ASYMPTOMATIC BRUGADA SYNDROME



Mr. Sirichoke Arunpraditgun

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of Master of Science in Medicine

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic year 2003

ISBN 974-17-4678-4

หัวข้อวิทยานิพนธ์ ความแปรปรวนของอัตราการเต้นของหัวใจในคนที่มีความเครียดไฟฟ้าหัวใจ
ผิดปกติแบบบูรณาการที่ยังไม่เคยมีอาการ
โดย นาย ศิริโชค อรุณประดิษฐ์กุล
สาขาวิชา อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษา อาจารย์ นายแพทย์ สมเกียรติ แสงวัฒนาโรจน์
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม อาจารย์ นายแพทย์ บัญชา ศันสนียวิทยากุล

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่ง
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ ภิรมย์ กมลรัตนกุล)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ กัมมันต์ พันธุมจินดา)

..... อาจารย์ที่ปรึกษา
(อาจารย์ นายแพทย์ สมเกียรติ แสงวัฒนาโรจน์)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม
(อาจารย์ นายแพทย์ บัญชา ศันสนียวิทยากุล)

..... กรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ สมพงษ์ สุวรรณวลัยกร)

..... กรรมการ
(อาจารย์ วีนัส อุดมประเสริฐกุล)

ศิริโชค อรุณประดิษฐ์กุล : ความแปรปรวนของอัตราการเต้นของหัวใจในคนที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแบบรูทาดาที่ยังไม่เคยมีอาการ (HEART RATE VARIABILITY IN ASYMPTOMATIC BRUGADA SYNDROME) อ. ที่ปรึกษา : อ. นพ. สมเกียรติ แสงวัฒนาโรจน์, อ. ที่ปรึกษาร่วม : อ. นพ. บัญชา ศันสนียวิทย์กุล ; 64 หน้า. ISBN 974-17-4678-4

วัตถุประสงค์ เพื่อศึกษาถึง heart rate variability (HRV) ของผู้ป่วย asymptomatic Brugada syndrome เปรียบเทียบกับคนที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจปกติ

วิธีการวิจัย ทำการตรวจหาค่า HRV โดยการติด Holter ECG monitoring เป็นเวลา 24 ชั่วโมง ในผู้ที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแบบ Brugada syndrome โดยที่ยังไม่เคยมีอาการผิดปกติใด ๆ 16 คน เปรียบเทียบกับคนที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจปกติ 27 คนที่อยู่ในช่วงอายุเดียวกัน

ผลการวิจัย ค่าความแปรปรวนของอัตราการเต้นของหัวใจ ในผู้ที่เข้าร่วมการวิจัยทั้ง 2 กลุ่ม ไม่มีความแตกต่างกันในทุก ๆ ด้าน กล่าวคือ ค่า SDNN ในผู้ที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติ มีค่าเท่ากับ 144 ± 37 ms ในขณะที่คนปกติมีค่าเท่ากับ 148 ± 39 ms ($p = 0.26$). ค่า SDANN ในผู้ที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติ เทียบกับคนปกติ มีค่าเท่ากับ 129 ± 41 ms และ 138 ± 43 ms ตามลำดับ ($p = 0.51$). ค่า rMSSD ในผู้ที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติ เทียบกับคนปกติ มีค่าเท่ากับ 50 ± 32 ms และ 36 ± 16 ms ตามลำดับ ($p = 0.12$). ค่า pNN50 ในผู้ที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติ เทียบกับคนปกติ มีค่าเท่ากับ 14 ± 12 % และ 11 ± 9 % ตามลำดับ ($p = 0.23$)

สรุป ค่าความแปรปรวนของอัตราการเต้นของหัวใจ ในผู้ที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแบบผู้ป่วยรูทาดา แต่ยังไม่เคยมีอาการใด ๆ มีค่าไม่ต่างจากคนปกติ ซึ่งหมายถึง การทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติในผู้ที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติดังกล่าว ไม่แตกต่างจากคนทั่วไป

ภาควิชา.....อายุรศาสตร์..... ลายมือชื่อนิสิต.....
 สาขาวิชา.....อายุรศาสตร์..... ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....
 ปีการศึกษา.....2546..... ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

4575298730 : MAJOR MEDICINE (CARDIOLOGY)

KEY WORDS : ASYMPTOMATIC BRUGADA SYNDROME / HEART RATE VARIABILITY

SIRICHOKE ARUNPRADITGUN : HEART RATE VARIABILITY IN ASYMPTOMATIC BRUGADA SYNDROME. THESIS ADVISOR : SOMKIAT SANGWATANAROJ, M.D., THESIS COADVISOR : BUNCHA SUNSANEEWITAYAKUL, M.D. 64 pp. ISBN 974-17-4678-4.

OBJECTIVE : To measure the heart rate variability (HRV) in asymptomatic Brugada syndrome

METHODS : In 16 consecutive asymptomatic persons with the EKG pattern of Brugada syndrome, the HRVs were measured from 24-h Holter ECG monitoring and compared to 27 healthy controls.

RESULTS : There were no significant differences in HRV between asymptomatic Brugada syndrome and normal subjects : the mean HRV (SDNN) were 144 ± 37 ms in asymptomatic Brugada syndrome and 148 ± 39 ms in normal subjects ($p = 0.26$). SDANN were 129 ± 41 ms and 138 ± 43 ms ($p = 0.51$); rMSSD were 50 ± 32 ms and 36 ± 16 ms ($p = 0.12$); pNN50 were 14 ± 12 % and 11 ± 9 % ($p = 0.23$) respectively.

CONCLUSIONS : The HRV in asymptomatic Brugada Syndrome patients are not different from normal persons. We conclude that the autonomic modulation in persons with abnormal EKG like Brugada pattern is not different from normal people.

Department Medicine Student's signature_____

Field of study Medicine Advisor's signature_____

Academic year 2003 Co-advisor's signature_____

กิตติกรรมประกาศ

การศึกษานี้สำเร็จได้ด้วยความช่วยเหลือของ อาจารย์ นายแพทย์ สมเกียรติ แสงวัฒนาโรจน์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ซึ่งท่านได้ให้ข้อมูลรายชื่อของผู้ที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแบบบรูกาดา ที่ยังไม่เคยมีอาการ, ให้คำแนะนำในการทำวิจัย และอาจารย์ นายแพทย์ บัญชา ศันสนีย์วิทย์กุล อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม ที่ให้คำแนะนำในการทำงานวิจัยนี้เช่นกัน นอกจากนี้ต้องขอขอบคุณเจ้าหน้าที่แผนกโรคหัวใจที่ช่วยติด Holter monitoring แก่ผู้ที่มาเข้าร่วมการศึกษา



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฅ
สารบัญรูปภาพ.....	ฉ
บทที่	
1. บทนำ.....	1
ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย.....	1
วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	1
สมมติฐาน.....	1
คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย.....	2
ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย.....	2
2. ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	3
3. ระเบียบวิธีวิจัย.....	25
รูปแบบการวิจัย.....	25
ระเบียบวิธีวิจัย.....	25
การสังเกตและการวัด.....	26
การวิเคราะห์ข้อมูล.....	26
4. ผลการวิจัย.....	27
5. อภิปรายผลการวิจัย.....	34
6. สรุปผลการวิจัย.....	39
รายการอ้างอิง.....	40
ภาคผนวก.....	47
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	65

สารบัญตาราง

ตารางที่		หน้า
1.	ความผิดปกติของ ST-segment ใน lead V_{1-3}	7
2.	ข้อมูลทั่วไปของผู้ที่เข้าร่วมการศึกษา.....	27
3.	ข้อมูลด้านปัจจัยเสี่ยงของผู้ที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบ Brugada.....	28
4.	ผลการวิเคราะห์ความแปรปรวนของอัตราการเต้นของหัวใจ.....	28
5.	ผลการวิเคราะห์ความแปรปรวนของอัตราการเต้นของหัวใจใน asymptomatic Brugada syndrome แยกตามประวัติครอบครัว.....	31
6.	ผลการวิเคราะห์ความแปรปรวนของอัตราการเต้นของหัวใจใน asymptomatic Brugada syndrome แยกตามลักษณะคลื่นไฟฟ้าหัวใจ.....	33
7.	ค่าความแปรปรวนของอัตราการเต้นของหัวใจในการศึกษาต่าง ๆ.....	35

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญรูปร่างภาพ

ภาพประกอบที่	หน้า
1. คลื่นไฟฟ้าหัวใจใน Brugada syndrome.....	5
2. คลื่นไฟฟ้าหัวใจในผู้ป่วย Brugada syndrome แบบต่าง ๆ.....	7
3. การเลื่อน precordial electrode เพื่อตรวจหา Brugada sign.....	8
4. การเปลี่ยนแปลงของคลื่นไฟฟ้าหัวใจในผู้ป่วยชายรายหนึ่งหลังจากได้ยา ajmaline	10
5. การเปลี่ยนแปลงของคลื่นไฟฟ้าหัวใจและ right ventricle action potential ใน ผู้ป่วย Brugada syndrome.....	13
6. การเกิด ventricular arrhythmia ในผู้ป่วย Brugada syndrome.....	14
7. แผนภูมิปิรามิดแสดงการแบ่งกลุ่มตามความเสี่ยงของผู้ที่ตรวจพบ Brugada sign..	17
8. แนวทางการดูแลผู้ที่ตรวจพบ Brugada sign.....	19

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 1

บทนำ

ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย

โรคไหลตายเป็นสาเหตุการตายที่สำคัญของชายวัยฉกรรจ์ในประเทศไทย¹⁻² ผู้ที่มีคลื่นหัวใจผิดปกติแบบ Brugada ถึงแม้ยังไม่เคยมีอาการผิดปกติใด ๆ ก็มีการศึกษาที่แสดงให้เห็นความเสี่ยงต่อการเกิดไหลตายเช่นเดียวกัน³ โอกาสเกิด sudden cardiac death ในผู้ป่วยแต่ละคนยังไม่เป็นที่ทราบกันอย่างชัดเจน heart rate variability เป็น parameter หนึ่งที่มีความสัมพันธ์กับการเกิด sudden cardiac death ในผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือด⁴⁻⁶ และเป็นตัวบอกระดับ sympathetic และ parasympathetic ในร่างกาย ซึ่งมีการศึกษาแสดงให้เห็นแล้วว่าผู้ป่วยที่รอดชีวิตจากไหลตาย มี autonomic modulation และ heart rate variability แตกต่างจากคนปกติ⁷⁻⁸ ถ้าหาก autonomic modulation มีส่วนทำให้เกิด sudden cardiac event จริง asymptomatic Brugada syndrome น่าจะมีระดับ sympathetic และ parasympathetic ในร่างกายไม่ต่างจากคนปกติ กล่าวคือ มีค่า heart rate variability ไม่ต่างจากคนปกติ ผู้วิจัยจึงได้ทำการศึกษานี้เพื่อยืนยันสมมุติฐานดังกล่าว

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

เพื่อศึกษาถึง heart rate variability ของผู้ป่วย asymptomatic Brugada syndrome เปรียบเทียบกับคนที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจปกติ

สมมุติฐาน

heart rate variability ของผู้ป่วย asymptomatic Brugada syndrome มีค่าไม่แตกต่างจากคนปกติ

คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย

asymptomatic Brugada syndrome หมายถึง บุคคลที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแบบ right bundle branch block และ ST-segment elevation แบบ coved ใน lead V_1 ถึง V_3 โดยไม่มี structural heart disease ทั้งที่ตรวจพบจากคลื่นไฟฟ้าหัวใจที่ได้จากการติดขั้วไฟฟ้าในตำแหน่งมาตรฐาน และที่ตรวจพบจากการเลื่อนตำแหน่งขั้วไฟฟ้าจากช่องกระดูกซี่โครงที่ 4 เป็นช่องที่ 2 หรือ 3 หรือพบหลังจากได้รับยา sodium channel blocker โดยที่ผู้นั้นยังไม่เคยมีอาการของโรคไหลตาย (หมดสติโดยไม่ทราบสาเหตุ หรือรอดจากการเสียชีวิตแบบเฉียบพลัน)

ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย (Expected Benefits and Application)

การศึกษานี้จะทำให้ทราบว่าค่า HRV ในผู้ป่วย asymptomatic Brugada syndrome มีความแตกต่างจากคนทั่วไปหรือไม่ และเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วย symptomatic Brugada syndrome แล้วมีความคล้ายคลึงกันเพียงใด

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

Sudden Unexplained Death Syndrome (SUDS) หมายถึง ภาวะการตายโดยไม่ทราบสาเหตุของคนที่มีสุขภาพแข็งแรงมาโดยตลอด ส่วนใหญ่พบในเพศชาย ขณะนอนหลับในเวลากลางคืน มีรายงานครั้งแรกในประเทศฟิลิปปินส์ ปี ค.ศ.1917⁹ เรียกภาวะนี้ว่า “Bangungot” ซึ่งมีความหมายถึง ความพยายามที่จะตื่นพร้อมกับการร้องครวญครางในระหว่างนอนหลับ ต่อมาในปี ค.ศ. 1959 มีรายงานในประเทศญี่ปุ่น¹⁰ ถึงผู้ที่เสียชีวิตขณะนอนหลับโดยไม่ทราบสาเหตุ ซึ่งส่วนใหญ่เป็นเพศชาย มีชื่อเรียกตามภาษาญี่ปุ่นว่า “Pokkuri” ซึ่งหมายถึง ปრაกฏการณ์ที่เกิดขึ้นที่โดยไม่คาดคิดมาก่อน หลังจากนั้นในปี ค.ศ.1981 ศูนย์ควบคุมโรคแห่งชาติ สหรัฐอเมริกา (Center of Disease Control; CDC) ได้รายงานว่ามีผู้อพยพชาวเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ในสหรัฐอเมริกาเสียชีวิตอย่างกะทันหันและมักเกิดขณะที่หลับเวลากลางคืน โดยทุกรายมีสุขภาพแข็งแรงที่มาตลอด เรียกกลุ่มอาการนี้ว่า Sudden Unexplained Death Syndrome (SUDS)¹¹ และได้ให้คำจำกัดความไว้ดังต่อไปนี้

1. ก่อน ค.ศ. 1984

- เป็นผู้อพยพชาวเอเชียตะวันออกเฉียงใต้
- เสียชีวิตโดยไม่ได้คาดมาก่อน
- มีสุขภาพแข็งแรงมาก่อน
- ไม่สามารถอธิบายสาเหตุการตายได้แม้จากการผ่าศพตรวจพิสูจน์

2. ตั้งแต่ ค.ศ. 1984 เป็นต้นมา ได้กำหนดคำจำกัดความของ SUDS โดยจำแนกเป็น 2 กรณี

2.1 ในกรณีที่มีผลการผ่าศพตรวจพิสูจน์ กำหนดเป็น definitive case ซึ่งมีลักษณะดังต่อไปนี้

- ผู้เสียชีวิตจะต้องเกิดในภูมิภาคเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ หรือมีพ่อแม่ที่เกิดในภูมิภาคนี้
- มีอายุตั้งแต่ 2 ปีขึ้นไป
- ไม่สามารถอธิบายสาเหตุการตายได้แม้จากการผ่าศพตรวจพิสูจน์

2.2 ในกรณีที่ไม่มีผลการผ่าศพตรวจพิสูจน์ กำหนดเป็น probable case ซึ่งมีลักษณะดังต่อไปนี้

ไปนี้

- ผู้เสียชีวิตจะต้องเกิดในภูมิภาคเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ หรือมีพ่อแม่ที่เกิดในภูมิภาคนี้
- มีอายุตั้งแต่ 2 ปีขึ้นไป
- ไม่สามารถอธิบายสาเหตุการตายได้

ในประเทศไทยเรียกภาวะนี้ว่า “ไหลตาย” ซึ่งมีความหมายถึง การเสียชีวิตระหว่างนอนหลับ เริ่มมีรายงานครั้งแรกในปี พ.ศ. 2502 โดยพบในคนงานก่อสร้างชายที่ไปทำงานในสิงคโปร์

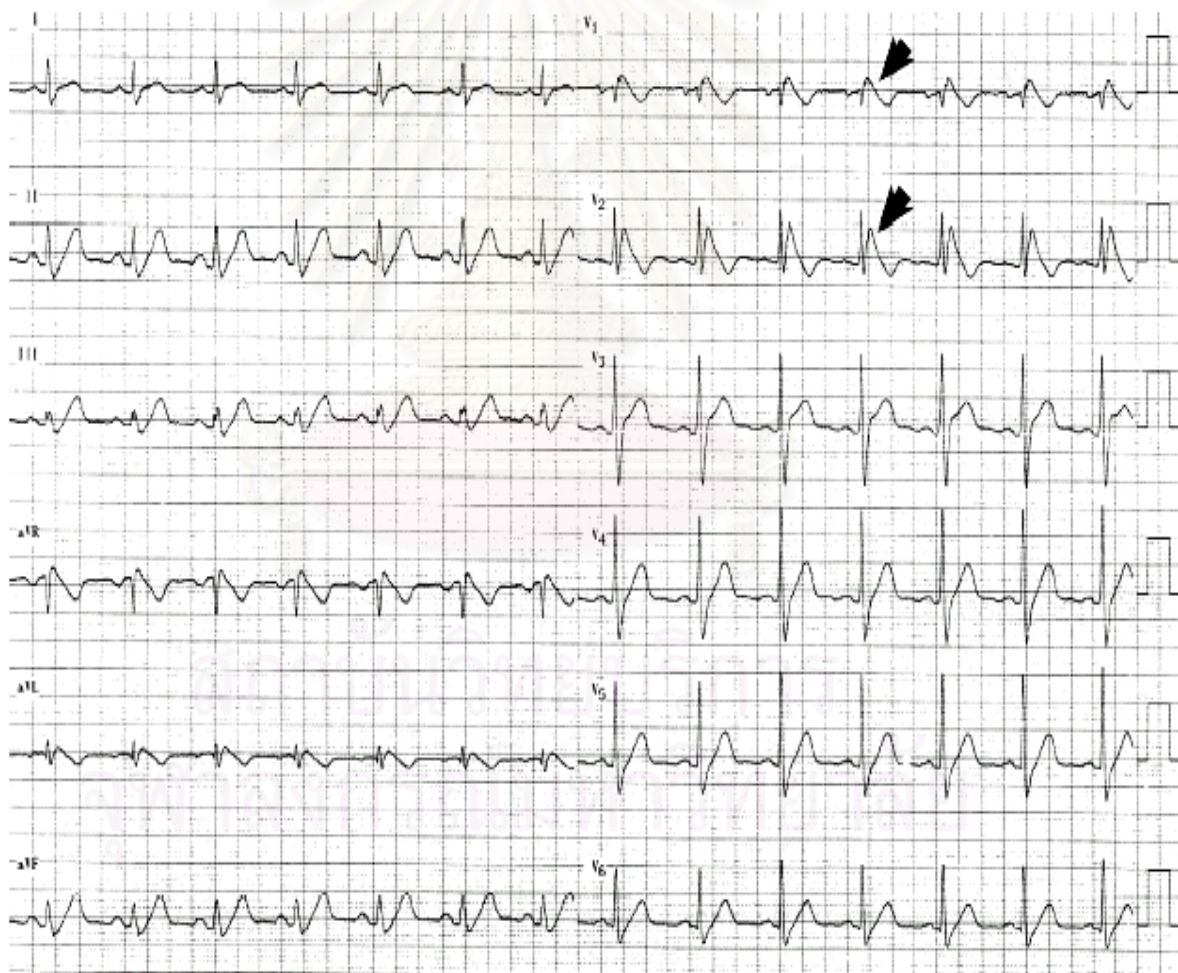
คณะกรรมการวิชาการโรคไหลตาย ประเทศไทย¹² ได้ให้คำจำกัดความของโรคไหลตาย โดยจำแนกเป็น 3 ลักษณะ ดังนี้

1. definite case หมายถึง
 - ผู้ตายมีอายุตั้งแต่ 2 ปีขึ้นไป
 - ไม่สามารถอธิบายสาเหตุการตายได้ แม้จากการผ่าศพตรวจพิสูจน์
2. probable case หมายถึง
 - ผู้ตายมีอายุตั้งแต่ 2 ปีขึ้นไป
 - ไม่สามารถอธิบายสาเหตุการตายได้ แต่มิได้มีการผ่าศพตรวจพิสูจน์
3. SUDS-like episode หมายถึง
 - ผู้ที่มีอาการหัวใจหยุดเต้นหรือหยุดหายใจโดยกะทันหันแต่ยังไม่เสียชีวิต
 - มีอายุตั้งแต่ 2 ปีขึ้นไป
 - ไม่สามารถอธิบายสาเหตุของการที่หัวใจหยุดเต้นหรือการหยุดหายใจ

การศึกษาทางระบาดวิทยาในประชากรไทยที่อยู่ในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ และการศึกษาของปิยทัศน์ ทศนาวิวัฒน์¹⁻² พบว่าอัตราการตายของโรคไหลตายเท่ากับ 26-38 คน ต่อประชากร 100,000 คนต่อปี ซึ่งเป็นสาเหตุการตายที่สำคัญสาเหตุหนึ่งของประชากรไทยที่อยู่ในวัยฉกรรจ์ (อายุ 20-49 ปี) โดยอุบัติการณ์ในกลุ่มประชากรที่อยู่ในภูมิภาคมีค่าเฉลี่ยพบต่ำกว่าในกลุ่มประชากรที่มีการอพยพ และส่วนใหญ่จะเสียชีวิตในช่วงฤดูร้อนและฤดูฝน 40.3% มีประวัติการเสียชีวิตคล้ายคลึงกันในเครือญาติ และ 18.3% มีประวัติการเสียชีวิตในลักษณะเดียวกันในพี่ชายหรือน้องชาย นอกจากนี้ยังพบว่า โรคไหลตายในประเทศไทย เกิดขึ้นในทุกภาค โดยมีอัตราสูงสุดในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ รองลงมาคือภาคเหนือ

จากการศึกษาของกุลวีร์ และคณะ¹³ ปี ค.ศ.1997 ในผู้รอดชีวิตจากไหลตาย 27 ราย มีอายุเฉลี่ย 39.7 ปี มีอาการ cardiac arrest เนื่องจาก ventricular fibrillation (VF) 17 ราย และมีอาการเข้าได้กับ SUDS 10 ราย (หายใจลำบาก กรนเสียงดัง ชักเกร็ง เกิดในขณะหลับ ปลุกตื่นลำบาก และไม่มีหลักฐานของ cardiac arrest หรือ ventricular fibrillation ก่อนนำส่งโรงพยาบาล) พบมีความผิดปกติของ ECG แบบ right bundle branch block (RSR') และ ST-segment elevation ใน lead V₁-V₃ (รูปที่ 1) 16 รายลักษณะของการเปลี่ยนแปลงของคลื่นไฟฟ้าหัวใจเป็นแบบเดียวกับที่พบในผู้

ป่วยที่ได้รายงานโดย Brugada และคณะ ซึ่งเรียกว่า Brugada Syndrome¹⁴ นอกจากนี้ผู้ป่วยโรคไหลตายและ Brugada Syndrome ยังมีลักษณะอื่นที่คล้ายคลึงกัน เช่น ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มไม่พบมีความผิดปกติของหัวใจร่วมด้วย เป็นผู้ป่วยเพศชายเกือบทั้งหมด 93% ของผู้ที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติดังกล่าว สามารถกระตุ้นให้เกิด polymorphic ventricular tachycardia (VT) หรือ ventricular fibrillation ได้ระหว่างการศึกษาด้าน electrophysiology และ 92% พบมี positive signal-averaged ECG ในขณะที่ผู้ป่วยที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจปกติ สามารถกระตุ้นให้เกิด polymorphic ventricular tachycardia และ ventricular fibrillation หรือมีความผิดปกติของ signal-averaged ECG เพียง 10% นอกจากนี้จากการศึกษาทางพันธุกรรม ยังพบว่า ผู้ป่วยไหลตายมี SCN5A mutation 30% เช่นเดียวกับผู้ป่วย Brugada syndrome



รูปที่ 1 คลื่นไฟฟ้าหัวใจใน Brugada Syndrome⁷

Brugada Syndrome

ในปี ค.ศ. 1992 Predo และ Josep Brugada¹⁴ ได้รายงานผู้ป่วย 8 รายที่ได้รับการกู้คืนชีพ จากภาวะ sudden cardiac arrest มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจเป็นแบบ right bundle branch block (RBBB) และ ST-segment elevation ในตำแหน่งขั้วไฟฟ้าหัวใจ V₁-V₃ (Brugada Sign) มีโครงสร้างของหัวใจอยู่ในเกณฑ์ปกติ และ 4 ใน 8 ราย มีประวัติครอบครัวเกิดการตายกะทันหัน เรียกกลุ่มอาการนี้ว่า Brugada Syndrome และต่อมาได้มีรายงานเพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ โดยเฉพาะในช่วง 10 ปีที่ผ่านมา

ลักษณะอาการทางคลินิกของผู้ป่วย Brugada syndrome

ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นเพศชาย อยู่ในประเทศแถบเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ พบมากในช่วงอายุ 22-65 ปี¹² มีโครงสร้างของหัวใจอยู่ในเกณฑ์ปกติ มาด้วยอาการเป็นลมหมดสติ หรือรอดชีวิตจากการตายกะทันหันในขณะพักหรือนอนหลับ ทั้งจากได้รับการกู้คืนชีพหรือฟื้นเอง

ลักษณะคลื่นไฟฟ้าหัวใจใน Brugada syndrome (Brugada sign) ประกอบด้วย depolarization และ repolarization ที่ผิดปกติของ right precordial leads แบ่งได้เป็น 3 แบบดังนี้¹⁵ (รูปที่ 2)

Type 1 prominent coved ST-segment elevation, J wave amplitude or ST-segment elevation ≥ 2 mm or 0.2 mV, negative T wave, little or no isoelectric separation

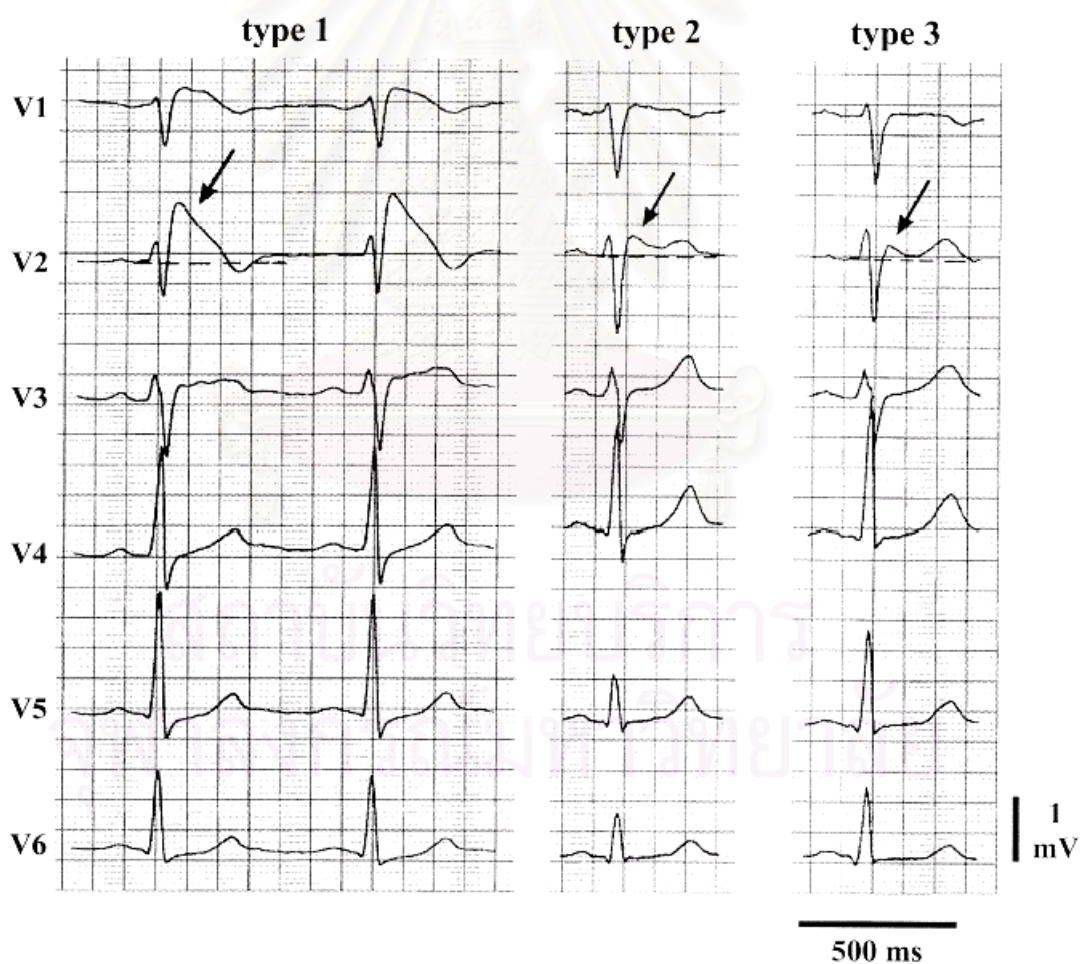
Type 2 ST-segment elevation, J wave amplitude (≥ 2 mm), gradually descending ST-segment elevation (remaining ≥ 1 mm above the baseline) followed by a positive or biphasic T wave (saddle back configuration).

Type 3 ST-segment elevation < 1 mm of saddle back type, coved type, or both

ทั้งนี้จะต้องไม่ใช่คลื่นไฟฟ้าหัวใจหลังจากได้รับการกู้ชีพ หรือข้อคหัวใจในช่วง 2-3 ชั่วโมงแรก

ตารางที่ 1 แสดงความผิดปกติของ ST-segment ใน lead V₁₋₃

	Type 1	Type 2	Type 3
J wave amplitude	≥ 2 mm	≥ 2 mm	≥ 2 mm
T wave	negative	positive, biphasic	positive
ST-T configuration	coved type	saddle back	saddle back
ST segment (terminal portion)	descending	elevated ≥ 1 mm	elevated < 1 mm

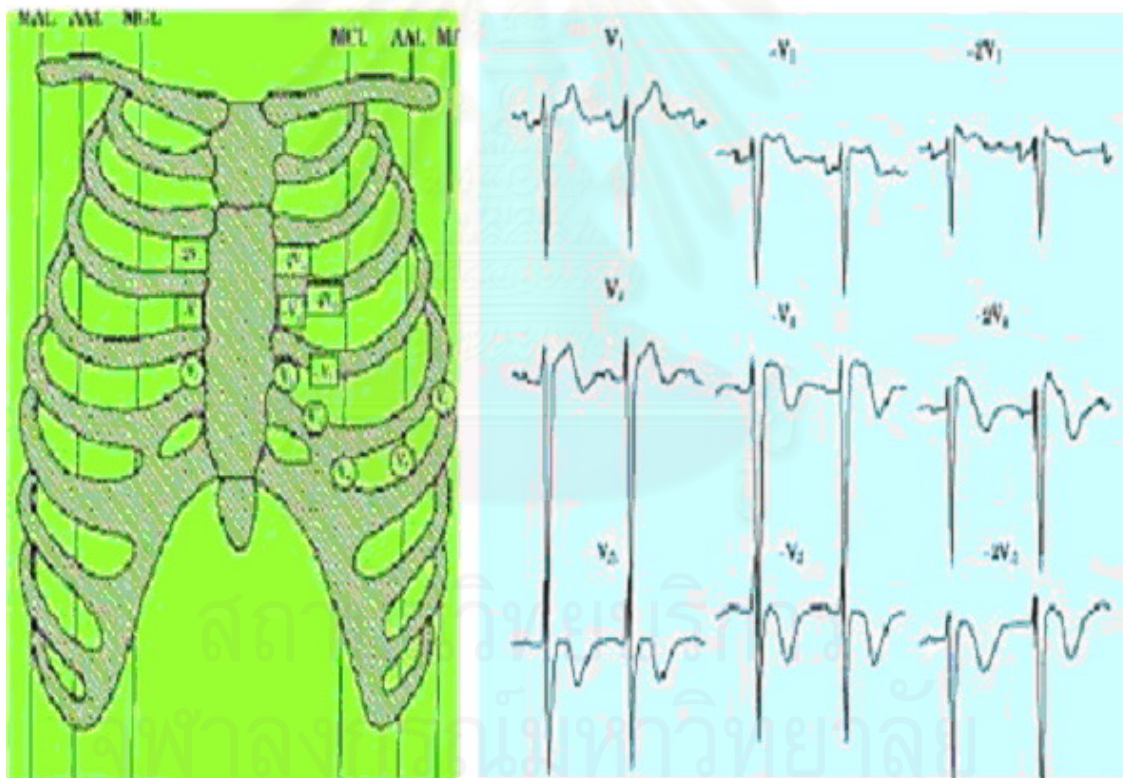


รูปที่ 2 แสดงคลื่นไฟฟ้าหัวใจในผู้ป่วย Brugada syndrome แบบต่าง ๆ¹⁵

QT interval มักปกติ แต่ในผู้ป่วยชายไทยมักมีค่า QT interval มากกว่าปกติเล็กน้อย¹³

PR interval มักยาวกว่าปกติ โดยเกิดจาก การล่าช้าของการนำไฟฟ้าหัวใจช่วง His bundle ถึงหัวใจห้องล่าง (≥ 55 ms) อย่างไรก็ตามมีการศึกษาของ Eckardt และคณะ¹⁶ พบว่า ค่าเฉลี่ยของ HV interval อยู่ในช่วง 49 ± 12 ms และมีผู้ป่วย 6 คนเท่านั้นที่ HV interval เกิน 60 ms

ในผู้ป่วยหลายราย ST elevation อาจเปลี่ยนแปลงขึ้น ๆ ลง ๆ ได้ และการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวจะตรวจพบได้บ่อยขึ้นเมื่อเลื่อน precordial electrode ไปยังตำแหน่งของช่องกระดูกซี่โครงที่สูงขึ้นอีก 1-2 ช่อง กล่าวคือ ต้องเลื่อน lead V_{1-3} จาก intercostal space ที่ 4 เป็น intercostal space ที่ 3 (lead $-V_{1-3}$) หรือ intercostal space ที่ 2 (lead $-2V_{1-3}$)¹⁷ ดังรูปที่ 3 จึงจะพบ Brugada sign ใน EKG



รูปที่ 3 แสดงการเลื่อน precordial electrode เพื่อตรวจหา Brugada sign¹⁷

นอกจากการการเลื่อน precordial electrode แล้ว การใช้ยาในกลุ่ม sodium channel blocker เช่น procainamide, ajmaline, flecanide ภาวะที่ร่างกายมีอุณหภูมิสูง, การให้ยา edrophonium หรือ neostigmine ทางหลอดเลือดดำ หรือการให้ acetylcholine ทางหลอดเลือด coronary ก็สามารถทำให้ ST segment ยกชัดเจนขึ้นได้ แต่การกระตุ้น beta-adrenoceptor โดยให้ isoproterenol การยับยั้ง alpha-adrenoceptor หรือ การออกกำลังกายจะทำให้ ST segment ลดลง¹⁸⁻²¹

การใช้ยาเพื่อช่วยในการตรวจหา Brugada sign นิยมใช้ยาในกลุ่ม sodium channel blocker คือ

1. ajmaline ขนาด 1 มิลลิกรัม ต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ทางหลอดเลือดดำ ด้วยอัตรา 10 มิลลิกรัมต่อนาที

2. flecanide ขนาด 2 มิลลิกรัม ต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ทางหลอดเลือดดำ โดยให้ได้สูงสุด 150 มิลลิกรัม ในเวลา 10 นาที

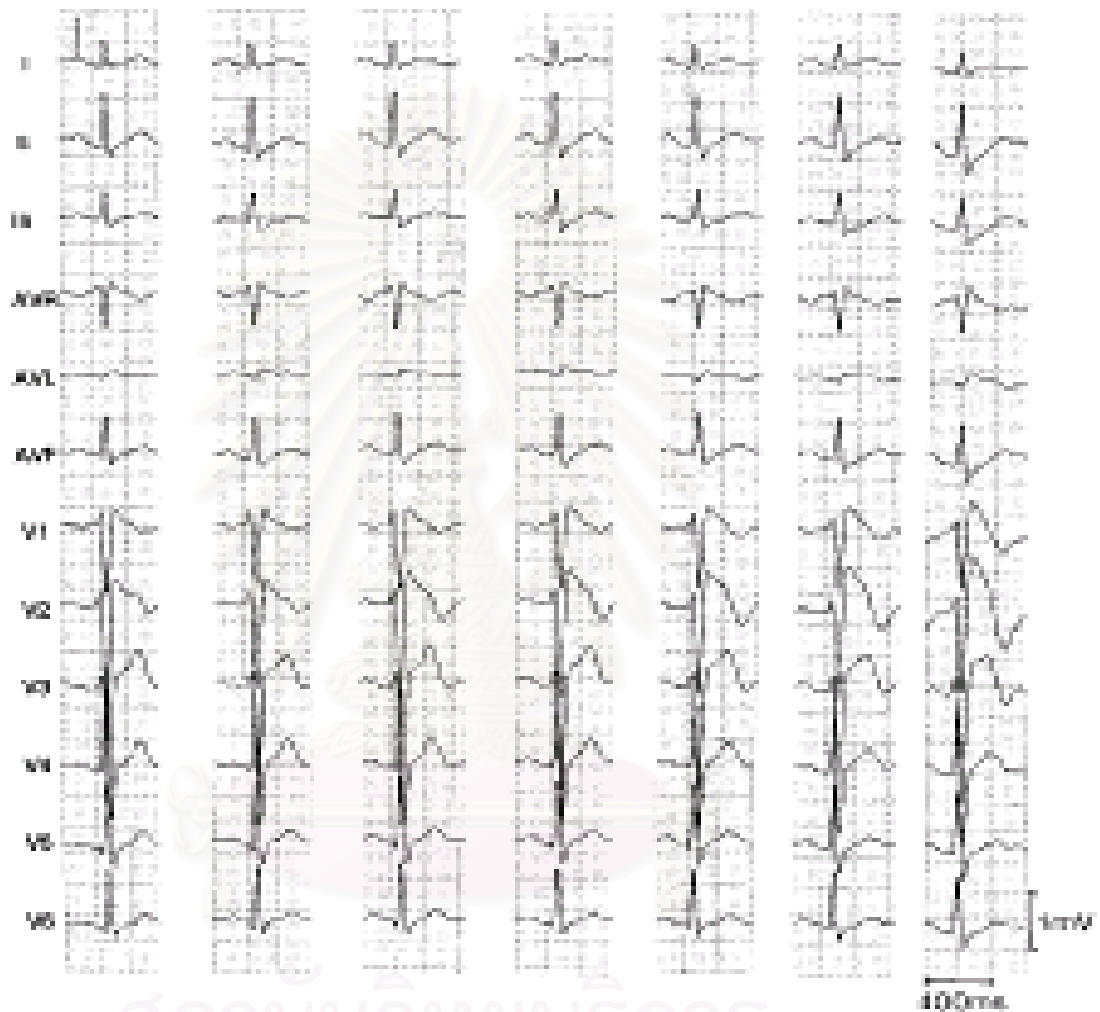
3. procainamide ขนาด 10 มิลลิกรัม ต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ทางหลอดเลือดดำ ด้วยอัตรา 100 มิลลิกรัมต่อนาที

ในระหว่างที่ให้ยาจะต้องมีการติดตามดูความดันโลหิตและคลื่นไฟฟ้าหัวใจอยู่ตลอด และต้องเตรียมพร้อมที่จะช่วยกู้ชีวิต ควรหยุดยาทันทีเมื่อพบว่ามี ventricular arrhythmias ซึ่งหมายถึงรวมถึง ventricular premature complexes ด้วย หรือมี QRS complex กว้างขึ้นอย่างน้อย 30% หรือเมื่อผลการตรวจ positive ซึ่งมีเกณฑ์การพิจารณาดังนี้

- ในกรณีที่คลื่นไฟฟ้าหัวใจเดิมอยู่ในเกณฑ์ปกติ ถ้า J wave amplitude ยกขึ้น ≥ 2 mm (0.2 mV) ใน lead V_1 และ/หรือ V_2 และ/หรือ V_3 โดยจะมี right bundle branch block ร่วมด้วยหรือไม่ก็ได้ ถือว่า positive
- ในกรณีที่คลื่นไฟฟ้าหัวใจเป็น type 1 (coved type) สามารถวินิจฉัย Brugada syndrome ได้โดยไม่ต้องให้ยาอีก
- ในกรณีที่คลื่นไฟฟ้าหัวใจเดิมเป็น type 2 หรือ type 3 แล้วเปลี่ยนเป็น type 1 หลังจากได้ยาถือว่า positive
- ในกรณีที่คลื่นไฟฟ้าหัวใจเดิมเป็น type 3 แล้วเปลี่ยนเป็น type 2 หลังจากได้ยา ไม่ถือว่าเป็น positive

การติดตามเฝ้าดูอาการ ต้องปฏิบัติจนกระทั่งยาที่ให้หมดฤทธิ์ โดยค่าครึ่งชีวิตของยา flecanide คือ 20 ชั่วโมง, procainamide 3-4 ชั่วโมง ส่วน ajmaline จะหมดฤทธิ์ภายในไม่กี่นาที

และเมื่อเกิด ventricular arrhythmia ชนิดรุนแรง เช่น ventricular fibrillation อาจต้องแก้ไขโดยให้ isoproterenol ทางหลอดเลือดดำ ในอัตรา 1-3 ไมโครกรัมต่อนาที



รูปที่ 4 แสดงการเปลี่ยนแปลงของคลื่นไฟฟ้าหัวใจในผู้ป่วยชายรายหนึ่งหลังจากได้ยา ajmaline จากซ้ายไปขวา เป็น คลื่นไฟฟ้าหัวใจก่อนได้ยา ajmaline ใน 2 ช่องแรก จากนั้นเป็น 1,2,3,4,5 นาทีหลังได้ยา ajmaline 50 มิลลิกรัม พบว่าคลื่นไฟฟ้าหัวใจของผู้ป่วยเปลี่ยนจาก Type 2 (saddle back) เป็น Type 1 (coved)¹⁵

การยกขึ้นของ ST segment ในหัวใจทรวงอกด้านขวาไม่ได้มีความจำเพาะต่อ Brugada syndrome เท่านั้น แต่ยังพบได้อีกในภาวะต่าง ๆ ดังนี้²²

1. พยาธิสภาพที่หัวใจห้องล่างขวา

- เนื้ออกของ mediastinum กดผนังของหัวใจห้องล่างขวา
- ภาวะเลือดออกในช่องเยื่อหุ้มหัวใจเป็นผลให้หัวใจห้องล่างขวาถูกกด
- ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจ (inferior wall, right ventricle) ตายเฉียบพลัน
- การขยายบอลลูนที่หลอดเลือด right coronary
- หลัง external cardiac massage หรือการบาดเจ็บที่หน้าอกที่ทำให้หัวใจห้องล่างขวา

บอบซ้ำ

- arrhythmogenic right ventricular dysplasia

2. ยาที่มีฤทธิ์ sodium channel blockade

- class IA antiarrhythmic drugs เช่น procainamide, disopyramide, ajmaline
- class IC antiarrhythmic drugs เช่น propafenone, flecainide, encainide, pilsicainide

- cocaine ภาวะพิษจาก cocaine ทำให้เกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดรุนแรงได้จากฤทธิ์ของยาที่เป็น sodium channel blockade และยังกระตุ้นระบบประสาท sympathetic โดยยับยั้ง reuptake ของ norepinephrine ที่ปลายประสาท sympathetic

- tricyclic antidepressant สามารถออกฤทธิ์ยับยั้ง fast inward sodium current ผู้ที่ใช้ยาเกินขนาดจึงเกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดรุนแรงได้ Brugada sign ที่เกิดจากยาในกลุ่มนี้สามารถหายไปได้หลังจากให้ยา sodium bicarbonate ทางหลอดเลือดดำ

- dimenhydrinate เป็นยาในกลุ่ม antihistamine รุ่นแรก ๆ มีฤทธิ์ทำให้ง่วงซึมได้
- ยาในกลุ่ม psychotropic หรือ analgesic เช่น propoxyphene hydrochloride, venlafaxine, lithium เป็นต้น

3. ภาวะผิดปกติของเกลือแร่บางชนิด

- hyperkalemia
- hypercalcemia

ลักษณะทางพันธุกรรมที่ผิดปกติใน Brugada syndrome

มีการศึกษามากมายที่สนับสนุนว่า Brugada Syndrome เป็นโรคที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal dominant²³⁻²⁶ มีการศึกษาพบว่าสามารถตรวจพบ Brugada sign ใน first degree relatives ของผู้ป่วยไหลตายได้ถึง 60%²⁷ และหากตรวจพบ Brugada sign ในญาติสายตรงโดยเฉพาะบิดาหรือมารดาของผู้ที่เสียชีวิตแบบไหลตาย ก็พอจะอนุมานได้ว่า ผู้เสียชีวิตรายนั้นเป็น Brugada syndrome อย่างไรก็ตามมีผู้ป่วยประมาณครึ่งหนึ่งที่ไม่เคยมีประวัติโรคไหลตายในครอบครัวมาก่อน (sporadic case)²⁸ ความผิดปกติทางพันธุกรรมที่เป็นสาเหตุของกลุ่มอาการนี้คือ mutation ของ gene SCN5A²⁹ บน chromosome 3 ซึ่งเป็น gene เกี่ยวกับ cardiac sodium channel α -subunit สามารถตรวจพบได้ในผู้ป่วย Brugada Syndrome ประมาณ 15-30%²² โดยความผิดปกติของ gene ในผู้ป่วยกลุ่มนี้มีได้หลากหลาย³⁰⁻³² เช่น ที่ตำแหน่ง donor site ของ intron 7 ใน domain ที่ 1³³ (cardiac sodium channel ประกอบด้วย 4 transmembrane domains) mutation ของ cardiac sodium channel gene (SCN5A) ยังทำให้เกิดโรคทางพันธุกรรมอื่น ๆ อีก เช่น chromosome 3-linked long QT syndrome ซึ่งเกิดจากการขาดหายของ delta K_Q ที่ตำแหน่ง 1505-507 ระหว่าง intercellular domain ที่ 3 ถึง 4 Lenegre's disease เกิดจากความผิดปกติที่ exon 22

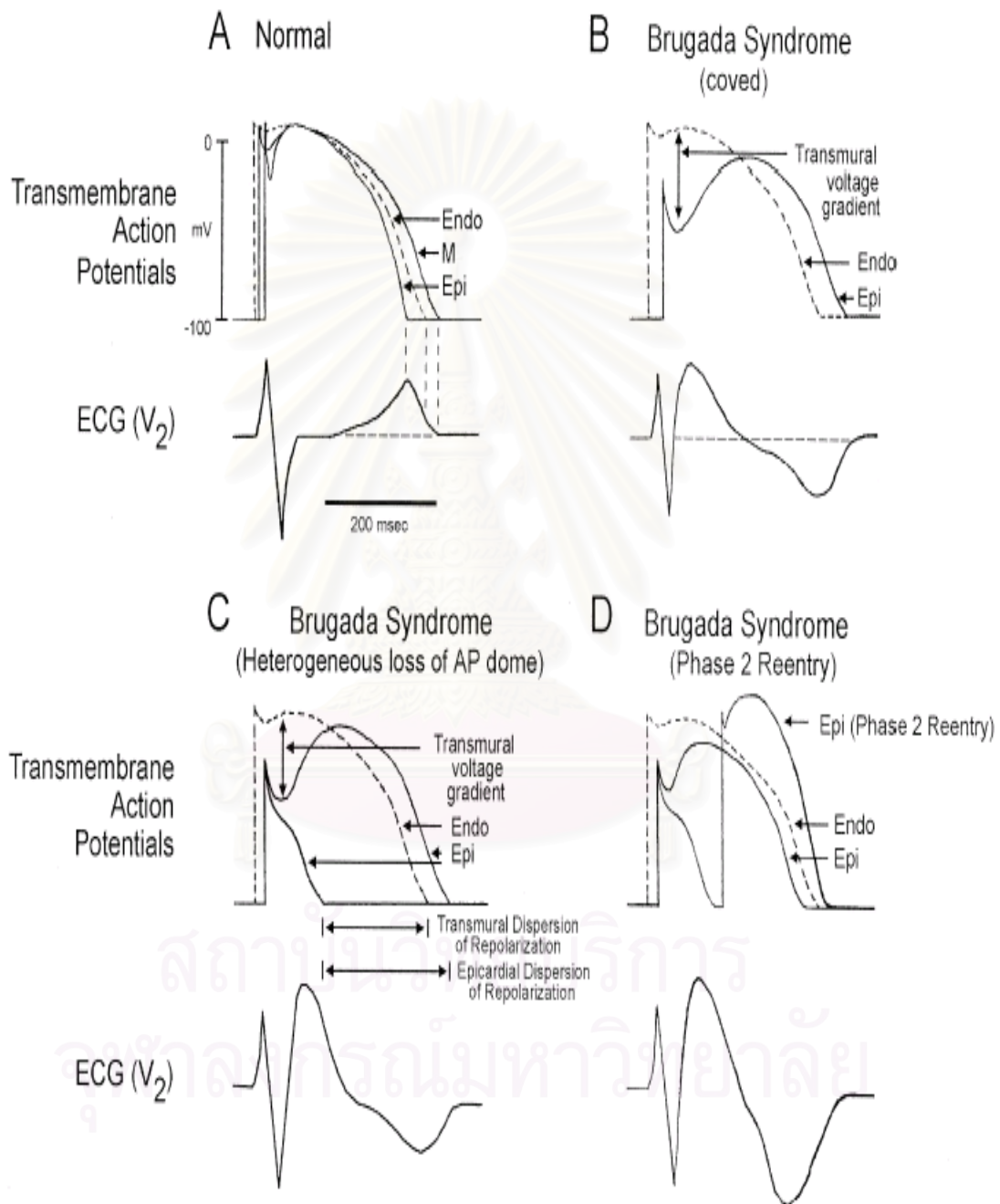
นอกจาก mutation ของ gene SCN5A แล้ว ยังมีรายงานผู้ป่วย Brugada Syndrome ที่มีความผิดปกติของ gene อื่นบน chromosome 3 ใกล้กับตำแหน่ง SCN5A อีก และมีพยากรณ์โรคค่อนข้างดี³⁴ ดังนั้น Brugada Syndrome จึงเป็น primary electrical disease ที่มีความหลากหลายทางพันธุกรรม

พยาธิสรีรวิทยา

มีหลักฐานหลายประการที่บ่งว่าผู้ป่วย Brugada syndrome มี substrate ซึ่งเป็นสาเหตุสำหรับการเกิด ventricular fibrillation เช่นผู้ป่วยสามารถถูกกระตุ้นให้เกิด polymorphic ventricular tachycardia หรือ ventricular fibrillation ได้และมีความผิดปกติของ signal-averaged ECG

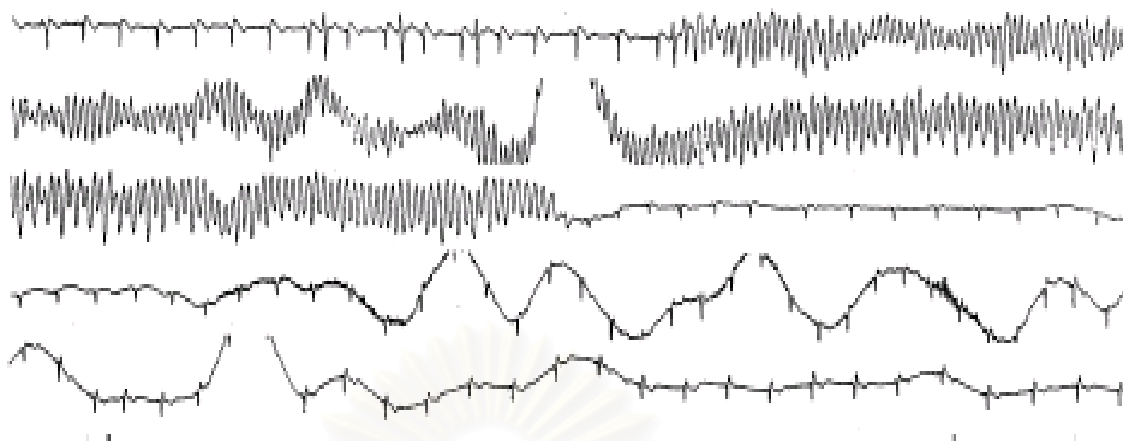
ผู้ป่วย Brugada syndrome ที่มีความผิดปกติของ gene SCN5A จะมี fast sodium channel current ลดลง เป็นผลให้ transient outward current (I_{to}) เด่นขึ้น ซึ่งจะทำให้ action potential dome ใน epicardium ของหัวใจห้องล่างขวาหายไป โดยที่การเปลี่ยนแปลงเหล่านี้ไม่พบใน endocardium จึงทำให้มีความแตกต่างกันของการเกิด repolarization บริเวณผนังของ right ventricular outflow tract (transmural voltage gradient) ความแตกต่างของ action potential นี้

ทำให้เกิดลักษณะของ J point และ ST segment elevation ที่พบจากการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ ดังรูปที่ 5 และทำให้เกิด reentry ชนิด phase 2 reentry ได้ เกิดเป็น polymorphic ventricular tachycardia และ ventricular fibrillation ได้³⁵ ดังรูปที่ 6



รูปที่ 5 แสดงการเปลี่ยนแปลงของคลื่นไฟฟ้าหัวใจและ right ventricle action potential ในผู้ป่วย

Brugada syndrome¹⁵



รูปที่ 6 แสดงการเกิด ventricular arrhythmia ในผู้ป่วย Brugada syndrome ²³

จากรูปที่ 6 จะเห็นได้ว่า ventricular fibrillation ที่พบในผู้ป่วยไหลตาย สามารถกลับเป็นปกติได้เอง ³⁶⁻³⁷ แต่ยังไม่เป็นที่เข้าใจกันแน่ชัดว่า ทำไมในผู้ป่วยบางราย ventricular fibrillation จึงสามารถกลับเป็นปกติได้เอง หรือทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิต มีผู้ตั้งสมมุติฐานว่าปัจจัยบางอย่างทำให้ ventricular fibrillation เป็น sustained ได้เช่น hypokalemia, ยาบางชนิด, การเปลี่ยนแปลงของระบบประสาทอัตโนมัติ

ถึงแม้ความผิดปกติของ gene ในผู้ป่วย Brugada syndrome จะถูกถ่ายทอดไปยังลูกหลานที่เป็นเพศชายและเพศหญิงอย่างเท่าเทียมกัน แต่อาการผิดปกติมักพบในเพศชายมากกว่า คิดเป็น 20 เท่าของเพศหญิง เนื่องจาก action potential notch ที่เกิดจาก transient outward current บริเวณ epicardium ของหัวใจห้องล่างขวาในผู้ชายเด่นกว่าผู้หญิง ³⁸ ทำให้ action potential ในตอนท้ายของ phase 1 เป็นลบมากขึ้น เป็นผลให้มี dispersion of repolarization มากขึ้น ทำให้เกิด phase 2 reentry และ polymorphic VT ได้ง่ายขึ้น

การศึกษาทางสรีรวิทยาไฟฟ้าหัวใจ (electrophysiological studies)

มีหลายการศึกษาในผู้ป่วย Brugada syndrome ^{30,39} ที่ไม่พบความสัมพันธ์ของความสามารถที่จะถูกกระตุ้นให้เกิด VT/VF กับโอกาสที่จะเกิด sudden cardiac event แต่เป็นการศึกษาที่มีจำนวนผู้ป่วยค่อนข้างน้อย จากการศึกษาของ Brugada และคณะ ³ ซึ่งมีจำนวนผู้ป่วยมากกว่า ได้แสดงให้เห็นว่าการตรวจทางสรีรวิทยาไฟฟ้าหัวใจ สามารถช่วยในการประเมินความเสี่ยงและช่วยในการวินิจฉัยในผู้ป่วยบางราย อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับ ความไวและความจำเพาะของการตรวจนี้ เนื่องจากแบบแผนการกระตุ้นหัวใจที่หลากหลาย แบบแผนการกระตุ้นที่ได้

รับการแนะนำให้ใช้ตรวจผู้ป่วยกลุ่มนี้คือ ให้กระตุ้นที่ right ventricular apex และ right ventricular outflow tract อย่างน้อย 3 cycle lengths (600,430, 330 ms), 1, 2, 3 extrastimuli และ coupling interval 200 ms.¹⁵ พบว่า ประมาณครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยสามารถถูกกระตุ้นได้จาก outflow tract การให้ยา isoproterenol ทางหลอดเลือดดำจะทำให้กระตุ้นได้ยากขึ้นในผู้ป่วยโรคนี้ ส่วนการกระตุ้นหลังจากได้ยาในกลุ่ม sodium channel blockade ยังไม่เป็นที่ยอมรับกันในปัจจุบัน ผู้ที่สมควรได้รับการตรวจด้วยวิธีนี้คือ ผู้ที่ตรวจพบ Brugada sign แต่ยังไม่เคยมีอาการผิดปกติใด ๆ และมีประวัติสมาชิกในครอบครัวเคยไหลตายมาก่อน ส่วนผู้ป่วยที่รอดชีวิตจากไหลตายและตรวจพบว่ามี ventricular fibrillation, polymorphic ventricular tachycardia ชัดเจนแล้วไม่มีความจำเป็นต้องตรวจด้วยวิธีนี้อีก ในผู้ที่ตรวจพบ Brugada sign แต่ยังไม่เคยมีอาการผิดปกติใด ๆ และไม่มีประวัติสมาชิกในครอบครัวเคยไหลตายมาก่อน ยังไม่มีข้อสรุปแน่ชัดว่าสมควรตรวจทางสรีรวิทยา ไฟฟ้าหัวใจหรือไม่ ค่า positive predictive value ของการตรวจนี้อยู่ในช่วง 37%⁴⁰ ถึง 50%³³ ส่วน negative predictive value ของการตรวจนี้อยู่ในช่วง 46%³³ ถึง 97%⁴⁰

เกณฑ์การวินิจฉัย Brugada syndrome¹⁵

1. ST-segment elevation แบบ coved ใน right precordial lead (V_1 ถึง V_3) ตั้งแต่ 2 leads ขึ้นไป ไม่ว่าจะใช้ยาในกลุ่ม sodium channel blocker ร่วมด้วยหรือไม่ก็ตาม โดยไม่มีสาเหตุอื่นที่สามารถอธิบายลักษณะคลื่นไฟฟ้าหัวใจที่ผิดปกติแบบนี้ได้ และจะต้องมีเกณฑ์การวินิจฉัยทางคลินิกข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้

- documented ventricular fibrillation, polymorphic ventricular tachycardia
- ประวัติครอบครัวเกี่ยวกับการเสียชีวิตแบบเฉียบพลันโดยไม่ทราบสาเหตุในคนอายุน้อยกว่า 45 ปี
- มีสมาชิกในครอบครัวที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแบบ coved เช่นเดียวกัน
- Electrophysiological inducibility
- มีประวัติเป็นลม หรือ nocturnal agonal respiration

ส่วนผู้ที่ตรวจพบความผิดปกติของคลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบ Brugada sign โดยไม่มีเกณฑ์การวินิจฉัย 5 ข้อดังกล่าว ถือเป็น idiopathic Brugada ECG pattern (ไม่เรียก Brugada syndrome)

2. ST-segment elevation แบบ saddle back (type 2,3) ใน right precordial lead (V_1 ถึง V_3) ตั้งแต่ 2 leads ขึ้นไป และสามารถเปลี่ยนเป็นแบบ coved หลังจากได้ยา sodium channel blocker ร่วมกับมีเกณฑ์การวินิจฉัยทางคลินิกดังกล่าวอย่างน้อย 1 ข้อ

ส่วนผู้ที่มี ST-segment elevation แบบ saddle back (type 3) ใน right precordial lead (V_1 ถึง V_3) ตั้งแต่ 2 leads ขึ้นไป และเปลี่ยนเป็น type 2 หลังจากได้ยา sodium channel blocker ไม่สามารถวินิจฉัยว่าเป็น Brugada syndrome

คนที่คลื่นไฟฟ้าหัวใจมี Brugada sign โดยยังไม่มีอาการผิดปกติใด ๆ (asymptomatic Brugada syndrome and idiopathic Brugada ECG pattern)

มีการศึกษาหาความชุกของ Brugada sign ในประชากรทั่วไปอยู่หลายการศึกษา เช่น ในฝรั่งเศส⁴¹ มีการศึกษาค้นพบคลื่นไฟฟ้าหัวใจในคนปกติ 1,000 ราย พบว่ามี คลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบ saddle back 6% และแบบ coved 0.1% และอีกหลายการศึกษาในญี่ปุ่น⁴²⁻⁴⁵ พบว่ามีผู้ที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแบบ Brugada sign อยู่ 0.2-0.7% ในประชากรวัยกลางคนที่มีสุขภาพปกติ

พยากรณ์โรคของผู้ที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติดังกล่าว แต่ยังไม่เคยมีอาการใด ๆ ยังเป็นที่ถกเถียงกันอย่างมาก มีการศึกษาของ Brugada และคณะ³ ซึ่งได้ติดตาม คนที่ EKG มี Brugada sign โดยยังไม่เคยมีอาการผิดปกติใด ๆ 190 คน เป็นเวลาเฉลี่ย 27 ± 29 เดือน พบว่า มี 16 คนใน 111 คน (14%) ที่คลื่นไฟฟ้าหัวใจมี Brugada sign แต่แรก โดยไม่ต้องใช้ยากระตุ้น เกิด arrhythmic event และเมื่อติดตามผู้ป่วยเป็นเวลานานขึ้น ก็จะมีจำนวนผู้ป่วยที่เกิด arrhythmic event มากขึ้น แต่ในคนที่ตรวจพบ Brugada sign เฉพาะหลังจากได้ยา sodium channel blocker (ไม่พบ Brugada sign ก่อนได้ยา) 79 คน ไม่มีใครเลยที่เกิด VF หรือ sudden cardiac death ในช่วงเวลาดังกล่าว นอกจากนี้ในกลุ่มที่พบคลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบ coved 81 คน มี 35 คนที่สามารถกระตุ้นให้เกิด polymorphic ventricular tachycardia หรือ ventricular fibrillation ใน electrophysiology lab และในจำนวนนี้พบว่าเกิด sudden death 17% เทียบกับคนที่ไม่สามารถกระตุ้นให้เกิด polymorphic ventricular tachycardia หรือ ventricular fibrillation ได้ 46 คน เกิด sudden death เพียง 2%

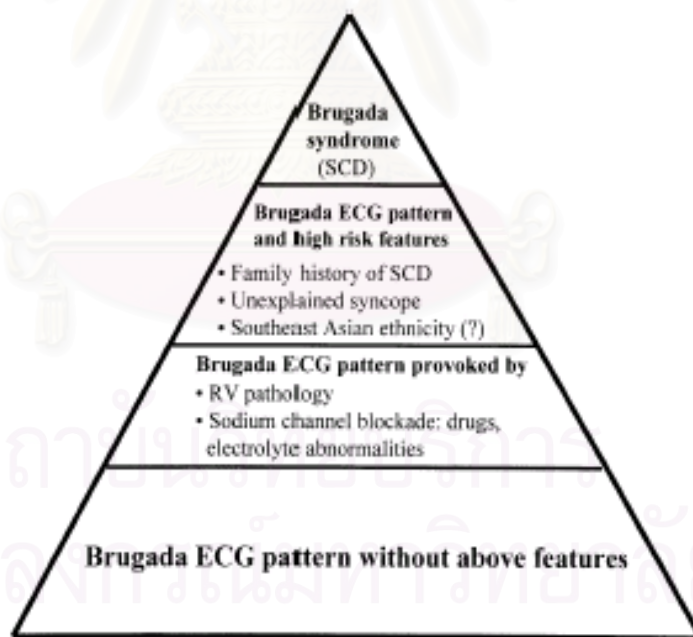
อย่างไรก็ตาม หลายการศึกษาพบว่า ไม่มี arrhythmic event หรือ sudden cardiac death เกิดขึ้นเลยระหว่างติดตามอาการ เช่น การศึกษาของ Priori และคณะ³³ ซึ่งติดตามผู้ที่ตรวจพบ Brugada sign แต่ยังไม่มีอาการ 30 คน เป็นเวลา 3 ปี, การศึกษาของ Takenaka และคณะ⁴⁴ ติดตามผู้ที่ตรวจพบ Brugada sign แต่ยังไม่มีอาการ และไม่มีประวัติไหลตายในครอบครัว 11 คน เป็นเวลา 9-84 เดือน (โดยเฉลี่ย 42.5 เดือน), การศึกษาของ Atarashi และคณะ⁴⁵ ซึ่งติดตามผู้ที่ตรวจพบ Brugada sign แต่ยังไม่มีอาการ 34 คน เป็นเพศชาย 32 คน, มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบ coved 14 คน, แบบ saddle back 20 คน เป็นเวลาประมาณ 15 เดือน และการศึกษาของ Edeiken⁴⁶ ซึ่งติดตามผู้ที่ตรวจพบ Brugada sign แต่ยังไม่มีอาการ 10 คน เป็นเวลา 6 ปี เป็นต้น

การประเมินความเสี่ยงในคนกลุ่มนี้จึงเป็นเรื่องสำคัญ มีการศึกษาของ Brugada และคณะ³พบว่า การที่สามารถกระตุ้นให้เกิด sustained ventricular arrhythmia ในระหว่างการตรวจทางสรีรวิทยาไฟฟ้าหัวใจ สามารถบอกพยากรณ์โรคในคนที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบ coved โดยไม่ต้องใช้ยากระตุ้น ส่วนในคนที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติต่อเมื่อใช้ยากระตุ้น พบว่าไม่ช่วยในการบอกพยากรณ์โรค อย่างไรก็ตาม ยังไม่แนะนำให้ใช้การตรวจดังกล่าวมาประเมินความเสี่ยงในทุกราย เนื่องจากค่า positive predictive value และ negative predictive value ยังไม่มากพอ

สำหรับการตรวจหาความผิดปกติทางพันธุกรรม ก็ยังไม่ดีพอที่จะใช้ตรวจในทุกราย เนื่องจากสามารถตรวจพบ ความผิดปกติของ gene (SCN5A) ในผู้ป่วย Brugada syndrome ได้เพียง 15% เท่านั้น

ความแตกต่างทางคลินิกของผู้ที่ตรวจพบ Brugada sign²²

เนื่องจากผู้ที่ถูกตรวจพบ Brugada sign มีอาการและประวัติรวมทั้งปัจจัยเสี่ยงที่ต่างกันอย่างมากระหว่างผู้ป่วยในแผนภูมิปิรามิด



รูปที่ 7 แผนภูมิปิรามิดแสดงการแบ่งกลุ่มตามความเสี่ยงของผู้ที่ตรวจพบ Brugada sign²²

จากแผนภูมิ ยอดของปิรามิด หมายถึง ผู้ป่วย Brugada syndrome จริง ๆ กล่าวคือ มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติตามเกณฑ์การวินิจฉัย และมีประวัติรอดชีวิตจากไหลตาย ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความเสี่ยงสูงสุด คือ มีโอกาสเกิด sudden cardiac death ซ้ำอีกถึง 69%

ชั้นที่ 2 จากยอดของปิรามิด หมายถึง ผู้ป่วย Brugada syndrome ที่ยังไม่แสดงอาการ (asymptomatic Brugada syndrome) แต่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด sudden cardiac death ซึ่งได้แก่ มีประวัติ Brugada syndrome ในครอบครัว, ประวัติเป็นลมโดยไม่ทราบสาเหตุหรือนอนหายใจแรงเหมือนถูกผีอำ, การตรวจพบคลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบ Brugada แต่แรกโดยไม่ต้องอาศัยการเลื่อนขั้วไฟฟ้าหรือยามากระตุ้น และอาจรวมถึงการ เป็นคนในแถบเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ ความเสี่ยงในผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังไม่เป็นที่สรุปแน่ชัด ดังที่ได้กล่าวไว้ข้างต้น มีทั้งการศึกษาที่แสดงให้เห็นถึงความเสี่ยงต่อการเกิด sudden cardiac event และมีการศึกษาที่ไม่พบอาการผิดปกติใด ๆ

ชั้นที่ 3 จากยอดของปิรามิด หมายถึง ผู้ที่ตรวจพบ Brugada sign โดยมีปัจจัยหรือสาเหตุอื่นมากระตุ้น เช่น มีพยาธิสภาพที่หัวใจห้องล่างขวา, มีความผิดปกติของเกลือแร่ในร่างกาย หรือเกิดจากยา ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังไม่มีความชัดเจนว่า มีความเสี่ยงต่อการเกิด sudden cardiac death

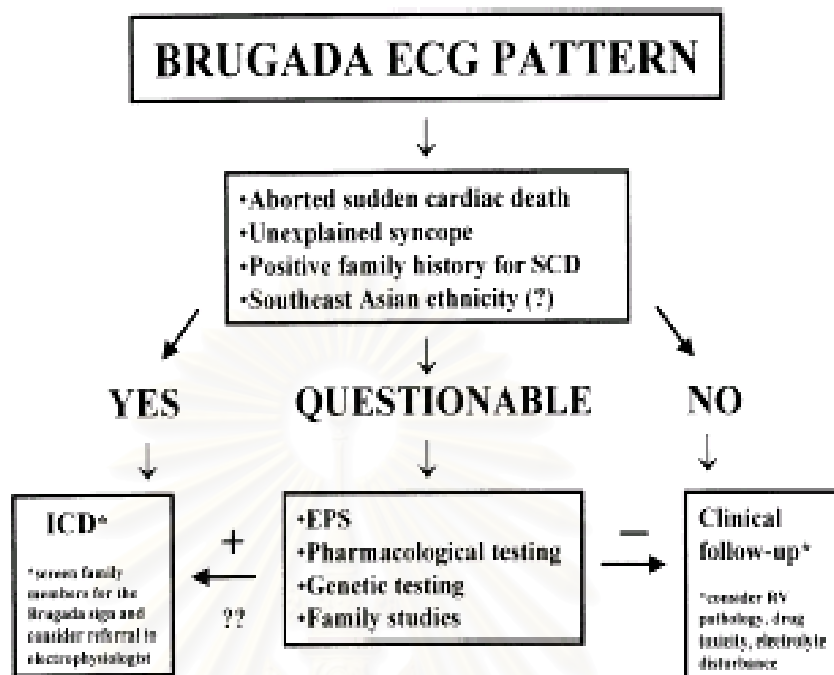
ชั้นล่างสุดของปิรามิด หมายถึง ผู้ที่ตรวจพบ Brugada sign โดยไม่มีปัจจัยเสี่ยงใด ๆ ซึ่งในปัจจุบันยังไม่มีความชัดเจนว่าคนกลุ่มนี้ มีความเสี่ยงต่อการเกิด sudden cardiac death

แนวทางปฏิบัติสำหรับผู้ตรวจพบคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแบบ Brugada sign²²

1. ผู้ป่วย Brugada syndrome ที่รอดจากการเสียชีวิตแบบเฉียบพลัน มีความเสี่ยงสูงที่จะเกิด recurrent sudden cardiac death จึงควรได้รับการใส่ implantable cardioverter defibrillator (ICD) ทุกราย เนื่องจากเป็นการรักษาวิธีเดียวที่ได้รับการยอมรับว่าได้ผลในการป้องกัน sudden cardiac death ในผู้ป่วยกลุ่มนี้⁴⁷⁻⁴⁸ และสมาชิกในครอบครัวทุกคน ควรได้รับการตรวจหา Brugada sign การให้ยาในกลุ่ม beta blocker หรือ amiodarone ไม่สามารถป้องกันการเกิด arrhythmic event ได้⁴⁹

2. ในผู้ที่ตรวจพบ Brugada sign โดยยังไม่มีอาการผิดปกติใด ๆ และมีปัจจัยเสี่ยง ได้แก่ มีประวัติสมาชิกในครอบครัวเคยไหลตาย หรือมีประวัติเป็นลมโดยไม่ทราบสาเหตุ หรือเป็นคนแถบเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ ควรพิจารณาส่งตรวจทางสรีรวิทยาไฟฟ้าหัวใจ หรือตรวจหาลักษณะทางพันธุกรรมที่ผิดปกติเพิ่มเติม เพื่อประเมินความเสี่ยงของผู้ป่วย ถึงแม้การตรวจแต่ละชนิดจะไม่สามารถบอกพยากรณ์โรคได้ดีนัก (predictive value ค่อนข้างต่ำ) แต่ถ้าผลการตรวจเป็นปกติทั้งหมดก็จะมั่นใจมากขึ้นในการติดตามผู้ป่วยต่อไปโดยไม่ต้องใส่ ICD หรือถ้าผลการตรวจพบความผิดปกติอย่างน้อย 1 อย่าง ก็อาจพิจารณาใส่ ICD

3. สำหรับผู้ที่ตรวจพบ Brugada sign โดยยังไม่มีอาการผิดปกติใด ๆ และไม่มีปัจจัยเสี่ยงดังกล่าว ควรติดตามดูอาการไปก่อน



รูปที่ 8 แสดงแนวทางการดูแลผู้ที่มีตรวจพบ Brugada sign ²²

การตรวจระบบประสาทอัตโนมัติด้วยค่า Heart rate variability (HRV)

Heart rate variability (HRV) ⁴ หรือความแปรปรวนของอัตราการเต้นของหัวใจ เป็นค่าที่บอกถึงผลของระบบประสาทอัตโนมัติที่มีต่อหัวใจ การวัดค่า HRV แบ่งเป็น 2 วิธีใหญ่ ๆ ดังนี้

1. Time domain เป็นการวัดความแปรปรวนของอัตราการเต้นของหัวใจโดยวิเคราะห์จากระยะห่างระหว่าง แต่ละ beat ของหัวใจ จากการบันทึกคลื่นไฟฟ้าหัวใจตลอด 24 ชั่วโมง (24-hr Holter monitoring) การวัด HRV วิธีนี้ได้แก่

SDNN (the standard deviation of all normal R-R intervals [N-N intervals]) เป็นการวัดค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของระยะห่างระหว่างแต่ละ beat ปกติของหัวใจตลอดช่วงเวลาที่บันทึก EKG ค่า SDNN ขึ้นกับระยะเวลาที่บันทึก กล่าวคือ หากบันทึก EKG ในคนเดียวกันเป็นเวลานานขึ้น จะทำให้ค่า SDNN สูงขึ้นได้ ค่า SDNN ที่คำนวณได้จากการบันทึก EKG 24 ชั่วโมงจะบอกถึง circadian variations

SDANN (the standard deviation of the mean of 5-minute intervals) เป็นการวัดค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของค่าเฉลี่ยของระยะห่างระหว่างแต่ละ beat ปกติของหัวใจทุก 5 นาทีตลอดช่วง

เวลาที่บันทึก EKG ค่า SDANN ไม่ขึ้นกับระยะเวลาที่บันทึก สามารถนำมาเปรียบเทียบระหว่างคนที่บันทึก EKG ด้วยระยะเวลาที่ไม่เท่ากันได้

SDNNIDX (the average of the SDs of interbeat intervals for each 5-minute interval) เป็นค่าเฉลี่ยของค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของระยะห่างระหว่างแต่ละ beat ปกติของหัวใจทุก 5 นาที ตลอดช่วงเวลาที่บันทึก EKG

pNN50 (the proportion of adjacent cycles that are more than 50 millisecond apart) เป็นค่าร้อยละของระยะห่างระหว่างแต่ละ beat ปกติของหัวใจที่มากกว่า 50 millisecond ตลอดช่วงเวลาที่บันทึก EKG

r-MSSD (the root mean square successive differences) เป็นการวัดค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของผลต่างของระยะห่างระหว่างแต่ละ beat ปกติของหัวใจที่อยู่ติดกันตลอดช่วงเวลาที่บันทึก EKG

2. Frequency domain เป็นการวิเคราะห์หาค่าความถี่ย่อยที่ประกอบกันเป็นความถี่ของคลื่นหัวใจโดยรวมตลอดระยะเวลาที่บันทึก EKG เป็นการวิเคราะห์ที่ซับซ้อนแต่มีความสัมพันธ์กับ autonomic tone ของร่างกาย และ time domain HRV ดังนี้

high frequency power (0.15-0.4 Hz band) มีความสัมพันธ์กับค่า r-MSSD และ pNN50 เป็นค่าที่บ่งชี้ถึงการทำงานของระบบ parasympathetic ที่มีต่อหัวใจ และมีความเกี่ยวข้องกับผลของการหายใจที่มีต่ออัตราการเต้นของหัวใจ

low frequency power (0.04-0.15 Hz band) มีความสัมพันธ์กับค่า SDNNIDX เป็นค่าที่แสดงถึงการทำงานของทั้งระบบ sympathetic และ parasympathetic ที่มีต่อหัวใจ และมีความเกี่ยวข้องกับระบบ baroreceptor ที่มีต่ออัตราการเต้นของหัวใจ

very low frequency power (0.0033-0.04 Hz band) มีความสัมพันธ์กับค่า SDNNIDX เป็นค่าที่แสดงถึงผลของอุณหภูมิ, การทำงานของระบบ renin-angiotensin และระบบ peripheral vasomotor ที่มีต่ออัตราการเต้นของหัวใจ

ultra low frequency power (0.0000115-0.0033 Hz band) มีความสัมพันธ์กับค่า SDNN และ SDANN เป็นค่าที่แสดงถึงผลของอุณหภูมิ, การทำงานของระบบ renin-angiotensin และระบบ peripheral vasomotor ที่มีต่ออัตราการเต้นของหัวใจ

total power เป็นผลรวมของทุก ๆ ความถี่ มีค่าเท่ากับ $SDNN^2$ (ความแปรปรวนของอัตราการเต้นของหัวใจ)

เนื่องจากค่า frequency domain และ time domain มีความสัมพันธ์กันดังกล่าว ด้วยค่า r อย่างน้อย 0.85 ดังนั้นการวัดค่า HRV ในรูป time domain (ซึ่งง่ายกว่า) สามารถใช้แทน frequency domain ได้⁴

ค่า HRV ในคน ๆ หนึ่งจะมีค่าคงที่อย่างน้อย 3-65 วัน⁵⁰ และสามารถเปลี่ยนแปลงตามปัจจัยต่าง ๆ ดังนี้

1. circadian variation⁵⁰ ในช่วงกลางวัน ค่า low frequency (sympathetic เป็นส่วนใหญ่) จะสูงกว่า ขณะที่ช่วงกลางคืน ค่า high frequency (parasympathetic) จะสูงกว่า

2. อายุและเพศ⁵¹ เมื่ออายุมากขึ้น ค่า HRV จะต่ำลง และผู้หญิงที่อายุน้อยกว่า 45-50 ปี จะมี high frequency power สูงกว่าผู้ชาย ซึ่งหมายถึง autonomic cardioprotective effect ในผู้หญิงอายุน้อย

3. สภาวะจิตใจ มีการศึกษาพบว่า ผู้ชายที่มีภาวะ phobic anxiety จะมี HRV ต่ำกว่าคนทั่วไปและมีความเสี่ยงต่อการเกิด sudden cardiac event สูงกว่า⁵² ยังมีการศึกษาของ Carney⁵³ พบว่า ผู้ป่วยโรคซึมเศร้าจะมี HRV ต่ำกว่าคนทั่วไปอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

4. การออกกำลังกาย⁵⁴ พบว่านักกีฬาที่ออกกำลังกายเป็นประจำจะมี high frequency component สูงกว่าและมี low frequency component ต่ำกว่าคนทั่วไป

5. การสูบบุหรี่⁵⁵ จะลด high frequency component และเพิ่ม low frequency component

6. การดื่มสุรา จะลด heart rate variability

7. ยา พบว่ายานางชนิดมีผลต่อ heart rate variability ได้แก่ beta blockers⁵⁶⁻⁵⁷ และ digoxin⁵⁸ สามารถเพิ่ม heart rate variability, flecainide และ propafenone⁵⁹ จะลด pNN50, diltiazem⁶⁰ สามารถลด low frequency power, ยาในกลุ่ม ACE inhibitors ยังมีรายงานที่ได้ผลไม่สอดคล้องกันว่าจะเพิ่ม heart rate variability ได้หรือไม่

8. โรคหรือภาวะบางอย่าง จะมี HRV ต่างจากคนปกติ เช่น ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด มีการศึกษาพบว่า ค่า HRV มีความสัมพันธ์กับอัตราการเกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะและอัตราการตายในผู้ป่วยโรคนี้⁴⁻⁶ และสามารถใช้ HRV(SDNN) เป็น predictor หนึ่งในการบอกโอกาสที่จะเกิด sudden cardiac event ได้

ในผู้ป่วยเบาหวาน, ความดันโลหิตสูง, ภาวะไตวายเรื้อรัง และภาวะหัวใจล้มเหลว มีการศึกษาชัดเจนแล้วว่า ผู้ป่วยที่มีโรคดังกล่าวจะมีค่า HRV ต่ำกว่าคนทั่วไป

การใช้ค่า HRV ในการประเมินความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตแบบเฉียบพลัน

การเปลี่ยนแปลงของระบบประสาทอัตโนมัติต่อหัวใจ มีความเกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดรุนแรงได้ โดยเฉพาะในภาวะหัวใจขาดเลือด⁶¹⁻⁶² ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด ventricular arrhythmia เป็นสาเหตุการตายแบบเฉียบพลันในโรคดังกล่าว ปัจจัยที่มีผลเพิ่มการทำงานของระบบประสาท sympathetic หรือลดการทำงานของระบบประสาท parasympathetic จะเพิ่มโอกาสในการเกิด ventricular arrhythmia ได้ และในทางตรงกันข้าม ปัจจัยที่มีผลลดการทำงานของระบบประสาท sympathetic หรือเพิ่มการทำงานของระบบประสาท parasympathetic จะลดการเกิด ventricular arrhythmia⁶²⁻⁶³ โดยทั่วไป ภาวะที่มีการทำงานของระบบประสาท sympathetic เพิ่มขึ้น หรือการทำงานของระบบประสาท parasympathetic ลดลงจะสัมพันธ์กับค่า HRV ที่ต่ำลง และภาวะที่มีการทำงานของระบบประสาท sympathetic ลดลงหรือการทำงานของระบบประสาท parasympathetic เพิ่มขึ้น จะสัมพันธ์กับค่า HRV ที่เพิ่มขึ้น

ค่า HRV ที่ลดลง สามารถบ่งถึงพยากรณ์โรคที่ไม่ดี (มีอัตราการตายที่สูงขึ้น) ในผู้ป่วยบางโรคได้ เช่น ในผู้ป่วยหัวใจขาดเลือดที่มีค่า SDNN น้อยกว่า 50 msec จะมีอัตราการตายสูงกว่าผู้ป่วยที่มีค่า SDNN มากกว่านี้⁴⁻⁵ ในภาวะหัวใจล้มเหลว ค่า SDNN < 70 msec และค่า SDANN < 55 msec มีความสัมพันธ์กับอัตราการตายที่ 6 เดือน ด้วยความไวถึง 100% และ 88% ตามลำดับ และความจำเพาะถึง 87% ทั้ง 2 ค่า⁴ นอกจากนี้ค่า HRV ที่ต่ำ ยังมีความสัมพันธ์กับอัตราการตายที่สูงขึ้นในผู้ป่วยเบาหวาน, ภาวะพิษสุราเรื้อรังที่มีการทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติผิดปกติด้วย

การเปลี่ยนแปลงของระบบประสาทอัตโนมัติในผู้ป่วย Brugada syndrome

เนื่องจากผู้ป่วย Brugada syndrome มักเกิดอาการขึ้นในเวลากลางคืน จึงมีผู้เสนอว่าอาจเป็นจากการเปลี่ยนแปลงในระบบประสาทอัตโนมัติ โดยในช่วงหลับมักพบ vagal tone สูง ในขณะที่ adrenergic tone ลดลง และพบว่าการเปลี่ยนแปลงของคลื่นไฟฟ้าหัวใจที่ผิดปกติแบบ right bundle branch block และ ST segment elevation พบได้น้อยลงเมื่อมีการกระตุ้นระบบ adrenergic และจากการศึกษาของ Kasanuki และคณะ⁶⁴ พบว่า สามารถกระตุ้นให้เกิด ventricular fibrillation ได้ง่ายขึ้น เมื่อทำ vagal stimulation หรือเมื่อ block sympathetic แต่จากการศึกษาของรุ่งโรจน์และคณะ⁷ พบว่า heart rate variability ในผู้ป่วยไหลตายมีค่าต่ำกว่าคนปกติ และมีค่าต่ำชัดเจนมากขึ้นในช่วงกลางคืน ซึ่งหมายถึงการมี sympathetic tone สูงกว่าปกติในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ดังนั้นจากข้อมูลที่ยังไม่สอดคล้องกันเหล่านี้จึงยังไม่สามารถสรุปได้ชัดเจนว่าการเปลี่ยนแปลงของระบบประสาทอัตโนมัติเกี่ยวข้องกับการไหลตายอย่างไร และค่า HRV จะเป็นค่าที่

สามารถนำมาใช้ในการประเมินความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตแบบเฉียบพลันในผู้ป่วยไหลตายหรือไม่ คงต้องอาศัยการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

ผลของระบบประสาทอัตโนมัติใน asymptomatic Brugada syndrome

ในช่วงปี ค.ศ. 2003 ได้มีการศึกษาเกี่ยวกับผลของระบบประสาทอัตโนมัติในผู้ป่วย asymptomatic Brugada syndrome อยู่ 3 การศึกษา ดังต่อไปนี้

1. การศึกษาของ Nakazawa และคณะ⁶ เป็นการศึกษาค่าความแปรปรวนของอัตราการเต้นของหัวใจในรูปแบบของ frequency domain เปรียบเทียบระหว่าง symptomatic Brugada syndrome 10 ราย, asymptomatic Brugada syndrome 17 ราย กับคนปกติ 26 ราย พบว่า ค่า high frequency power ซึ่งบ่งบอกถึงระดับของ parasympathetic ใน symptomatic Brugada syndrome มีค่าสูงกว่า ใน asymptomatic Brugada syndrome และ คนปกติ และค่าอัตราส่วนระหว่าง low frequency power ต่อ high frequency power (ซึ่งเป็นค่าที่บ่งถึงระดับ sympathetic) ใน symptomatic Brugada syndrome มีค่าต่ำกว่าใน asymptomatic Brugada syndrome ส่วนการเปรียบเทียบระหว่าง asymptomatic Brugada syndrome กับคนปกติ พบว่าไม่มีความแตกต่างกันในทุก parameter ของค่าความแปรปรวนของอัตราการเต้นของหัวใจ อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ได้รวมผู้ที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบ saddle back ซึ่งเป็นแบบที่ไม่มีความเฉพาะต่อ Brugada syndrome ไว้ใน inclusion criteria ของ symptomatic และ asymptomatic Brugada syndrome

2. การศึกษาของรุ่งโรจน์และคณะ⁷ เป็นการศึกษาค่าความแปรปรวนของอัตราการเต้นของหัวใจในรูปแบบของ time domain และ frequency domain เปรียบเทียบระหว่าง symptomatic Brugada syndrome 17 ราย, asymptomatic Brugada syndrome 10 ราย กับคนปกติ 45 ราย พบว่า ค่าความแปรปรวนของอัตราการเต้นของหัวใจในผู้ป่วย Brugada syndrome มีค่าต่ำกว่าคนปกติ กล่าวคือมีระดับของ vagal สูงกว่าคนปกติ ในขณะที่ asymptomatic Brugada syndrome มีค่าไม่แตกต่างจากคนปกติ แต่การศึกษานี้ได้ให้ผู้ที่เข้าร่วมการศึกษานอนอยู่ในหอพักผู้ป่วยระหว่างบันทึกค่าความแปรปรวนของอัตราการเต้นของหัวใจ ซึ่งสภาวะดังกล่าวมีความแตกต่างจากแบบแผนการดำเนินชีวิตประจำวันของคนทั่วไป จึงอาจมีผลกระทบต่อค่าความแปรปรวนของอัตราการเต้นของหัวใจได้

3. การศึกษาของ Hermida และคณะ⁶⁵ เป็นการศึกษาค่าความแปรปรวนของอัตราการเต้นของหัวใจในรูปแบบของ time domain และ frequency domain เปรียบเทียบระหว่าง symptomatic Brugada syndrome 21 ราย, asymptomatic Brugada syndrome 26 ราย โดยไม่มีการเปรียบเทียบกับผู้ปกติ พบว่า ค่าความแปรปรวนของอัตราการเต้นของหัวใจในหลาย ๆ parameter ของผู้

ป่วย Brugada syndrome มีค่าไม่แตกต่างจาก asymptomatic Brugada syndrome จะมีเพียงค่า SDANN ตอนกลางคืนเท่านั้นที่ผู้ป่วย Brugada syndrome มีค่าต่ำกว่า asymptomatic Brugada syndrome อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

จากการศึกษาทั้งหมดนี้จะเห็นได้ว่ายังมีความแตกต่างของค่าความแปรปรวนของอัตราการเต้นของหัวใจของ asymptomatic Brugada syndrome ที่จะใกล้เคียงกับคนปกติเหมือนอย่างในการศึกษาของ Nakazawa และของรุ่งโรจน์ หรือจะมีค่าใกล้เคียงกับ symptomatic Brugada syndrome เหมือนอย่างในการศึกษาของ Hermida งานวิจัยครั้งนี้จึงได้มีขึ้นเพื่อที่ตอบปัญหาดังกล่าว



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 3

ระเบียบวิธีวิจัย

รูปแบบการวิจัย (Research Design)

เป็นการวิจัยเชิงวิเคราะห์ (Analytical study) ณ จุดเวลาใดเวลาหนึ่ง (Cross-sectional)

ระเบียบวิธีวิจัย (Research Methodology)

ประชากรตัวอย่าง (population sampled) คือ asymptomatic Brugada syndrome ตามคำนิยามเชิงปฏิบัติการ ตรวจพบโดยการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจโดยทั่วไป ไม่ว่าจะเป็นการตรวจสุขภาพคนงานตามโรงงาน, การตรวจสุขภาพของคนที่จะไปทำงานต่างประเทศ, การตรวจสุขภาพอื่น ๆ ในโรงพยาบาลฉุกเฉิน รวมทั้งการตรวจญาติของผู้ป่วยไหลตาย

เกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามามีการศึกษา (Inclusion criteria)

- ผู้ป่วย asymptomatic Brugada syndrome ซึ่งหมายถึง บุคคลที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแบบ right bundle branch block และ ST-segment elevation แบบ coved ใน lead V_1 ถึง V_3 โดยไม่มี structural heart disease จากการซักประวัติและการตรวจร่างกาย ทั้งที่ตรวจพบจากคลื่นไฟฟ้าหัวใจที่ได้จากการติดขั้วไฟฟ้าในตำแหน่งมาตรฐาน และที่ตรวจพบจากการเลื่อนตำแหน่งขั้วไฟฟ้าจากช่องกระดูกซี่โครงที่ 4 เป็นช่องที่ 2 หรือ 3 หรือพบหลังจากได้รับยา sodium channel blocker โดยที่ผู้นั้นยังไม่เคยมีอาการของ Brugada syndrome (ใจสั่น, หหมดสติโดยไม่ทราบสาเหตุ หรือรอดจากการเสียชีวิตแบบเฉียบพลัน)

- ผู้ป่วยดังกล่าวมีอายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไป

การเลือกตัวอย่าง (Sampling Technique)

- ผู้ป่วย asymptomatic Brugada syndrome ทั้งหมดที่ตรวจพบด้วยวิธีดังกล่าวและยินดีเข้าร่วมการศึกษา

- กลุ่มควบคุมเป็นอาสาสมัคร ที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจปกติ (แม้ว่าจะได้รับการเลื่อน lead EKG หรือกระตุ้นด้วยยาในกลุ่ม sodium channel blocker แล้ว และมีอายุใกล้เคียงกับผู้ป่วย)

การสังเกตและการวัด (Observation and Measurement)

ตัวแปรในการวิจัยนี้คือ heart rate variability ซึ่งจะวิเคราะห์ในรูปแบบของ time domain (SDNN, ASDNN, pNN50, R-MSSD) เนื่องจากใช้วิธีคำนวณที่ซับซ้อนน้อยกว่าและสามารถแสดงถึง autonomic modulation ของร่างกายได้เช่นเดียวกัน ค่า HRV นี้คำนวณจาก EKG ที่ได้จาก 24-hour Holter monitoring ซึ่งเป็น 3-channel electrocardiographic monitoring บันทึกโดย digital recorder ของบริษัท Rozinn ใช้ขั้วไฟฟ้าติดบนตัวผู้ป่วย 10 ตำแหน่ง แล้วให้ผู้ป่วยกลับบ้านไปดำรงชีวิต ประกอบกิจวัตรประจำวันตามปกติ ซึ่งจะงดการอาบน้ำและการออกกำลังกายอย่างหนักเท่านั้น เพราะจะทำให้เครื่องมือที่ติดอยู่บนหน้าอกหลุดได้ เมื่อทำการบันทึกครบ 24 ชั่วโมงแล้ว จึงจะแกะเครื่องมือออก คลื่นไฟฟ้าหัวใจที่ได้จะถูกระบุค่าด้วย microcomputer ของบริษัท Rozinn เพื่อหา heart rate variability และได้รับการตรวจทานอีกครั้งจากแพทย์ผู้เชี่ยวชาญโรคหัวใจเกี่ยวกับรูปแบบของ QRS complex ที่นำมาวิเคราะห์หาค่า HRV เพื่อแก้ไขค่าส่วนที่เป็นคลื่นไฟฟ้าหัวใจที่ผิดปกติ เช่น ectopic beat หรือ คลื่นรบกวน (artifact) เพื่อป้องกันการคำนวณค่าความแปรปรวนของอัตราการเต้นของหัวใจผิดพลาด

นอกจากตัวแปรหลักแล้ว ยังมีการบันทึกลักษณะข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่ศึกษาทั้ง 2 กลุ่มคือ อายุ (ปี), เพศ, น้ำหนัก(กิโลกรัม), ส่วนสูง (เซนติเมตร), การสูบบุหรี่ (จำนวนมวนต่อวัน), การดื่มสุรา (จำนวนวันต่อสัปดาห์), การออกกำลังกาย (จำนวนวันต่อสัปดาห์), โรคประจำตัว และยาที่รับประทานอยู่ขณะเข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด

การเก็บรวบรวมข้อมูล (Data Collection)

เก็บข้อมูลดังกล่าวจากการซักประวัติ, ตรวจร่างกายและตรวจเช็ค 24-h Holter ECG monitoring ในกลุ่มผู้ป่วยและอาสาสมัครในกลุ่มควบคุมทุกราย โดยผู้รวบรวมข้อมูล คือ ผู้ทำการศึกษา

การวิเคราะห์ข้อมูล (Data Analysis)

เก็บข้อมูลโดยดู heart rate variability ซึ่งเป็นข้อมูลเชิงปริมาณ (quantitative data) แล้วสรุปข้อมูลเป็นค่าเฉลี่ย (mean) \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (SD) และทดสอบความแตกต่างของข้อมูลโดย unpaired t-test

บทที่ 4

ผลการวิจัย

ข้อมูลทั่วไป

จากข้อมูลเดิมที่ได้เก็บรวบรวมไว้ และการสืบค้นหาผู้ที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแบบ Brugada รายใหม่ ระหว่างเดือนกุมภาพันธ์ พ.ศ.2546 ถึงเดือนมกราคม พ.ศ.2547 มีผู้ที่ยินดีเข้าร่วมการศึกษาทั้งสิ้น 16 ราย เป็นชาย 14 ราย, หญิง 2 ราย มีอายุเฉลี่ย 43 ± 11 ปี และมีอาสาสมัครยินดีเข้าร่วมการศึกษา โดยอยู่ในกลุ่มควบคุม 27 ราย เป็นชาย 22 ราย, หญิง 5 ราย มีอายุเฉลี่ย 40 ± 12 ปี ($p = 0.34$) ดังแสดงในตารางที่ 2, 4

ตารางที่ 2 แสดงข้อมูลทั่วไปของผู้ที่เข้าร่วมการศึกษา

	ชาย	หญิง	รวม
ผู้ที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบ Brugada	14	2	16
กลุ่มควบคุม	22	5	27
รวม	36	7	43

ในกลุ่มผู้ที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแบบ Brugada มีผู้ที่เป็นญาติของผู้ป่วยไหลตาย (+ ve family history) ทั้งสิ้น 6 คน โดยในจำนวนนี้เป็นผู้ที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแต่แรก ไม่ต้องอาศัยการเลื่อนตำแหน่งขั้วไฟฟ้าหัวใจ และ/หรือ กินยา flecainide 1 คน อีก 10 คนที่เหลือ ไม่ได้มีญาติเป็นไหลตาย หรือ มีประวัติรอดจากการเสียชีวิตกะทันหัน, เป็นลมโดยไม่ทราบสาเหตุ ตั้งแต่อายุน้อย ซึ่งในจำนวนนี้เป็นผู้ที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแต่แรก ไม่ต้องอาศัยการเลื่อนตำแหน่งขั้วไฟฟ้าหัวใจ และ/หรือ กินยา flecainide 2 คน ดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 แสดงข้อมูลด้านปัจจัยเสี่ยงของผู้ที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบ Brugada

	spontaneous	provocative	รวม
FH +ve	1	5	6
FH -ve	2	8	10
รวม	3	13	16

FH +ve หมายถึง ผู้ป่วยที่มีประวัติสมาชิกในครอบครัวเป็นโรคไหลตาย

FH -ve หมายถึง ผู้ป่วยที่ไม่มีประวัติสมาชิกในครอบครัวเป็นโรคไหลตาย

Spontaneous หมายถึง ผู้ป่วยที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบ Brugada โดยไม่ต้องใช้ยากระตุ้น หรือเลื่อนตำแหน่งขั้วไฟฟ้าหัวใจ

Provocative หมายถึง ผู้ป่วยที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบ Brugada โดยต้องใช้ยากระตุ้นและ/หรือเลื่อนตำแหน่งขั้วไฟฟ้าหัวใจ

ตารางที่ 4 แสดงผลการวิเคราะห์ความแปรปรวนของอัตราการเต้นของหัวใจ

	ผู้ที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบ Brugada (n=16)	กลุ่มควบคุม (n=27)	p value
อายุ (ปี)	43±11	40±12	0.34
Mean HR	72±8	74±7	0.44
Max HR	121±20	130±19	0.18
Min HR	47±6	46±6	0.65
SDNN	144±37	148±39	0.26
SDANN	129±41	138±43	0.51
rMSSD	50±32	36±16	0.12
pNN50	14±12	11±9	0.23

HR หมายถึง อัตราการเต้นของหัวใจ (beats per minute)

ผลการวิเคราะห์ค่าต่าง ๆ ที่ได้จากการตรวจ Holter monitoring (ตารางที่ 4)พบว่า

1. ค่าเฉลี่ยของอัตราการเต้นของหัวใจทั้ง 2 กลุ่ม ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ กล่าวคือ กลุ่มผู้ที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติ มีค่าเฉลี่ยอัตราการเต้นของหัวใจเป็น 72 ± 8 ครั้งต่อนาที ส่วนกลุ่มควบคุม มีค่าเฉลี่ยอัตราการเต้นของหัวใจเป็น 74 ± 7 ครั้งต่อนาที ($p = 0.44$)
2. ค่าเฉลี่ยของอัตราการเต้นหัวใจสูงสุด ทั้ง 2 กลุ่ม ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ กล่าวคือ กลุ่มผู้ที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติ มีค่าเฉลี่ยของอัตราการเต้นของหัวใจสูงสุดเป็น 121 ± 20 ครั้งต่อนาที ส่วนกลุ่มควบคุม มีค่าเฉลี่ยอัตราการเต้นของหัวใจสูงสุด เป็น 130 ± 19 ครั้งต่อนาที ($p = 0.18$)
3. ค่าเฉลี่ยของอัตราการเต้นหัวใจต่ำสุด ทั้ง 2 กลุ่ม ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ กล่าวคือ กลุ่มผู้ที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติ มีค่าเฉลี่ยของอัตราการเต้นของหัวใจต่ำสุดเป็น 47 ± 6 ครั้งต่อนาที ส่วนกลุ่มควบคุม มีค่าเฉลี่ยอัตราการเต้นของหัวใจต่ำสุด เป็น 46 ± 6 ครั้งต่อนาที ($p = 0.65$)
4. ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของระยะห่างระหว่างแต่ละ beat ปกติของหัวใจตลอดช่วงเวลาที่บ้านทีก EKG (SDNN) ทั้ง 2 กลุ่ม ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ กล่าวคือ กลุ่มผู้ที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติ มีค่า SDNN 144 ± 37 ms ส่วนกลุ่มควบคุมมีค่า SDNN 148 ± 39 ms ($p = 0.26$)
5. ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของค่าเฉลี่ยของระยะห่างระหว่างแต่ละ beat ปกติของหัวใจทุก 5 นาทีตลอดช่วงเวลาที่บ้านทีก EKG (SDANN) ทั้ง 2 กลุ่ม ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ กล่าวคือ กลุ่มผู้ที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติ มีค่า SDANN 129 ± 41 ms ส่วนกลุ่มควบคุม มีค่า SDANN 138 ± 43 ms ($p = 0.51$)
6. ค่าร้อยละของระยะห่างระหว่างแต่ละ beat ปกติของหัวใจที่มากกว่า 50 millisecond ตลอดช่วงเวลาที่บ้านทีก EKG (pNN50) ทั้ง 2 กลุ่ม ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ กล่าวคือ กลุ่มผู้ที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติ มีค่า pNN50 14 ± 12 % ส่วนกลุ่มควบคุม มีค่า pNN50 11 ± 9 % ($p = 0.23$)
7. ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของผลต่างของระยะห่างระหว่างแต่ละ beat ปกติของหัวใจที่อยู่ติดกันตลอดช่วงเวลาที่บ้านทีก EKG (rMSSD) ทั้ง 2 กลุ่ม ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ กล่าวคือ กลุ่มผู้ที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติ มีค่า rMSSD 50 ± 32 ms ส่วนกลุ่มควบคุม มีค่า rMSSD 36 ± 16 ms ($p = 0.12$)

เมื่อศึกษาภายในกลุ่มผู้ที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติ 16 คน เปรียบเทียบระหว่าง ผู้ที่มีและไม่ มีประวัติสมาชิกในครอบครัวเป็นโรคหลอดเลือด (ตารางที่ 5) พบว่า ผลการตรวจ Holter monitoring เป็นดังนี้

1. ค่าเฉลี่ยของอัตราการเต้นของหัวใจทั้ง 2 กลุ่ม ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ กล่าวคือ กลุ่มผู้ที่มีประวัติสมาชิกในครอบครัวเป็นโรคหลอดเลือด มีค่าเฉลี่ยอัตราการเต้นของหัวใจเป็น 73 ± 5 ครั้งต่อนาที ส่วนกลุ่มผู้ที่ไม่ใช่ประวัติสมาชิกในครอบครัวเป็นโรคหลอดเลือด มีค่าเฉลี่ยอัตราการเต้นของหัวใจเป็น 72 ± 10 ครั้งต่อนาที ($p = 0.90$)

2. ค่าเฉลี่ยของอัตราการเต้นหัวใจสูงสุด ทั้ง 2 กลุ่ม ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ กล่าวคือ กลุ่มผู้ที่มีประวัติสมาชิกในครอบครัวเป็นโรคหลอดเลือด มีค่าเฉลี่ยของอัตราการเต้นของหัวใจสูงสุดเป็น 116 ± 13 ครั้งต่อนาที ส่วนกลุ่มผู้ที่ไม่ใช่ประวัติสมาชิกในครอบครัวเป็นโรคหลอดเลือด มีค่าเฉลี่ยอัตราการเต้นของหัวใจสูงสุด เป็น 125 ± 24 ครั้งต่อนาที ($p = 0.40$)

3. ค่าเฉลี่ยของอัตราการเต้นหัวใจต่ำสุด ทั้ง 2 กลุ่ม ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ กล่าวคือ กลุ่มผู้ที่มีประวัติสมาชิกในครอบครัวเป็นโรคหลอดเลือด มีค่าเฉลี่ยของอัตราการเต้นของหัวใจต่ำสุดเป็น 47 ± 7 ครั้งต่อนาที ส่วนกลุ่มผู้ที่ไม่ใช่ประวัติสมาชิกในครอบครัวเป็นโรคหลอดเลือด มีค่าเฉลี่ยอัตราการเต้นของหัวใจต่ำสุด เป็น 47 ± 5 ครั้งต่อนาที ($p = 0.89$)

4. ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของระยะห่างระหว่างแต่ละ beat ปกติของหัวใจตลอดช่วงเวลาที่บ้านที่ EKG (SDNN) ทั้ง 2 กลุ่ม ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ กล่าวคือ กลุ่มผู้ที่มีประวัติสมาชิกในครอบครัวเป็นโรคหลอดเลือด มีค่า SDNN 148 ± 48 ms ส่วนกลุ่มผู้ที่ไม่ใช่ประวัติสมาชิกในครอบครัวเป็นโรคหลอดเลือด มีค่า SDNN 142 ± 32 ms ($p = 0.77$)

5. ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของค่าเฉลี่ยของระยะห่างระหว่างแต่ละ beat ปกติของหัวใจทุก 5 นาทีตลอดช่วงเวลาที่บ้านที่ EKG (SDANN) ทั้ง 2 กลุ่ม ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ กล่าวคือ กลุ่มผู้ที่มีประวัติสมาชิกในครอบครัวเป็นโรคหลอดเลือด มีค่า SDANN 136 ± 52 ms ส่วนกลุ่มผู้ที่ไม่ใช่ประวัติสมาชิกในครอบครัวเป็นโรคหลอดเลือด มีค่า SDANN 124 ± 35 ms ($p = 0.65$)

6. ค่าร้อยละของระยะห่างระหว่างแต่ละ beat ปกติของหัวใจที่มากกว่า 50 millisecond ตลอดช่วงเวลาที่บ้านที่ EKG (pNN50) ทั้ง 2 กลุ่ม ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ กล่าวคือ กลุ่มผู้ที่มีประวัติสมาชิกในครอบครัวเป็นโรคหลอดเลือด มีค่า pNN50 15 ± 11 % ส่วนกลุ่มผู้ที่ไม่ใช่ประวัติสมาชิกในครอบครัวเป็นโรคหลอดเลือด มีค่า pNN50 14 ± 13 % ($p = 0.99$)

7. ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของผลต่างของระยะห่างระหว่างแต่ละ beat ปกติของหัวใจที่อยู่ติดกันตลอดช่วงเวลาที่บันทึก EKG (rMSSD) ทั้ง 2 กลุ่ม ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ กล่าวคือ กลุ่มผู้ที่มีประวัติสมาชิกในครอบครัวเป็นโรคไหลดตาย มีค่า rMSSD 52 ± 45 ms ส่วนกลุ่มที่ไม่มีประวัติสมาชิกในครอบครัวเป็นโรคไหลดตาย มีค่า rMSSD 48 ± 24 ms ($p = 0.84$)

ตารางที่ 5 แสดงผลการวิเคราะห์ความแปรปรวนของอัตราการเต้นของหัวใจใน asymptomatic Brugada syndrome แยกตามประวัติครอบครัว

	FH +ve (n=6)	FH -ve (n=10)	p value†	Control (n=27)	p value‡
Mean HR(BPM)	73±5	72±10	0.90	74±7	0.64
Max HR(BPM)	116±13	125±24	0.40	130±19	0.09
Min HR(BPM)	47±7	47±5	0.89	46±6	0.69
SDNN(ms)	148±48	142±32	0.77	148±39	0.98
SDANN(ms)	136±52	124±35	0.65	138±43	0.90
rMSSD(ms)	52±45	48±24	0.84	36±16	0.43
pNN50(%)	15±11	14±13	0.99	11±9	0.36

FH +ve หมายถึง ผู้ป่วยที่มีประวัติสมาชิกในครอบครัวเป็น Brugada syndrome

FH -ve หมายถึง ผู้ป่วยที่ไม่มีประวัติสมาชิกในครอบครัวเป็น Brugada syndrome

p value† หมายถึง ค่า p value จากการให้ unpaired t test เปรียบเทียบระหว่าง asymptomatic Brugada syndrome ที่มีและไม่มีประวัติสมาชิกในครอบครัวเป็น Brugada syndrome

p value‡ หมายถึง ค่า p value จากการให้ unpaired t test เปรียบเทียบระหว่าง asymptomatic Brugada syndrome ที่มีสมาชิกในครอบครัวเป็น Brugada syndrome กับคนปกติ

และเมื่อศึกษาภายในกลุ่มผู้ที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติ 16 คน เปรียบเทียบระหว่าง ผู้ที่มีและไม่มี spontaneously abnormal EKG (ตารางที่ 6) พบว่า ผลการตรวจ Holter monitoring เป็นดังนี้

1. ค่าเฉลี่ยของอัตราการเต้นของหัวใจทั้ง 2 กลุ่ม ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ กล่าวคือ กลุ่มผู้ที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแต่แรกโดยไม่ต้องได้รับการกระตุ้น มีค่าเฉลี่ยอัตราการเต้นของหัวใจเป็น 77 ± 6 ครั้งต่อนาที ส่วนกลุ่มผู้ที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติต่อเมื่อได้รับ

การกระตุ้นด้วยยาหรือการเลื่อนตำแหน่งขั้วไฟฟ้าหัวใจ มีค่าเฉลี่ยอัตราการเต้นของหัวใจเป็น 71 ± 9 ครั้งต่อนาที ($p = 0.28$)

2. ค่าเฉลี่ยของอัตราการเต้นหัวใจสูงสุด ทั้ง 2 กลุ่ม ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ กล่าวคือ กลุ่มผู้ที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแต่แรกโดยไม่ต้องได้รับการกระตุ้น มีค่าเฉลี่ยของอัตราการเต้นของหัวใจสูงสุดเป็น 127 ± 28 ครั้งต่อนาที ส่วนกลุ่มผู้ที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติ ต่อเมื่อได้รับการกระตุ้นด้วยยาหรือการเลื่อนตำแหน่งขั้วไฟฟ้าหัวใจ มีค่าเฉลี่ยอัตราการเต้นของหัวใจสูงสุด เป็น 120 ± 19 ครั้งต่อนาที ($p = 0.57$)

3. ค่าเฉลี่ยของอัตราการเต้นหัวใจต่ำสุด ทั้ง 2 กลุ่ม ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ กล่าวคือ กลุ่มผู้ที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแต่แรกโดยไม่ต้องได้รับการกระตุ้น มีค่าเฉลี่ยของอัตราการเต้นของหัวใจต่ำสุดเป็น 50 ± 5 ครั้งต่อนาที ส่วนกลุ่มผู้ที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติต่อเมื่อได้รับการกระตุ้นด้วยยาหรือการเลื่อนตำแหน่งขั้วไฟฟ้าหัวใจ มีค่าเฉลี่ยอัตราการเต้นของหัวใจต่ำสุด เป็น 46 ± 6 ครั้งต่อนาที ($p = 0.33$)

4. ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของระยะห่างระหว่างแต่ละ beat ปกติของหัวใจตลอดช่วงเวลาที่บ้านทีก EKG (SDNN) ทั้ง 2 กลุ่ม ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ กล่าวคือ กลุ่มผู้ที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแต่แรกโดยไม่ต้องได้รับการกระตุ้น มีค่า SDNN 152 ± 47 ms ส่วนกลุ่มผู้ที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติต่อเมื่อได้รับการกระตุ้นด้วยยาหรือการเลื่อนตำแหน่งขั้วไฟฟ้าหัวใจ มีค่า SDNN 143 ± 37 ms ($p = 0.71$)

5. ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของค่าเฉลี่ยของระยะห่างระหว่างแต่ละ beat ปกติของหัวใจทุก 5 นาทีตลอดช่วงเวลาที่บ้านทีก EKG (SDANN) ทั้ง 2 กลุ่ม ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ กล่าวคือ กลุ่มผู้ที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแต่แรกโดยไม่ต้องได้รับการกระตุ้น มีค่า SDANN 135 ± 61 ms ส่วนกลุ่มผู้ที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติต่อเมื่อได้รับการกระตุ้นด้วยยาหรือการเลื่อนตำแหน่งขั้วไฟฟ้าหัวใจ มีค่า SDANN 127 ± 39 ms ($p = 0.80$)

6. ค่าร้อยละของระยะห่างระหว่างแต่ละ beat ปกติของหัวใจที่มากกว่า 50 millisecond ตลอดช่วงเวลาที่บ้านทีก EKG (pNN50) ทั้ง 2 กลุ่ม ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ กล่าวคือ กลุ่มผู้ที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแต่แรกโดยไม่ต้องได้รับการกระตุ้น มีค่า pNN50 17 ± 14 % ส่วนกลุ่มผู้ที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติต่อเมื่อได้รับการกระตุ้นด้วยยาหรือการเลื่อนตำแหน่งขั้วไฟฟ้าหัวใจ มีค่า pNN50 14 ± 12 % ($p = 0.71$)

7. ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของผลต่างของระยะห่างระหว่างแต่ละ beat ปกติของหัวใจที่อยู่ติดกันตลอดช่วงเวลาที่บ้านทีก EKG (rMSSD) ทั้ง 2 กลุ่ม ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ กล่าวคือ กลุ่มผู้ที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแต่แรกโดยไม่ต้องได้รับการกระตุ้น มีค่า

rMSSD 71 ± 52 ms ส่วนกลุ่มผู้ที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติต่อเมื่อได้รับการกระตุ้นด้วยยาหรือการเลื่อนตำแหน่งขั้วไฟฟ้าหัวใจ มีค่า rMSSD 45 ± 26 ms ($p = 0.21$)

ตารางที่ 6 แสดงผลการวิเคราะห์ความแปรปรวนของอัตราการเต้นของหัวใจใน asymptomatic Brugada syndrome แยกตามลักษณะคลื่นไฟฟ้าหัวใจ

	Spontaneous (n=3)	Provocative (n=13)	p value†	Control (n=27)	p value‡
Mean HR(BPM)	77±6	71±9	0.28	74±7	0.51
Max HR(BPM)	128±28	120±19	0.57	130±19	0.86
Min HR(BPM)	50±5	46±6	0.33	46±6	0.30
SDNN(ms)	152±47	143±37	0.71	148±39	0.86
SDANN(ms)	135±61	127±39	0.80	138±43	0.89
rMSSD(ms)	71±52	45±26	0.47	36±16	0.36
pNN50(%)	17±14	14±12	0.71	11±9	0.28

spontaneous หมายถึง ผู้ป่วยที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแบบ Brugada แต่แรกโดยไม่ต้องอาศัยการกระตุ้นใด ๆ

provocative หมายถึง ผู้ป่วยที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแบบ Brugada ต่อเมื่อได้รับการเลื่อนตำแหน่งขั้วไฟฟ้าหัวใจ หรือได้รับยากระตุ้นเท่านั้น

p value† หมายถึง ค่า p value จากการใช้ unpaired t test เปรียบเทียบระหว่าง asymptomatic Brugada syndrome ที่มีและไม่มี spontaneously abnormal EKG

p value‡ หมายถึง ค่า p value จากการใช้ unpaired t test เปรียบเทียบระหว่าง asymptomatic Brugada syndrome ที่มี spontaneously abnormal EKG กับคนปกติ

บทที่ 5

อภิปรายผลการวิจัย

จากค่าความแปรปรวนของอัตราการเต้นของหัวใจ (HRV) ของผู้ที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบ Brugada แต่ยังไม่เคยมีอาการ 16 คน เปรียบเทียบกับ กลุ่มควบคุม ซึ่งมีคลื่นไฟฟ้าหัวใจไม่เข้ากับเกณฑ์การวินิจฉัย Brugada syndrome ถึงแม้ได้รับการเลื่อนตำแหน่งขั้วไฟฟ้าหัวใจ และ/หรือ ได้รับยา flecainide พบว่า ค่าดังกล่าวไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในทุก ๆ ด้าน จึงอาจแปลความได้ว่า การทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มไม่มีความแตกต่างกัน โดยเฉพาะ ระบบประสาท parasympathetic ซึ่งสามารถประเมินจากค่า pNN50 และ rMSSD ได้โดยตรง การศึกษาของ Nakazawa และคณะ⁸ ซึ่งเคยศึกษาการทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติในชายญี่ปุ่นที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบ Brugada แต่ยังไม่เคยมีอาการ 27 คน ได้ผลคล้ายคลึงกันคือ ค่าความแปรปรวนของอัตราการเต้นของหัวใจในคนที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแบบ Brugada แต่ยังไม่เคยมีอาการ ไม่แตกต่างจากคนที่คลื่นไฟฟ้าหัวใจปกติ ถึงแม้การศึกษาดังกล่าวมีเกณฑ์ในการวินิจฉัยคลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบ Brugada แตกต่างไปจากการวิจัยครั้งนี้ กล่าวคือ การศึกษาของ Nakazawa ทำในคนที่มี ST segment elevation แบบ saddle back ร่วมด้วย ซึ่งเป็นลักษณะคลื่นไฟฟ้าหัวใจที่ยังไม่จำเพาะต่อ Brugada syndrome และค่าความแปรปรวนของอัตราการเต้นของหัวใจที่ใช้ในการศึกษาของ Nakazawa ได้ใช้แบบ frequency domain ซึ่งต่างจาก time domain ในการศึกษาครั้งนี้ แต่ก็สามารถบ่งชี้ถึงการทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติได้เช่นเดียวกัน

การศึกษาของรุ่งโรจน์และคณะ⁷ ได้ศึกษาการทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติในชายไทยที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบ Brugada แต่ยังไม่เคยมีอาการ 10 คน และได้ผลคล้ายคลึงกันคือ ค่าความแปรปรวนของอัตราการเต้นของหัวใจในคนที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแบบ Brugada แต่ยังไม่เคยมีอาการ ไม่แตกต่างจากคนที่คลื่นไฟฟ้าหัวใจปกติ การศึกษานี้ได้วิเคราะห์ค่าความแปรปรวนของอัตราการเต้นของหัวใจในรูปแบบของ time domain ไว้ด้วย จึงแสดงค่าต่าง ๆ ดังในตารางที่ 5 ถึงแม้การศึกษาดังกล่าวจะทำการศึกษาโดย ให้ผู้ที่เข้าร่วมการศึกษาทุกคนนอนพักในหอผู้ป่วยระหว่างที่ตรวจ 24-h Holter ECG monitoring ซึ่งสภาวะแวดล้อมที่แตกต่างกันย่อมมีผลต่อค่า heart rate variability ได้ ตามตารางที่ 5

ส่วนการศึกษาของ Hermida และคณะ⁶⁵ ได้ศึกษาการทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติในคนที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบ Brugada แต่ยังไม่เคยมีอาการ 26 คน เปรียบเทียบกับคนที่มีอาการ 21 คน โดยไม่มีการเปรียบเทียบกับค่าของคนปกติ ผลการศึกษาพบว่าค่า heart rate variability ใน

ผู้ที่เข้าร่วมการศึกษาทั้ง 2 กลุ่มไม่มีความแตกต่างกัน ยกเว้น ค่า SDANN ในเวลากลางคืนของคนที่มีอาการมีค่าต่ำกว่าคนที่ไม่มีอาการอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตามมีข้อสังเกตจากการศึกษานี้ว่า ค่า heart rate variability ใน asymptomatic Brugada syndrome จากการศึกษานี้มีค่าต่ำกว่าการศึกษาอื่นดังแสดงในตารางที่ 5 ทำให้ค่าดังกล่าวมีความใกล้เคียงกับกลุ่มผู้ที่มีอาการอาจเป็นไปได้จาก 2 กรณี คือ

1. กลุ่ม asymptomatic Brugada syndrome อาจเป็นกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดการเสียชีวิตแบบเฉียบพลันในอนาคต เนื่องจากมีคนที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อเหตุการณ์ดังกล่าวค่อนข้างมาก กล่าวคือ มีคนที่มีประวัติสมาชิกในครอบครัวเป็น Brugada syndrome อยู่ 54%, มีคนที่มีการตรวจทางพยาธิสรีรวิทยาไฟฟ้าหัวใจผิดปกติ (สามารถกระตุ้นให้เกิดหัวใจห้องล่างเต้นผิดจังหวะชนิดรุนแรงได้) อยู่ 50%, มีคนที่มีความผิดปกติไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแบบ Brugada โดยไม่ต้องใช้ยามากระตุ้นอยู่ 27%

2. การศึกษานี้มีการเก็บข้อมูล Holter ECG monitoring ระหว่างที่ผู้เข้าร่วมการศึกษานอนพักอยู่ในหอผู้ป่วยของโรงพยาบาลปะปนอยู่ด้วย

ตารางที่ 7 ค่าความแปรปรวนของอัตราการเต้นของหัวใจในการศึกษาต่าง ๆ

	การศึกษาของศิริโชค		การศึกษาของรุ่งโรจน์		การศึกษาของ Hermida	
	Case (n=16)	Normal (n=27)	Case (n=10)	Normal (n=45)	Case (n=26)	normal
SDNN(ms)	144±37	148±39	163±42	163±48	134±33	-
SDANN(ms)	129±41	138±43	64±19	65±21	112±33	-
rMSSD(ms)	50±32	36±16	-	-	36±22	-
pNN50(%)	14±12	11±9	-	-	11±10	-

Case หมายถึง ผู้เข้าร่วมการศึกษาที่เป็น asymptomatic Brugada syndrome

Normal หมายถึง ผู้เข้าร่วมการศึกษาที่เป็นคนปกติในกลุ่มควบคุม

จากหลายการศึกษาที่เคยตรวจหาค่าความแปรปรวนของอัตราการเต้นของหัวใจในผู้ป่วย Brugada syndrome⁷⁻⁸ พบว่า ค่าดังกล่าวมีความแตกต่างจากคนปกติ และจากผลการศึกษาในผู้ป่วย asymptomatic Brugada syndrome เหล่านี้ ที่แสดงให้เห็นว่าค่า heart rate variability ในคน

กลุ่มนี้ไม่มีความแตกต่างจากคนปกติ น่าจะตีความได้ว่า การทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติ ซึ่งประเมินได้โดย ค่า heart rate variability น่าจะมีส่วนในการทำให้ผู้ที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติคนหนึ่งจะแสดงอาการของโรคหรือไม่ และถ้าเป็นเช่นนั้นจริง ค่าความแปรปรวนของอัตราการเต้นของหัวใจอาจเป็นค่าหนึ่ง ที่ช่วยในการประเมินความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตแบบเฉียบพลันในผู้ป่วยที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแบบ Brugada เช่นเดียวกับที่สามารถประเมินความเสี่ยงหรือ บอกลักษณะโรคในผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือด

อย่างไรก็ตาม การที่ค่าความแปรปรวนของอัตราการเต้นของหัวใจใน asymptomatic Brugada syndrome ในการศึกษานี้มีค่าใกล้เคียงกับคนปกติ อาจเป็นจาก asymptomatic Brugada syndrome เหล่านี้มีปัจจัยเสี่ยงค่อนข้างน้อย กล่าวคือ มีผู้ที่มีประวัติสมาชิกในครอบครัวเป็น Brugada syndrome 6 คน และมีผู้ที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแต่แรกโดยไม่ต้องการการกระตุ้นเพียง 3 คน จากจำนวน asymptomatic Brugada syndrome ทั้งหมด 16 คน การวิเคราะห์ค่าความแปรปรวนของอัตราการเต้นของหัวใจในคนที่มีความเสี่ยงต่ำจึงอาจเป็นผลให้ค่าไม่แตกต่างจากคนปกติ

จากหลายรายงาน^{26,31,33} เกี่ยวกับความเสี่ยงของ asymptomatic Brugada syndrome ที่มีประวัติสมาชิกในครอบครัวเป็น Brugada syndrome หรือมีคลื่นไฟฟ้าหัวใจที่ผิดปกติแต่แรกโดยไม่ต้องเปลี่ยนแปลงการตีตัวไฟฟ้าหัวใจ หรือใช้ยากระตุ้น พบว่ามีความเสี่ยงต่อการเกิดโผลตายสูงกว่าคนที่ไม่มีลักษณะดังกล่าว ซึ่งจากการศึกษาในกลุ่มย่อยของ asymptomatic Brugada syndrome ในศึกษานี้ได้เปรียบเทียบค่าความแปรปรวนของอัตราการเต้นของหัวใจในผู้ที่มีและไม่มีญาติเป็นโรคโผลตาย รวมทั้งเปรียบเทียบในผู้ที่มีและไม่มี spontaneously abnormal EKG พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในทั้ง 2 ประเด็น อาจเป็นไปได้จาก

1. จำนวนผู้ที่เข้าร่วมการศึกษาในกลุ่มย่อยยังมีจำนวนไม่มากพอที่จะแยกความแตกต่างระหว่างผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มได้
2. ค่าความแปรปรวนของอัตราการเต้นของหัวใจอาจไม่ใช่ตัวบ่งชี้ที่ดีที่สุดที่จะประเมินความเสี่ยงของผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว อาจต้องใช้วิธีอื่นมาช่วยในการประเมินร่วมด้วย เช่น การศึกษาทาง สรีรวิทยาไฟฟ้าหัวใจ

ข้อจำกัดในการวิจัย

1. ผู้ป่วยที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแบบ Brugada แต่ยังไม่เคยมีอาการ มีจำนวนค่อนข้างน้อยและหลายคนมีภูมิลำเนาอยู่ต่างจังหวัด ทำให้ไม่สะดวกที่จะมาเข้าร่วมในการศึกษา จึงทำให้จำนวนผู้ป่วยยังน้อยอยู่ อาจไม่สามารถแยกความแตกต่างใด ๆ ได้ อย่างไรก็ตามจำนวนผู้ป่วยที่ใช้ในการศึกษานี้ได้ประมาณจาก ความแตกต่างของค่าความแปรปรวนของอัตราการเต้นของหัวใจในผู้ป่วย Brugada syndrome กับของคนปกติดังแสดงในภาคผนวก

2. เนื่องจากผู้ที่เข้าร่วมการศึกษาบางคนมาจากต่างจังหวัด และมีความจำเป็นต้องรีบเดินทางกลับ จึงต้องทำการติด Holter monitoring ในวันเดียวกับที่ผู้ป่วยมาทำการตรวจ provocative test ด้วย flecainide ซึ่งยาดังกล่าวอาจมีผลเปลี่ยนแปลงค่าความแปรปรวนของอัตราการเต้นของหัวใจในผู้ป่วยได้โดยเฉพาะค่า pNN50

3. ค่าความแปรปรวนของอัตราการเต้นของหัวใจเป็นค่าที่ได้รับผลกระทบได้จากปัจจัยต่าง ๆ มากมาย เช่น ความเครียด, การออกกำลังกาย, การดื่มสุรา, การสูบบุหรี่ เป็นต้น

ข้อเสนอแนะ

1. รวบรวมจำนวนผู้ป่วยที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแต่แรก โดยไม่ต้องใช้ยากระตุ้น หรือไม่ต้องเลื่อนตำแหน่งขั้วไฟฟ้าหัวใจ ให้มากขึ้น แล้วทำการวิเคราะห์ค่าความแปรปรวนของอัตราการเต้นของหัวใจเปรียบเทียบกับผู้ที่ต้องใช้การเลื่อนตำแหน่งขั้วไฟฟ้าหัวใจ หรือใช้ยากระตุ้นจึงจะพบ Brugada sign ว่ามีความแตกต่างกันหรือไม่ เนื่องจากมีรายงานของ Brugada และคณะ³ ได้รายงานว่ามีผู้ป่วยที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแต่แรกโดยไม่ต้องอาศัยการกระตุ้นใด ๆ มีความเสี่ยงสูงกว่าผู้ที่ต้องอาศัยยาหรือการเลื่อนตำแหน่งขั้วไฟฟ้าหัวใจจึงจะแสดง Brugada sign ซึ่งการศึกษาครั้งนี้ไม่สามารถวิเคราะห์ผลดังกล่าวได้ เนื่องจากจำนวนผู้ป่วยที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติโดยไม่ต้องอาศัยการกระตุ้นใด ๆ มีน้อยมาก (3 คน)

2. อาจนำผู้ป่วยที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติที่เข้าได้กับ Brugada syndrome แต่ยังไม่เคยมีอาการผิดปกติทั้งหมด โดยอาจเริ่มจากคนที่มีญาติเป็นโรคไหลตาย และ/หรือ คนที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติโดยไม่ต้องอาศัยการกระตุ้น มาประเมินความเสี่ยงด้วยวิธีอื่น เช่น การตรวจทางสรีรวิทยาไฟฟ้าหัวใจ ประกอบกับการติดตามดูผู้ป่วยกลุ่มนี้ว่า มีลักษณะการดำเนินโรคอย่างไร เป็นไปในทางที่สอดคล้องกับผลการตรวจเพื่อประเมินความเสี่ยงต่าง ๆ ข้างต้นหรือไม่ และผู้ที่มีความเสี่ยงหลายข้อตามเอกสาร อ้างอิงที่มีอยู่ในปัจจุบัน อาจพิจารณาใส่เครื่องช็อคหัวใจอัตโนมัติไว้

3. ในผู้ป่วยทั้งหมดพบว่า มีผู้ป่วยเพียง 1 คนเท่านั้นที่มีประวัติสมาชิกในครอบครัวเป็นโรคไหลตาย และมีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติ โดยไม่ต้องอาศัยการกระตุ้นใด ๆ (มีปัจจัยเสี่ยง 2 ข้อ) และจากผลการตรวจ HRV ในผู้ป่วยคนดังกล่าว พบว่า มีค่า rMSSD สูงกว่าผู้ป่วยรายอื่นมาก (129.9 ms) ซึ่งบ่งถึงการมี parasympathetic tone ที่สูงผิดปกติ ค่าดังกล่าวจะมีความสัมพันธ์กับความเสียงของผู้ป่วยเพียงใด จำเป็นต้องมีการประเมินทางสรีรวิทยา และติดตามอาการต่อไป หรือหากผู้ป่วยยินดีอาจพิจารณาใส่เครื่องช็อคหัวใจอัตโนมัติไว้ โดยเฉพาะถ้าผลการตรวจทางสรีรวิทยาไฟฟ้าหัวใจ พบว่าสามารถกระตุ้นให้เกิด polymorphic ventricular tachycardia หรือ ventricular fibrillation ได้



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 6

สรุปผลการวิจัย

ค่าความแปรปรวนของอัตราการเต้นของหัวใจ ในผู้ที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแบบ Brugada แต่ยังไม่เคยมีอาการ ไม่มีความแตกต่างจากคนที่คลื่นไฟฟ้าหัวใจปกติ ซึ่งช่วยบ่งชี้ว่า การทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติในคนที่คลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติดังกล่าว ไม่ต่างจากคนปกติ ซึ่งอาจเป็นเหตุผลว่า ทำไมผู้ที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแบบ Brugada syndrome บางรายจึงไม่มีอาการผิดปกติใด ๆ

อย่างไรก็ตาม เนื่องจากจำนวนผู้ป่วยที่มีไม่มากนัก จำเป็นต้องอาศัยการศึกษาเพิ่มเติม เพื่อให้ได้หลักฐานที่ชัดเจน และอธิบายข้อเท็จจริงต่าง ๆ ที่สังเกตได้ต่อไป และหากมีข้อมูลที่ชัดเจนว่าค่าความแปรปรวนของอัตราการเต้นของหัวใจมีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตแบบเฉียบพลันจริง อาจสามารถใช้ค่านี้เป็น surrogate endpoint ในการที่จะหายา หรือวิธีรักษาใด ๆ มาใช้ในการช่วยลดความเสี่ยงในผู้ป่วย Brugada syndrome ต่อไป เนื่องจากการรักษาผู้ป่วยโรคนี้ในปัจจุบัน ยังไม่มีการรักษาที่ได้ผลดีพอ นอกจากเครื่องช็อคหัวใจอัตโนมัติ ซึ่งมีราคาแพงมาก

รายการอ้างอิง

1. Chokevivat V, Warinrawat S, Choprawan C. Epidemiology of Lai Tai in Thailand. In Nimmanit S, Malasit P, eds : Sudden unexplained death syndrome. **Desire Press**, Bangkok 1993:38-50.
2. Tasanavivat P, Chirawatkul A, Klungboonkrong V. Familial clustering of presumptive sudden unexplained death syndrome(PSUDS). **Southeast Asian J Trop Med Public Health** 1991; 22:195-9.
3. Brugada J, Brugada R, Antzelevitch C, Towbin J, Nademanee K, Brugada P. Long-term follow-up of individuals with the electrocardiographic pattern of right bundle branch block and ST segment elevation in precordial leads V₁ to V₃. **Circulation** 2002; 105:73-8.
4. Stein PK, Bosner MS, Kleiger RE, Conger BM. Heart rate variability: A measure of cardiac autonomic tone. **Am Heart J** 1994; 127:1376-81.
5. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Moss AJ, and the Multicenter Postinfarction Research Group. Decrease heart rate variability and its association with increased mortality acute myocardial infarction. **Am J Cardiol** 1987; 59:256-62.
6. Farrell TG, Bashir Y, Cripps T, Malik M, Poloniecki J, Bennette ED, et al. Risk stratification for arrhythmic events in postinfarction patients based on heart rate variability, ambulatory electrocardiographic variables and the signal-averaged electrocardiogram. **J Am Coll Cardiol** 1991; 18:687-97.
7. Krittayaphong R, Veerakul G, Nademanee K, Kangkagate C. Heart rate variability in patients with Brugada syndrome in Thailand. **Eu Heart J** 2003; 24:1771-8.
8. Nakazawa K, Sakurai T, Takagi A, Kishi R, Osada K, Nanke T, et al. Autonomic imbalance as a property of symptomatic Brugada syndrome. **Circulation** 2003; 67:511-4.
9. Aponte GE. The enigma of bangungut. **Ann Intern Med** 1960; 52:1258-63.

10. Sugai M. A pathological study on sudden and unexpected death, especially on the cardiac death autopsied by medical examiners in Tokyo. *Acta Pathol Jpn* 1959; 9(Suppl):723-52.
11. Leads from the MMWR. Update: sudden unexplained death syndrome among Southeast Asian refugees—United States. *JAMA* 1988; 260(14):2033.
12. รุ่งโรจน์ กฤตยพงษ์. โรคไหลตาย: **Cardiac arrhythmia** 2546:255-63.
13. Nademanee K, Veerakul G, Nimmannit S, Chaowakul V, Bhuripanyo K, Likittanasombat K, et al. Arrhythmogenic marker for the sudden unexplained death syndrome in Thai men. *Circulation* 1997; 96:2595-600.
14. Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent STelevation and sudden cardiac death : a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20:1391-6.
15. Wilde AA, Antzelevitch C, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Brugada P, et al. Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome: consensus report. *Circulation* 2002; 106:2514-9.
16. Eckardt L, Kirchhof P, Loh P. Brugada syndrome and supraventricular tachyarrhythmias: a novel association? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12:680-5.
17. Sangwatanaroj S, Prechawat S, Sunsaneewitayakul B, Sitthisook S, Tosukhowong P, Tungsanga K. Right ventricular electrocardiographic leads for detection of Brugada syndrome in Sudden Unexplained Death Syndrome survivors and their relatives. *Clin Cardiol* 2001; 24:776-81.
18. Sangwatanaroj S, Prechawat S, Sunsaneewitayakul B, Sitthisook S, Tosukhowong P, Tungsanga K. New electrocardiographic leads and procainamide test for detection of Brugada sign in sudden unexplained death syndrome survivors and their relatives. *Eur H J* 2001; 22(24): 2290-6.
19. Krishnan SC, Josephson ME. ST segment elevation induced by class IC antiarrhythmic agents: underlying electrophysiologic mechanisms and insights into drug-induced proarrhythmia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998; 9(11):1167-72.

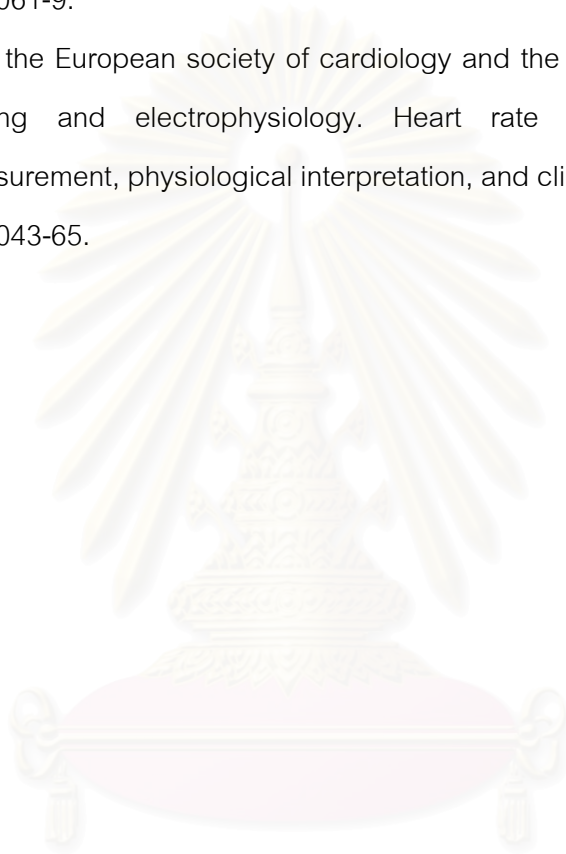
20. Miyazaki T, Mitamura H, Shunichiro M, Soejima K, Aizawa Y, Ogawa S. Autonomic and antiarrhythmic drug modulation of ST segment elevation in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:1061-70.
21. Antzelevitch C, Brugada P, Brugada J, Brugada R, Towbin JR, Nademanee K. Brugada syndrome: 1992-2002 *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(10):1665-71.
22. Littmann L, Monroe MH, Kerns WP, Svenson RH, Gallagher JJ. Brugada syndrome and "Brugada sign": Clinical spectrum with a guide for the clinician. *Am Heart J* 2003; 145:768-78.
23. Gussak I, Antzelevitch C, Bjerregaard P, Towbin JA, Chaitman BR. The Brugada syndrome: clinical, electrophysiologic and genetic aspects. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33(1):5-15.
24. Atarashi H, Ogawa S, Harumi K, Hayakawa H, Sugimoto T, Okada R, et al. Characteristics of patients with right bundle branch block and ST segment elevation in right precordial leads. *Am J Cardiol* 1996; 78:581-3.
25. Brugada P, Brugada J, Brugada R. Sudden death in patients and relatives with the syndrome of right bundle branch block, ST segment elevation in the precordial leads V₁ to V₃ and sudden death. *Eur Heart J* 2000; 21:321-6.
26. Brugada P, Brugada J, Brugada R. Sudden death in high-risk family members: Brugada syndrome. *Am J Cardiol* 2000; 86(Suppl):40-3K.
27. Sangwatanaroj S, Ngamcharoen C, Prechawat S, Sunsaneewitayakul B, Sitthisook S, Tosukhowong P, et al. Genetics of sudden unexplained death: pattern of inheritance in twenty-six Lai-Tai families. *Intern Med J Thai* 2001; 17(1)(suppl.):74.
28. Brugada P. Brugada Syndrome: an electrocardiographic diagnosis not to be missed. *Heart* 2000; 84:1-2.
29. Rook MB, Bezzina AC, Groenewegen WA. Human *SCN5A* gene mutations alter cardiac sodium channel kinetics and are associated with the Brugada syndrome. *Cardiovasc Res* 1999; 44(3):507-17.
30. Antzelevitch C. The Brugada syndrome: ionic basis and arrhythmia mechanisms. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12:268-72.

31. Priori SG, Napolitano C, Gasparini M. Natural history of Brugada syndrome: insights for risk stratification and management. **Circulation** 2002; 105:1342-7.
32. Balsler JR. The cardiac sodium channel: gating function and molecular pharmacology. **J Mol Cell Cardiol** 2001; 33:599-613.
33. Priori SG, Napolitano C, Gasparini M. Clinical and genetic heterogeneity of the right bundle branch block and ST segment elevation syndrome. A prospective evaluation of 52 families. **Circulation** 2000; 102:2509-15.
34. Weiss R, Barmada MM, Nguyen T. Clinical and molecular heterogeneity in the Brugada syndrome: a novel gene locus on chromosome 3. **Circulation** 2002; 105:707-13.
35. Yan GX, Antzelevitch C. Cellular basis for the Brugada syndrome and other mechanisms of arrhythmogenesis associated with ST segment elevation. **Circulation** 1999; 100(15):1660-6.
36. Bjerregaard P, Gussak I, Antzelevitch C. The enigmatic manifestation of Brugada Syndrome. **J Cardiovasc Electrophysiol** 1998; 9:109-11.
37. Veerakul G, Nademanee K. What is the sudden death syndrome in Southeast Asian males? **Cardiology in Review** 2000; 8:90-5.
38. Di Diego JM, Cordeiro JM, Goodrow RJ. Ionic and cellular basis for the predominance of the Brugada syndrome phenotype in males. **Circulation** 2002; 106:2004-11.
39. Eckardt L, Kirchhof P, Johna R, Haverkamp W, Breithardt G, Borggrefe M. Wolff-Parkinson-White syndrome associated with Brugada syndrome. **Pacing Clin Electrophysiol** 2001; 24:1423-4.
40. Brugada P, Geelen P, Brugada R. Prognostic value of electrophysiologic investigations in Brugada syndrome. **J Cardiovasc Electrophysiol** 2001; 12:1004-7.
41. Hermida JS, Lemoine JL, Aoun FB. Prevalence of the Brugada syndrome in an apparently healthy population. **Am J Cardiol** 2000; 86:91-4.

42. Fujimori KI, Shoda M, Byun T. Incidence of asymptomatic Brugada syndrome among middle to high-aged subjects: an exhaustive investigation of local residents in Japan [abstract]. *Circulation* 2000; 102(2 Suppl):II-676.
43. Miyasaka Y, Yamada K, Sugiura T. Prevalence and mortality of right bundle branch block and right precordial ST-segment elevation (Brugada type ECG) in a general population [abstract]. *Circulation* 2000; 102(2 Suppl):II-676.
44. Takenaka S, Kusano KF, Hisamatsu K. Relatively benign clinical course in asymptomatic patients with Brugada-type electrocardiogram without family history of sudden death. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12:2-6.
45. Atarashi H, Ogawa S, Harumi K, Hayakawa H, Sugimoto T, Okada R, et al. Three-year follow-up of patients with right bundle branch block and ST segment elevation in the right precordial leads: Japanese registry of Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:1916-20.
46. Edeiken J. Elevation of the RS-T segment, apparent or real, in the right precordial leads as a probable normal variant. *Am Heart J* 1954; 48:331-9.
47. Brugada P, Brugada J, Brugada R. Pharmacological and device approach to therapy of inherited cardiac diseases associated with cardiac arrhythmias and sudden death. *J Electrocardiol* 2000; 33 Suppl:41-7.
48. Brugada P, Brugada J, Brugada R, Greelen P. Use of the prophylactic implantable cardioverter defibrillator for patients with normal hearts. *Am J Cardiol* 1999; 83:98-100D.
49. Brugada P, Brugada J, Brugada R. Right bundle branch block and ST segment elevation in leads V₁ through V₃. A marker for sudden death in patients without demonstrable structural heart disease. *Circulation* 1998; 97:457-60.
50. Kleiger RE, Bigger JT, Bosner MS, Chung MK, Cook JR, Rolnitzky LM, et al. Stability over time of variables measuring heart rate variability in normal subjects. *Am J Cardiol* 1991; 68:626-30.
51. Ramaekers D, Ector H, Aubert AE. The influence of age and gender on heart rate variability. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:900-2.

52. Kawachi I, Sparrow D, Vokonas PS, Weiss ST. Decreased heart rate variability in men with phobic anxiety. **Am J Cardiol** 1995; 75:882-5.
53. Carney RM, Blumenthal JA, Stein PK, Watkins L, Catellier D, Berkman LF, et al. Depression, heart rate variability and acute myocardial infarction. **Circulation** 2001; 104(17):2024-8.
54. Aubert AE, Beckers F, Ramaekers D. Autonomic cardiac control in athletes and non-athletes at rest. **Progress in Biomed Res** 2001; 6:318-21.
55. Hayano J, Yamada M, Sakakibara Y, Fujinami T, Takata K. Short and long term effects of cigarette smoking on heart rate variability. **Am J Cardiol** 1990; 65:84-8.
56. Aronson D, Burger AJ. Effect of beta-blockade on heart rate variability in decompensated heart failure. **Int J Cardiol** 2001 ; 79(1):31-9.
57. Acanfora D, Pinna GD, Gheorghide M, Trojano L, Furgi G, Maestri R, et al. Effect of beta-blockade on the premature ventricular beats/heart rate relation and heart rate variability in patients with coronary heart disease and severe ventricular arrhythmias. **Am J Ther** 2000; 7(4):229-36.
58. Kaufman ES, Bosner MS, Bigger JT, Stein PK, Kleiger RE, Rolnitzky LM, et al. Effects of digoxin and enalapril on heart period variability and response to head-up tilt test in normal subjects. **Am J Cardiol** 1993; 72:95-9.
59. Zuanetti G, Latini R, Neilson JMN, Schwartz PJ, Ewing DJ and ADEG. Heart rate variability in patients with ventricular arrhythmias: effect of antiarrhythmic drugs. **J Am Coll Cardiol** 1991; 17:604-12.
60. Bekheit S, Tangella M, el-Sakr A, Rasheed Q, Craelius W, el-Sherif N. Use of heart rate spectral analysis to study the effects of calcium channel blockers on sympathetic activity after myocardial infarction. **Am Heart J** 1990; 119:79-85.
61. Schwartz PJ, Stone HL. The role of the autonomic nervous system in sudden coronary death. **Ann NY Acad Sci** 1982; 382:162-80.
62. Sharma AD, Corr PB. Adrenergic factors in arrhythmogenesis in the ischemic and reperfused myocardium. **Eu Heart J** 1983; 4(suppl D):79-90.
63. Lown B, Verrier RL. Neural activity and ventricular fibrillation. **N Eng J Med** 1976; 294:1165-70.

64. Kasanuki H, Ohnishi S, Ohtuka M, Matsuda N, Nirei T, Isogai R, et al. Idiopathic ventricular fibrillation induced with vagal activity in patients without obvious heart disease. **Circulation** 1997; 95:2277-85.
65. Hermida JS, Leenhardt A, Cauchemez B, Denjoy I, Jarry G, Mizon F, et al. Decreased nocturnal standard deviation of averaged NN intervals. **Eu Heart J** 2003; 24:2061-9.
66. Task force of the European society of cardiology and the North American society of pacing and electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. **Circulation** 1996; 93:1043-65.



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



ภาคผนวก

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

1. ชื่อเรื่อง (The Title)

(ภาษาไทย) ความแปรปรวนของอัตราการเต้นของหัวใจในคนที่มีความผิดปกติแบบ
 บรูгадаที่ยังไม่เคยมีอาการ

(ภาษาอังกฤษ) Heart Rate Variability in Asymptomatic Brugada Syndrome

2. ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and Rationale)

Brugada syndrome เป็นสาเหตุการตายที่สำคัญของชายวัยฉกรรจ์ในประเทศไทย ผู้ที่มี
 คลื่นหัวใจผิดปกติแบบ Brugada ถึงแม้ยังไม่เคยมีอาการผิดปกติใด ๆ แต่ก็มีความเสี่ยงต่อการเกิด
 ใจหยุดเต้นเฉยๆ โอกาสเกิด sudden cardiac event ในผู้ป่วยแต่ละคนยังไม่เป็นที่ทราบกัน
 อย่างชัดเจน heart rate variability เป็น parameter หนึ่งที่มีความสัมพันธ์กับการเกิด sudden
 cardiac death และเป็นตัวบ่งชี้ระดับ sympathetic และ parasympathetic ในร่างกาย ซึ่งม
 การศึกษาแสดงให้เห็นแล้วว่าผู้ป่วยใจหยุดเต้น มี autonomic modulation และ heart rate variability
 แตกต่างจากคนปกติ ความผิดปกตินี้จะสามารถตรวจพบในผู้ป่วย asymptomatic Brugada
 syndrome ด้วยหรือไม่ จึงน่าจะมีการศึกษาถึง heart rate variability ของประชากรกลุ่มนี้

3. ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง (Review of the Related Literatures)

โรคใจหยุดเป็นภาวะ sudden cardiac death ที่พบในคนเอเชีย โดยเฉพาะเอเชีย
 ตะวันออกเฉียงใต้ เป็นสาเหตุการตายที่พบได้บ่อยที่สุดในชายวัยฉกรรจ์ (ช่วงอายุ 20-49 ปี) จาก
 การศึกษาผู้ที่รอดชีวิตจากโรคนี้พบว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (EKG) ผิดปกติแบบ
 Brugada (Brugada syndrome) ซึ่งประกอบด้วย right bundle branch block และ ST-
 segment elevation ใน lead V_1 ถึง V_3 ความผิดปกตินี้ไม่ได้เป็นอยู่ตลอดเวลา ผู้ป่วยบางคน
 สามารถตรวจพบจาก standard lead EKG ได้แต่แรก (spontaneous abnormal EKG) แต่บาง
 คนต้องเลื่อน lead V_{1-3} จาก intercostal space ที่ 4 เป็น intercostal space ที่ 3 (lead $-V_{1-3}$)
 หรือ intercostal space ที่ 2 (lead $-2V_{1-3}$)¹ จึงจะพบ Brugada sign ใน EKG ถ้าหากยัง
 ไม่พบ การทำ pharmacological provocative test ด้วยยาในกลุ่ม sodium channel blocker โดย
 ฉีดยา procainamide 10 mg/kg เข้าทางหลอดเลือดดำในเวลา 10 นาที² หรือ รับประทาน Oral
 flecainide 100 mg ร่วมกับการเลื่อนตำแหน่ง lead EKG จะทำให้ตรวจพบ sign ดังกล่าวได้ แต่
 ถ้ายังไม่พบ Brugada sign อีก แสดงว่าน่าจะเป็นผู้รอดชีวิตจากโรคใจหยุดที่ไม่ใช่ Brugada
 syndrome ซึ่งพบประมาณ 10% ในผู้ที่รอดชีวิตจาก idiopathic ventricular fibrillation ใน
 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

Brugada syndrome เป็นโรคทางพันธุกรรมที่เกิดจาก mutation ของ cardiac sodium channel gene (SCN5A)³ ซึ่งสามารถถ่ายทอดแบบ autosomal dominant มีรายงานการตรวจพบ Brugada sign ใน first degree relatives ของผู้ป่วยไหลตายได้ถึง 60%⁴ ซึ่งญาติของผู้ป่วยที่มี EKG ที่ผิดปกติเหล่านี้ก็มีความเสี่ยงในการเกิด sudden death เช่นเดียวกัน จากการศึกษาของ Brugada และคณะ⁵ ซึ่งได้ติดตาม คนที่ EKG มี Brugada sign โดยยังไม่เคยมีอาการผิดปกติใด ๆ 111 คน เป็นเวลาเฉลี่ย 27 ± 29 เดือน พบว่า มี 16 คน (14%) ที่เกิด arrhythmic event และเมื่อติดตามผู้ป่วยเป็นเวลานานขึ้น ก็จะมีจำนวนผู้ป่วยที่เกิด arrhythmic event มากขึ้น แต่ในคนที่ตรวจพบ EKG ลักษณะดังกล่าวเฉพาะหลังจากได้ยา sodium channel blocker 79 คน ไม่มีใครเลยที่เกิด VF หรือ sudden cardiac death

ผู้ป่วยไหลตายมักมี sudden cardiac event ขณะนอนหลับในช่วงกลางคืน ซึ่งเป็นช่วงที่ร่างกายคนปกติจะมี parasympathetic tone สูง autonomic modulation ของร่างกายน่าจะมีส่วนเกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะที่รุนแรงในผู้ป่วยกลุ่มนี้

Heart rate variability (HRV)⁶ หรือความแปรปรวนของอัตราการเต้นของหัวใจ เป็นค่าที่บอกถึงผลของระบบประสาทอัตโนมัติที่มีต่อหัวใจ การวัดค่า HRV แบ่งเป็น 2 วิธีใหญ่ ๆ ดังนี้

1. time domain เป็นการวัดความแปรปรวนของอัตราการเต้นของหัวใจโดยวิเคราะห์จากระยะห่างระหว่าง แต่ละ beat ของหัวใจ จากการบันทึกคลื่นไฟฟ้าหัวใจตลอด 24 ชั่วโมง (24-hr Holter monitoring) การวัด HRV วิธีนี้ได้แก่

SDNN (the standard deviation of all normal R-R intervals[N-N intervals]) เป็นการวัดค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของระยะห่างระหว่างแต่ละ beat ปกติของหัวใจตลอดช่วงเวลาที่บันทึก EKG ค่า SDNN ขึ้นกับระยะเวลาที่บันทึก กล่าวคือ หากบันทึก EKG ในคนเดียวกันเป็นเวลานานขึ้น จะทำให้ค่า SDNN สูงขึ้นได้ ค่า SDNN ที่คำนวณได้จากการบันทึก EKG 24 ชั่วโมงจะบอกถึง circadian variations

SDANN (the standard deviation of the mean of 5-minute intervals) เป็นการวัดค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของค่าเฉลี่ยของระยะห่างระหว่างแต่ละ beat ปกติของหัวใจทุก 5 นาทีตลอดช่วงเวลาที่บันทึก EKG ค่า SDANN ไม่ขึ้นกับระยะเวลาที่บันทึก สามารถนำมาเปรียบเทียบระหว่างคนที่บันทึก EKG ด้วยระยะเวลาที่ไม่เท่ากันได้

SDNNIDX (the average of the SDs of interbeat intervals for each 5-minute interval) เป็นค่าเฉลี่ยของค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของระยะห่างระหว่างแต่ละ beat ปกติของหัวใจทุก 5 นาทีตลอดช่วงเวลาที่บันทึก EKG

pNN50 (the proportion of adjacent cycles that are more than 50 millisecond apart) เป็นค่าร้อยละของระยะห่างระหว่างแต่ละ beat ปกติของหัวใจที่มากกว่า 50 millisecond ตลอดช่วงเวลาที่บ้านทีก EKG

r-MSSD (the root mean square successive differences) เป็นการวัดค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของผลต่างของระยะห่างระหว่างแต่ละ beat ปกติของหัวใจที่อยู่ติดกันตลอดช่วงเวลาที่บ้านทีก EKG

2. frequency domain เป็นการวิเคราะห์หาค่าความถี่ย่อยที่ประกอบกันเป็นความถี่ของคลื่นหัวใจโดยรวมตลอดระยะเวลาที่บ้านทีก EKG เป็นการวิเคราะห์ที่ซับซ้อนแต่มีความสัมพันธ์กับ autonomic tone ของร่างกาย และ time domain HRV ดังนี้

high frequency power (0.15-0.4 Hz band) มีความสัมพันธ์กับค่า r-MSSD และ pNN50 เป็นค่าที่บ่งชี้ถึงการทำงานของระบบ parasympathetic ที่มีต่อหัวใจ และมีความเกี่ยวข้องกับผลของการหายใจที่มีต่ออัตราการเต้นของหัวใจ

low frequency power (0.04-0.15 Hz band) มีความสัมพันธ์กับค่า SDNNIDX เป็นค่าที่แสดงถึงการทำงานของทั้งระบบ sympathetic และ parasympathetic ที่มีต่อหัวใจ และมีความเกี่ยวข้องกับระบบ baroreceptor ที่มีต่ออัตราการเต้นของหัวใจ

very low frequency power (0.0033-0.04 Hz band) มีความสัมพันธ์กับค่า SDNNIDX เป็นค่าที่แสดงถึงผลของอุณหภูมิ, การทำงานของระบบ renin-angiotensin และระบบ peripheral vasomotor ที่มีต่ออัตราการเต้นของหัวใจ

ultra low frequency power (0.0000115-0.0033 Hz band) มีความสัมพันธ์กับค่า SDNN และ SDANN เป็นค่าที่แสดงถึงผลของอุณหภูมิ, การทำงานของระบบ renin-angiotensin และระบบ peripheral vasomotor ที่มีต่ออัตราการเต้นของหัวใจ

total power เป็นผลรวมของทุก ๆ ความถี่ มีค่าเท่ากับ $SDNN^2$ (ความแปรปรวนของอัตราการเต้นของหัวใจ)

ค่า HRV ในคน ๆ หนึ่งจะมีค่าคงที่อย่างน้อย 3-65 วัน⁷ และสามารถเปลี่ยนแปลงตามปัจจัยต่าง ๆ ดังนี้

1. circadian variation⁷ ในช่วงกลางวัน ค่า low frequency (sympathetic เป็นส่วนใหญ่) จะสูงกว่า ขณะที่ช่วงกลางคืน ค่า high frequency (parasympathetic) จะสูงกว่า

2. อายุและเพศ⁸ เมื่ออายุมากขึ้น ค่า HRV จะต่ำลง และผู้หญิงที่อายุน้อยกว่า 45-50 ปีจะมี high frequency power สูงกว่าผู้ชาย ซึ่งหมายถึง autonomic cardioprotective effect ในผู้หญิงอายุน้อย

3. สภาวะจิตใจ มีการศึกษาพบว่า ผู้ชายที่มีภาวะ phobic anxiety จะมี HRV ต่ำกว่าคนทั่วไปและมีความเสี่ยงต่อการเกิด sudden cardiac event สูงกว่า⁹ ยังมีการศึกษาของ Carney¹⁰ พบว่า ผู้ป่วยโรคซึมเศร้าจะมี HRV ต่ำกว่าคนทั่วไปอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

4. การออกกำลังกาย¹¹ พบว่านักกีฬาที่ออกกำลังกายเป็นประจำจะมี high frequency component สูงกว่าและมี low frequency component ต่ำกว่าคนทั่วไป

5. การสูบบุหรี่¹² จะลด high frequency component และเพิ่ม low frequency component

6. การดื่มสุรา จะลด heart rate variability

7. ยา พบว่ายานบางชนิดมีผลต่อ heart rate variability ได้แก่ beta blockers^{13,14} และ digoxin¹⁵ สามารถเพิ่ม heart rate variability, flecainide และ propafenone¹⁶ จะลด pNN50, diltiazem¹⁷ สามารถลด low frequency power, ยาในกลุ่ม ACE inhibitors ยังมีรายงานที่ได้ผลไม่สอดคล้องกันว่าจะเพิ่ม heart rate variability ได้หรือไม่

8. โรคหรือภาวะบางอย่าง จะมี HRV ต่างจากคนปกติ เช่น ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด มีการศึกษาพบว่า ค่า HRV มีความสัมพันธ์กับอัตราการเกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะและอัตราตายในผู้ป่วยโรคนี้^{6,18,19} และสามารถชี้ HRV(SDNN) เป็น predictor หนึ่งในการบอกโอกาสที่จะเกิด sudden cardiac event ได้

เบาหวาน, ความดันโลหิตสูง, ภาวะไตวายเรื้อรัง และภาวะหัวใจล้มเหลว มีการศึกษาชัดเจนแล้วว่า ผู้ป่วยที่มีโรคดังกล่าวจะมีค่า HRV ต่ำกว่าคนทั่วไป

สำหรับ Brugada syndrome จากการศึกษารุ่นโรจนและคณะ²⁰ พบว่า heart rate variability ในผู้ป่วยไหลตายมีค่าต่ำกว่าคนปกติ และมีค่าต่ำชัดเจนมากขึ้นในช่วงกลางคืน ซึ่งเป็นช่วงเวลาที่เกิด sudden cardiac event จากข้อมูลเหล่านี้ทำให้ผู้ทำการศึกษาต้องการทราบว่า heart rate variability ใน asymptomatic Brugada syndrome ซึ่งเป็นภาวะที่มีความผิดปกติของคลื่นไฟฟ้าหัวใจในลักษณะเดียวกัน แต่ไม่เคยมีอาการผิดปกติใดๆ จะมีความแตกต่างจากคนทั่วไปที่มีคลื่นหัวใจปกติหรือไม่ อย่างไร

4. คำถามของการวิจัย (Research Question)

primary question : ผู้ป่วย asymptomatic Brugada syndrome จะมี heart rate variability ต่างจากคนปกติหรือไม่

secondary question : ผู้ป่วย asymptomatic Brugada syndrome ที่มีคลื่นหัวใจผิดปกติแต่แรก จะมี heart rate variability ต่างจากผู้ป่วย asymptomatic Brugada syndrome ที่มีคลื่น

หัวใจผิดปกติเฉพาะเมื่อถูกกระตุ้นด้วยยา sodium channel blocker หรือไม่

5. วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objectives)

เพื่อศึกษาถึง heart rate variability ของผู้ป่วย asymptomatic Brugada syndrome เปรียบเทียบกับคนที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจปกติ

6. สมมติฐาน (Hypothesis)

heart rate variability ของผู้ป่วย asymptomatic Brugada syndrome มีค่าไม่แตกต่างจากคนปกติ

7. กรอบแนวคิดในการวิจัย (Conceptual Framework)

ความผิดปกติทางพันธุกรรม เป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้ผู้ป่วย Brugada syndrome มีคลื่นหัวใจผิดปกติ และเป็นผลถึงภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดร้ายแรง โดยเฉพาะเมื่อมีปัจจัยกระตุ้น เช่น ความเครียด, ภาวะ potassium ในเลือดต่ำ แต่กลไกที่ทำให้ผู้ป่วยแสดงอาการของโรคไหลตาย ยังไม่สามารถหาคำตอบได้ชัดเจนในปัจจุบัน autonomic modulation เป็นปัจจัยหนึ่งที่พบว่ามี ความผิดปกติในผู้ป่วยดังกล่าว โดยประเมินจาก heart rate variability ของผู้ป่วยกลุ่มนี้มีค่าต่ำกว่าคนปกติ ซึ่งความผิดปกตินี้จะตรวจพบในผู้ป่วย asymptomatic Brugada syndrome ด้วยหรือไม่เพราะ ผู้ป่วยกลุ่มนี้ก็มีความเสี่ยงต่อการเกิด sudden cardiac event เช่นกัน จึงน่าจะต้องการ การศึกษาต่อไป

8. ข้อตกลงเบื้องต้น ไม่มี

9. คำสำคัญ (Key Words)

Asymptomatic Brugada Syndrome

Heart Rate Variability (HRV)

10. การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย (Operational Definition)

asymptomatic Brugada syndrome หมายถึง บุคคลที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแบบ right bundle branch block และ ST-segment elevation ใน lead V_1 ถึง V_3 โดยไม่มี structural heart disease ทั้งที่ตรวจพบจากคลื่นไฟฟ้าหัวใจในสภาวะปกติ และที่ตรวจพบจากการเลื่อน lead EKG หรือพบหลังจากได้รับยา sodium channel blocker โดยที่ยังไม่เคยมีอาการของไหลตาย

11. รูปแบบการวิจัย (Research Design)

เป็นการวิจัยเชิงวิเคราะห์ (Analytical study) ณ จุดเวลาใดเวลาหนึ่ง (Cross-sectional)

12. ระเบียบวิธีวิจัย (Research Methodology)

12.1 ประชากรตัวอย่าง (population sampled) คือ ผู้ป่วย asymptomatic Brugada syndrome ที่ตรวจพบโดยการ screening คนงานตามโรงงานที่มีประวัติคนงานเสียชีวิตจากโรคไหลตาย และญาติของผู้ป่วยไหลตาย

เกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามาศึกษา (Inclusion criteria)

- ผู้ป่วย asymptomatic Brugada syndrome โดยการ screening คนงานตามโรงงานดังกล่าว และญาติของผู้ป่วยไหลตาย

- ผู้ป่วยดังกล่าวมีอายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไป

เกณฑ์ในการตัดออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

- ผู้ป่วยที่มีโรค เบาหวาน, ความดันโลหิตสูงและ ไตวายเรื้อรัง

- ผู้ป่วยที่กินยาที่มีผลต่อ heart rate variability อยู่ก่อน ได้แก่ beta blocker, Ca-channel blocker, ACEI, digoxin และ antiarrhythmic agents อื่น ๆ

12.2 การเลือกตัวอย่าง (Sampling Technique)

- ผู้ป่วย asymptomatic Brugada syndrome ทั้งหมดที่ตรวจพบด้วยวิธีดังกล่าวและยินดีเข้าร่วมการศึกษา

- กลุ่มควบคุมเป็นคนงานในสถานที่เดียวกัน, ญาติของผู้ป่วย Brugada syndrome หรืออาสาสมัคร ที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจปกติ (แม้ว่าจะได้รับการเลื่อน lead EKG หรือกระตุ้นด้วยยาในกลุ่ม sodium channel blocker แล้ว)

12.3 ขนาดตัวอย่าง (Sample Size Determination)

เนื่องจากการศึกษาในคน 2 กลุ่มที่เป็นอิสระต่อกัน (two independent group) ใช้

สูตร

$$n / \text{group} = 2 [(Z_{\alpha} + Z_{\beta}) S_p / D]^2$$

$$S_p^2 = [(n_1 - 1)S_1^2 + (n_2 - 1)S_2^2] / n_1 + n_2 - 2$$

$$S_1 = \text{ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของกลุ่ม case}$$

$$= 30 \text{ (จากเอกสารอ้างอิง 20)}$$

$$S_2 = \text{ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของกลุ่ม control}$$

$$= 49 \text{ (จากเอกสารอ้างอิง 20)}$$

$$S_p^2 = [(42-1)49^2 + (15-1)30^2]/(42+15-2)$$

$$= 2018.93$$

$$D = \text{ผลต่างระหว่างค่าเฉลี่ยของทั้ง 2 กลุ่ม}$$

$$\approx 40$$

$$\text{กำหนด } \alpha = 0.05 \text{ ดังนั้น } Z_{\alpha/2} = 1.96$$

$$\text{กำหนด } \beta = 0.2 \text{ ดังนั้น } Z_{\beta} = 0.84$$

แทนค่าในสูตร

$$n / \text{group} = 2[(1.96 + 0.84)^2 * 2018.93 / 40^2]$$

$$= 19.79$$

นั่นคือ จะต้องใช้จำนวนผู้ป่วยในการศึกษา กลุ่มละ 20 คน

12.4 การสังเกตและการวัด (Observation and Measurement)

ตัวแปรในการวิจัยนี้คือ heart rate variability ซึ่งจะวิเคราะห์ในรูปแบบของ time domain (SDNN, ASDNN, SDNNIDX, pNN50, R-MSSD) เนื่องจากใช้วิธีคำนวณที่ซับซ้อนน้อยกว่าและสามารถแสดงถึง autonomic modulation ของร่างกายได้เช่นเดียวกัน ค่า HRV นี้คำนวณจาก EKG ที่ได้จาก 24-hour Holter monitoring ซึ่งเป็น 3-channel electrocardiographic monitoring บันทึกโดย digital recorder ของบริษัท Rozinn ใช้ขั้วไฟฟ้าติดบนตัวผู้ป่วย 10 ตำแหน่ง คลื่นไฟฟ้าหัวใจที่ได้จะถูกวิเคราะห์ด้วย microcomputer ของบริษัท Rozinn เพื่อหา heart rate variability

นอกจากตัวแปรหลักแล้ว ยังมีการบันทึกลักษณะข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่ศึกษาทั้ง 2 กลุ่ม คือ อายุ (ปี), เพศ, น้ำหนัก(กิโลกรัม), ส่วนสูง (เซนติเมตร), การสูบบุหรี่ (จำนวนมวนต่อวัน), การดื่มสุรา (จำนวนวันต่อสัปดาห์), การออกกำลังกาย (จำนวนวันต่อสัปดาห์), โรคประจำตัว และยาที่รับประทานอยู่ขณะเข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด

13. การเก็บรวบรวมข้อมูล (Data Collection)

จะเก็บข้อมูลดังกล่าวจากการซักประวัติ, ตรวจร่างกาย, Holter monitoring โดยผู้รวบรวมข้อมูล คือ ผู้ทำการศึกษา

14. การวิเคราะห์ข้อมูล (Data Analysis)

จะเก็บข้อมูลโดยดู heart rate variability ซึ่งเป็นข้อมูลเชิงปริมาณ (quantitative data) แล้วสรุปข้อมูลเป็นค่าเฉลี่ย (mean) และทดสอบความแตกต่างของข้อมูลโดย unpaired t-test

15. ปัญหาทางจริยธรรม (Ethical Consideration)

การติด Holter monitoring เป็นการตรวจที่ปลอดภัย ไม่มีผลข้างเคียงใด ๆ ต่อผู้ป่วย ผู้ป่วยที่จะเข้าในการศึกษานี้ทุกรายจะได้รับคำแนะนำเกี่ยวกับข้อพึงปฏิบัติเพื่อจะหลีกเลี่ยงการเกิด sudden death และได้รับการชี้แจงถึงความไม่สะดวกสบายที่อาจเกิดระหว่างการศึกษานี้ และให้เซ็นไปยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษร (informed consent) ไว้

16. ข้อจำกัดในการวิจัย (Limitation)

ค่า HRV สามารถเปลี่ยนแปลงได้จากหลาย ๆ ปัจจัย การวิเคราะห์ความแตกต่างระหว่างข้อมูล 2 กลุ่มอาจแปลผลได้ไม่ชัดเจน หากมีการกระจายของปัจจัยเหล่านั้นในข้อมูลทั้ง 2 กลุ่มไม่เท่ากัน

17. ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย (Expected Benefits and Application)

เพื่อดูว่า HRV ในผู้ป่วย asymptomatic Brugada syndrome มีความแตกต่างจากคนทั่วไปหรือไม่ และเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วย symptomatic Brugada syndrome แล้วมีความคล้ายคลึงกันเพียงใด HRV ยังช่วยในการประเมินอัตราเสี่ยงต่อการเกิด sudden death ของผู้ป่วยกลุ่มนี้ และอาจนำไปใช้เป็น surrogate endpoint ในงานวิจัยเกี่ยวกับการหา intervention ที่จะช่วยลดอัตราการตายในผู้ป่วยกลุ่มนี้ต่อไป

18. อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัยและมาตรการในการแก้ไข (Obstacles and Strategies to Solve the Problem)

ผู้ป่วยและอาสาสมัครอาจไม่สะดวกที่จะเดินทางมาเข้าร่วมในการศึกษาได้ อาจต้องช่วยเหลือผู้ป่วยในเรื่องค่าเดินทาง

เครื่อง Holter ของที่แผนกโรคหัวใจและหลอดเลือด ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ มีจำนวนจำกัด งานวิจัยอาจรบกวนงานบริการได้ อาจแก้ไขโดยการติด Holter ผู้ป่วยวิจัยในวันหยุดร่วมด้วย

19. การบริหารงานวิจัยและตารางปฏิบัติงาน (Administration and Time Schedule)

การดำเนินงาน	2545			2546									2547				
	9	10	11	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	1	2	3
1.เตรียมดำเนินงาน	*	*	*	*	*	*											
2.ขั้นปฏิบัติงาน						*	*	*	*	*	*	*	*				
3.ขั้นการวิเคราะห์ข้อมูล														*			
4.ขั้นการเขียนรายงาน															*	*	
5.รายงานผล																*	*

20. งบประมาณ (Budget)

การศึกษาครั้งนี้ มีความจำเป็นต้องใช้งบประมาณในการติด Holter monitoring ราคา 2,000 บาทต่อการติด 1 ครั้ง ซึ่งผู้ป่วยทุกคนในกลุ่ม case และ control จะต้องได้รับการทำ Holter monitoring 1 ครั้ง และได้รับค่าเดินทางคนละ 500 บาท คิดเป็นค่าใช้จ่ายทั้งสิ้น $2 \times [20 \times (2000 + 500)] = 100,000$ บาท

21. เอกสารอ้างอิง (References)

1. Sangwatanaroj S, Prechawat S, Sunsaneewitayakul B, Sitthisook S, Tosukhowong P, Tungsanga K. Right ventricular electrocardiographic leads for detection of Brugada syndrome in Sudden Unexplained Death Syndrome survivors and their relatives. Clin Cardiol 2001; 24:776-81.
2. Sangwatanaroj S, Prechawat S, Sunsaneewitayakul B, Sitthisook S, Tosukhowong P, Tungsanga K. New electrocardiographic leads and procainamide test for detection of Brugada sign in Sudden Unexplained Death Syndrome survivors and their relatives. Eur H J 2001; 22(24):2290-6.
3. Chen Q, Kirsch GE, Zhang D, Brugada R, Brugada J, Brugada P, et al. Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation. Nature 1998; 392:293-6.

4. Sangwatanaroj S, Ngamcharoen C, Prechawat S, Sunsaneewitayakul B, Sitthisook S, Tosukhowong P, et al. Genetics of sudden unexplained death: pattern of inheritance in twenty-six Lai-Tai families. *Intern Med J Thai* 2001; 17(1)(suppl.):74.
5. Brugada J, Brugada R, Antzelevitch C, Towbin J, Nademanee K, Brugada P. Long-term follow-up of individuals with the electrocardiographic pattern of right bundle-branch block and ST-segment elevation in precordial leads V₁ to V₃. *Circulation* 2002; 105:73-8.
6. Stein PK, Bosner MS, Kleiger RE, Conger BM. Heart rate variability: A measure of cardiac autonomic tone. *Am Heart J* 1994; 127:1376-81.
7. Kleiger RE, Bigger JT, Bosner MS, Chung MK, Cook JR, Rolnitzky LM, et al. Stability over time of variables measuring heart rate variability in normal subjects. *Am J Cardiol* 1991; 68:626-30.
8. Ramaekers D, Ector H, Aubert AE. The influence of age and gender on heart rate variability. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:900-2.
9. Kawachi I, Sparrow D, Vokonas PS, Weiss ST. Decreased heart rate variability in men with phobic anxiety. *Am J Cardiol* 1995; 75:882-5.
10. Carney RM, Blumenthal JA, Stein PK, Watkins L, Catellier D, Berkman LF, et al. Depression, heart rate variability and acute myocardial infarction. *Circulation* 2001; 104(17):2024-8.
11. Aubert AE, Beckers F, Ramaekers D. Autonomic cardiac control in athletes and non-athletes at rest. *Progress in Biomed Res* 2001; 6:318-21.
12. Hayano J, Yamada M, Sakakibara Y, Fujinami T, Takata K. Short and long term effects of cigarette smoking on heart rate variability. *Am J Cardiol* 1990; 65:84-8.
13. Aronson D, Burger AJ. Effect of beta-blockade on heart rate variability in decompensated heart failure. *Int J Cardiol* 2001 ; 79(1):31-9.
14. Acanfora D, Pinna GD, Gheorghide M, Trojano L, Furgi G, Maestri R, et al. Effect of beta-blockade on the premature ventricular beats/heart rate relation and heart rate variability in patients with coronary heart disease and severe ventricular arrhythmias. *Am J Ther* 2000; 7(4):229-36.

15. Kaufman ES, Bosner MS, Bigger JT, Stein PK, Kleiger RE, Rolnitzky LM, et al. Effects of digoxin and enalapril on heart period variability and response to head-up tilt test in normal subjects. *Am J Cardiol* 1993; 72:95-9.
16. Zuanetti G, Latini R, Neilson JMN, Schwartz PJ, Ewing DJ and ADEG. Heart rate variability in patients with ventricular arrhythmias: effect of antiarrhythmic drugs. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17:604-12.
17. Bekheit S, Tangella M, el-Sakr A, Rasheed Q, Craelius W, el-Sherif N. Use of heart rate spectral analysis to study the effects of Calcium channel blockers on sympathetic activity after myocardial infarction. *Am Heart J* 1990; 119:79-85.
18. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Moss AJ, and the Multicenter Postinfarction Research Group. Decrease heart rate variability and its association with increased mortality acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59:256-62.
19. Farrell TG, Bashir Y, Cripps T, Malik M, Poloniecki J, Bennette ED, et al. Risk stratification for arrhythmic events in postinfarction patients based on heart rate variability, ambulatory electrocardiographic variables and the signal-averaged electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18:687-97.
20. Krittayaphong R, Veerakul G, Bhuripanyo K, Jirasirojanakorn K, Nademanee K. Heart rate variability in patients with sudden unexpected cardiac arrest in Thailand. *Am J Cardiol* 2003; 91:77-81.

แบบฟอร์มการเก็บข้อมูลผู้ป่วย

ชื่อ.....นามสกุล..... เลขที่..... ID

ที่อยู่.....

เบอร์โทรศัพท์.....

เรื่องการศึกษา HRV ในผู้ป่วย asymptomatic Brugada syndrome

1. อายุ.....ปี
2. เพศ1. ชาย2. หญิง
3. สถานภาพสมรส..... อาชีพ.....
4. น้ำหนักkg ส่วนสูงcm.
5. โรคประจำตัวอื่น
6. การเข้ายาเป็นประจำ.....
7. การสูบบุหรี่
8. การดื่มสุรา.....
9. ระดับความเครียด
 -0. ไม่เครียด
 -1. เครียดเล็กน้อย
 -2. เครียดปานกลาง
 -3. เครียดมาก
10. การออกกำลังกาย (จำนวนวันต่อสัปดาห์) วัน
11. ติด Holter วัน.....ที่เวลา.....
12.spontaneous abnormal EKG
 -special lead
 -pharmacological provocative test

PE BP.....HR.....

Cardiovascular

Other system.....

ใบยินยอมเข้าร่วมการศึกษาวิจัย
การศึกษามูลของระบบประสาทอัตโนมัติ Heart rate variability
ในคนปกติที่มีคลื่นหัวใจแบบผู้ป่วยไหลตาย

1. คำชี้แจงเกี่ยวกับโรคของผู้ป่วย

ผู้ที่มีคลื่นหัวใจผิดปกติแบบผู้ป่วยไหลตายโดยยังไม่เคยมีอาการใด ๆ มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะเช่นกัน ความแปรปรวนของอัตราการเต้นของหัวใจอาจเป็นข้อมูลหนึ่งที่มีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะในคนกลุ่มนี้เช่นเดียวกับผู้ป่วยกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดซึ่งสามารถใช้การตรวจนี้ร่วมเป็นข้อมูลในการทำนายโอกาสเกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะได้ การศึกษาความแปรปรวนของอัตราการเต้นของหัวใจจึงอาจทำให้ได้ข้อมูลที่น่าไปสู่การพัฒนาวิธีการรักษาที่มีประสิทธิภาพและประหยัดค่าใช้จ่ายต่อไปในอนาคต

2. คำชี้แจงเกี่ยวกับขั้นตอนในการศึกษา

ผู้ป่วยจะได้รับการนัดมาติดเครื่องบันทึกอัตราการเต้นของหัวใจตลอด 24 ชั่วโมง จากนั้นจะให้ผู้ป่วยกลับบ้านทำกิจวัตรประจำวันตามปกติ และให้กลับมาถอดเครื่องบันทึกอีกครั้งในวันรุ่งขึ้น โดยผู้ป่วยสามารถติดต่อขอคำปรึกษา น.พ.ศิริโชค อรุณประดิษฐ์กุล หน่วยโรคหัวใจ ตึกอายุรศาสตร์ ชั้นล่าง โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เบอร์โทรศัพท์ 02-2564184, 02-2564291, 09-1221622

3. คำยินยอม

ข้าพเจ้า นาย/นาง/นางสาวอายุปี
 ได้ทราบขั้นตอนการศึกษา และยินดีที่จะเข้าร่วมในการศึกษา โดยไม่มีการบังคับแต่ประการใด
 ข้าพเจ้ามีสิทธิจะยกเลิกไม่เข้าร่วมในการศึกษา ในกรณีที่ข้าพเจ้าเห็นว่าไม่เกิดประโยชน์หรือเกิดผล
 แทรกซ้อนใด ๆ

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ลงชื่อ.....ผู้เข้าร่วมโครงการ
 (.....)

ลงชื่อ.....แพทย์ผู้วิจัย
 (.....)

ลงชื่อ.....พยาน
 (.....)

ตารางแสดงข้อมูลความแปรปรวนของอัตราการเต้นของหัวใจในผู้ที่เข้าร่วมการศึกษาทุกคน

	Brugada	อายุ(ปี)	เพศ	Mean HR	Max HR	Min HR	SDNN	SDANN	RMSSD	pNN50
1	2	30	1	65	125	41	149.2	125.2	38.7	13.5
2	2	30	1	77	120	38	200.6	208.5	50.2	15.0
3	2	34	2	73	122	51	108.7	94.5	22.0	2.1
4	2	38	1	71	122	43	125.0	107.1	36.0	11.8
5	2	64	2	75	118	49	135.3	135.6	16.1	1.0
6	2	37	1	76	145	46	141.9	131.1	32.5	9.3
7	2	34	1	97	133	59	75.1	71.1	13.5	0.6
8	2	31	1	76	152	47	176.4	163.7	39.0	13.3
9	2	39	1	71	116	42	125.5	108.5	25.3	3.2
10	2	44	1	76	118	46	133.6	121.0	30.6	6.5
11	2	26	1	66	125	36	219.9	210.2	78.0	30.7
12	2	29	1	78	125	46	150.3	150.4	26.8	5.8
13	2	28	1	69	142	42	180.1	149.0	50.0	23.4
14	2	64	1	78	109	63	67.7	59.2	12.3	0.2
15	2	36	1	87	144	51	101.2	97.9	18.5	0.6
16	2	35	1	64	117	42	161.4	133.3	51.3	26.6
17	2	31	1	69	122	36	194.5	197.4	55.2	25.7
18	2	27	1	65	118	37	184.3	173.6	55.5	13.2
19	2	38	1	76	116	47	148.9	146.8	25.8	5.0
20	2	34	1	68	171	40	233.1	214.2	55.6	20.3
21	2	38	1	68	101	48	119.7	108.4	33.3	9.9
22	2	29	1	72	122	49	152.3	135.7	47.8	19.1
23	2	53	2	71	140	45	155.0	NA	40.0	13.8
24	2	60	2	68	189	45	162.0	NA	39.0	6.2
25	2	49	1	78	136	50	135.0	NA	16.0	0.6
26	2	56	2	79	122	53	117.0	NA	20.0	1.8

	Brugada	อายุ(ปี)	เพศ	Mean HR	Max HR	Min HR	SDNN	SDANN	RMSSD	pNN50
27	2	53	1	86	133	49	132.0	NA	33.0	5.1
28	3	33	1	63	118	41	182.0	NA	70.0	27.1
29	3	54	1	60	98	40	140.9	126.6	44.8	21.1
30	3	39	1	76	121	54	148.6	100.7	129.9	32.3
31	3	26	1	93	152	55	135.7	134.5	17.6	1.3
32	3	33	1	75	161	49	109.1	96.4	20.5	2.1
33	3	37	1	74	117	54	111.8	92.5	74.7	3.9
34	3	63	1	64	96	53	83.6	74.7	17.3	18.6
35	3	33	1	83	158	45	200.1	204.8	48.1	12.3
36	3	34	1	77	135	44	207.3	208.0	32.3	8.9
37	3	53	1	70	117	45	148.2	128.3	66.2	30.0
38	3	54	1	61	102	46	124.6	98.9	25.4	4.3
39	3	30	2	68	121	41	162.1	136.9	80.8	35.9
40	3	52	1	71	117	35	179.8	167.7	81.1	19.2
41	3	42	1	76	108	52	98.9	96.9	17.1	0.7
42	3	57	2	72	104	51	107.2	98.2	34.7	6.0
43	3	48	1	71	117	45	170.8	165.4	32.8	7.4

Brugada 2 หมายถึง กลุ่มควบคุม Brugada 3 หมายถึง asymptomatic Brugada syndrome

เพศ 1 หมายถึง เพศชาย เพศ 2 หมายถึง เพศหญิง

Mean HR หมายถึง อัตราการเต้นของหัวใจโดยเฉลี่ย (ครั้งต่อนาที)

Max HR หมายถึง อัตราการเต้นของหัวใจสูงสุด (ครั้งต่อนาที)

Min HR หมายถึง อัตราการเต้นของหัวใจต่ำสุด (ครั้งต่อนาที)

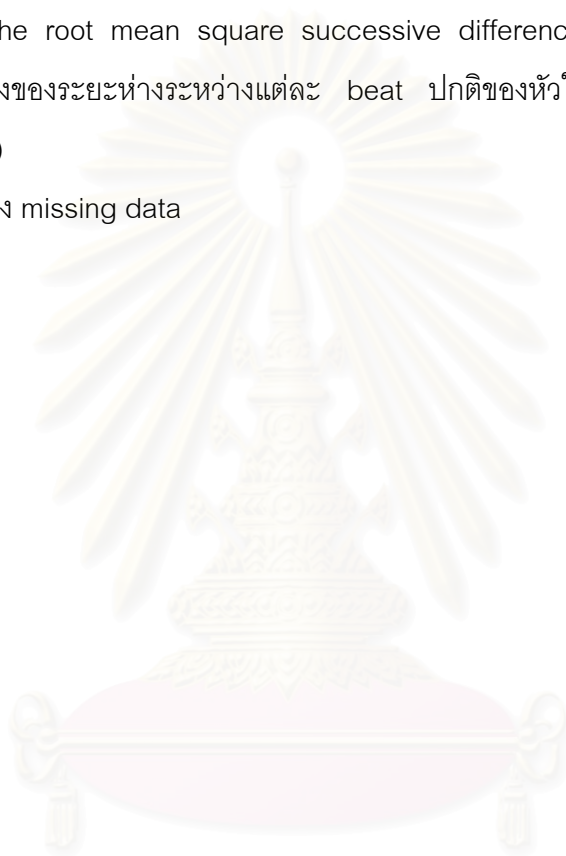
SDNN (the standard deviation of all normal R-R intervals[N-N intervals]) หมายถึง ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของระยะห่างระหว่างแต่ละ beat ปกติของหัวใจตลอดช่วงเวลาที่บันทึก EKG (msec)

SDANN (the standard deviation of the mean of 5-minute intervals) หมายถึง ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของค่าเฉลี่ยของระยะห่างระหว่างแต่ละ beat ปกติของหัวใจทุก 5 นาทีตลอดช่วงเวลาที่บันทึก EKG (msec)

pNN50 (the proportion of adjacent cycles that are more than 50 millisecond apart) เป็นค่าร้อยละของระยะห่างระหว่างแต่ละ beat ปกติของหัวใจที่มากกว่า 50 millisecond ตลอดช่วงเวลาที่บันทึก EKG (%)

r-MSSD (the root mean square successive differences) เป็นการวัดค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของผลต่างของระยะห่างระหว่างแต่ละ beat ปกติของหัวใจที่อยู่ติดกันตลอดช่วงเวลาที่บันทึก EKG (msec)

NA หมายถึง missing data



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ประวัติผู้เขียน

นาย ศิริโชค อรุณประดิษฐ์กุล เกิดวันที่ 1 กรกฎาคม 2515 ที่กรุงเทพมหานคร สำเร็จ การศึกษาระดับปริญญาตรีแพทยศาสตรบัณฑิต จากคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ในปี พ.ศ. 2539 หลังจากนั้นได้รับราชการเป็นแพทย์ประจำโรงพยาบาลนครนายก 1 ปี โรงพยาบาลบ้านนา 7 เดือน และย้ายมาเป็นอาจารย์ภาควิชาจุลชีวะวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย หลังจากนั้นได้ลาออกจากราชการมาศึกษาต่อเป็นแพทย์ประจำบ้าน ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ระหว่างปี พ.ศ.2542-2545 และสอบได้วุฒิปดฺตรผู้มีความรู้ความชำนาญทางวิชาชีพเวชกรรมสาขาอายุรศาสตร์ทั่วไป จากนั้นได้เข้ารับการศึกษาต่อใน หลักสูตรวุฒิปดฺตรอายุรศาสตร์โรคหัวใจ ณ รพ.จุฬาลงกรณ์ จนจบการศึกษาในปี พ.ศ.2547



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย