

ความแปรปรวนของอัตราการเดินทางของหัวใจในสุนัขที่เป็นโรคคลื่นหัวใจไม่ตรัสรั่วหลังได้รับการรักษา
ด้วยยาอีนาลาพริล

นายชยานนท์ ชมภูแสน

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาสัตววิทยาการสัตว ภาควิชาสัตววิทยา

คณะสัตวแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2555

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของวิทยานิพนธ์ตั้งแต่ปีการศึกษา 2554 ที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)

เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของวิทยานิพนธ์ที่ส่งผ่านทางบัณฑิตวิทยาลัย

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

HEART RATE VARIABILITY IN DOGS WITH MITRAL REGURGITATION AFTER
RECEIVING ENALAPRIL TREATMENT

Mr. Chayanon Chompoosan

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science Program in Animal Physiology

Department of Veterinary Physiology

Faculty of Veterinary Science

Chulalongkorn University

Academic Year 2012

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	ความแปรปรวนของอัตราการเต้นของหัวใจในสุนัขที่เป็นโรค ลิ้นหัวใจไมตรัลรั่วหลังได้รับการรักษาด้วยยาอินาลาพริล
โดย	นายชยานนท์ ชมภูแสน
สาขาวิชา	สรีรวิทยาการสัตว
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	ศาสตราจารย์ สัตวแพทย์หญิง ดร.ชลลดา บุรณกาล
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม	ศาสตราจารย์กิตติคุณ นายสัตวแพทย์ ดร.ณรงค์ศักดิ์ชัยบุตร

คณะสัตวแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัย
หนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

.....คณบดีคณะสัตวแพทยศาสตร์
(ศาสตราจารย์ นายสัตวแพทย์ ดร.มงคล เตชะกำพูน)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

.....ประธานกรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายสัตวแพทย์ ดร.สุวรรณเกียรติ์ สว่างคุณ)

.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(ศาสตราจารย์ สัตวแพทย์หญิง ดร.ชลลดา บุรณกาล)

.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม
(ศาสตราจารย์กิตติคุณ นายสัตวแพทย์ ดร.ณรงค์ศักดิ์ชัยบุตร)

.....กรรมการ
(อาจารย์ นายสัตวแพทย์ ดร.อนุศักดิ์ กิจถาวรรัตน์)

.....กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(อาจารย์ สัตวแพทย์หญิง ดร.วลาสินี มูลอามาตย์)

ชยานนท์ ชมภูแสน : ความแปรปรวนของอัตราการเต้นของหัวใจในสุนัขที่เป็นโรคลิ้นหัวใจไม่ตรรั้ว
หลังได้รับการรักษาด้วยยาอีนาลาพริล (HEART RATE VARIABILITY IN DOGS WITH MITRAL
REGURGITATION AFTER RECEIVING ENALAPRIL TREATMENT) อ.ที่ปรีกษาวิทยานิพนธ์หลัก :
ศ.สพ.ญ.ดร.ชลลดา บุรณกาล, อ.ที่ปรีกษาวิทยานิพนธ์ร่วม : ศ.กิตติคุณ น.สพ.ดร.ณรงค์ศักดิ์ ชัยบุตร,
62 หน้า.

ทำการตรวจความแปรปรวนของอัตราการเต้นของหัวใจ (Heart rate variability, HRV) การบันทึกภาพ
หัวใจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง (echocardiography) ภาพคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (electrocardiogram, ECG) ภาพ
บันทึกเสียงหัวใจ (phonocardiogram, PCG) และความดันโลหิต (blood pressure) ในสุนัขจำนวน 14 ตัวที่มี
ภาวะลิ้นหัวใจไม่ตรรั้วก่อนและหลังให้ยาอีนาลาพริล (enalapril) ในขนาด 0.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมเป็นเวลา
14 วัน สุนัขทุกตัวที่ศึกษามีหัวใจล้มเหลวระดับ B1 และ B2 ตามการแบ่งของ Consensus Statements of the
American College of Veterinary Internal Medicine (ACVIM) จากผลการทดลองพบการลดลงของความดัน
ตัวล่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) ผลการศึกษาค่าความแปรปรวนของอัตราการเต้นของหัวใจแบบ
การวิเคราะห์ตามช่วงเวลา (time domain analysis of HRV) พบว่า SDNN index และ RMSSD มีการเพิ่มขึ้น
อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) ความแปรปรวนของอัตราการเต้นของหัวใจแบบการวิเคราะห์คลื่น
ความถี่ (frequency domain analysis of HRV) พบว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลงช่วงคลื่นความถี่ต่ำ (low
frequency, LF) ในขณะที่ช่วงคลื่นความถี่สูง (high frequency, HF) เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.01$) ค่า
ผลรวมของคลื่นความถี่ทั้งหมด (total frequency, TF) เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.05$) จึงทำให้อัตราส่วน
ระหว่าง LF และ HF (LF/HF) มีค่าลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) จากการตัดค่าช่วงคลื่นความถี่
ต่ำมากที่สุด (ultra low frequencies, ULF) และช่วงคลื่นความถี่ต่ำมาก (very low frequencies, VLF) มาใช้ในการ
การคำนวณพบว่า LF norm ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.05$) ในขณะที่ HF norm เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.05$)
เปอร์เซ็นต์พื้นที่ของเลือดที่ไหลย้อนกลับไปที่หัวใจห้องบนซ้ายเมื่อตรวจด้วย Color Doppler
echocardiography (The percentage of mitral regurgitation, %MR) ลดลงจาก 66.3% เป็น 43.4%
($P < 0.05$) ข้อมูลจากการตรวจ echocardiography electrocardiographic phonocardiogram และความ
ดันโลหิตไม่มีการเปลี่ยนแปลงยกเว้นการลดลงเล็กน้อยของขนาดหัวใจห้องล่างซ้ายในช่วงสิ้นสุดการคลายตัว
(left ventricular end diastolic diameter, LVEDd) และขนาดของหัวใจห้องล่างซ้ายในช่วงสิ้นสุดการคลายตัว
เทียบกับน้ำหนักตัว (left ventricular end diastolic diameter, normalized for body weight, LVEDDN) ($P < 0.05$)
อาการโรคหัวใจที่ตรวจโดยเจ้าของดีขึ้น โดยสรุปสุนัขที่มีภาวะลิ้นหัวใจไม่ตรรั้วซึ่งได้รับการรักษา
ด้วยยา enalapril เป็นเวลา 14 วันมีการทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติที่ควบคุมการทำงานของหัวใจเพิ่มขึ้น
โดยเฉพาะระบบประสาทพาราซิมพาเทติก (parasympathetic)

ภาควิชา..... สรีรวิทยา..... ลายมือชื่อ.....
สาขาวิชา..... สรีรวิทยาการสัตว์..... ลายมือชื่อ อ.ที่ปรีกษาวิทยานิพนธ์หลัก.....
ปีการศึกษา..... 2555..... ลายมือชื่อ อ.ที่ปรีกษาวิทยานิพนธ์ร่วม.....

5275580631 : MAJOR ANIMAL PHYSIOLOGY

KEYWORDS : DOGS/ ENALAPRIL / HEART RATE VARIABILITY / MITRAL REGURGITATION

CHAYANON CHOMPOOSAN : HEART RATE VARIABILITY IN DOGS WITH MITRAL REGURGITATION AFTER RECEIVING ENALAPRIL TREATMENT. ADVISOR : PROF. CHOLLADA BURANAKARL, D.V.M., Ph.D., CO-ADVISOR : PROF. NARONGSAK CHAIYABUTR, D.V.M., Ph.D., 62 pp.

The heart rate variability (HRV), echocardiography, electrocardiography (ECG), phonogram (PCG) and blood pressure were performed before and after 14 days of 0.5 mg/kg of enalapril treatment in 14 dogs with mitral regurgitation. All dogs were classified as heart failure class B1 and B2 according to Consensus Statements of the American College of Veterinary Internal Medicine (ACVIM). The results showed that the diastolic blood pressure decrease significantly ($P < 0.05$) after enalapril treatment. The results of time domain analysis of HRV showed increased SDNN index and RMSSD significantly ($P < 0.05$). The frequency domain analysis showed no change in low frequency (LF) spectrum while high frequency increased significantly ($P < 0.01$). The total frequency (TF) was also increased significantly ($P < 0.05$) resulting in decreased LF/HF significantly ($P < 0.05$). By excluding the ultra and very low frequencies, the normalized LF (LF norm) decreased significantly while the normalized HF (HF norm) increased significantly ($P < 0.05$). The percent mitral regurgitant jet (%MR) in which the blood was ejected back into the left atrium during systole was decreased from 66.3 % to 43.4% ($P < 0.05$). The data recorded from echocardiography, electrocardiographic, phonocardiogram did not altered except a slight reduction in left ventricular end diastolic diameter and left ventricular end diastolic diameter, normalized for body weight (LVEDDN) ($P < 0.05$). The clinical signs which were detected by the owner were improved after enalapril treatment. It is concluded that MR dogs receiving enalapril treatment for 14 days had increased cardiac autonomic nervous system activity particularly parasympathetic activity.

Department : Veterinary Physiology Student's Signature

Field of Study : Animal Physiology Advisor's Signature

Academic Year : 2012 Co-advisor's Signature

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์นี้สำเร็จลุล่วงได้ด้วยความสามารถอย่างดียิ่งจาก ศ.สพ.ญ.ดร.ชลลดา บุรณกาล อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ศาสตราจารย์กิตติคุณ น.สพ.ดร.ณรงค์ศักดิ์ ชัยบุตร อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม ผู้วิจัยขอขอบพระคุณอาจารย์ทั้งสองท่านที่ให้คำปรึกษาแนะนำในการทำวิทยานิพนธ์ และขอขอบพระคุณ ผศ.น.สพ.ดร.สุวรรณเกียรติ สว่างคุณ อ.น.สพ.ดร.อนุศักดิ์ กิจถาวรรัตน์ อ.สพ.ญ.ดร.วลาสินี มูลอามาตย์ สพ.ญ.ประภาวดี ไพรินทร์และคณาจารย์ ภาควิชาสัตววิทยา คณะสัตวแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยทุกท่านที่กรุณาให้ข้อคิดและคำแนะนำอันเป็นประโยชน์ต่อการปรับปรุงวิทยานิพนธ์ให้มีความสมบูรณ์ยิ่งขึ้น

ผู้วิจัยขอขอบคุณ น.สพ.วินัย ชาญสายสาคร น.สพ.มนคน ตริศิริโรจน์ อ.สพ.ญ.ดร. สิริลักษณ์ สุรเชษฐพงศ์และเจ้าหน้าที่แผนกอายุรกรรมโรคหัวใจทุกท่านของโรงพยาบาลสัตว์เล็ก คณะสัตวแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยที่อำนวยความสะดวกในการเก็บข้อมูลในการศึกษาวิจัยครั้งนี้และขอขอบคุณเจ้าของสุนัขทุกท่านที่เข้าร่วมโครงการ

สุดท้ายนี้ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณบิดา มารดาและขอบคุณญาติทุกคนในครอบครัว เจ้าหน้าที่ทุกท่านของภาควิชาสัตววิทยา คณะสัตวแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยและบุคคลที่ข้าพเจ้ารู้จักและช่วยเหลือ ให้กำลังใจในการทำวิทยานิพนธ์และไม่ได้กล่าวถึง ณ โอกาสนี้ ที่ได้ให้กำลังใจด้วยดีมาโดยตลอด

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ญ
สารบัญรูป.....	ฎ
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ.....	ฏ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา.....	1
1.2 วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	2
1.3 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย.....	2
1.4 กรอบแนวความคิดของการวิจัย.....	3
บทที่ 2 ทบทวนงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	4
2.1 การแบ่งระดับหัวใจล้มเหลวในสุนัขที่เป็นโรคคลื่นหัวใจไม่ตรัสเลือด.....	4
2.2 ระบบประสาทอัตโนมัติที่ควบคุมการทำงานของหัวใจ.....	5
2.3 ผลของภาวะคลื่นหัวใจไม่ตรัสเลือดต่อระบบประสาทอัตโนมัติ.....	7
2.4 ความแปรปรวนของอัตราการเต้นของหัวใจ.....	9
2.4.1 การวิเคราะห์ตามช่วงเวลา.....	10
2.4.2 การวิเคราะห์คลื่นความถี่.....	11
2.4.3 ปัจจัยที่มีผลต่อความแปรปรวนของอัตราการเต้นของหัวใจ.....	14
2.5 ความแปรปรวนของอัตราการเต้นของหัวใจในสุนัขที่มีภาวะคลื่นหัวใจไม่ตรัสเลือด.....	17
2.6 การใช้ฮีนาลาพริลในสุนัขที่มีภาวะคลื่นหัวใจไม่ตรัสเลือด.....	18
2.7 ผลของฮีนาลาพริลต่อความแปรปรวนของอัตราการเต้นของหัวใจ.....	19
บทที่ 3 ระเบียบวิธีวิจัย.....	20
3.1 ประชากร.....	20
3.2 วิธีดำเนินการวิจัย.....	20

	หน้า
3.3 วิธีการทดลอง.....	21
3.3.1 การตรวจภาพถ่ายภาพรังสีช่องอก.....	21
3.3.2 การตรวจภาพคลื่นไฟฟ้าหัวใจ.....	21
3.3.3 การตรวจภาพบันทึกเสียงหัวใจ.....	22
3.3.4 การตรวจการบันทึกภาพหัวใจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง.....	23
3.3.4.1 การวัดขนาดและการทำงานของหัวใจห้องล่างซ้าย.....	23
3.3.4.2 การวัดระดับลิ้นหัวใจไมตรัลรั่ว.....	24
3.3.5 การวัดความดันเลือด.....	25
3.3.6 การตรวจและวิเคราะห์ความแปรปรวนของอัตราการเต้นของหัวใจ.....	25
3.4 การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ.....	27
บทที่ 4 ผลการทดลอง.....	28
4.1 ลักษณะทั่วไปของสุนัขที่มีภาวะลิ้นหัวใจไมตรัลรั่วก่อนได้รับยา enalapril.....	28
4.2 ผลการตรวจค่าโลหิตวิทยาและค่าทางเคมีในเลือดของสุนัขที่มีภาวะลิ้นหัวใจไมตรัลรั่วก่อนและหลังได้รับยา enalapril.....	28
4.3 ผลการตรวจ vertebral heart score ของสุนัขที่มีภาวะลิ้นหัวใจไมตรัลรั่วก่อนและหลังได้รับยา enalapril.....	29
4.4 ผลการตรวจภาพคลื่นไฟฟ้าหัวใจของสุนัขที่มีภาวะลิ้นหัวใจไมตรัลรั่วก่อนและหลังได้รับยา enalapril.....	29
4.5 ผลการตรวจภาพบันทึกเสียงหัวใจของสุนัขที่มีภาวะลิ้นหัวใจไมตรัลรั่วก่อนและหลังได้รับยา enalapril.....	30
4.6 ผลการตรวจภาพหัวใจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงของสุนัขที่มีภาวะลิ้นหัวใจไมตรัลรั่วก่อนและหลังได้รับยา enalapril.....	31
4.7 ผลการตรวจระดับลิ้นหัวใจไมตรัลรั่วของสุนัขที่มีภาวะลิ้นหัวใจไมตรัลรั่วก่อนและหลังได้รับยา enalapril.....	33
4.8 ผลการตรวจความดันโลหิตและอัตราการหายใจของสุนัขที่มีภาวะลิ้นหัวใจไมตรัลรั่วก่อนและหลังได้รับยา enalapril.....	33
4.9 ผลการตรวจความแปรปรวนของอัตราการเต้นของหัวใจของสุนัขที่มีภาวะลิ้นหัวใจไมตรัลรั่วก่อนและหลังได้รับยา enalapril.....	34

4.10 ความสัมพันธ์ระหว่าง time-domain analysis และ frequency-domain analysis ของ HRV และความสัมพันธ์ระหว่าง LF และ end diastolic parameters.....	38
บทที่ 5 อภิปรายผลการทดลอง.....	39
บทที่ 6 สรุปผลการวิจัย.....	50
รายการอ้างอิง.....	51
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	62

สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 2-1 การแบ่งระดับหัวใจล้มเหลวของ ACVIM.....	4
ตารางที่ 2-2 การแบ่งระดับหัวใจล้มเหลวตามการดัดแปลงของ New York Heart Association	5
ตารางที่ 2-3 Time domain parameter.....	11
ตารางที่ 2-4 Frequency domain parameter.....	13
ตารางที่ 4-1 ผลการตรวจค่าโลหิตวิทยาและค่าทางเคมีในเลือดของสุนัขที่มีภาวะลิ้นหัวใจ ไม่ตรัสรั่วก่อนและหลังได้รับยา enalapril.....	29
ตารางที่ 4-2 ผลการตรวจภาพคลื่นไฟฟ้าหัวใจของสุนัขที่มีภาวะลิ้นหัวใจไม่ตรัสรั่วก่อนและหลัง ได้รับยา enalapril.....	30
ตารางที่ 4-3 ผลการตรวจภาพเสียงหัวใจของสุนัขที่มีภาวะลิ้นหัวใจไม่ตรัสรั่วก่อนและหลัง ได้รับยา enalapril.....	31
ตารางที่ 4-4 ผลการตรวจภาพหัวใจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงของสุนัขที่มีภาวะลิ้นหัวใจ ไม่ตรัสรั่วก่อนและหลังได้รับยา enalapril.....	32
ตารางที่ 4-5 ผลการตรวจความดันโลหิตและอัตราการหายใจของสุนัขที่มีภาวะลิ้นหัวใจ ไม่ตรัสรั่วก่อนและหลังได้รับยา enalapril.....	34
ตารางที่ 4-6 ผลการตรวจ HRV แบบ time-domain analysis ของสุนัขที่มีภาวะลิ้นหัวใจ ไม่ตรัสรั่วก่อนและหลังได้รับยา enalapril.....	35
ตารางที่ 4-7 ความสัมพันธ์ระหว่าง LF กับ SDNN และ SDNN index HF กับ pNN50 และ RMSSD และ LF กับ EDV LVEDd และ LVEDDN.....	38

สารบัญรูป

	หน้า
รูปที่ 1-1 กรอบแนวความคิดของการวิจัย.....	3
รูปที่ 2-1 ระบบประสาทอัตโนมัติที่ควบคุมการทำงานของหัวใจ.....	6
รูปที่ 2-2 กระบวนการปรับตัวของหัวใจต่อภาวะล้นหัวใจไม่ตรัสรั่ว.....	7
รูปที่ 2-3 การวัดระยะห่างระหว่าง R ถึง R wave.....	9
รูปที่ 2-4 การแบ่งคลื่นช่วงความถี่ของ frequency domain analysis.....	12
รูปที่ 2-5 แสดงถึง HRV แบบ frequency domain analysis ของผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจ ล้มเหลว (congestive heart failure; CHF) เทียบคนปกติ	15
รูปที่ 3-1 การวัดภาพคลื่นไฟฟ้าหัวใจ.....	21
รูปที่ 3-2 การวัดภาพเสียงหัวใจโดยใช้โปรแกรมหวิเคราะห์ภาพเสียงหัวใจ.....	22
รูปที่ 3-3 การหาความยาวเส้นผ่านศูนย์กลางของ left atrium เพื่อให้คำนวณหาพื้นที่และการหา พื้นที่ของ regurgitate jet.....	25
รูปที่ 3-4 ตัวอย่างการติด ECG electrode.....	26
รูปที่ 3-5 สุนัขที่ติด holter recording อยู่ในอาการสงบ ไม่ตื่นตื่นในห้องที่เสียง.....	27
รูปที่ 4-1 ผลการตรวจระดับล้นหัวใจไม่ตรัสรั่ว.....	33
รูปที่ 4-2 ตัวอย่าง Power spectrum trend.....	36
รูปที่ 4-3 ค่าพารามิเตอร์ของ HRV แบบ frequency-domain analysis ของสุนัขที่มีภาวะ ล้นหัวใจไม่ตรัสรั่วก่อนและหลังได้รับยา enalapril.....	37

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

%	percent
°	degree
μl	microliter
ACE	angiotensin converting enzyme
ACVIM	Consensus Statements of the American College of Veterinary Internal Medicine
ALP	alkaline phosphatase
ALT	alanine aminotransferase
ANP	atrial natriuretic peptide
ANS	Autonomic Nervous System
AO	aortic root
bpm	beat per minute
BUN	blood urea nitrogen
CBC	complete blood count
CHF	congestive heart failure
DBP	diastolic blood pressure
DCM	dilated cardiomyopathy
dl	deciliter
ECG	electrocardiogram
EDV	The end-diastolic volume
EF	ejection fraction
ESV	The end-systolic volume
ESVI	end-systolic volume index
FS	fractional shortening
g	gram
Hb	hemoglobin
HF	heart failure

HF	high frequency
HF norm	HF in normalized units
HRV	Heart rate variability
Hz	hertz
ISACHC	International small animal cardiac health council
L	liter
LA	left atrium
LF	low frequency
LF norm	LF in normalized units
LF _{R-R}	LF from R-R interval
LF _{SAP}	LF from systolic arterial pressure
LVEDd	left ventricular end diastolic diameter
LVEDDN	left ventricular end diastolic diameter, normalized for body weight
LVESd	left ventricular end systolic diameter
LVESDN	left ventricular end systolic diameter, normalized for body weight
LWd	left ventricular wall diastolic thickness
LWs	left ventricular wall systolic thickness
MAP	mean arterial pressure
MEA	mean electrical axis
mg	milligram
ml	milliliter
mm	millimeter
mmHg	milliliter of mercury
MMVD	myxomatous mitral valve disease
%MR	The percentage of mitral regurgitation
msec	millisecond
msec ²	millisecond square

mV	millivolt
n	number
Na	sodium
NN interval	normal to normal RR interval
norm	normalized units
P	the probability of obtaining a test static at least as extreme as the one that was actually observed
PCG	phonocardiogram
pNN50	NN50 count divided by the total number of all NN intervals
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosterone System
PCV	packed cell volume
PSD	power spectral density
Q-T _c	corrected QT values
r	the correlation coefficient
RBC	red blood cell
RMSSD	the square root of the mean of the sum of the squares of differences between adjacent NN intervals
R-R interval	the interval from the peak of one QRS complex to the peak of the next as shown on an electrocardiogram
s	second
S1	first heart sound amplitude
S2	second heart sound amplitude
S1-S2	S1 to S2 duration
S2-S1	S2 to S1 duration; HR, heart rate
SA node	sinoatrial node
SBP	systolic blood pressure
SDANN	standard deviation of the averages of NN intervals in all 5 min segments of the entire recording

SDNN	standard deviation of the normal-to-normal interval
SDNN index	mean of the standard deviations of all NN intervals for all 5 min segments of the entire recording
SV	stroke volume
TF	total frequency
IU/L	international Units per Liter
ULF	ultra low frequencies
VHS	vertebral heart score
VSd	septal diastolic thickness
VSs	septal systolic thickness
WTI	vasovagal tonus index
WBC	white blood cell

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

ภาวะลิ้นหัวใจไมตรัลรั่ว (Mitral regurgitation) เป็นโรคหัวใจที่พบบ่อยที่สุดในสุนัขพันธุ์เล็กและอายุมาก (Atkins et al., 2009; Olsen et al., 2010) ภาวะลิ้นหัวใจไมตรัลรั่วทำให้เลือดไหลย้อนกลับไปที่หัวใจห้องบนซ้าย (left atrium) ส่งผลให้เลือดที่ออกจากหัวใจไปเลี้ยงร่างกาย (cardiac output) ลดลง ความดันในหลอดเลือดแดงลดลง ร่างกายจึงต้องมีการตอบสนองโดยการทำงานของระบบประสาทและฮอร์โมนเพื่อควบคุมให้ความดันเลือดและ cardiac output กลับคืนสู่สภาพปกติ (Oyama, 2009)

การประเมินภาวะลิ้นหัวใจไมตรัลรั่วที่ไม่รุนแรงในระยะแรก ๆ โดยวัดการทำงานของระบบไหลเวียนโลหิต (hemodynamics) และการทำงานของหัวใจ (cardiac function) อาจไม่ใช่วิธีที่เหมาะสม เนื่องจากร่างกายยังสามารถปรับสมดุลจากการทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติ (Autonomic Nervous System, ANS) และฮอร์โมน ดังนั้นจึงอาจไม่พบความผิดปกติ การตรวจการทำงานของระบบประสาทและฮอร์โมนจะมีความไวมากกว่า จึงเหมาะสมที่จะใช้ในการศึกษาผลของยาและอัตราการรอดชีวิต (Huikuri et al., 1999) ความแปรปรวนของอัตราการเต้นของหัวใจ (Heart rate variability, HRV) เป็นวิธีการวัดการทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติทางอ้อมได้วิธีหนึ่ง โดยพบว่าถ้า HRV มีค่าสูงซึ่งบ่งชี้ว่าร่างกายมีการควบคุมการทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติที่ดี

จากการศึกษาของ Fujii และ Wakao (2003) พบว่าสุนัขที่ถูกนำมาให้เป็นภาวะลิ้นหัวใจไมตรัลรั่วที่อยู่ในระดับหัวใจล้มเหลว Ia ตามการแบ่งของ International small animal cardiac health council (ISACHC) สุนัขที่ถูกตรวจพบเพียงเสียงผิดปกติของหัวใจ (murmur) ที่บริเวณปลายล่างหัวใจด้านซ้าย (left apex) จะมีค่าช่วงคลื่นความถี่สูง (high frequency, HF) ของ HRV ที่ต่ำกว่าและอัตราส่วนระหว่างช่วงคลื่นความถี่ต่ำ (low frequency, LF) และ HF (LF/HF) เพิ่มขึ้น เมื่อเทียบกับช่วงก่อนทำการนำมาให้เป็นภาวะลิ้นหัวใจไมตรัลรั่ว ซึ่งบ่งชี้ถึงสุนัขที่มี

ภาวะล้นหัวใจไมตรัลรั่วที่มีระดับหัวใจล้มเหลวเพียงเล็กน้อยก็มีความผิดปกติของระบบประสาทอัตโนมัติที่ควบคุมการทำงานของหัวใจ นอกจากนี้มีรายงานว่าสุนัขพันธุ์ Cavalier King Charles Spaniels ที่เป็นภาวะล้นหัวใจไมตรัลรั่วที่มีอาการทางคลินิกเพียงเล็กน้อยก็มีการทำงานของระบบเรนินแองจิโอเทนซินอัลโดสเตอโรน (Renin-Angiotensin-Aldosterone System, RAAS) เพิ่มขึ้น (Pedersen et al., 1995) การยับยั้ง RAAS ยังส่งผลให้ความดันเลือดลดลง เป็นการลด afterload ของหัวใจ ดังนั้นสุนัขที่เป็นภาวะล้นหัวใจไมตรัลรั่วโดยใช้ยายับยั้ง Angiotensin Converting Enzyme (ACE inhibitors) เช่น อีนาลาพริล (enalapril) จะช่วยให้การทำงานของหัวใจดีขึ้นและได้มีการใช้อย่างแพร่หลาย สุนัขที่ได้รับ ACE inhibitors จึงควรมีการปรับตัวของระบบประสาทอัตโนมัติที่หัวใจ ซึ่งสามารถวัดได้โดยวัดความแปรปรวนของอัตราการเต้นของหัวใจ การปรับตัวของระบบประสาทอัตโนมัติมากหรือน้อยเมื่อมีภาวะล้นหัวใจไมตรัลรั่วภายหลังได้รับยาอมบ่งชี้ผลของยาที่ใช้ในการรักษาโรคที่มีผลกระทบต่อการทำงานของหัวใจผ่านระบบประสาทอัตโนมัติและพยากรณ์ถึงการปรับตัวของหัวใจมากน้อยภายหลังได้รับยา

คำสำคัญ สุนัข อีนาลาพริล ความแปรปรวนของอัตราการเต้นของหัวใจ ภาวะล้นหัวใจไมตรัลรั่ว

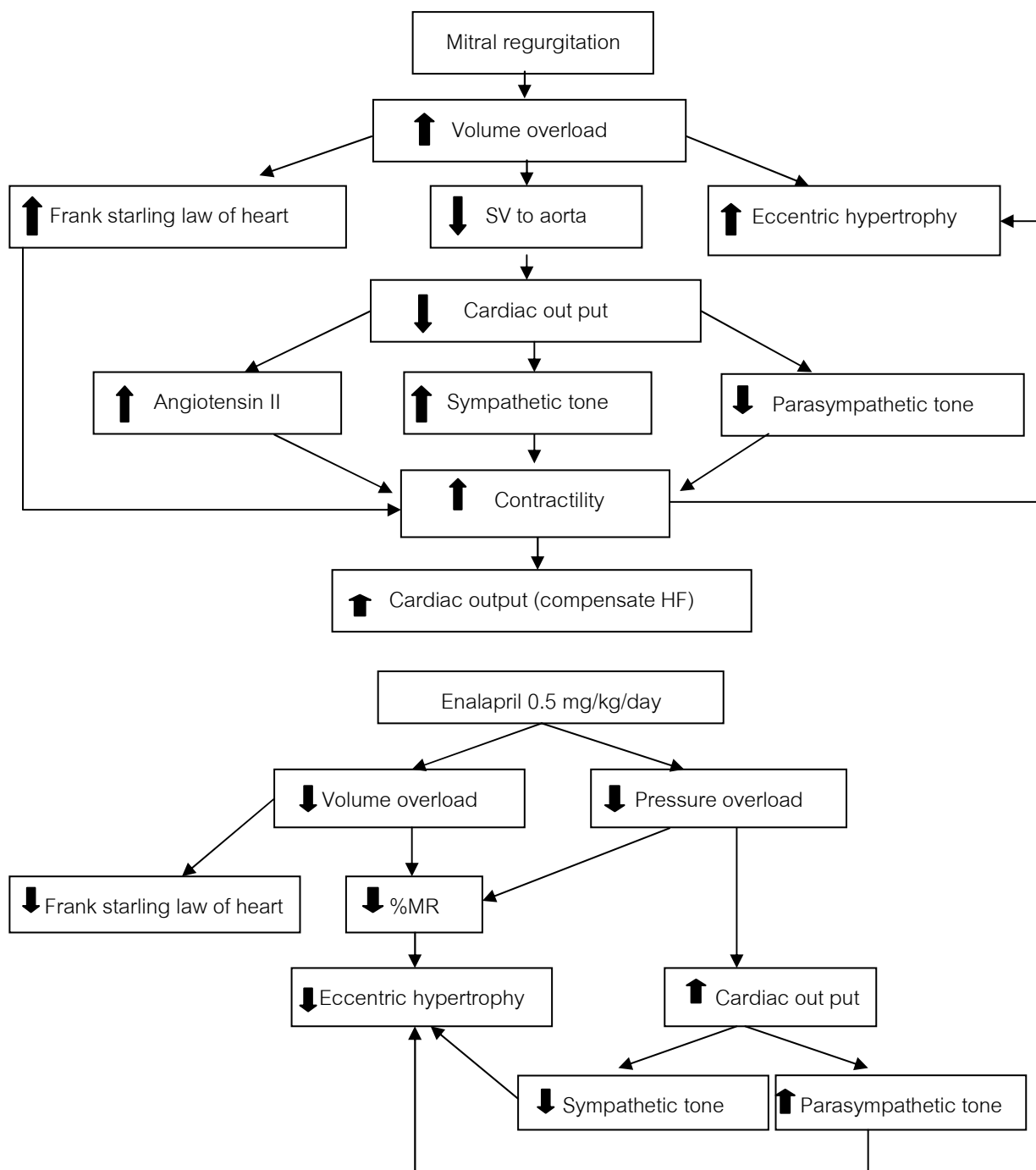
Keywords dogs, enalapril, heart rate variability, mitral regurgitation

1.2 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

เพื่อศึกษาความแปรปรวนของอัตราการเต้นของหัวใจในสุนัขที่เป็นภาวะล้นหัวใจไมตรัลรั่วหลังได้รับการรักษาด้วยยาอีนาลาพริล

1.3 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับการวิจัย

ทำให้สามารถอธิบายผลของยา enalapril ที่มีต่อระบบประสาทอัตโนมัติมาเลี้ยงหัวใจ ทราบการเปลี่ยนแปลงทางการทำงานของระบบไหลเวียนโลหิต (hemodynamic) ของหัวใจ ภายหลังได้รับยาเพื่อเป็นข้อมูลในการใช้ยายับยั้ง RAAS ในสุนัขที่มีภาวะล้นหัวใจไมตรัลรั่ว



รูปที่ 1-1 กรอบแนวความคิดของการวิจัย

คำย่อ: SV= stroke volume; HF= heart failure; %MR= percent mitral regurgitant jet

บทที่ 2

ทบทวนงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

2.1 การแบ่งระดับหัวใจล้มเหลวในสุนัขที่เป็นโรคลิ้นหัวใจไมตรัลเสื่อม

ปัจจุบันระดับหัวใจล้มเหลวในสุนัขที่เป็นโรคลิ้นหัวใจไมตรัลเสื่อมนิยมใช้การแบ่งของ Consensus Statements of the American College of Veterinary Internal Medicine (ACVIM) (Atkins et al., 2009) โดยมีรายละเอียดดังตารางที่ 2-1

Stage	สิ่งที่ตรวจพบ
A	สุนัขมีความเสี่ยงสูงที่จะเป็นโรคหัวใจแต่ยังไม่มี ความผิดปกติของโครงสร้างของหัวใจ เช่น สุนัขพันธุ์เล็กและอายุมาก
B1	สุนัขไม่มีอาการทางคลินิกและตรวจไม่พบการขยายใหญ่ของหัวใจจากการตรวจ ภาพถ่ายรังสีช่องอกหรือการตรวจ echocardiography
B2	สุนัขไม่มีอาการทางคลินิกแต่ตรวจพบการขยายใหญ่ของหัวใจจากการตรวจ ภาพถ่ายรังสีช่องอกหรือการตรวจ echocardiography
C	สุนัขมีอาการทางคลินิกร่วมกับความผิดปกติของโครงสร้างของหัวใจ ปัจจุบันมีภาวะหัวใจล้มเหลวหรือเคยมีภาวะหัวใจล้มเหลว
D	สุนัขมีภาวะหัวใจล้มเหลวอย่างรุนแรง (end-stage disease) และมักไม่ค่อยตอบสนองต่อการรักษา

ตารางที่ 2-1 การแบ่งระดับหัวใจล้มเหลวของ ACVIM (ดัดแปลงจาก Atkins et al., 2009)

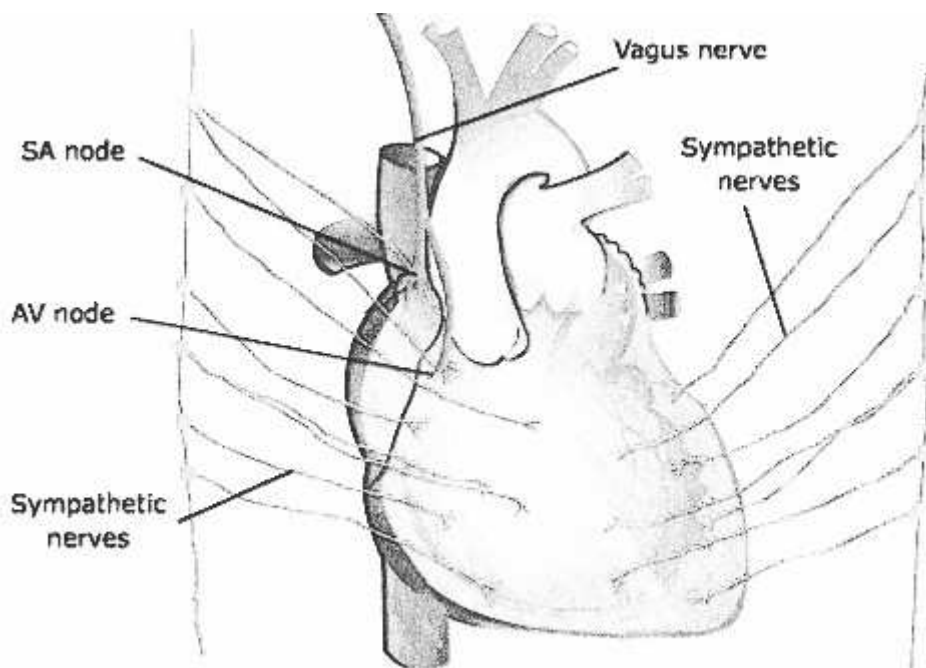
นอกจากนี้ยังมีการแบ่งระดับความรุนแรงของภาวะลิ้นหัวใจไม่ตรัสรู้่ออีกหลายแบบ ดังตัวอย่าง เช่น การแบ่งตามการดัดแปลงของ New York Heart Association (Kvart et al., 2002) โดยมีรายละเอียดดังตารางที่ 2-2

Class	สิ่งที่ตรวจพบ
I	สุนัขไม่มีอาการทางคลินิก ตรวจพบเสียง murmur แต่ยังไม่มีการขยายใหญ่ของหัวใจ
II	สุนัขไม่มีอาการทางคลินิก ตรวจพบเสียง murmur และมีการขยายใหญ่ของหัวใจ
III	สุนัขที่มีอาการเล็กน้อยถึงปานกลาง เช่น หายใจลำบาก อัตราการเต้นของหัวใจเพิ่มขึ้น ไม่พบจังหวะการเต้นของหัวใจไม่สม่ำเสมออันเนื่องมาจากการหายใจ (respiratory sinus arrhythmia) ตรวจพบเสียง murmur ร่วมกับมีการขยายใหญ่ของหัวใจ มี interstitial pulmonary edema
IV	สุนัขมีอาการรุนแรงตรวจพบเสียง murmur มีการขยายใหญ่ของหัวใจและมี alveolar pulmonary edema

ตารางที่ 2-2 การแบ่งระดับหัวใจล้มเหลวตามการดัดแปลงของ New York Heart Association (ดัดแปลงจาก Kvart et al., 2002)

2.2 ระบบประสาทอัตโนมัติที่ควบคุมการทำงานของหัวใจ

เส้นประสาทที่มากควบคุมหัวใจแสดงดังรูปที่ 2-1 ได้มีการศึกษาการกระจายของเส้นประสาทซิมพาเทติก (sympathetic) และพาราซิมพาเทติก (parasympathetic) ระบบประสาท sympathetic มีผลมากต่อหัวใจห้องบนขวา (right atrium) มากกว่าหัวใจห้องบนซ้าย (left atrium) ส่วนหัวใจห้องล่างซ้าย (left ventricle) มีประสาท sympathetic มากกว่าหัวใจห้องล่างขวา (right ventricle) เมื่อเทียบระหว่าง atrium และ ventricle พบว่า sympathetic มีผลต่อ atrium มากกว่า ventricle นอกจากนี้ที่ sinoatrial node (SA node) ซึ่งเป็นจุดกำเนิดกระแสไฟฟ้าพบว่ามีการควบคุมพาราซิมพาเทติกมากควบคุมมากเช่นกัน โดยระบบประสาท parasympathetic จะควบคุมผ่าน vagal nerve และพบบริเวณ atrium แต่พบน้อยหรือไม่มีเลยที่บริเวณ ventricle (Rosell, 1964)



รูปที่ 2-1 ระบบประสาทอัตโนมัติที่ควบคุมการทำงานของหัวใจ

(ดัดแปลงจาก <http://www.nuclearcardiologyseminars.net/autonomic.htm>)

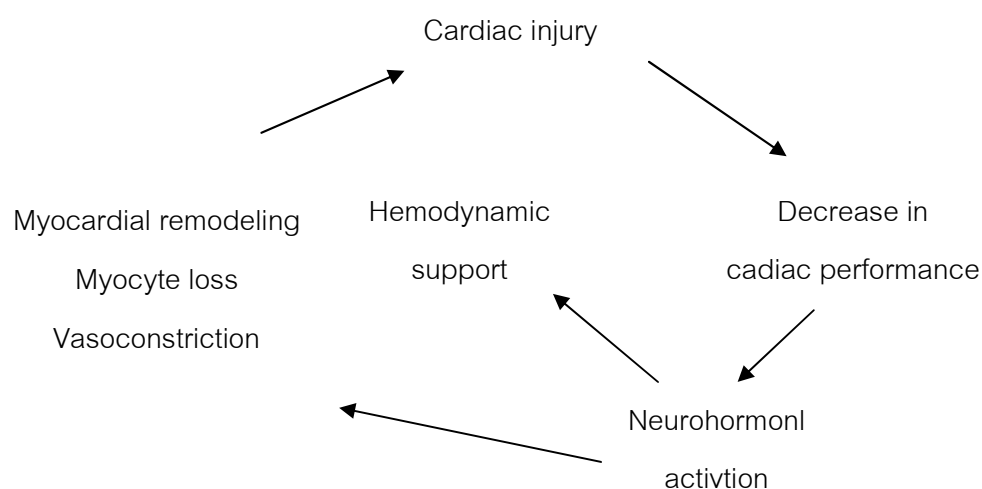
อัตราการเต้นของหัวใจถูกควบคุมทั้งจากระบบประสาท sympathetic และ parasympathetic โดยในสภาวะปกติหรือในช่วงพักผ่อนระบบประสาท parasympathetic จะมีบทบาทสำคัญในการควบคุมอัตราการเต้นของหัวใจมากกว่าเมื่อเทียบกับระบบประสาท sympathetic ซึ่งมีผลเพียงเล็กน้อยเท่านั้น เมื่อพิจารณาความแรงในการบีบตัวของหัวใจพบว่าระบบประสาท sympathetic จะมีผลมากกว่า parasympathetic โดยพบว่าระบบประสาท sympathetic สามารถลดความแรงในการบีบตัวของหัวใจถึง 40% ในแมวที่ตัดเส้นประสาท sympathetic (Lindgren and Manning, 1965)

จากการทดลองของ Sarnoff และคณะ (1960) พบว่าขณะอัตราการเต้นของหัวใจคงที่และทำการกระตุ้นระบบประสาท sympathetic จะทำให้ความดันใน left atrium เพิ่มขึ้น ในขณะที่การกระตุ้นระบบประสาท parasympathetic พบว่าทำให้การบีบตัวของ atrium ลดลงและมีผลกับการทำงานของ ventricle ไม่มากนัก พบว่า cardiovascular reflexes ก็มีผลต่อการทำงานของหัวใจ เมื่อกระตุ้น carotid sinus nerve มีผลลดการทำงานของระบบประสาท sympathetic และเพิ่มการทำงานของ parasympathetic ทำให้ความแรงของการบีบตัวของหัวใจลดลง นอกจากนี้ระบบประสาทส่วนกลางสามารถควบคุมอัตราการเต้นของหัวใจและความแรงของการบีบตัวของหัวใจไม่เพียงแต่ผ่านทางเส้นประสาทเท่านั้น ยังสามารถควบคุมผ่านต่อมหมวกไต

(adrenal medulla) ได้ด้วย การกระตุ้นระบบประสาท sympathetic ทำให้ adrenal medulla หลั่งฮอร์โมนเอพิเนฟริน (epinephrine) และนอร์เอพิเนฟริน (norepinephrine) ส่งผลให้เพิ่มการบีบตัวของหัวใจ (Rosell, 1964)

2.3 ผลของภาวะลิ่มหัวใจไม่ตรัสรู้ต่อระบบประสาทอัตโนมัติ

กระบวนการปรับตัวของหัวใจต่อภาวะลิ่มหัวใจไม่ตรัสรู้แสดงดังรูปที่ 2-2



รูปที่ 2-2 กระบวนการปรับตัวของหัวใจต่อภาวะลิ่มหัวใจไม่ตรัสรู้ (ดัดแปลงจาก Oyama, 2009)

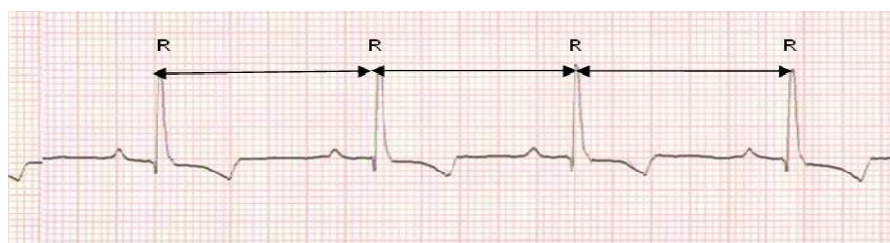
ภาวะลิ่มหัวใจไม่ตรัสรู้ส่งผลให้ cardiac output ลดลงและทำให้ความดันในหลอดเลือดแดง (arterial blood pressure) ลดลง ส่งผลให้ระบบประสาทส่วนกลางลดการทำงานของระบบประสาท parasympathetic (vagal tone) แต่เพิ่มการกระตุ้นระบบประสาท sympathetic เพื่อให้ cardiac output เพียงพอและความดันเลือดเป็นปกติ (Oyama, 2009) เมื่อสุนัขเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวพบว่า reflex ของ afferent ของหัวใจและระบบประสาทส่วนกลางที่ตอบสนองต่อระบบประสาท sympathetic จะมีความไวมากขึ้น ร่างกายมีการสร้างสารต่างๆที่กระตุ้นระบบประสาท sympathetic เช่น โพแทสเซียม (potassium) ประจุไฮโดรเจน (hydrogen ion) อะดีโนซีน (adenosine) แบริดีไคนิน (bradykinin) และพรอสตาแกลนดิน (prostaglandins) เพิ่มขึ้น (Wang and Ma, 2000) ถ้าเป็นการปรับตัวระยะสั้นพบว่าเป็นผลดี แต่ถ้ามีภาวะโรคหัวใจเป็นระยะเวลานานจะทำให้ระบบประสาท sympathetic ทำงานเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องส่งผลให้โรคมีความรุนแรงมากขึ้น (Oyama, 2009) พบว่า baroreflex ที่ผนังหลอดเลือดแดงและที่หัวใจของบ่น mechanoreflex ที่หัวใจห้องล่างและการทำงานของ renal sympathetic nerve ลดลง (Zucker et al., 1977; Niebauer and Zucker, 1985; Zucker et al., 1985; Schultz et al.,

1997) มีการเพิ่มขึ้นของ norepinephrine ในพลาสมาส่งผลเพิ่มการบีบตัวของหัวใจและโน้มนำให้มีภาวะหัวใจล้มเหลวมากขึ้น (Patel et al., 1991) ต่อมาปลายประสาทจะมีการหลั่งสาร norepinephrine ลดลง เนื่องจากลดการดูดกลับ (reuptake) ที่ปลายประสาทส่งผลให้ขาดสารที่จะกระตุ้นให้หัวใจบีบตัวจึงสูญเสียหน้าที่การทำงานไป (Port et al., 1990) หัวใจที่เต้นเร็วอย่างต่อเนื่องเพิ่มความต้องการออกซิเจนของเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ ทำให้เซลล์กล้ามเนื้อหัวใจต้องปรับตัวโดยมีการขยายใหญ่ (myocyte hypertrophy) ผลสุดท้ายเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจขาดพลังงานส่งผลให้เซลล์กล้ามเนื้อหัวใจเสียหาย โดยเกิดการเสื่อมและเซลล์เดี่ยวแตกตายเอง (apoptosis) และการตายเฉพาะส่วน (necrosis) ของเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจและหัวใจห้องล่างซ้าย (left ventricle) จะสูญเสียหน้าที่ในการบีบตัว (Opie, 2002)

สุนัขที่เป็นภาวะลิ้นหัวใจไมตรัลรั่วมีระดับของ norepinephrine ในกระแสเลือดสูงขึ้น ควบคู่ไปกับการขยายใหญ่ของหัวใจและระดับของหัวใจที่ล้มเหลว (Uechi et al., 2002) จากการทดลองในสุนัขที่มีภาวะลิ้นหัวใจไมตรัลรั่วจากการโน้มนำโดยตัดคอรีตีเทนดีน (chordae tendineae) โดยมีระดับของหัวใจล้มเหลวเกรด Ib ตามการแบ่งของ International small animal cardiac health council (ISACHC) เทียบกับสุนัขปกติพบว่าสุนัขปกติเมื่อทดสอบโดยการวิ่งจะมีอัตราการเต้นของหัวใจและระดับของแคทีโคลามีน (catecholamine) เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับขณะพัก ในขณะที่สุนัขที่มีภาวะลิ้นหัวใจไมตรัลรั่วไม่มีการเปลี่ยนแปลงของอัตราการเต้นของหัวใจอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อศึกษาสุนัขที่มีภาวะลิ้นหัวใจไมตรัลรั่วตามธรรมชาติ พบว่าอัตราการเต้นของหัวใจและระดับของ catecholamine เพิ่มขึ้นสอดคล้องกับระดับของหัวใจที่ล้มเหลว การศึกษานี้บ่งชี้ว่าถึงแม้สุนัขที่เป็นภาวะลิ้นหัวใจไมตรัลรั่วที่ไม่รุนแรงก็มีการเพิ่มขึ้นของอัตราการเต้นของหัวใจและระดับของ catecholamine แล้ว แต่เมื่อกระตุ้นการทำงานของระบบ sympathetic จะมีการเปลี่ยนแปลงที่น้อยกว่า อย่างไรก็ตามการเพิ่มขึ้นของระบบประสาท sympathetic ก็ไม่ได้บ่งชี้ถึงระดับความรุนแรงของภาวะหัวใจล้มเหลวเสมอไป เนื่องจากในผู้ป่วยบางรายพบว่าเมื่อโรคหัวใจล้มเหลวมีความรุนแรงเพิ่มมากขึ้นจะพบตัวรับเบต้าในกล้ามเนื้อหัวใจลดลงหรือมีความผิดปกติของ G proteins (Bristow, 1993) ดังนั้นถึงแม้ร่างกายจะมี ระบบประสาท sympathetic ที่สูงแต่ก็ไม่สามารถตอบสนองได้ จึงไม่พบการเพิ่มขึ้นของระบบประสาท sympathetic

2.4 ความแปรปรวนของอัตราการเต้นของหัวใจ (Heart rate variability, HRV)

การทำงานของหัวใจถูกควบคุมโดยระบบประสาทอัตโนมัติ 2 ส่วนคือระบบ sympathetic ซึ่งหลั่งสาร epinephrine และ norepinephrine ออกมากระตุ้นให้หัวใจเต้นเร็วและบีบตัวแรงขึ้นในภาวะที่ร่างกายมีความเครียดและระบบ parasympathetic ซึ่งหลั่งสารอะเซทิลโคลีน (acetylcholine) ออกมาในบริเวณปลายประสาทเวกัส (vagus nerve) เพื่อให้หัวใจทำงานช้าลงในช่วงพักผ่อน ผลจากการทำงานของระบบประสาททั้งสองส่วนทำให้หัวใจมีอัตราการเต้นที่แตกต่างกันในแต่ละสถานการณ์หรือเรียกว่าเกิดความแปรปรวนของอัตราการเต้นของหัวใจ HRV ใช้บ่งชี้ถึงการทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติซึ่งควบคุมการทำงานของหัวใจ โดยวิธีนี้เป็นวิธีการวัดการทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติซึ่งควบคุมการทำงานของหัวใจทางอ้อมวิธีหนึ่ง (Huikuri et al., 1999) วิธีการวัดกระทำโดยการบันทึกภาพคลื่นไฟฟ้าหัวใจ แบบต่อเนื่องโดยการบันทึก 24 ชั่วโมงหรือบันทึกระยะเวลาสั้นตั้งแต่ 0.5 ถึง 5 นาที (Van Ravenswaaij-Arts et al., 1993) จากนั้นนำระยะห่างระหว่าง R ถึง R wave (R-R interval) (รูปที่ 2-3) มาทำการวิเคราะห์ทางสถิติ โดยไม่นับรวม beat ที่ไม่ได้เกิดจาก sinus node (sinus depolarization) ถ้ามี beat ปกติ มากกว่า 85% จึงจะนำมาวิเคราะห์ได้ (Pieper and Hammill, 1995) การวิเคราะห์หมี 2 ชนิดคือการวิเคราะห์ช่วงเวลา (time domain analysis) และการวิเคราะห์ช่วงคลื่นความถี่ (frequency domain analysis หรือ spectral analysis)



รูปที่ 2-3 การวัดระยะห่างระหว่าง R ถึง R wave

2.4.1 การวิเคราะห์ตามช่วงเวลา (time domain analysis)

การวิเคราะห์ตามช่วงเวลาใช้ข้อมูล 2 ชนิด คือ 1. การวัดระยะเวลาระหว่าง QRS complex (R-R interval) 2. การวัดผลต่างที่เกิดจาก R-R interval ในแต่ละช่วง (Malik et al., 1996) จากนั้นจะนำค่าข้อมูลทั้ง 2 แบบมาคำนวณทางคณิตศาสตร์เป็นพารามิเตอร์ต่างๆ (ตารางที่ 2-3) ดังนี้ คือ

SDNN (standard deviation of the normal-to-normal interval) คือ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของ R-R interval ถ้ามีค่ามากหมายถึง R-R interval ในแต่ละช่วงเวลามีการเปลี่ยนแปลงมาก ซึ่งบ่งชี้ถึงมีการทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติ โดย sympathetic เพิ่มขึ้น หรือ vagal tone ลดลง ในขณะที่ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานมีค่าน้อยแสดงถึงระบบประสาท sympathetic ทำงานลดลง (Fujii and Wakao, 2003) นอกจากนี้ยังใช้ SDNN และ SDANN ในการหาการเปลี่ยนแปลงของ HRV ในช่วงกลางวันและกลางคืนด้วย (Sztajzel, 2004) อย่างไรก็ตามหากใช้เวลาในการบันทึกภาพคลื่นไฟฟ้าหัวใจนานจะทำให้ค่า SDNN มีค่ามากขึ้น ดังนั้นจึงไม่ควรเทียบ SDNN ระหว่างตัวอย่างที่ใช้เวลาบันทึกคลื่นไฟฟ้าต่างกัน (Malik et al., 1996)

SDANN (standard deviation of the averages of NN intervals in all 5 min segments of the entire recording) คือ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของค่าเฉลี่ยของ R-R interval ทุกๆ 5 นาทีของเวลาที่บันทึกภาพคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (electrocardiogram, ECG)

SDNN index (mean of the standard deviations of all NN intervals for all 5 min segments of the entire recording) คือ ค่าเฉลี่ยของส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของ R-R interval ทุกๆ 5 นาทีของเวลาที่บันทึก ECG

พบว่า SDNN SDANN และ SDNN index จะมีความสัมพันธ์ต่อ low frequency power ด้วย (Calvert, 1998)

pNN50 (NN50 count divided by the total number of all NN intervals) คือ เปอร์เซ็นต์ของ R-R intervals ทั้งหมดที่มากกว่าหรือน้อยกว่า 50 มิลลิวินาทีเมื่อเทียบกับ R-R intervals ที่อยู่ติดกัน

RMSSD (the square root of the mean of the sum of the squares of differences between adjacent NN intervals) คือ รากที่ 2 (square root) ของค่าเฉลี่ยของผลรวมของผลต่างของ R-R interval ในแต่ละช่วง

ระบบประสาท parasympathetic จะส่งผลให้ R-R interval ยาวนานขึ้นและมีความแตกต่างของ R-R interval ในแต่ละช่วงมากขึ้น ดังนั้น RMSSD และ pNN50 จึงมีความสัมพันธ์

กับ high frequency power (Calvert, 1998) RMSSD จะมีค่าคงที่มากกว่า pNN50 จึงควรเลือกใช้ RMSSD ในทางคลินิก (Sztajzel, 2004)

Variable	Description
SDNN (msec)	Standard deviation of all NN intervals.
SDANN (msec)	Standard deviation of the averages of NN intervals in all 5 min segments of the entire recording.
SDNN index (msec)	Mean of the standard deviations of all NN intervals for all 5 min segments of the entire recording.
RMSSD (msec)	The square root of the mean of the sum of the squares of differences between adjacent NN intervals.
pNN50 (%)	NN50 count divided by the total number of all NN intervals.

ตารางที่ 2-3 Time domain parameter (ดัดแปลงจาก Malik et al., 1996)

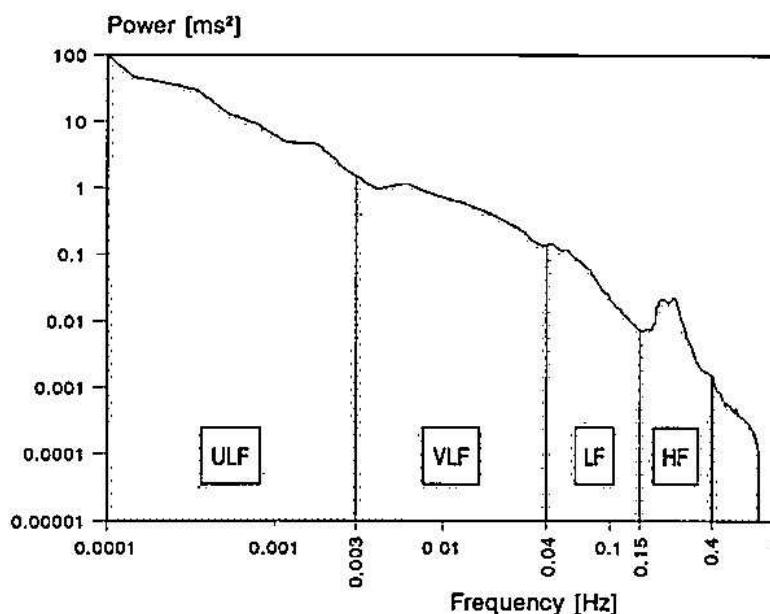
2.4.2 การวิเคราะห์คลื่นความถี่ (frequency domain analysis)

การวิเคราะห์คลื่นความถี่ คือ การนำ R-R interval มาวิเคราะห์เป็น power spectral density (PSD) โดยใช้การคำนวณทางคณิตศาสตร์เพื่อหาความแปรปรวนของกำลังความถี่คลื่นในแต่ละช่วง สามารถใช้ข้อมูลจากการบันทึกภาพคลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบต่อเนื่องเป็นระยะสั้นได้ โดยให้ผลไม่แตกต่างกับการบันทึกตลอด 24 ชั่วโมง นอกจากนี้การบันทึกภาพคลื่นไฟฟ้าหัวใจระยะสั้นยังมีโอกาสตรวจพบภาพคลื่นไฟฟ้าหัวใจที่ผิดปกติบ่อย ทำให้ได้ข้อมูลครบถ้วน อย่างไรก็ตามการใช้ภาพคลื่นไฟฟ้าหัวใจระยะสั้นแบบเลือกวิเคราะห์เป็นช่วงอาจทำให้ได้ข้อมูลตามที่ต้องการล่าเอียงได้ (bias) (Malik et al., 1996)

การคำนวณจำแนกเป็น parametric และแบบ nonparametric โดยแบบ parametric มีข้อดีคือมีส่วนประกอบของความถี่เรียบทำให้แยกช่วงคลื่นได้ชัดเจนและสามารถระบุค่ากลางของคลื่นความถี่ต่ำและคลื่นความถี่สูงได้ง่าย การประมาณค่า PSD ใช้ตัวอย่างไม่มาก แต่มีข้อเสีย

คือมีความซับซ้อนมาก ส่วนการคำนวณแบบ nonparametric ที่นิยมมากที่สุดคือ Fast Fourier Transformation เนื่องจากคำนวณได้ง่ายและใช้เวลาในการวิเคราะห์รวดเร็ว (Malik et al., 1996)

ส่วนประกอบคลื่นความถี่ (Spectral components) มีส่วนประกอบของคลื่นความถี่มี 4 ช่วงดังรูปที่ 2-4



รูปที่ 2-4 การแบ่งคลื่นช่วงความถี่ของ frequency domain analysis (ดัดแปลงจาก Malik et al., 1996)

คำย่อ: ULF, Ultra low frequency; VLF, Very low frequency; LF, low frequency; HF, high frequency

1. ช่วงคลื่นความถี่ต่ำมากที่สุด (ultra low frequencies, ULF) มีช่วงคลื่นความถี่น้อยกว่า 0.003 เฮิรตซ์ ใช้บ่งชี้ถึงการเปลี่ยนแปลงของระบบประสาทอัตโนมัติที่เปลี่ยนแปลงเป็นจังหวะ (circadian rhythm) ตามช่วงเวลาและการเปลี่ยนแปลงการทำงานของประสาทและฮอร์โมน (neuroendocrine) ค่า ULF จะนำมาใช้ได้เมื่อบันทึก ECG มากกว่า 5 ชั่วโมง (Karim et al., 2011)

2. ช่วงคลื่นความถี่ต่ำมาก (very low frequency, VLF) มีช่วงคลื่นความถี่ระหว่าง 0.003-0.04 เฮิรตซ์ บ่งชี้ถึงการควบคุมอุณหภูมิในร่างกาย ระบบภูมิคุ้มกัน ระบบเรนินแองจิโอเทนซินอัลโดสเตอโรน (Renin-Angiotensin-Aldosterone System, RAAS) และปัจจัยอื่นๆจึงเป็นค่าที่ไม่จำเพาะ แต่ก็มีรายงานว่าสามารถใช้บ่งบอกถึงการทำงานของระบบประสาทซิมพาเทติกได้ (Stein and Kleiger, 1999; Sztajzel, 2004; Karim et al., 2011)

3. ช่วงคลื่นความถี่ต่ำ (low frequency, LF) มีช่วงคลื่นความถี่ระหว่าง 0.04-0.15 เฮิรตซ์ แสดงถึงการทำงานของระบบประสาท sympathetic และ parasympathetic ซึ่งควบคุมผ่าน baroreflex

4. ช่วงคลื่นความถี่สูง (high frequency, HF) มีช่วงคลื่นความถี่ระหว่าง 0.15-0.40 เฮิรตซ์ แสดงถึงการทำงานของระบบประสาท parasympathetic (Calvert, 1998; Stein and Kleiger, 1999)

ส่วน total frequency (TF) เป็นผลรวมของคลื่นความถี่ทั้งหมด ถ้า TF มีค่ามากบ่งชี้ถึงมี HRV มากและอัตราส่วนระหว่าง LF และ HF (LF/HF ratio) ใช้บ่งชี้ถึงความสมดุลระหว่างระบบประสาท sympathetic และ parasympathetic โดยค่ามากขึ้นหมายถึงระบบประสาท sympathetic เพิ่มขึ้นหรือระบบประสาท parasympathetic ลดลง (ตารางที่ 2-4) การบันทึกแบบระยะสั้นจะได้ค่า VLF LF และ HF ส่วนการบันทึกแบบระยะยาวจะได้ค่า ULF ด้วย (Malik et al., 1996)

Variable	Frequency range	Description
TF	0 to 0.04 Hz	Variance of all NN intervals
ULF	0 to 0.004	Circadian rhythm
VLF	0.004 to 0.041	Temperature regulation and humoral systems
LF	0.041 to 0.15 Hz	Sympathetic and parasympathetic tone
HF	0.15 to 0.5 Hz	Parasympathetic tone
LF/HF		Sympathovagal balance

ตารางที่ 2-4 Frequency domain parameters

คำย่อ: TF, total frequency; NN interval, normal to normal RR interval; ULF, Ultra low frequency; VLF, Very low frequency; LF, low frequency; HF, high frequency

LF และ HF สามารถรายงานเป็นแบบ normalized units (norm) โดยการรายงานในรูปแบบ norm ช่วยลดปัจจัยรบกวนต่างๆที่ไม่ได้มาจากระบบประสาทอัตโนมัติที่ถูกวัดรวมอยู่ด้วย นอกจากนี้ยังเหมาะสมที่จะใช้ในการเทียบในผู้ป่วยคนเดียวกันที่ได้รับการรักษาก่อนและหลังการทดลองหรือเปรียบเทียบผลที่มีต่อผู้ป่วยแต่ละคนที่มีค่า TF ต่างกัน มีรายงานว่า LF norm สามารถใช้บ่งชี้ถึงการทำงานของระบบประสาทซิมพาเทติกได้ดีกว่า LF (Sztajzel, 2004)

2.4.3 ปัจจัยที่มีผลต่อความแปรปรวนของอัตราการเต้นของหัวใจ

2.4.3.1 ความแปรปรวนตามช่วงเวลาในแต่ละวัน (circadian rhythm)

ระบบประสาทอัตโนมัติในสุนัขมีการเปลี่ยนแปลงขึ้นลงในแต่ละช่วงเวลาของวัน (circadian variation) (Fujii and Wakao, 2003) โดย HF เพิ่มขึ้นในช่วงกลางคืนบ่งชี้ถึงระบบ parasympathetic ทำงานมาก ค่า LF/HF จะเพิ่มขึ้นในตอนเช้าและจะลดลงในตอนกลางคืน สอดคล้องกับการทำงานของระบบ sympathetic ที่ทำงานมากขึ้นและลดลงในระยะเวลาดังกล่าว

2.4.3.2 ผลของพันธุ์ อายุ น้ำหนักตัวและเพศ

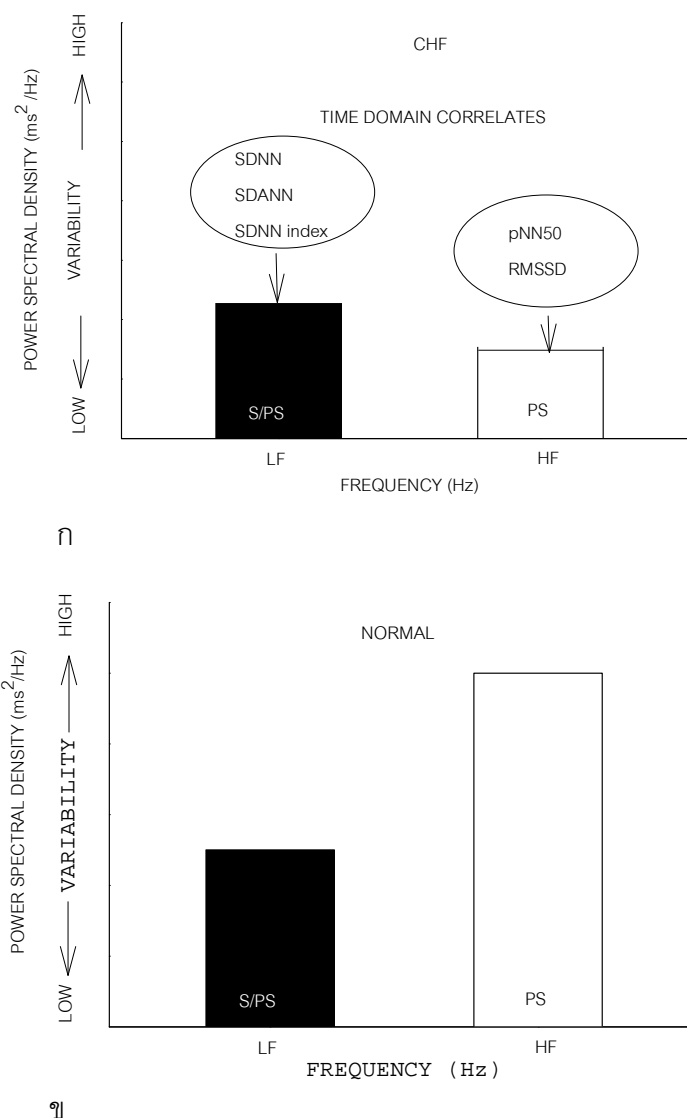
สุนัขแต่ละพันธุ์มีค่า HRV แตกต่างกัน โดยสุนัขพันธุ์ Cavalier King Charles Spaniels จะมีค่า HRV ที่ต่ำเมื่อเทียบกับสุนัขพันธุ์ Wire-haired Dachshund และ Cairn Terrier (Rasmussen et al., 2011) สุนัขพันธุ์หน้าสั้น (brachycephalic dogs) จะมีค่า HRV เมื่อวัดโดยวิธี vasovagal tonus index (VVTI) สูงกว่าสุนัขพันธุ์อื่น (Doxey and Boswood, 2004) มีรายงานว่าอายุมีผลผกผันต่อ HRV และในเพศผู้มี HRV มากกว่าเพศเมีย (Olsen et al., 1999) หรือไม่มีผลต่อ HRV (Minors and O'Grady, 1997; Rasmussen et al., 2011) ในขณะที่น้ำหนักตัวสุนัขก็ไม่มีผลต่อ HRV เช่นกัน (Rasmussen et al., 2011)

2.4.3.3 ผลของการหายใจ

การหายใจมีผลต่อ HRV โดยในช่วงหายใจออกเส้นประสาท vagus ทำงานมากขึ้น ซึ่งจะยับยั้ง SA node ทำให้อัตราการเต้นของหัวใจช้าลง ในขณะที่ช่วงหายใจเข้าเส้นประสาท vagus ทำงานลดลงทำให้อัตราการเต้นของหัวใจเพิ่มขึ้น (Eckberg, 1983) เรียกอัตราการเต้นของหัวใจที่เปลี่ยนแปลงแบบนี้ว่า respiratory sinus arrhythmia ดังนั้นถ้าค่า HRV สูงอาจเนื่องมาจากอัตราการหายใจที่ลดลง แต่การเลือกช่วงเวลาที่ที่เหมาะสมก็จะช่วยลดผลที่เกิดจากการหายใจได้ การตรวจ HRV ไม่ควรให้สุนัขเกิดความเครียดเนื่องจาก จะลดค่า HRV เพิ่มอัตราการหายใจและอัตราการเต้นของหัวใจ (Haggstrom et al., 1996)

2.4.3.4 ผลของโรค

HRV ที่ลดลงบ่งชี้ถึงภาวะความผิดปกติทางระบบประสาทอัตโนมัติของระบบหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular autonomic neuropathy, CAN) (รูปที่ 2-5)



รูปที่ 2-5 แสดงถึง HRV แบบ frequency domain analysis ของผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว (congestive heart failure; CHF) (รูป ข) เทียบคนปกติ (รูป ก) พบว่ามีค่า HRV ลดลงทั้ง LF และ HF รูป ข แสดงถึงความสัมพันธ์ระหว่าง time domain analysis และ frequency domain analysis (ดัดแปลงจาก Calvert, 1998)

คำย่อ: LF, low frequency; HF, high frequency; S= sympathetic; PS= parasympathetic, SDNN, SD of all normal RR intervals in the entire 24-h ECG; SDANN, standard deviation of average value in division; SDNN index average value of standard deviation in division; pNN50, percentage of the number of normal-to-normal intervals with differences ≥ 50 msec; RMSSD, Square root of the mean of the squared differences between adjacent RR intervals over the entire 24-h ECG.

ค่า HRV ได้ถูกนำมาใช้ในการศึกษาโรคต่างๆในคน เช่น การศึกษาเกี่ยวกับระบบประสาทอัตโนมัติ ความดันเลือด (blood pressure) โรคกล้ามเนื้อหัวใจตาย (myocardial infarction) โรคของระบบประสาท (nervous disease) โรคเบาหวาน (diabetic mellitus) ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ (cardiac arrhythmia) และโรคไตวาย (renal failure) (Bonnet and Arand, 1998; Carney et al., 2001; Ge et al., 2002; Acharya et al., 2006; Ondocin and Narsipur, 2006) ในสุนัขมีการศึกษา HRV ในภาวะลิ้นหัวใจไม่ตรัสรั่ว (Fujii and Wakao, 2003) จากการศึกษาทั้งในคนและสัตว์พบว่ามีความผิดปกติของระบบประสาทอัตโนมัติในการควบคุมหัวใจโดยค่า HRV ลดลง

2.4.3.5 ผลของยา

ยาที่มีผลต่อ HRV ที่มีการศึกษาได้แก่ ยาแก้หัวใจผิดจังหวะ (antiarrhythmic drugs) ยาขยายหลอดเลือด (vasodilators) ยาเพิ่มการบีบตัวของหัวใจ (inotropic agents) ยาต้านโคลิเนอจิก (anticholinergics drugs)

2.4.3.5.1 ยาเพิ่มการบีบตัวของหัวใจ (inotropic agents) จากการศึกษาในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวระดับเล็กน้อยถึงปานกลางซึ่งได้รับยาดิจ็อกซิน (digoxin) อย่างน้อย 6 สัปดาห์ร่วมกับยาโรคหัวใจอื่นๆพบว่า RMSSD pNN50 LF และ HF เพิ่มขึ้น ส่วน LF/HF ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ บ่งชี้ถึง digoxin เพิ่มการทำงานของระบบ parasympathetic (Vardas et al., 1998) สอดคล้องกับการศึกษาในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังแต่อาการคงที่พบว่าหากหยุดยา digoxin จะทำให้ค่า HRV ลดลง บ่งชี้ถึงการทำงานของระบบ parasympathetic ลดลง (Flapan et al., 1997)

2.4.3.5.2 ยาขยายหลอดลม (bronchodilator) จากการศึกษาในกระต่ายที่ถูกโน้มนำให้มีภาวะปอดเสียหายแบบเฉียบพลันโดยการให้ meconium ทางหลอดลมพบว่าหลังจากได้รับยา aminophylline ทางหลอดเลือด อัตราการเต้นของหัวใจเพิ่มขึ้นเล็กน้อยและความดันโลหิตเพิ่มขึ้นและเปลี่ยนแปลง HRV (Mokra et al., 2011) อย่างไรก็ตามการศึกษาในคนปกติที่ดื่มยา tiotropium ซึ่งเป็นยาขยายหลอดลมในกลุ่มแอนติโคลิเนอจิก (anticholinergic drug) พบว่าไม่มีผลต่อ HRV (Unlu et al., 2006)

2.4.3.5.3 ยายับยั้งการทำงานของตัวรับเบต้า (beta adrenergic receptor blocker) ซึ่งเป็นยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของระบบประสาท sympathetic beta adrenergic blocker

ออกฤทธิ์โดยการยับยั้งที่ตัวรับเบต้า ทำให้ตัวรับเบต้าไม่สามารถทำงานได้ จากการศึกษาในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวที่ได้รับยา bisoprolol พบว่าอัตราการเต้นของหัวใจลดลง ค่า R-R intervals เพิ่มขึ้น HF เพิ่มขึ้น ในขณะที่ LF/HF ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ (Targonski and Sadowski, 2009) บ่งชี้ถึง beta adrenergic blocker ช่วยทำให้การทำงานของระบบประสาท parasympathetic เปลี่ยนแปลงไป

2.4.3.5.4 ยาต้านการเต้นผิดจังหวะของหัวใจ (antiarrhythmic drugs) การศึกษาในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา flecainide และ propafenone ซึ่งเป็น antiarrhythmic drugs class Ic มี HRV ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ในขณะที่ amiodalone ซึ่งเป็น antiarrhythmic drugs class III ไม่มีผลต่อ HRV (Zuanetti et al., 1991) นอกจากนี้มีรายงานว่า propafenone มีผลลด LF เพิ่ม HF และทำให้ LF/HF ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจห้องล่างเต้นผิดจังหวะ (ventricular arrhythmias) บ่งชี้ถึง propafenone ให้ผลเหมือน beta adrenergic blocker (Lombardi et al., 1992)

2.5 ความแปรปรวนของอัตราการเต้นของหัวใจในสุนัขที่มีภาวะลิ้นหัวใจไม่ตรัสรู้

สุนัขที่มีภาวะลิ้นหัวใจไม่ตรัสรู้มี HRV ที่ลดลงเมื่อเทียบกับสุนัขปกติ (Fujii and Wakao, 2003) นอกจากนี้ระดับของหัวใจล้มเหลวจะแปรผกผันกับ HRV (Haggstrom et al., 1996; Rasmussen et al., 2012)

Haggstrom และคณะ (1996) ทำการศึกษาสุนัขพันธุ์ Cavalier King Charles Spaniel 81 ตัวที่เป็นภาวะลิ้นหัวใจไม่ตรัสรู้โดยมีหัวใจล้มเหลวระดับต่างๆ (ระดับหัวใจล้มเหลวตามการแบ่งของ New York Heart Association) โดยวัด HRV จาก ECG ที่บันทึก 20 ปีท ผลการทดลองพบว่า HRV ในสุนัขกลุ่มที่มีหัวใจล้มเหลวระดับ III และ IV มี HRV ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ และ HRV มีความสัมพันธ์แบบผกผันกับขนาดของ left atrium อัตราการเต้นของหัวใจและอัตราการหายใจที่เพิ่มขึ้น อย่างไรก็ตามสุนัขที่ใช้ในการศึกษานี้ได้รับยาหลายชนิดที่ใช้ในการรักษาโรคหัวใจ

การศึกษาของ Fujii และ Wakao (2003) ทำการศึกษาสุนัขพันธุ์ Beagle 6 ตัวเพื่อเปรียบเทียบค่า HRV ก่อนและหลังจากที่ให้นมให้มีภาวะลิ้นหัวใจไม่ตรัสรู้ โดยสุนัขมีระดับหัวใจล้มเหลว Ia ตามการแบ่งของ ISACHC ผลการศึกษาพบว่า HF ลดลงอย่างมีนัยสำคัญซึ่งบ่งชี้ถึงระบบประสาท parasympathetic ทำงานลดลง สอดคล้องกับค่า LF/HF เพิ่มขึ้นอย่างมี

นัยสำคัญบ่งชี้ถึงระบบประสาท sympathetic ทำงานมากกว่าระบบประสาท parasympathetic ดังนั้น HRV มีความสัมพันธ์กับความรุนแรงจากโรคหัวใจ

มีรายงานใช้ HRV triangular index แยกสุนัขพันธุ์ Cavalier King Charles Spaniel ที่เป็นภาวะลิ้นหัวใจไมตรัลรั่วกลุ่มที่มีระดับหัวใจล้มเหลวระดับกลางออกจากระดับรุนแรงได้โดยค่า HRV ในสุนัขพันธุ์ Cavalier King Charles Spaniel ที่เป็นภาวะลิ้นหัวใจไมตรัลรั่วไม่มีความแตกต่างกับพันธุ์อื่นที่เป็นโรคนี้ (Rasmussen et al., 2012) เมื่อศึกษา time domain analysis Oliveira และคณะ (2012) พบว่า SDANN และ pNN50 ลดลงอย่างมีนัยสำคัญในสุนัขที่เป็นโรคลิ้นหัวใจไมตรัลเสื่อม (myxomatous mitral valve disease; MMVD) และมีภาวะหัวใจล้มเหลวนอกจากนี้ยังพบว่ามีความสัมพันธ์กันของ SDANN และ pNN50 และ LA/AO

2.6 การใช้อินาลาพริลในสุนัขที่มีภาวะลิ้นหัวใจไมตรัลรั่ว

Enalapril เป็นยาในกลุ่ม Angiotensin Converting Enzyme (ACE inhibitors) ตัวหนึ่งที่ใช้กันอย่างแพร่หลายในสุนัขที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวรวมทั้งภาวะลิ้นหัวใจไมตรัลรั่ว โดย enalapril ช่วยให้ระบบไหลเวียนโลหิต (hemodynamics) รวมทั้งอาการทางคลินิกดีขึ้น (The COVE Study Group, 1995) จากการศึกษาของ The COVE Study Group (1995) ในสุนัข 211 ตัวที่มีหัวใจล้มเหลวระดับ III และ IV ตามการแบ่งของ New York Heart Association จากภาวะลิ้นหัวใจไมตรัลรั่วและโรคหัวใจชนิด dilated cardiomyopathy (DCM) เทียบกับกลุ่มควบคุมพบว่าสุนัขที่ได้รับ enalapril ร่วมกับยาฟูโรเซไมด์ (furosemide) และบางตัวได้ร่วมกับยา digoxin เป็นเวลา 28 วัน มีอาการทางคลินิก การหายใจและภาวะน้ำท่วมปอด (pulmonary edema) ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ไม่ได้รับยา enalapril ส่วนผลของ enalapril ระยะยาวในการศึกษาของ Ettinger และคณะ (1998) พบว่าค่าเฉลี่ยของวันที่สุนัขได้รับยา enalapril ร่วมกับยาชนิดอื่นจนไม่ตอบสนองต่อการรักษาในกลุ่มที่เป็นภาวะลิ้นหัวใจไมตรัลรั่วมีค่า 159.5 วัน ซึ่งมากกว่ากลุ่มควบคุมที่ไม่ได้รับยา enalapril ที่มีค่า 86.6 วัน การทดลองนี้บ่งชี้ว่าการให้ enalapril เพิ่มเติมจากยาอื่นช่วยให้สุนัขตอบสนองต่อยาโรคหัวใจดีขึ้น ส่วนการศึกษาของ Atkins และคณะ (2007) ทำการศึกษาสุนัขที่มีภาวะลิ้นหัวใจไมตรัลรั่วซึ่งได้รับยา enalapril เพียงชนิดเดียวพบว่าสุนัขสุนัขที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวระดับปานกลางถึงรุนแรงเมื่อได้รับยา enalapril สามารถชะลอเวลาการเกิดหัวใจล้มเหลวได้เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม

2.7 ผลของอีนาลาพริลต่อความแปรปรวนของอัตราการเต้นของหัวใจ

Pedersen และคณะ (1995) ทำการศึกษาสุนัขพันธุ์ Cavalier King Charles Spaniel 18 ตัวที่เป็นโรคลิ้นหัวใจไมตรัลเสื่อมและไม่มีอาการทางคลินิกหรือมีอาการทางคลินิกเล็กน้อย ผลการศึกษาพบว่าสุนัขที่เป็นโรคลิ้นหัวใจไมตรัลเสื่อมมีพลาสมาเรนิน (renin) และฮอร์โมนอัลโดสเตอโรน (aldosterone) สูงกว่าสุนัขกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ปัจจุบันมีการใช้ ACE inhibitors ในการรักษาโรคหัวใจโดยเชื่อว่าจะกีดการทำงานของ RAAS และยังคงอาจมีผลกับระบบประสาทอัตโนมัติด้วย

พบว่าระบบประสาท sympathetic ถูกกระตุ้นจาก RASS ได้ สารแองจิโอเทนซินทู (angiotensin II) และฮอร์โมน aldosterone กระตุ้นให้มีการปล่อย norepinephrine และลดการดูดกลับ norepinephrine ที่บริเวณปลายประสาท (Sumners and Raizada, 1986) เมื่อศึกษาในสุนัขที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวพบว่า angiotensin II มีบทบาทกระตุ้น reflex ของ afferent sympathetic nerve ของหัวใจผ่านทาง AT1 receptors (Ma et al., 1997) นอกจากนี้มีรายงานในหนูที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวพบว่าฮอร์โมน aldosterone ยังอาจมีผลต่อ hypothalamic paraventricular nucleus neurons ทำให้การทำงานของระบบ sympathetic ที่เพิ่มขึ้น (Zhang et al., 2002)

การศึกษาในคนที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวพบว่า ACE inhibitors เพิ่ม HRV และทำให้ระบบประสาททำงานสมดุลดีขึ้น (You hua et al., 1995) โดยผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวที่ได้รับยา enalapril มี HRV เพิ่มขึ้นทั้งแบบ time-domain analysis และแบบ frequency-domain analysis อย่างไรก็ตามมีงานวิจัยในยากลุ่ม ACE inhibitors พบว่า HRV มีค่าเปลี่ยนแปลงขึ้นกับปริมาณยาที่ให้ (Kamen et al., 1997)

บทที่ 3

ระเบียบวิธีวิจัย

3.1 สัตว์ทดลอง

สัตว์ที่ใช้ศึกษาจำนวน 14 ตัวต้องมีคุณสมบัติดังนี้คือ สุนัขมีภาวะลิ้นหัวใจไม่ตรัสรู้โดยมีระดับหัวใจล้มเหลวระดับ B1 และ B2 ตามการแบ่งของ Consensus Statements of the American College of Veterinary Internal Medicine (ACVIM) (Atkins et al., 2009) สุนัขมีภาวะลิ้นหัวใจไม่ตรัสรู้จากการฟังและจากการตรวจการบันทึกภาพหัวใจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง (echocardiography) อาจมีหรือไม่มีอาการขยายใหญ่ของหัวใจด้านซ้าย การขยายใหญ่ของหัวใจตรวจโดยใช้ LA/AO มีค่ามากกว่า 1.13 (Boon, 2002) เพื่อแบ่งระดับหัวใจล้มเหลว สุนัขไม่แสดงอาการทางคลินิกหรือแสดงอาการเพียงเล็กน้อย เช่น มีอาการไอ จากภาพถ่ายรังสีไม่พบภาวะน้ำท่วมปอด (pulmonary edema) สุนัขที่ศึกษาไม่เป็นโรคร้ายแรงอื่นๆ เช่น โรคตับ โรคไต ที่มีผลต่อ HRV และการทำงานของหัวใจ สุนัขไม่ได้รับยาขับปัสสาวะ ยากระตุ้นความแรงของหัวใจ เช่น pimobendan หรือ digoxin และไม่ได้รับยารักษาโรคหัวใจเด่นไม่เป็นจังหวะหรือยาโรคหัวใจอื่นๆ

3.2 วิธีดำเนินการวิจัย

การทดลองนี้ผ่านการพิจารณาจรรยาบรรณการใช้สัตว์ทดลองในงานวิจัยของคณะสัตวแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ทำการชักประวัติเจ้าของและให้เจ้าของลงลายมือชื่อในใบยินยอมให้ใช้สัตว์เพื่อโครงการวิจัย ทำการบันทึกอายุ เพศ พันธุ์ น้ำหนักตัว ตรวจร่างกายทั่วไป วัดอัตราการหายใจ บันทึกเสียงหัวใจ วัดความดันเลือด เจาะเก็บเลือดเพื่อตรวจค่าโลหิตวิทยาคือ ตรวจนับเม็ดเลือดทั้งหมด (Complete Blood Count, CBC) ซึ่งได้แก่ค่าเม็ดเลือดแดง (RBC) ค่าฮีโมโกลบิน (Hb) ค่าเม็ดเลือดแดงอัดแน่น (PCV) ค่าเกล็ดเลือด (platelet) และค่าเม็ดเลือดขาว (WBC) และตรวจค่าทางเคมีในเลือดได้แก่ ความเข้มข้นของยูเรียในเลือด (blood urea nitrogen, BUN) ครีเอทีนีน (creatinine) เอนไซม์อะลานีนอะมิโนทรานสเฟอเรส (Alanine aminotransferase, ALT) และเอนไซม์อัลคาลีนฟอสฟาเตส (Alkaline phosphatase, ALP) ตรวจภาพคลื่นไฟฟ้าหัวใจ ถ่ายภาพรังสีช่องอก ตรวจการบันทึกภาพหัวใจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงและวัดภาพคลื่นไฟฟ้าหัวใจ แบบต่อเนื่อง จากนั้นให้ยา enalapril ขนาด 0.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวันเป็นเวลาประมาณ 14 วันและตรวจพารามิเตอร์ดังกล่าวซ้ำ

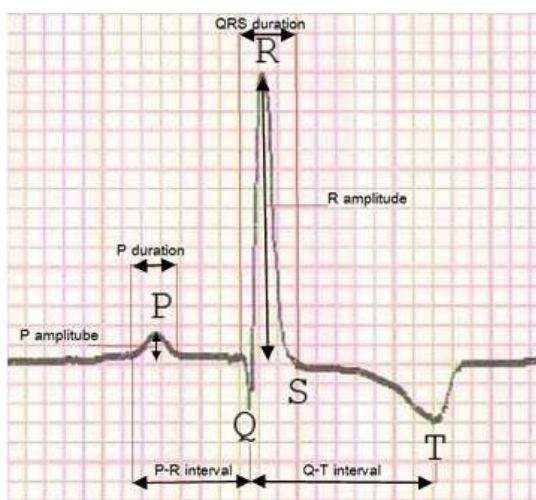
3.3 วิธีการทดลอง

3.3.1 การตรวจภาพถ่ายรังสีช่องอก (Thoracic radiography)

สุนัขทุกตัวถูกถ่ายภาพถ่ายภาพรังสีช่องอกในท่านอนทับด้านขวา (right lateral recumbency) และนอนหงาย (ventrodorsal) ภาพถ่ายรังสีใช้ประเมินขนาดของหัวใจโดยการวัด vertebral heart score (VHS) และใช้ดูภาวะน้ำท่วมปอด (pulmonary edema) วิธีการวัด VHS ทำการวัดความยาวจาก carina จนถึง apex และความกว้างของหัวใจซึ่งตั้งฉากกับความยาวที่ระดับขอบล่างของ caudal vena cava เทียบกับ thoracic vertebra ที่ 4 (Buchanan and Bucheler, 1995)

3.3.2 การตรวจภาพคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (Electrocardiogram)

ทำการวัดภาพคลื่นไฟฟ้าหัวใจโดยใช้เครื่องวัดภาพคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (electrocardiogram) (Kenx ECG 110) วิธีการวัดภาพคลื่นไฟฟ้าหัวใจ ให้สุนัขนอนทับด้านขวาโดยขาทั้ง 4 ตั้งฉากกับลำตัว ติดอิเล็กโทรดที่ผิวหนังบริเวณขาทั้ง 4 ขา โดยใช้ความเร็วกระดาษใช้ 50 มิลลิเมตรต่อวินาที จากนั้นทำการวัดค่าต่างๆโดยใช้ lead II ได้ค่าดังต่อไปนี้ ระยะเวลา P wave (P wave duration) ความสูง P wave (P wave amplitude) ระยะเวลาระหว่าง P wave ถึง Q wave (PR interval) ระยะเวลาระหว่าง Q wave ถึง S wave (QRS duration) ความสูง R wave (R wave amplitude) ระยะเวลาระหว่าง Q wave ถึง T wave (QT interval) (รูปที่ 3-1) และแกนไฟฟ้าเฉลี่ยของหัวใจ (mean electrical axis) ใน frontal plane QT_c คำนวณตามสูตร Van de Water's ดังนี้ $QT_c = (QT - 0.087 \cdot [(60/HR) - 1])$ (Spence et al., 1998)

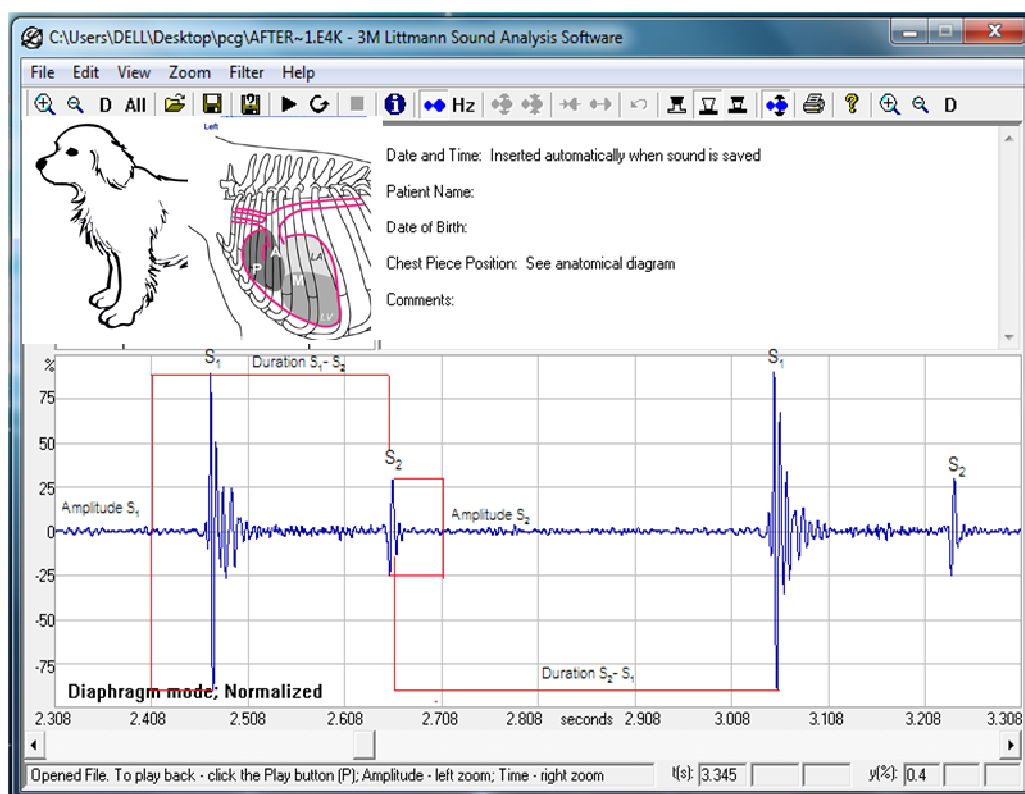


รูปที่ 3-1 การวัดภาพคลื่นไฟฟ้าหัวใจ

3.3.3 การตรวจภาพบันทึกเสียงหัวใจ (Phonocardiogram; PCG)

การบันทึกเสียงหัวใจบันทึกโดย electronic stethoscope (3M™ Littmann® Electronic Stethoscope Model 4100WS) วิธีการบันทึกกระทำโดยวาง diaphragm ที่บริเวณ mitral area ที่ตำแหน่งช่องว่างระหว่างซี่โครง (intercostal spaces) ที่ 5 ถึง 6 ด้านซ้าย การบันทึก PCG ใช้เวลา 8 วินาที ข้อมูลที่ได้นำมาวิเคราะห์เสียงที่ 1 (S1) และเสียงที่ 2 (S2) โดยใช้โปรแกรมวิเคราะห์ภาพบันทึกเสียงหัวใจ (3M™ Littmann® Sound Analysis Software Version 2.0 for Heart Sounds) (รูปที่ 3-2) โดยพารามิเตอร์มีดังนี้

1. สัดส่วนความสูงของ S1 และ S2 (amplitude S1/ S2)
2. ระยะเวลาระหว่าง S1 ถึง S2 (duration S1- S2)
3. ระยะเวลาระหว่าง S2 ถึง S1 (duration S2- S1)
4. สัดส่วนระยะเวลาระหว่าง S1 ถึง S2 และระยะเวลาระหว่าง S2 ถึง S1 $[(S1- S2)/ (S2- S1)]$



รูปที่ 3-2 การวัดภาพเสียงหัวใจโดยใช้โปรแกรมวิเคราะห์ภาพบันทึกเสียงหัวใจ (3M™ Littmann® Sound Analysis Software Version 2.0 for Heart Sounds)

3.3.4 การตรวจการบันทึกภาพหัวใจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง (Echocardiography)

3.3.4.1 การวัดขนาดและการทำงานของหัวใจห้องล่างซ้าย

ใช้วัดขนาดของหัวใจและโครงสร้างของหัวใจเพื่อวินิจฉัยว่าเป็นภาวะลิ้นหัวใจไม่ตรัสรั่ว วิธีการตรวจโดยให้ผู้ป่วยนอนตะแคงทับขวา (right lateral recumbency) และตรวจโดยใช้ long และ short axis view และ left apical 4 chamber view การตรวจในท่าดังกล่าวใช้ในการวัดขนาดของหัวใจและโครงสร้างของหัวใจ โดยมีพารามิเตอร์ดังนี้

1. ขนาดของหัวใจห้องล่างซ้ายในช่วงสิ้นสุดการคลายตัว (left ventricular end diastolic diameter; LVEDd)
2. ขนาดของหัวใจห้องล่างซ้ายในช่วงสิ้นสุดการหดตัว (left ventricular end systolic diameter; LVESd)
3. ขนาดของหัวใจห้องล่างซ้ายในช่วงสิ้นสุดการคลายตัวเทียบกับน้ำหนักตัว (left ventricular end diastolic diameter, normalized for body weight, LVEDDN) คำนวณตามสูตรดังนี้

$$\text{LVEDDN} = \text{LVEDd} / [\text{body weight (kg)}]^{0.294}$$
4. ขนาดของหัวใจห้องล่างซ้ายในช่วงสิ้นสุดการคลายตัวเทียบกับน้ำหนักตัว (left ventricular end systolic diameter, normalized for body weight, LVESDN) คำนวณตามสูตรดังนี้

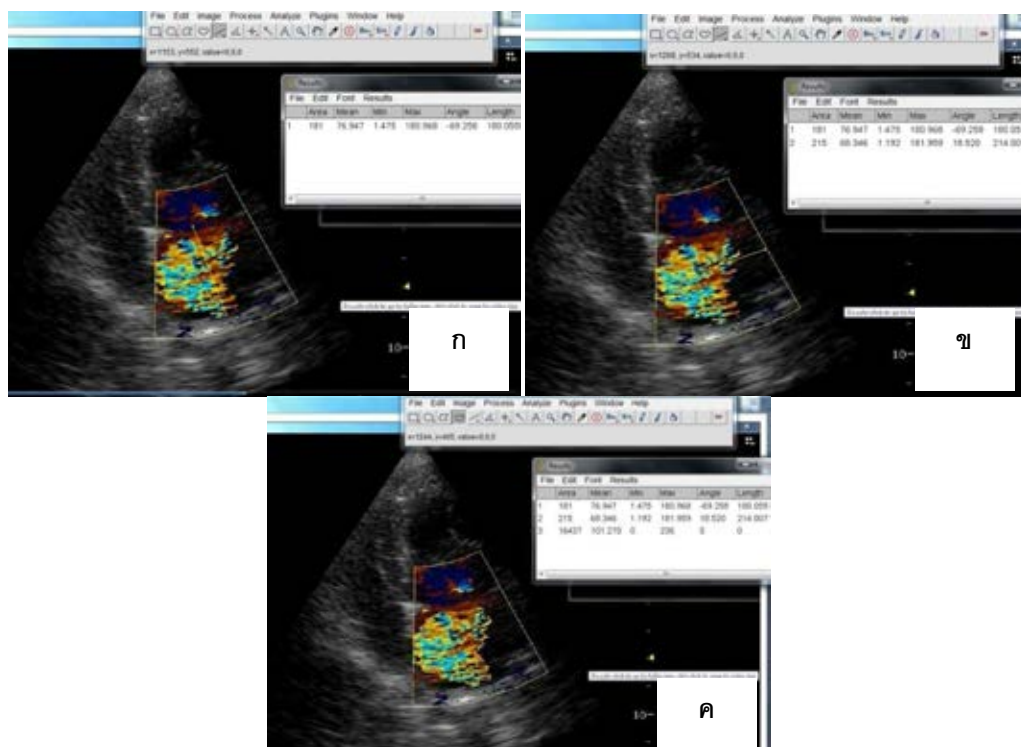
$$\text{LVESDN} = \text{LVESd} / [\text{body weight (kg)}]^{0.315}$$
 (Cornell et al., 2004)
5. ความหนาของ interventricular septum ในช่วงสิ้นสุดการคลายตัว (septal diastolic thickness; VSd)
6. ความหนาของ interventricular septum ในช่วงสิ้นสุดการหดตัว (septal systolic thickness; VSs)
7. ความหนาของผนังหัวใจห้องล่างซ้ายในช่วงสิ้นสุดการคลายตัว (left ventricular wall diastolic thickness; LVWd)
8. ความหนาของผนังหัวใจห้องล่างซ้ายในช่วงสิ้นสุดการหดตัว (left ventricular wall systolic thickness; LVWs)
9. สัดส่วนการบีบตัวของหัวใจ (fractional shortening; FS) คำนวณตามสูตรดังนี้

$$\text{FS} = (\text{LVEDd} - \text{LVESd}) / \text{LVEDd} \times 100$$

10. ปริมาณเลือดในหัวใจห้องล่างซ้ายในช่วงสิ้นสุดการคลายตัว (The end-diastolic volume; EDV) คำนวณตามสูตร Teichholz method ดังนี้ $EDV = [7 \times (LVEDd)^3] / (2.4 + LVEDd)$
11. ปริมาณเลือดในหัวใจห้องล่างซ้ายในช่วงสิ้นสุดการหดตัว (The end-systolic volume; ESV) คำนวณตามสูตร Teichholz method ดังนี้ $ESV = [7 \times (LVESd)^3] / (2.4 + LVESd)$
12. ปริมาณเลือดในหัวใจห้องล่างซ้ายต่อการบีบตัว 1 ครั้ง (stroke volume; SV) คำนวณตามสูตร ดังนี้ $SV = (EDV - ESV)$
13. สัดส่วนของเลือดที่ออกจากหัวใจ (ejection fraction; EF) คำนวณตามสูตรดังนี้ $EF = [(EDV - ESV) / EDV] \times 100$
14. สัดส่วนระหว่างหัวใจห้องบนซ้าย (left atrium; LA) และ aortic root (AO), (LA/AO) เป็นการวัดขนาดของ LA และ AO ในช่วงหัวใจคลายตัวโดยวัดใน long axis view ที่ระดับ aorta แบบ M-mode วัดภาพนิ่งเมื่อ aortic และ pulmonary valve ปิดเมื่ออยู่ในช่วงหัวใจคลายตัว

3.3.4.2 การวัดระดับลิ้นหัวใจไมตรัลรั่ว (percent mitral regurgitant jet; %MR)

การวัดระดับลิ้นหัวใจไมตรัลรั่วประเมินโดยใช้ colour doppler echocardiography จาก left apical 4 chamber view ทำการบันทึก VDO เป็นเวลา 8 วินาที จากนั้นเลื่อนดูภาพทีละ 0.1 วินาทีเพื่อวัดพื้นที่ %MR ในช่วง left ventricle บีบตัว วิธีการวัดวัดจากสีผสม (mosaic) ใน left atrium โดยการลากเส้นผ่านศูนย์กลาง 2 เส้นแล้วหาพื้นที่เป็นวงรีหรือวงกลม จากนั้นจากนั้นวิเคราะห์พื้นที่ของสีดังกล่าวเทียบกับพื้นที่ของ left atrium ทั้งหมด (รูป 3-3) (Muzzi et al., 2003) จากนั้นเลือกภาพที่มี %MR สูงสุดมาใช้



รูปที่ 3-3 รูป ก และ ข การหาความยาวเส้นผ่านศูนย์กลางของ left atrium เพื่อให้คำนวณหาพื้นที่ รูป ค การหาพื้นที่ของ regurgitate jet

3.3.5 การวัดความดันเลือด (Blood pressure)

ทำการวัดความดันเลือดทางอ้อมโดยใช้ oscillometric device (PetiTelemo, FUKUDA DENSHI CO., LTD., JAPAN) ในขณะที่สัตว์ไม่เครียด โดยวัดอย่างน้อย 2 ครั้ง วิธีการวัดกระทำโดยวัดความดันที่ขาหน้าโดยให้ cuff อยู่บริเวณเหนือข้อศอกที่บริเวณเหนือ median artery หรือ บริเวณขาหลังตำแหน่งเหนือ hock joint เหนือ cranial tibial artery หรือในบางตัววัดได้ทางเหนือ coccygeal artery (Haberman et al., 2006) ค่าที่วัดได้ประกอบด้วยความดันโลหิตตัวบน (systolic blood pressure) ความดันโลหิตตัวล่าง (diastolic blood pressure) และความดันโลหิตเฉลี่ย (mean blood pressure)

3.3.6 การตรวจและวิเคราะห์ความแปรปรวนของอัตราการเต้นของหัวใจ (Heart rate variability; HRV)

สุนัขทุกตัวจะถูกทำการวัด ECG แบบต่อเนื่องโดยใช้เครื่องบันทึกภาพคลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบพกพา (holter recording) (FUKUDA DENSHI CO., LTD., JAPAN) แบบ standard 3-channel (รูปที่3-4) ซึ่งประกอบด้วย 7 ECG โดยทำการติดอิเล็กโทรดที่หน้าอกส่วนหน้าของสุนัข

การวัด ECG แบบต่อเนื่องใช้เวลาอย่างน้อย 30 นาทีในขณะที่สัตว์สงบ ไม่ตื่นเต้นในห้องที่เงียบ (รูปที่ 3-5) จากนั้นข้อมูลจะถูกวิเคราะห์โดยใช้ SCM-510 holter software (FUKUDA DENSHI CO., LTD., JAPAN) ทำการตรวจและแก้ไข QRS complexes ที่ได้จากโปรแกรมตามความเป็นจริง การวิเคราะห์ R-R intervals จะใช้จาก ECG waveform และมี R wave ปกติอย่างน้อย 85% เท่านั้น การวัด HRV กระทำได้ 2 แบบคือการวัด time domain parameter ได้แก่ SDNN SDANN SDNN index pNN50 และ RMSSD ส่วนการวัดแบบ frequency domain parameter จะทำการวิเคราะห์โดยนำข้อมูลที่ได้ไปวิเคราะห์โดยกรองสัญญาณผ่าน Hamming window สัญญาณจะถูกเปลี่ยนให้อยู่ในรูป spectrum โดยใช้วิธี Fast Fourier Transformation โดยมีอัตราการเก็บตัวอย่าง 512 ตัวอย่าง ช่วงความถี่ที่เลือกใช้ประกอบด้วย ultra low frequency (ULF) ใช้ความถี่ 0 ถึง 0.004 Hz, very low frequency (VLF) ใช้ความถี่ 0.004 ถึง 0.041 Hz, low frequency (LF) ใช้ความถี่ 0.041 ถึง 0.150 เฮิรตซ์และ high frequency ใช้ความถี่ 0.150 ถึง 0.500 เฮิรตซ์ โดยค่าทั้งหมดรวมกันเป็น Total frequency (TF) ที่มีความถี่ 0 ถึง 0.500 เฮิรตซ์ จากนั้นทำการวัด LF/HF และปรับค่า LF และ HF ตามสูตรดังนี้ LF in normalized units (LF norm) = LF / (TF - ULF - VLF) และ HF in normalized units (HF norm) = HF / (TF - ULF - VLF) (Rasmussen et al., 2012)



รูปที่ 3-4 ตัวอย่างการติด ECG electrode ก ด้านขวาของสุนัข ข ด้านซ้ายของสุนัข



รูปที่ 3-5 สุนัขที่ติด holter recording อยู่ในอาการสงบ ไม่ตื่นตื่นในห้องที่เงียบ

3.4 การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

ข้อมูลที่ได้แสดงในรูปค่าเฉลี่ย \pm ความคลื่อนคลาดมาตรฐาน (Standard error) ข้อมูลทางสถิติถูกวิเคราะห์โดยใช้โปรแกรม Sigma Stat ข้อมูลก่อนและหลังได้รับยา enalapril นำมาเปรียบเทียบโดยใช้ student paired-t test หรือ Wilcoxon signed-rank test ค่าที่ได้ในแต่ละพารามิเตอร์นำมาหาความสัมพันธ์โดยใช้ Pearson correlation และสมการถดถอยเชิงเส้นตรง (linear regression analysis) ความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญพิจารณาเมื่อมีค่า p น้อยกว่า 0.05

บทที่ 4

ผลการทดลอง

4.1 ลักษณะทั่วไปของสุนัขที่มีภาวะลิ้นหัวใจไมตรัลรั่วก่อนและหลังได้รับยา enalapril

สุนัขที่เข้าร่วมการทดลองมีอายุเฉลี่ย 11.9 ± 0.6 (พิสัย 9-15 ปี) น้ำหนักเฉลี่ย 8.26 ± 1.52 กิโลกรัม (พิสัย 3.60-19.16 กิโลกรัม) เป็นเพศผู้ 7 ตัวและเพศเมีย 7 ตัว โดยมีตัวเมียที่ทำหมันแล้ว 4 ตัว เมื่อพิจารณาพันธุ์สุนัขพบว่าพันธุ์พุดเดิลจำนวน 8 ตัว พันธุ์มิเนเจอร์ 1 ตัวและพันธุ์ผสมจำนวน 4 ตัว สุนัขที่เข้าร่วมการทดลองมีหัวใจล้มเหลวระดับ B1 2 ตัว B2 12 ตัว

4.2 ผลการตรวจค่าโลหิตวิทยาและค่าทางเคมีในเลือดของสุนัขที่มีภาวะลิ้นหัวใจไมตรัลรั่วก่อนและหลังได้รับยา enalapril

ผลการตรวจค่าโลหิตวิทยาและค่าทางเคมีในเลือดแสดงดังตาราง 4-1 ค่า RBC Hb PCV platelet และ WBC พบว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลงและค่าเฉลี่ยอยู่ในเกณฑ์ปกติ การทำงานของไตคือ creatinine และ BUN พบว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลงและค่าเฉลี่ยก็อยู่ในเกณฑ์ปกติ ค่าเอนไซม์ตับ SGPT และค่า ALT ก็ไม่มีการเปลี่ยนแปลงและอยู่ในเกณฑ์ปกติเช่นกัน

ตารางที่ 4-1 ผลการตรวจค่าโลหิตวิทยาและค่าทางเคมีในเลือดของสุนัขที่มีภาวะลิ้นหัวใจไมตรัลรั่วก่อนและหลังได้รับยา enalapril

พารามิเตอร์	ก่อนได้รับยา (n=14)	หลังได้รับยา (n=14)
RBC ($\times 10^6$ cell per μ l)	5.9 \pm 0.3	6.1 \pm 0.3
Hb (g/dl)	13.8 \pm 0.8	14.0 \pm 0.7
PCV (%)	41.8 \pm 2.3	43.0 \pm 2.0
Platelet ($\times 10^3$ per μ l)	348.9 \pm 49.0	404.9 \pm 45.3
WBC (per μ l)	13,256 \pm 1,370	11,445 \pm 917
Creatinine (mg/dL)	0.88 \pm 0.06	0.96 \pm 0.11
BUN (mg/dL)	17.41 \pm 2.11	18.38 \pm 2.61
ALT (IU/L)	64.0 \pm 17.9	54.7 \pm 5.7
ALP (IU/L)	87.7 \pm 23.4	84.2 \pm 19.2

ข้อมูลแสดงในรูปค่าเฉลี่ย \pm ความคลื่อนคลาดมาตรฐาน

คำย่อ: n, number; RBC, red blood cell; Hb, hemoglobin; PCV, packed cell volume; WBC, white blood cell; BUN, blood urea nitrogen; ALT, Alanine aminotransferase; ALP, Alkaline phosphatase.

4.3 ผลการตรวจ vertebral heart score ของสุนัขที่มีภาวะลิ้นหัวใจไมตรัลรั่วก่อนและหลังได้รับยา enalapril

ผลจากการถ่ายภาพรังสีช่องอกพบว่าค่า vertebral heart score ของสุนัขที่เข้าร่วมการทดลองไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหลังจากได้รับยา โดยก่อนได้รับยามีค่าเฉลี่ย 10.8 \pm 0.2 และหลังจากได้รับยามีค่าเฉลี่ย 10.7 \pm 0.2

4.4 ผลการตรวจภาพคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (Electrocardiogram; ECG) ของสุนัขที่มีภาวะลิ้นหัวใจไมตรัลรั่วก่อนและหลังได้รับยา enalapril

ผลการตรวจ ECG แสดงดังตารางที่ 4-2 เมื่อพิจารณาพารามิเตอร์ของ ECG ทั้ง amplitude และ duration พบว่าก็ไม่มี ความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ค่า Q-Tc และ MEA ก็ไม่มี ความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน

ตารางที่ 4-2 ผลการตรวจภาพคลื่นไฟฟ้าหัวใจของสุนัขที่มีภาวะลิ้นหัวใจไม่ตรัสร์วก่อนและหลังได้รับยา enalapril

พารามิเตอร์	ก่อนได้รับยา (n=14)	หลังได้รับยา (n=14)
P duration (s)	0.041±0.002	0.041±0.002
P amplitude (mV)	0.264±0.027	0.226±0.025
PR interval (s)	0.085±0.006	0.086±0.004
QRS duration (s)	0.059±0.004	0.081±0.024
R amplitude (mV)	1.491±0.121	1.453±0.108
Q-T _c (s)	0.232±0.008	0.236±0.004
MEA (°)	63.81±3.22	63.10±3.69

ข้อมูลแสดงในรูปค่าเฉลี่ย ± ความคลื่อนคลาดมาตรฐาน

คำย่อ: Q-T_c, corrected QT values; MEA, mean electrical axis.

4.5 ผลการตรวจภาพบันทึกเสียงหัวใจ (Phonocardiogram; PCG) ของสุนัขที่มีภาวะลิ้นหัวใจไม่ตรัสร์วก่อนและหลังได้รับยา enalapril

ผลการตรวจภาพเสียงหัวใจข้อมูลแสดงดังตารางที่ 4-3 S1/S2 ซึ่งเป็นสัดส่วนของ amplitude ของเสียงที่ 1 และเสียงที่ 2 ไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วน S1-S2 และ S2-S1 ที่วัดเมื่ออัตราการเต้นของหัวใจใกล้เคียงกันและ (S1-S2)/(S2-S1) ไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหลังจากได้รับยา

ตารางที่ 4-3 ผลการตรวจภาพเสียงหัวใจของสุนัขที่มีภาวะลิ้นหัวใจไม่ตรัสรั่วก่อนและหลังได้รับยา enalapril

พารามิเตอร์	ก่อนได้รับยา (n=14)	หลังได้รับยา (n=14)
S1/S2	2.591±0.346	2.625±0.348
S1-S2 (s)	0.190±0.020 (HR= 110.6±7.6)	0.198±0.019 (HR= 112.8±6.2)
S2-S1 (s)	0.348±0.039 (HR= 110.6±7.6)	0.364±0.022 (HR= 112.8±6.2)
(S1-S2)/(S2-S1)	0.610±0.068	0.561±0.058

ข้อมูลแสดงในรูปค่าเฉลี่ย ± ความคลื่อนคลาดมาตรฐาน

คำย่อ: S1, first heart sound amplitude; S2, second heart sound amplitude, S1-S2, S1 to S2 duration; S2-S1, S2 to S1 duration; HR, heart rate.

4.6 ผลการตรวจภาพหัวใจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง (echocardiography) ของสุนัขที่มีภาวะลิ้นหัวใจไม่ตรัสรั่วก่อนและหลังได้รับยา enalapril

ผลการตรวจ echocardiography แสดงดังตาราง 4-4 Vsd และ VSs ไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ LVEDd และ LVEDDN มีค่าลดลง 3.41% และ 3.63% ตามลำดับและมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) หลังจากได้รับยา ในขณะที่ LVESDN ไม่มีการเปลี่ยนแปลง LVESd LWd LVWS AO LA LA/AO EDV ESV SV EF และ FS% ไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ตารางที่ 4-4 ผลการตรวจภาพหัวใจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงของสุนัขที่มีภาวะลิ้นหัวใจไมตรัลรั่ว ก่อนและหลังได้รับยา enalapril

พารามิเตอร์	ก่อนได้รับยา (n=14)	หลังได้รับยา (n=14)
VSd (mm)	7.09±0.40	7.23±0.35
VSs (mm)	10.40±0.37	10.04±0.40
LVEDd (mm)	30.51±1.33	29.47±1.35*
LVESd (mm)	17.96±0.98	17.53±1.11
LWd (mm)	6.66±0.39	7.11±0.43
LWVs (mm)	10.84±0.43	10.85±0.455
FS%	40.63±1.57	41.20±1.64
AO (mm)	14.57±0.81	14.19±0.82
LA (mm)	21.81±0.87	21.44±1.14
LA/AO	1.539±0.079	1.563±0.110
EDV (ml)	37.13±3.95	34.80±3.73
ESV (ml)	10.48±1.33	9.88±1.53
SV (ml)	26.65±2.84	25.10±2.50
EF (%)	72.13±1.79	73.13±1.99
LVEDDN	17.06±0.63	16.44±0.63*
LVESDN	9.58±0.39	9.34±0.49

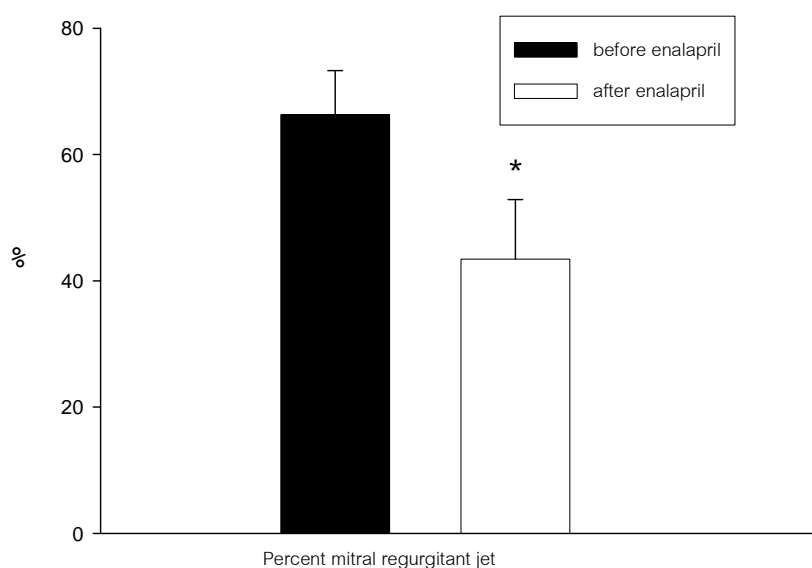
ข้อมูลแสดงในรูปค่าเฉลี่ย ± ความเคลื่อนคลาดมาตรฐาน

คำย่อ: VSd, interventricular septum diastolic; VSs, interventricular septum systolic; LVEDd, left ventricular end-diastolic diameter; LVESd, left ventricular end systolic diameter; LVEDDN, left ventricular end diastolic diameter, normalized for body weight; LVESDN, LVESd left ventricular end systolic diameter, normalized for body weight; LWd, left ventricular wall diastolic; LWVs, left ventricular end systolic diameter systolic; FS, fractional shortening; AO, aorta diameter; LA, left atrium diameter; EDV, end diastolic volume; ESV, end systolic volume ; SV, stroke volume; EF, ejection fraction.

* มีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) ระหว่างก่อนและหลังได้รับยาโดยใช้ student paired-t test

4.7 ผลการตรวจระดับลิ้นหัวใจไมตรัลรั่ว (percent mitral regurgitant jet; %MR) ของสุนัขที่มีภาวะลิ้นหัวใจไมตรัลรั่วก่อนและหลังได้รับยา enalapril

ระดับลิ้นหัวใจไมตรัลรั่วมีค่าลดลง 22.9% และมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) โดยก่อนได้รับยามีค่าเฉลี่ย $66.3 \pm 7.0\%$ และหลังจากได้รับยามีค่า $43.4 \pm 9.5\%$ (รูปที่ 4-1)



รูปที่ 4-1 ผลการตรวจระดับลิ้นหัวใจไมตรัลรั่ว สุนัขหลังจากได้รับยา enalapril มี percent mitral regurgitant jet ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ

* มีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) ระหว่างก่อนและหลังได้รับยาโดยใช้ student paired-t test

4.8 ผลการตรวจความดันโลหิตและอัตราการหายใจของสุนัขที่มีภาวะลิ้นหัวใจไมตรัลรั่วก่อนและหลังได้รับยา enalapril

ผลการตรวจความดันโลหิตและอัตราการหายใจแสดงดังตารางที่ 4-5 systolic blood pressure ไม่มีการเปลี่ยนแปลงหลังจากได้รับยาและค่าเฉลี่ยอยู่ในเกณฑ์ปกติ ส่วน diastolic blood pressure ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) ในขณะที่ mean blood pressure พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติแต่หลังได้รับยามีค่าลดลง 10.2% อัตราการหายใจพบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นเดียวกัน

ตารางที่ 4-5 ผลการตรวจความดันโลหิตและอัตราการหายใจของสุนัขที่มีภาวะลิ้นหัวใจไมตรัลรั่ว ก่อนและหลังได้รับยา enalapril

พารามิเตอร์	ก่อนได้รับยา (n=14)	หลังได้รับยา (n=14)
Blood pressure		
SBP (140-160 mmHg)	118±4	111±4
DBP (<100 mmHg)	72±3	62±3*
MAP (<120 mmHg)	87±3	78±3
Respiratory rate (bpm)	33±2	28±2

ข้อมูลแสดงในรูปค่าเฉลี่ย ± ความคลื่อนคลาดมาตรฐาน

คำย่อ: n, number; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; MAP, mean arterial pressure.

* มีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) ระหว่างก่อนและหลังได้รับยาโดยใช้ student paired-t test

4.9 ผลการตรวจความแปรปรวนของอัตราการเต้นของหัวใจ (Heart rate variability; HRV) ของสุนัขที่มีภาวะลิ้นหัวใจไมตรัลรั่วก่อนและหลังได้รับยา enalapril

ผลการตรวจ HRV แบบ time-domain analysis แสดงดังตารางที่ 4-6 อัตราการเต้นของหัวใจไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหลังจากได้รับยา ส่วน Mean NN ซึ่งเป็นส่วนกลับของอัตราการเต้นของหัวใจก็ไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหลังจากได้รับยา เช่นเดียวกัน ค่า SDNN และ SDANN ไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ SDNN index มีค่าเพิ่มขึ้น 21% อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) ส่วน pNN50 ไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติและ RMSSD มีค่าเพิ่มขึ้น 42% อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$)

ตัวอย่าง Power spectrum trend ในสุนัขก่อนและหลังได้รับยา enalapril แสดงดังรูปที่ 4-2 ค่า ULF VLF และ LF ไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหลังจากได้รับยา ส่วน HF และ TF มีค่าเพิ่มขึ้น 130% ($P < 0.01$) และ 85% ($P < 0.05$) ตามลำดับ ในขณะที่ LF/HF ratio ลดลง 44% อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) LF norm ลดลง 25% อย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.05$) ในขณะที่ HF norm เพิ่มขึ้น 17% อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) (รูปที่ 4-3)

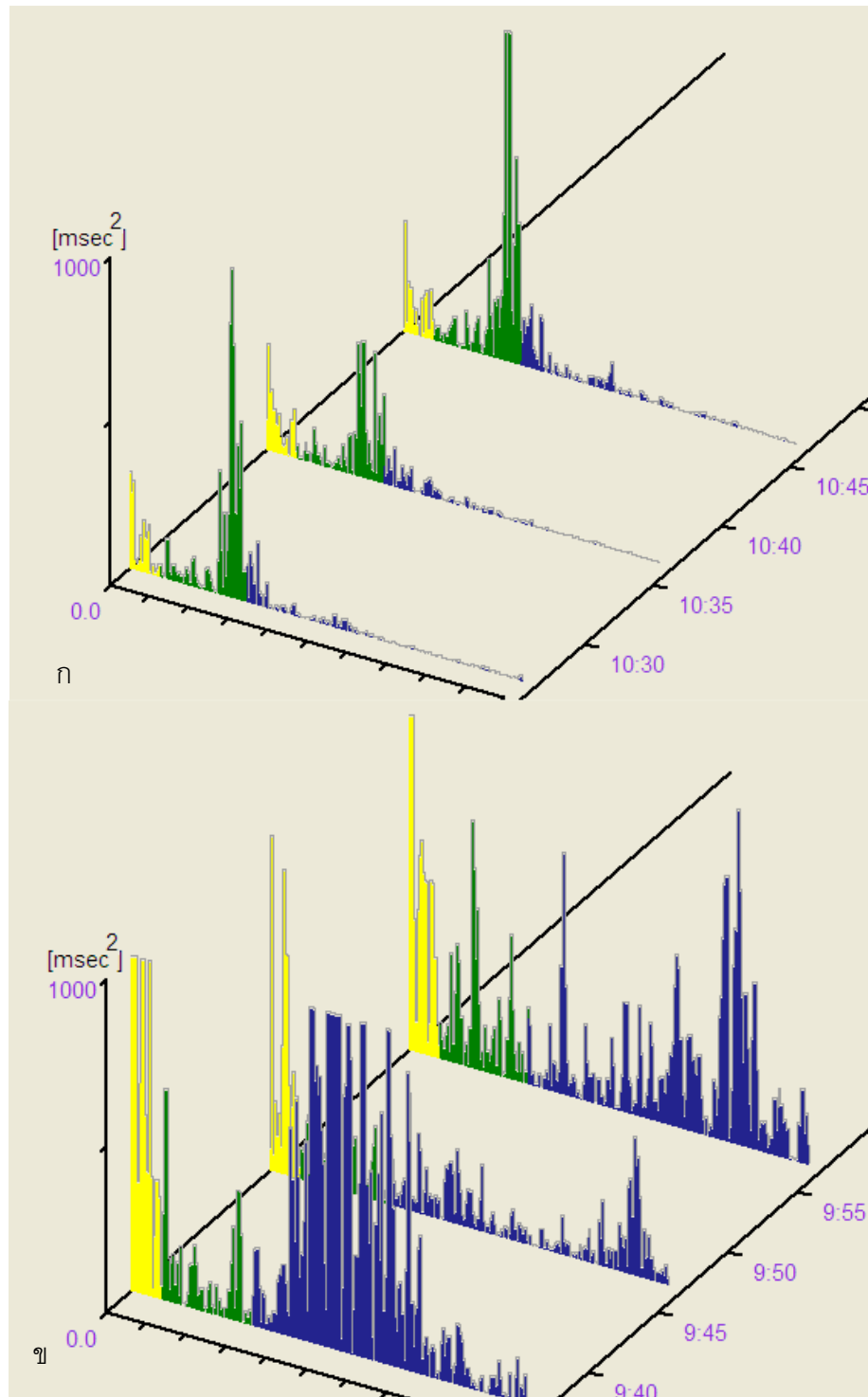
ตารางที่ 4-6 ผลการตรวจ HRV แบบ time-domain analysis ของสุนัขที่มีภาวะลิ้นหัวใจไมตรัลรั่ว ก่อนและหลังได้รับยา enalapril

พารามิเตอร์	ก่อนได้รับยา (n=14)	หลังได้รับยา (n=14)
Resting heart rate (bpm)	101.5±6.2	98.9±6.2
Time-domain parameters		
Mean NN (msec)	631.8±48.9	649.2±46.9
SDNN (msec)	120.9±15.1	175.0±40.2
SDANN (msec)	40.94±10.70	32.98±6.44
SDNN index (msec)	114.5±14.4	138.7±21.9*
pNN50	43.45±6.44	51.76±7.19
RMSSD (msec)	115.0±22.9	163.1±35.8*

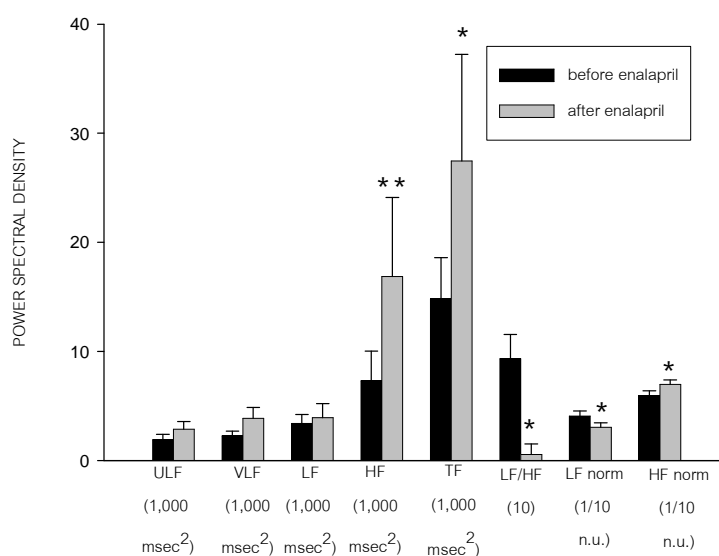
ข้อมูลแสดงในรูปค่าเฉลี่ย ± ความคลื่อนคลาดมาตรฐาน

คำย่อ: HRV, heart rate variability; Mean NN, average of normal-to-normal intervals where normal-to-normal intervals patterns appear in all the division; SDNN, SD of all normal RR intervals in the entire 24-h ECG; SDANN, standard deviation of average value in division; SDNN index average value of standard deviation in division; pNN50, percentage of the number of normal-to-normal intervals with differences ≥ 50 msec; RMSSD, Square root of the mean of the squared differences between adjacent RR intervals over the entire 24-h ECG.

* มีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) ระหว่างก่อนและหลังได้รับยาโดยใช้ student paired-t test



รูปที่ 4-2 ตัวอย่าง Power spectrum trend ก สุนัขก่อนได้รับยา enalapril ข สุนัขหลังได้รับยา enalapril



พารามิเตอร์	ก่อนได้รับยา (n=14)	หลังได้รับยา (n=14)
Frequency-domain parameters (msec ²)		
ULF (0.000-0.004 Hz)	1,894±484	2,846±714
VLF (0.004-0.041 Hz)	2,248±426	3,841±999
LF (0.041-0.15 Hz)	3,374±837	3,925±1,281
HF (0.15-0.50 Hz)	7,298±2,735	16,851±7,243**
TF (0.00-0.50 Hz)	14,815±3,757	27,464±9,777*
LF/HF	0.932±0.222	0.526±0.098*
LF norm	40.77±4.47	30.42±4.09*
HF norm	59.23±4.47	69.58±4.09*

ข้อมูลแสดงในรูปค่าเฉลี่ย ± ความคลื่อนคลาดมาตรฐาน

คำย่อ: HRV, heart rate variability; ULF, Ultra low frequency; VLF, Very low frequency; LF, low frequency; HF, high frequency; TF, total frequency; LF norm, LF in normalized units; HF norm, HF in normalized units * มีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) และ ** มีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.01$) ระหว่างก่อนและหลังได้รับยาโดยใช้ student paired-t test

รูปที่ 4-3 ผลการตรวจ HRV แบบ frequency-domain analysis ของสุนัขที่มีภาวะลิ้นหัวใจไม่ตรัสรัวก่อนและหลังได้รับยา enalapril

4.10 ความสัมพันธ์ระหว่าง time-domain analysis และ frequency-domain analysis ของ HRV และความสัมพันธ์ระหว่าง LF และ end diastolic parameters

เมื่อนำ time domain parameters คือ SDNN และ SDNN index มาหาความสัมพันธ์กับ frequency domain parameter คือ LF พบว่ามีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.05$ และ $P < 0.001$ ตามลำดับ ค่า pNN50 และ RMSSD มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญกับ HF ($P < 0.001$) เมื่อนำ frequency domain parameter คือ LF มาหาความสัมพันธ์กับพารามิเตอร์ของ echocardiography พบว่ามีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญกับ EDV ($P < 0.01$) LVEDd ($P < 0.001$) และ LVEDDN ($P < 0.05$) ส่วน HF ไม่มีความสัมพันธ์กับ end diastolic parameters ทั้ง 3 ค่า

ตารางที่ 4-7 ความสัมพันธ์ระหว่าง LF กับ SDNN และ SDNN index HF กับ pNN50 และ RMSSD และ LF กับ EDV LVEDd และ LVEDDN (n=28)

พารามิเตอร์	r	P
LF& SDNN	0.425	<0.05
LF& SDNN index	0.832	<0.001
HF& pNN50	0.628	<0.001
HF& RMSSD	0.939	<0.001
LF& EDV	0.504	<0.001
LF& LVEDd	0.416	<0.001
LF& LVEDDN	0.422	<0.05

คำย่อ: LF, low frequency; HF, high frequency; SDNN, SD of all normal RR intervals in the entire 24-h ECG; SDNN index average value of standard deviation in division; pNN50, percentage of the number of normal-to-normal intervals with differences ≥ 50 msec; RMSSD, Square root of the mean of the squared differences between adjacent RR intervals over the entire 24-h ECG; EDV, end-diastolic volume; LVEDd, left ventricular end-diastolic diameter; LVEDDN, left ventricular end diastolic diameter, normalized for body weight.

บทที่ 5

อภิปรายผลการทดลอง

จากการศึกษาในครั้งนี้พบว่าพันธุ์ที่พบเป็นพันธุ์เล็กเกือบทั้งหมด เช่น พุดเดิล มินเจอร์ ทั้งนี้ส่วนหนึ่งเป็นผลจากพุดเดิลเป็นพันธุ์ที่นิยมเลี้ยงในประเทศไทย โดยมีอายุเฉลี่ย 11.9 ± 0.6 ปี สอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้ที่พบสุนัขพันธุ์เล็กและอายุมาก (Abbott, 2008; Olsen et al., 2010) โดยพบว่าเมื่อสุนัขที่มีอายุ 5 ถึง 8 ปีจะมีโอกาสพบเสียง murmur จาก MMVD 10% ถ้าอายุ 9 ถึง 12 ปี จะมีโอกาสเป็นโรคนี้เพิ่มขึ้นเป็น 20% และถ้าอายุมากกว่า 13 ปีจะมีโอกาสเป็นโรคนี้สูงถึง 30 ถึง 35% ส่วนเพศสัตว์พบว่าสุนัขเพศผู้และเพศเมียมีจำนวนเท่ากันซึ่งสอดคล้องกับรายงานของ Oliveira และคณะ (2012) และ Rasmussen และคณะ (2012)

ในการศึกษาครั้งนี้ศึกษาเฉพาะในสุนัขที่มีภาวะลิ้นหัวใจไมตรัลรั่วเล็กน้อยถึงปานกลาง โดยพบ B1 จำนวน 2 ตัว B2 จำนวน 12 ตัว สุนัขในกลุ่มนี้ถ้าแบ่งตามการดัดแปลงของ New York Heart Association (Kvart et al., 2002) สุนัขจะอยู่ในระดับ I และ II ตรงกับ B1 และ B2 ตามลำดับ ดังนั้นเกณฑ์การแบ่งระดับหัวใจล้มเหลวใกล้เคียงกัน

จากค่าโลหิตวิทยาและค่าทางเคมีในเลือดของสุนัขที่มีภาวะลิ้นหัวใจไมตรัลรั่วที่มีระดับหัวใจล้มเหลวไม่รุนแรงมักไม่พบการเปลี่ยนแปลงใดๆ แต่ในรายที่มีระดับหัวใจล้มเหลวรุนแรง อาจพบค่าเอนไซม์ตับหรือค่าซึ่งแสดงถึงการทำงานของไตคือ BUN และ creatinine สูงขึ้นได้ (Olsen et al., 2010) ในการศึกษาส่วนใหญ่ค่าโลหิตวิทยาและค่าทางเคมีในเลือดอยู่ในเกณฑ์ปกติ มีสุนัข 2 ตัวจาก 14 ตัวพบเอนไซม์ตับเพิ่มสูงขึ้น โดยพบ ALT สูงขึ้น 1 ตัวมีค่า 290 IU/L ร่วมกับพบ ALP สูงมีค่า 166 IU/L และมีสุนัข 1 ตัวมีค่าเอนไซม์ตับสูงเพียง ALP โดยมีค่า 351 IU/L สุนัขที่มีค่าเอนไซม์ตับสูงมีหัวใจล้มเหลวระดับ B2 ดังนั้นการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ตับไม่น่าจะเกี่ยวข้องกับโรคหัวใจ อาจเนื่องจากสุนัขที่มีค่าเอนไซม์ตับทั้ง 2 ตัวสูงกำลังได้รับการรักษาโรคผิวหนัง ส่วนสุนัขอีกตัวเคยได้รับยาลดปวด โดยสรุปสุนัขที่เข้าร่วมโครงการเป็นสุนัขที่เข้ามาตรวจสุขภาพ ฉีดวัคซีนและมีอาการไอเล็กน้อย ดังนั้นสุนัขดังกล่าวจึงไม่พบโรคอื่นๆนอกจากภาวะลิ้นหัวใจไมตรัลรั่ว

เมื่อทำการถ่ายภาพรังสีช่องอกพบว่าสุนัขส่วนใหญ่มีขนาดหัวใจโดยวัดจาก VHS เท่ากับ 10.8 ± 0.2 โดยพบหัวใจด้านซ้ายโตจำนวน 10 ตัว หัวใจปกติ 4 ตัว พยาธิสภาพในปอดส่วนใหญ่พบ interstitial lung pattern จำนวน 8 ตัว โดยไม่มีตัวใดพบ pulmonary edema การพบ interstitial lung pattern อาจเป็นผลเนื่องจากอายุมากกว่าความผิดปกติของหัวใจ

เมื่อตรวจภาพคลื่นไฟฟ้าหัวใจพบว่าจังหวะการเต้นในสุนัขทั้งหมดเป็นแบบ respiratory sinus arrhythmia โดยไม่พบจุดกำเนิดกระแสไฟฟ้าที่ตำแหน่งผิดปกติไปจาก sinus node เลย ระยะเวลาจากการวัด depolarization ที่ atrium (P wave) depolarization ที่ ventricle (PR interval) ก็มีค่าปกติ ระยะเวลาของ action potential ในเซลล์ ventricle (Q-T interval) ก็มีค่าปกติเช่นกัน ผลการศึกษาสอดคล้องกับ Sisson และคณะ (1988) รายงานว่าสุนัขที่มีภาวะลิ้นหัวใจไม่ตรัสรู้เมื่อตรวจภาพคลื่นไฟฟ้าหัวใจมักไม่พบความผิดปกติ แม้สุนัขดังกล่าวมีการขยายใหญ่ของหัวใจแล้ว

เมื่อฟังเสียงของหัวใจพบ soft systolic murmur จากลิ้นหัวใจไม่ตรัสรู้ที่ตำแหน่ง mitral area โดยเสียงที่พบอยู่ใน murmur ระดับ III/VI 4 ตัว และ IV/VI 10 ตัวเมื่อใช้เกณฑ์การประเมินโดย Smith และคณะ (2006) การที่เสียง murmur ของหัวใจมีความดัง เบา มาก น้อยขึ้นกับความรุนแรงของการรั่วของลิ้นไม่ตรัส (Ljungvall et al., 2009) นอกจากนี้ความดังของ murmur อาจขึ้นกับความหนาของช่องอกและตำแหน่งของ stethoscope ลักษณะของเสียงเป็นเสียงความถี่สูง (high frequencies) และเป็นเสียงหยาบ (harsh) เล็กน้อยหรือ rough ใน murmur grade III ไปแล้วพบเสียง murmur จะดังสม่ำเสมอตลอด (plateau) โดยมักจะได้ยิน murmur เริ่มพร้อมกับเสียง S1 และสิ้นสุดที่ S2 (holosystolic) (Smith et al., 2006) ในการศึกษาครั้งนี้ PCG พบ murmur ค่อยๆตั้งขึ้นพอลถึงจุดหนึ่งก็ค่อยๆเบาลง (crescendo-decrescendo) 1 ตัว ความดังของเสียงค่อยๆเบาลง (decrescendo) 3 ตัว และ holosystolic murmur 10 ตัว

ความหนาของช่องอกในสุนัขจากการศึกษาครั้งนี้ไม่แตกต่างกันมาก นอกจากนี้การวาง stethoscope ที่ช่องอกกระทำโดยผู้ศึกษาคนเดียวกัน โดยวางที่ตำแหน่ง mitral area ที่บริเวณหน้าอกด้านซ้ายบริเวณที่ได้ยินชัดเจนที่สุด (point of maximal intensity) ซึ่งจะเป็น apex ของหัวใจที่ตำแหน่งช่องว่างระหว่างซี่โครง (intercostal spaces) ที่ 5 ถึง 6 จึงเป็นการลดความผิดพลาดอันเนื่องมาจากตำแหน่งที่วาง stethoscope ได้ เสียงที่ได้จากการฟังยังถูกบันทึกลงคอมพิวเตอร์ได้ภาพ PCG ซึ่งพบว่าสุนัขที่มี murmur ระดับ III มี PCG ที่แตกต่างจากระดับ IV โดยระดับ IV เสียง murmur สามารถได้ยินถึงช่องอกฝั่งตรงข้าม

จากการศึกษา echocardiography พบว่ามีความผิดปกติคือมีการขยายใหญ่ของ left atrium โดยพบว่าสุนัข 2 ตัวในการศึกษานี้มี left atrium ขยายใหญ่ เมื่อดูจากขนาดของ left atrium มีค่า 27.2 และ 20.8 มิลลิเมตร ซึ่งค่าปกติไม่เกิน 24.5 และ 19.7 มิลลิเมตร เมื่อคำนวณค่า LA/AO ขนาดของ left atrium ในช่วงที่หัวใจขยายตัวและเส้นผ่านศูนย์กลางของ ascending aorta พบว่ามีค่าสูงกว่าปกติ 12 ตัวจากทั้งหมด 14 ตัว สุนัขที่มี LA/AO สูงมีระดับ

หัวใจล้มเหลวระดับ B2 12 ตัว ขนาดของ ventricle ขณะคลายตัวเมื่อเทียบกับน้ำหนักตัวมีค่าเพิ่มขึ้น 7 ตัวจาก 14 ตัว สุนัขที่มี LVEDd เพิ่มขึ้นอยู่ในกลุ่มของหัวใจล้มเหลวระดับ B2 7 ตัว สุนัขที่มี LVESd สูงมีจำนวน 4 ตัวโดยมีสุนัขที่มีค่าสูงทั้ง LVESd และ LVESs 3 ตัว การศึกษานี้แสดงว่า left atrium เป็นตัวบ่งชี้ที่ดีถึงความรุนแรงของโรค ค่าพารามิเตอร์อื่นๆของ echocardiography ที่เกี่ยวข้องกับขนาดหัวใจคือ VSd มีค่าสูงกว่าปกติ 1 ตัว VSs มีค่าสูงกว่าปกติ 2 ตัว โดยมี 1 ตัวมีค่า VSd และ VSs สูงกว่าปกติซึ่งบ่งชี้ถึง interventricular septum หนาตัว LVWd มีค่าสูงกว่าปกติ 4 ตัว LVWs มีค่าสูงกว่าปกติ 7 ตัว ดังนั้นจึงมีสุนัข 4 ตัวที่มี left ventricular free wall หนาตัว เมื่อศึกษา FS คือความสามารถในการบีบตัวของ left ventricle โดยดูจากขนาด (dimention) ของ left ventricle ในขณะบีบตัวเทียบกับคลายตัวเป็นเปอร์เซ็นต์ พบว่าสุนัขในการศึกษานี้ 3 ตัวจาก 14 ตัวมีค่ามากกว่าปกติ (47.16% 51.53% และ 47.89% เทียบกับค่าปกติอยู่ในช่วง 33-46%) (Boon, 2002) การเปลี่ยนแปลงของ FS อยู่ในทิศทางเดียวกับ EF การเพิ่มขึ้นของ FS สอดคล้องกับการศึกษาของ Borgarelli และคณะ (2007) พบว่าสุนัขที่เป็น MMVD มีค่า FS และ end-systolic volume index (ESVI) มากกว่าสุนัขกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สาเหตุของการหดตัวแรงขึ้นเป็นผลมาจากการกระตุ้นระบบประสาท sympathetic (Oyama, 2009) ร่วมกับกลไกของ Frank Starling law of heart เมื่อระยะของโรครุนแรงขึ้นและสัตว์ไม่ได้รับยา ค่า FS จะลดลง ร่วมกับการเกิดอาการที่รุนแรงจากการที่หัวใจไม่สามารถบีบตัวได้ทำให้เกิด systolic dysfunction (Borgarelli et al., 2007) เมื่อพิจารณาถึงความสัมพันธ์ระหว่าง %MR กับระดับหัวใจล้มเหลวจากการศึกษานี้พบว่าไม่มีความสัมพันธ์กัน

เมื่อทำการวัดความดันโลหิตพบว่า systolic blood pressure diastolic blood pressure และ mean blood pressure อยู่ในช่วงปกติ อัตราการหายใจเพิ่มขึ้นเล็กน้อยแต่อยู่ในค่าปกติ

การปรับตัวต่อภาวะลิ้นหัวใจไม่ตรัสรู้ได้แก่การกระตุ้นระบบประสาทและฮอร์โมน เช่น ระบบประสาท sympathetic และ RASS การกระตุ้นระบบประสาท sympathetic เพื่อเพิ่มการบีบตัวและเพิ่มอัตราการเต้นของหัวใจเพื่อให้ปริมาณ cardiac output เพียงพอแม้ว่าการทำงานของกล้ามเนื้อในการหดตัวจะลดลง (Nagatsu et al., 1994) หาก angiotensin II จับกับ AT-R₁ จะทำให้เพิ่มการบีบตัวของหัวใจ หลอดเลือดหดตัว (vasoconstriction) หัวใจหนาตัวและมีผังผืด (cardiac hypertrophy and fibrosis) หาก angiotensin II จับกับ AT-R₂ จะทำให้หลอดเลือดขยายตัว (vasodilation) และปัสสาวะมากขึ้น (diuresis) (Oyama, 2009) อย่างไรก็ตามการ

กระตุ้น AT-R₂ โดยตรงอาจทำให้เซลล์กล้ามเนื้อหัวใจเสียหาย หนาตัว (hypertrophy) และเซลล์ตายได้ (Henrion et al., 2001) นอกจากนี้ angiotensin II ยังสามารถกระตุ้นให้ adrenal gland หลั่ง aldosterone ซึ่งทำให้เกิดการสะสม Na (sodium retention) หัวใจหนาตัวและเกิดพังผืด (Oyama, 2009)

จากการศึกษาค่าพารามิเตอร์ของ HRV ในรูปแบบ time domain analysis พบว่าค่าอัตราการเต้นของหัวใจมีค่ามากกว่าค่าที่มีการศึกษาในสุนัขปกติพันธุ์พุดเดิ้ลในการศึกษา HRV ในสุนัขที่เป็นเบาหวาน ค่า SDNN index ก็ต่ำกว่าการทดลองข้างต้น (114.5 msec 147.2 msec สุนัขที่มีภาวะลิ้นหัวใจไม่ตรัสรู้เทียบกับสุนัขปกติตามลำดับ) เมื่อศึกษา frequency domain parameter พบการลดลงของ spectral frequency คือ VLF HF และ TF จึงทำให้สัดส่วน LF/HF สูงกว่าสุนัขกลุ่มควบคุมในการทดลองข้างต้นเมื่อเทียบกับสุนัขที่มีภาวะลิ้นหัวใจไม่ตรัสรู้ก่อนได้รับยา enalapril ในการศึกษา (Pirintr, 2012) การลดลงของ HRV สอดคล้องกับการศึกษาในโรคหัวใจชนิดต่างๆในสุนัขโดยพบว่า HRV ลดลงในสุนัขที่เป็น DCM โดยเฉพาะในระดับหัวใจล้มเหลว II และ III ตามการแบ่งของ ISACHC (Pereira et al., 2008) สอดคล้องกับการลดลงของ time domain และ frequency domain parameter ของ HRV ในสุนัขพันธุ์ Doberman Pinschers ที่มีภาวะกล้ามเนื้อหัวใจล้มเหลว (myocardial failure) อย่างรุนแรงจาก DCM (Calvert and Wall, 2001) ดังนั้นจึงสรุปได้ว่าสุนัขที่เป็นโรคหัวใจและมีภาวะหัวใจล้มเหลวจะมีค่า HRV ที่ลดลง

เมื่อหัวใจขยายใหญ่ขึ้นส่งผลให้ร่างกายมีการปรับตัวของระบบประสาทและฮอร์โมน ดังนั้นสุนัขที่มีภาวะลิ้นหัวใจไม่ตรัสรู้จะมีค่า HRV ที่ต่ำลงและ HRV ที่ต่ำลงสอดคล้องกับระดับของหัวใจล้มเหลวที่มากขึ้นและขนาดของหัวใจที่เพิ่มขึ้น (Haggstrom et al., 1996) จากการศึกษาดังกล่าวพบว่า HRV ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อมีการขยายใหญ่ของหัวใจด้านซ้ายและมีภาวะหัวใจล้มเหลวระดับ III การลดลงของ HRV บ่งบอกว่าการควบคุมการทำงานของระบบประสาท sympathetic และ parasympathetic เกิดการบกพร่องได้ จากการศึกษาของ Fujii และ Wakao (2003) พบว่าแม้สุนัขถูกตรวจพบเพียงเสียง murmur โดยไม่มีการขยายใหญ่ของหัวใจหรืออาการทางคลินิกก็มีการลดลงของ HRV แล้ว โดยการศึกษาดังกล่าวใช้สุนัขพันธุ์ Beagle 6 ตัวที่มีสุขภาพดีบันทึก ECG แบบต่อเนื่อง 24 ชั่วโมง หลังจากนั้นผ่าตัดที่บริเวณ chordae tendineae ทำให้ลิ้นหัวใจปิดไม่สนิทเกิดภาวะลิ้นหัวใจไม่ตรัสรู้แบบไม่รุนแรง (หัวใจล้มเหลวระดับ Ia ตามการแบ่งของ ISACHC) บันทึก ECG ซ้ำ พบว่า HF ในสุนัขหลังจากที่โน้มนำให้เป็นภาวะลิ้นหัวใจไม่ตรัสรู้ลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับก่อนผ่าตัดซึ่งบ่งชี้ถึงระบบ

ประสาท parasympathetic ที่ลดลง ในขณะที่อัตราส่วนของ LF ต่อ HF ในสภาวะหลังจากที่นำมาให้เป็นภาวะลึ้นหัวใจไม่ตรัสรู้เพิ่มอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับก่อนผ่าตัดซึ่งบ่งชี้ถึงระบบประสาท sympathetic ทำงานเพิ่มขึ้น

การเพิ่มขึ้นของ LF/HF บ่งบอกถึงความสมดุลของระบบประสาทอัตโนมัติ โดยมีการลดลงของระบบประสาท parasympathetic หรืออาจมีการเพิ่มขึ้นของระบบประสาท sympathetic เมื่อเทียบกับระบบประสาท parasympathetic เนื่องจากค่า SDNN SDANN และ SDNN index บ่งบอกถึงการทำงานของระบบประสาท sympathetic (calvert, 1998) ส่วน pNN50 และ RMSSD บ่งบอกถึงระบบประสาท parasympathetic ค่า TF บ่งบอกถึงการเปลี่ยนแปลงของระบบประสาททั้ง 2 ชนิดร่วมกับการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาอื่นๆ โดย ULF บ่งบอกถึงการเปลี่ยนแปลงของระบบประสาทอัตโนมัติตามช่วงเวลาและการทำงานของระบบประสาทและฮอร์โมน (Karim et al., 2011) VLF บ่งบอกถึงการควบคุมอุณหภูมิในร่างกาย ระบบภูมิคุ้มกัน RASS และปัจจัยอื่นๆจึงเป็นค่าที่ไม่จำเพาะ แต่ก็มีรายงานว่าสามารถใช้บ่งบอกถึงการทำงานของระบบประสาทซิมพาเทติกได้ (Stein and Kleiger, 1999; Sztajzel, 2004; Karim et al., 2011) LF บ่งชี้ถึงการทำงานของระบบประสาททั้ง sympathetic และ parasympathetic HF บ่งชี้ถึงระบบประสาท parasympathetic (Calvert, 1998; Stein and Kleiger, 1999) เมื่อทำการ normalized ปรับค่า LF และ HF น่าจะเป็นค่าที่แท้จริงที่บ่งบอกถึงการทำงานของระบบประสาท sympathetic และ parasympathetic จากการศึกษาพบว่า LF norm มีความสัมพันธ์กับการวัด sympathetic nerve activity และ HF norm มีความสัมพันธ์กับ vagal nerve activity (Piccirillo et al., 2009) ดังนั้นจะพบว่าระบบประสาท sympathetic ถูกกระตุ้นเมื่อความรุนแรงของโรคมากขึ้น สอดคล้องกับการเพิ่มสูงขึ้นของ FS ร่วมกับการขยายใหญ่ของ left atrium และ left ventricle ที่กระตุ้นให้หัวใจหดตัวแรงตามหลัก Frank Starling law of heart

จากการศึกษานี้พบความสัมพันธ์ระหว่าง SDANN หรือ SDNN index กับ LF บ่งชี้ถึง time domain parameters ทั้ง 2 ตัวนี้มีความสัมพันธ์กับ frequency domain parameter คือ LF ซึ่งบ่งชี้ถึงการทำงานของระบบ sympathetic และ parasympathetic สัมพันธ์กับการทำงานของ baroreceptor reflex ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Calvert (1998) นอกจากนี้ยังพบความสัมพันธ์ระหว่าง pNN50 และ RMSSD กับ HF บ่งชี้ว่าการเปลี่ยนแปลงของ HF ผ่านเส้นประสาท vagus ในขณะที่หายใจ (Calvert, 1998) ส่วนความสัมพันธ์ระหว่างพารามิเตอร์ HRV กับพารามิเตอร์ของ echocardiography พบว่า LF มีความสัมพันธ์กับ LVEDd LVEDDN และ EDV อาจบ่งชี้ถึงเมื่อระบบประสาท sympathetic ทำงานมากขึ้นสัมพันธ์แปรตามการเพิ่ม

ขนาดของหัวใจ จากการศึกษานี้ของ Häggström และคณะ (1996) พบว่า VVTI ซึ่งเป็น time domain parameter มีความสัมพันธ์ผกผันกับ LA/AO

มีการใช้ยา enalapril ในสุนัขในขนาด 0.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวันเพื่อใช้รักษาโรคหัวใจ เวลาในการออกฤทธิ์ของ enalapril หลังกินจะออกฤทธิ์ภายใน 3-4 ชั่วโมงและออกฤทธิ์ได้ยาว 12-14 ชั่วโมง enalapril มีค่าครึ่งชีวิต (half life) ประมาณ 11 ชั่วโมง ระดับยาในซีรัมจะคงที่เมื่อได้รับยาต่อเนื่อง 4 วัน (Maddison, 2008) อาการของสุนัขจากการศึกษานี้ส่วนใหญ่คืออาการไอเล็กน้อย จากการซักประวัติเจ้าของพบว่าทุกตัวที่มีอาการหลังจากได้รับยา enalapril มีอาการดีขึ้นหลังจากได้รับยา 14 วัน ผลการศึกษาสอดคล้องกับการศึกษาของ The IMPROVE Study Group (1995) พบว่าสุนัขที่มีภาวะลิ้นหัวใจไม่ตรัสรั่วหลังจากได้รับยา enalapril เป็นเวลา 21 วันพบว่าอัตราการเต้นของหัวใจ mean systemic arterial blood pressure และ mean pulmonary arterial blood pressure ลดลงเทียบกับกลุ่มควบคุมตั้งแต่วันแรก วันสิ้นสุดการทดลองดังกล่าวสุนัขมีระดับหัวใจล้มเหลวลดลง ระดับ pulmonary edema ลดลงและระดับการมีกิจกรรมเพิ่มขึ้น (mobility score) เมื่อเทียบกับวันแรกอย่างมีนัยสำคัญ วิจารณ์ที่ปอดดีขึ้นอาจเนื่องจาก enalapril ลด hydrostatic pressure ส่วนการศึกษาของ The COVE Study Group (1995) ซึ่งได้รับยา enalapril เป็นเวลา 28 วันพบว่าระดับหัวใจล้มเหลว การหายใจและความดังของ murmur ดีขึ้นเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม อย่างไรก็ตามการศึกษาทั้ง 2 เป็นการศึกษาในสุนัขที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวระดับ III และ IV จากการศึกษาให้ยาในระยะยาวเพื่อรักษาภาวะลิ้นหัวใจไม่ตรัสรั่วมีการศึกษาในสุนัขที่มีภาวะลิ้นหัวใจไม่ตรัสรั่วในระดับหัวใจล้มเหลวต่างๆและได้รับยา enalapril ขนาด 0.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมพบว่าเมื่อให้ยาในกลุ่มที่มีหัวใจล้มเหลวระดับปานกลางถึงรุนแรงสามารถชะลอการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวแบบเรื้อรังได้ (Atkins et al., 2007) แต่มีรายงานว่าในสุนัขที่มีภาวะลิ้นหัวใจไม่ตรัสรั่วที่ไม่มีอาการทางคลินิกเมื่อได้รับยา enalapril เป็นเวลา $1,150 \pm 50$ วัน กลับไม่พบการเปลี่ยนแปลง (Kvart et al., 2002)

จากการศึกษานี้ enalapril ไม่มีผลต่อค่าโลหิตวิทยาสอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมา (The IMPROVE Study Group, 1995) แต่ก็มีรายงานก่อนหน้านี้รายงานว่าสุนัขที่ได้รับการรักษาด้วยยา enalapril มีค่า BUN และ creatinine สูงขึ้น จากการศึกษาของ Ettinger และคณะ (1998) พบว่าบางตัวมีภาวะอะโซเทเมีย (azotemia) สาเหตุอาจเนื่องจาก enalapril ถูกขับทิ้งทางไตถึง 40% (Maddison, 2008) แต่จากการศึกษาของ Ettinger และคณะ (1998) พบว่าสุนัขที่มีภาวะ azotemia มีค่า BUN และ creatinine ลดลงหลังจากลดปริมาณยาของ enalapril และ furosemide แสดงว่าการให้ยาพร้อมกันจะมีผลลดปริมาณเลือดที่ไปที่ไต (renal blood flow)

ผลต่อค่าเลือดโลหิตวิทยาและค่าทางเคมีในเลือดอื่นๆในสุนัขที่มีรายงาน เช่น PCV ลดลงเล็กน้อย (Dominick et al., 1994)

จากการศึกษา enalapril ไม่มีผลต่อ ECG และ PCG ภายหลังจากได้รับยา 2 สัปดาห์ สอดคล้องกับการศึกษาของ Haggstrom และคณะ(1995) พบว่าถ้าสุนัขได้รับการรักษา ค่าพารามิเตอร์ของ PCG คือ Q-S2 และ S1-S2 ในสุนัขที่มีระดับหัวใจล้มเหลว 0 I และ II จะไม่มีความแตกต่างกัน

จากการศึกษา echocardiography พบว่านอกจาก preload ลดลงเล็กน้อยจากค่า LVEDd และ LVEDDN ที่ลดลง ค่า LA/AO ไม่มีการเปลี่ยนแปลงและขนาดของหัวใจอื่นๆก็ไม่มีการเปลี่ยนแปลงเช่นกัน ค่า FS ไม่มีการเปลี่ยนแปลงก่อนและหลังได้รับยา ดังนั้นความสามารถในการหดตัวของ left ventricle ไม่เปลี่ยนแปลง ผลการทดลองสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่าการให้ยาที่ยับยั้ง angiotensin II ไม่ได้ช่วยเรื่องการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของหัวใจ (cardiac remodeling) ในสุนัขที่มีภาวะลิ้นหัวใจไม่ตรัสรั่ว (Perry et al., 2002) หรือการได้รับยา enalapril ในระยะสั้นในสุนัขที่เป็น MMVD ไม่มีผลต่อขนาดของหัวใจห้องบนและล่างซ้าย (Haggström et al., 1996) และมีรายงานก่อนหน้านี้ในสุนัขที่ถูกโน้มนำให้เกิดภาวะ volume overload พบว่ายา รามิพริล (ramipril) ไม่มีผลต่อภาวะหัวใจโตจากปริมาณเลือดที่มากเกินไป (volume overload cardiac hypertrophy) (Dell'italia et al., 1997) และไม่สามารถช่วยลดขนาดของหัวใจได้เมื่อวัดโดย VHS (Woolley et al., 2007) แต่มีรายงานว่าสุนัขที่มีภาวะลิ้นหัวใจไม่ตรัสรั่วตามธรรมชาติ หลังจากได้รับยา enalapril 7 วัน พบว่าชะลอการเกิดการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของหัวใจห้องล่าง (Bakirel et al., 2008) โดย LVEDd และ EDV ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ส่วนค่า SV FS และ EF ก็ลดลงอย่างมีนัยสำคัญเช่นเดียวกัน การศึกษานี้บ่งชี้ว่า enalapril มีผลต่อรูปร่าง (geometry) ขนาด(dimensions) และการทำงานของ left ventricle ในสุนัขที่มีภาวะลิ้นหัวใจไม่ตรัสรั่วที่มีระดับหัวใจล้มเหลวรุนแรงเมื่อได้รับการรักษาด้วย ACE inhibitor ร่วมกับ furosemide จะให้ผลเด่นชัด

ในการศึกษาครั้งนี้พบว่าหลังจากได้รับยา enalapril ค่า diastolic pressure มีค่าลดลงอย่างมีนัยสำคัญ บ่งชี้ว่า enalapril มีฤทธิ์ในการลด afterload ในการทดลองนี้ โดยมีรายงานว่า enalapril สามารถลดความดันโลหิตในสุนัขที่มีภาวะลิ้นหัวใจไม่ตรัสรั่วได้ (The IMPROVE Study Group, 1995) เนื่องจาก enalapril ลด systemic vascular resistance และขยายหลอดเลือด (Ishikawa et al., 2010) พบว่า enalapril ยังมีผลลด preload ด้วย (Herrlin et al., 1990) การลด preload จึงอาจเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้ความดันใน pulmonary vessel ไม่สูงขึ้นมาก ACE

inhibitor คือ ramipril สามารถกีด atrial natriuretic peptide (ANP) และ aldosterone ได้ (Sigurdsson, 1995) ดังนั้นการให้ enalapril มีผลต่อการลดการขยายใหญ่ของหัวใจทำให้ ANP ลดลงได้ การให้สารยับยั้ง ACE ยังมีผลต่อการควบคุมน้ำในร่างกายโดยมีผลเพิ่มการขับทิ้ง Na ที่ไต (Abe et al., 1980) โดยอาจ ผ่าน norepinephrine ที่ไตหรือผ่าน aldosterone หรือ ACE inhibitor อาจมีผลลดการกินน้ำ เนื่องจาก angiotensin II สามารถกระตุ้นการกินน้ำในสุนัข (Fitzsimons et al., 1978)

การวัดระดับ %MR มีรายงานว่ามีความสัมพันธ์กับ Doppler regurgitant volume และ effective regurgitant orifice area ซึ่งเป็นพารามิเตอร์ที่ใช้ประเมินระดับการรั่วของลิ้นหัวใจไมตรัล นอกจากนี้ยังพบว่าสุนัขที่มีระดับหัวใจล้มเหลวแตกต่างกันมีระดับ %MR ที่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (Uehara and Takahashi, 1996; Muzzi et al., 2003) ดังนั้นจากการศึกษานี้ %MR ที่ลดลงจึงอาจบ่งชี้ว่าความรุนแรงของโรคจะลดลงจากความดันที่ลดลงหลังจากได้รับยา enalapril อย่างไรก็ตามมีรายงานที่ขัดแย้งพบว่า %MR สัมพันธ์น้อยกับ hemodynamic และไม่สามารถใช้บ่งบอกถึงความรุนแรงของโรคได้ (Spain et al., 1989) เมื่อพิจารณาถึง view ที่ใช้ในการตรวจ %MR Muzzi และคณะ (2003) รายงานว่าการวัด %MR ด้านซ้ายใน view left apical 4 chamber ให้ขนาด jet ที่ชัดเจนและมากกว่าการตรวจโดยใช้ right parasternal long axis 4 chamber view อาจเนื่องจากการตรวจโดยใช้ left apical 4 chamber view ทำให้ transducer ชนกับ MR jet ได้ดี

เป็นที่น่าสังเกตว่าการศึกษานี้มีการลดลงของ %MR อย่างมีนัยสำคัญ การลดลงของความดันร่วมกับการลดการเกิด regurgitant jet ย่อมบ่งบอกว่าปริมาณเลือดที่ออกจาก left ventricle สู่อorta น่าจะมีค่าเพิ่มขึ้น การลดลงของ %MR อาจเนื่องจาก ACE inhibitor ลด peripheral vascular resistance ซึ่งทำให้ลด regurgitant fraction มีรายงานว่าปัจจัยที่มีผลต่อ %MR คือความดันโลหิตและอัตราการเต้นของหัวใจ (Boon, 1998) การลดลงของ %MR มิได้เป็นผลจากการเปลี่ยนแปลงกระแสประสาทที่ส่งจาก sinus nide ลงมาถึง ventricle ซึ่งดูได้จาก ECG และ PCG ที่วัดในขณะอัตราการเต้นของหัวใจใกล้เคียงกัน แต่ส่วนหนึ่งเป็นผลมาจากการลดลงของ LVEDd และ diastolic blood pressure ซึ่งอาจเนื่องมาจากการใช้ ACE inhibitor ในสุนัขที่มีภาวะลิ้นหัวใจไมตรัลรั่ว

การศึกษานี้อัตราการเต้นของหัวใจไม่มีการเปลี่ยนแปลงสอดคล้องกับการศึกษาของ Häggström และคณะ (1996) พบว่าสุนัขที่มีภาวะลิ้นหัวใจไมตรัลรั่วได้รับการรักษาด้วย enalapril เป็นเวลา 3 สัปดาห์อัตราการเต้นของหัวใจไม่เปลี่ยนแปลง แต่ก็มีรายงานว่าสุนัขที่มี

ภาวะลื่นหัวใจไมตรัลรั่วที่ได้รับยา enalapril มีอัตราการเต้นของหัวใจลดลงได้เช่นกัน (The IMPROVE Study Group, 1995)

เมื่อศึกษา HRV หลังจากได้รับยา enalapril พบว่า SDNN index และ TF มีค่าเพิ่มขึ้นบ่งบอกถึงการทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติที่เพิ่มขึ้น HF และ HF norm มีค่าเพิ่มขึ้นบ่งบอกถึงระบบประสาท parasympathetic ทำงานเพิ่มขึ้น LF norm ลดลงบ่งบอกถึงระบบประสาท sympathetic ทำงานลดลงเมื่อเทียบกับระบบประสาท parasympathetic และ LF/HF ที่ลดลงอาจบ่งถึงระบบประสาท parasympathetic ทำงานเพิ่มขึ้นในสัดส่วนที่มากกว่าระบบประสาท sympathetic

ACE inhibitor ยังมีผลเพิ่ม baroreflex sensitivity และเพิ่มการทำงานของระบบ parasympathetic (vagal tone) (Calvert, 1998) จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะความดันโลหิตสูงเมื่อได้รับยาแคปโทพริล (captopril) จะมีความดันโลหิตลดลงโดยที่อัตราการเต้นของหัวใจลดลงเล็กน้อย พลาสมา norepinephrine ไม่เปลี่ยนแปลงและมีการลดลงของ total peripheral resistance (Muiesan et al., 1982) บ่งชี้ถึง captopril มีผลต่อ arterial baroreflex โดยการศึกษาในหนูพบว่า captopril สามารถเพิ่ม baroreflex sensitivity ได้ (Berecek et al., 1983) จากข้อมูลทั้งหมดจึงสนับสนุนว่า captopril เพิ่ม baroreflex sensitivity จาก angiotensin II ในสมอง ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาในคนที่เป็นโรคหัวใจล้มเหลวโดยใช้ยา ACE inhibitors พบว่าช่วยให้ระบบประสาทอัตโนมัติทำงานให้มีความสมดุลมากขึ้น โดยผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวที่ได้รับยา enalapril มี HRV เพิ่มขึ้นทั้งแบบ time domain analysis และแบบ frequency domain analysis (You hua et al., 1995)

จากการศึกษาของ Rimoldi และคณะ (1994) ที่ใช้ captopril ในสุนัขที่ถูกโน้มนำให้มีการทำงานของระบบ sympathetic มากขึ้นโดยใช้ 3 วิธีคือ 1. bilateral carotid occlusion 2. coronary artery occlusion 3. ให้ออกกำลังกาย (dynamic exercise) หลังจากโน้มนำด้วยวิธีดังกล่าวพบว่า LF ของทุกกลุ่มมีค่าเพิ่มขึ้น แต่หลังจากที่ฉีด captopril เข้าหลอดเลือดพบว่า LF ที่วัดจาก systolic arterial pressure (LF_{SAP}) ของทุกกลุ่มลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ส่วน LF ที่วัดจาก R-R interval (LF_{R-R}) ลดเฉพาะหลังโน้มนำด้วยภาวะ coronary artery occlusion การทดลองนี้บ่งชี้ว่า ACE inhibitor สามารถยับยั้งการกระตุ้นระบบประสาท sympathetic ได้ ดังนั้น ACE inhibitor มีผลลดการทำงานของระบบประสาท sympathetic (LF) ภาวะหัวใจล้มเหลวลดลงจึงลดการปรับตัวจากการกระตุ้นระบบประสาท sympathetic

เมื่อพิจารณาถึงกลไกการออกฤทธิ์ของ enalapril ต่อระบบประสาทอัตโนมัติพบว่า enalapril มีผลต่อ sympathetic ผ่านผลของ angiotensin II ต่อการกระตุ้น norepinephrine โดยตรงโดยพบว่า angiotensin II ควบคุมระดับ norepinephrine และ epinephrine ในน้ำระหว่างเซลล์ (interstitial fluid) ในหัวใจ (Calhoun et al., 2001) โดยในคนพบว่า ACE inhibitor ลดระดับ norepinephrine ในพลาสมาในผู้ป่วยที่เป็นโรคหัวใจล้มเหลว (Cody et al., 1982)

สัตว์ป่วยที่ได้รับ enalapril มีอาการดีขึ้นและมีอาการไอลดลง ผลดังกล่าวอาจเป็นผลจากการลดความดันในหลอดเลือดฝอยที่ปอด (pulmonary capillary) เนื่องจากระบบประสาท sympathetic ที่เพิ่มสูงกว่าการทำงานของระบบประสาท parasympathetic อาจมีผลกับพฤติกรรมตื่นเต้น เหนื่อยง่ายและอาการของโรคหัวใจที่รุนแรงกว่าสัตว์ที่ระบบประสาท sympathetic ถูกกระตุ้นน้อยกว่า ในสุนัขพบว่าระดับหัวใจล้มเหลวที่รุนแรงขึ้นมีระดับของ epinephrine และ norepinephrine เพิ่มขึ้น (Uechi et al., 2002) สมดุลของระบบประสาท sympathetic และ parasympathetic ที่มาที่หัวใจจะมีผลต่อการไหลเวียนเลือดและการทำงานของหัวใจทำให้สัตว์มี cardiac output เพียงพอในขณะที่สัตว์มีอัตราการเต้นของหัวใจที่ไม่สูงมากนัก พลังงานที่ใช้ในการหดตัวตามหลักของ Laplace law จึงลดลง (Jugdutt et al., 1995) การทำงานของหัวใจจะดีขึ้นจากระบบประสาท parasympathetic ที่ทำงานมากขึ้นและการปรับตัวของระบบประสาท sympathetic

การยับยั้งการทำงานของระบบประสาท sympathetic โดยการให้ยาต่างๆในผู้ป่วยที่เป็นโรคหัวใจพบว่าทำให้อาการทางคลินิก การทำงานของหัวใจและมีอายุไขเฉลี่ยเพิ่มขึ้น โดยในคนที่เป็นโรคหัวใจขาดเลือดแบบเฉียบพลันหรือโรคหัวใจล้มเหลวที่มีอัตราการเต้นของหัวใจสูงขึ้นเมื่อได้รับยาที่ลดอัตราการเต้นของหัวใจ เช่น beta adrenergic blockers หรือยาอื่นพบว่าช่วยลดอัตราการตายลง (Fox et al., 2007) ผลดีในการยับยั้งการทำงานของระบบประสาท sympathetic ได้แก่ เพิ่มการไหลเวียนเลือดในกล้ามเนื้อหัวใจชั้น subendocardial จากการที่หัวใจมีเวลาคลายตัวมากขึ้น ทำให้หัวใจทำงานดีขึ้นจากการลดอัตราการเต้นของหัวใจและการใช้ออกซิเจน (Triposkiadis et al., 2009)

จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าหากคนที่เป็นโรคหัวใจมีการทำงานของระบบประสาท sympathetic มากจะมีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี (Cohn et al., 1984) ดังนั้นจากการศึกษานี้ HRV ที่มากขึ้นหลังจากได้รับยา enalapril อาจบ่งชี้ถึงการพยากรณ์โรคที่ดีขึ้น

ข้อจำกัดของงานวิจัย

1. การเลือกช่วงของ HRV 3 ช่วงส่วนใหญ่เลือกช่วงกลางและเลือกเฉลี่ยทั้ง HRV สูงและต่ำ ทำให้ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานกว้าง
2. ภาพนิ่งที่เลือกจาก echocardiography เนื่องจากข้อจำกัดของโปรแกรมและเครื่อง echocardiography อาจทำให้ภาพที่เลือกใช้คลาดเคลื่อนไปจากช่วงที่มี MR jet สูงสุดได้เล็กน้อย
3. ช่วงเวลาที่ติด holter monitoring ในสุนัขในแต่ละตัวไม่ใช่เวลาเดียวกัน เนื่องจากข้อจำกัดจากความสะดวกของเจ้าของและเครื่องมือที่ใช้
4. ไม่สามารถวัดความดันโลหิตจากตำแหน่งเดียวกันได้ทั้งหมด อาจวัดจากขาหน้า ขาหลัง และหาง
5. พันธุ์สุนัขที่ได้ส่วนใหญ่เป็นพันธุ์เล็กเพราะเจ้าของนิยมเลี้ยงและการสุ่มเลือกในห้องตรวจ มักสุ่มเลือกสุนัขอายุมากที่เจ้าของสามารถควบคุมได้ในการตรวจ

บทที่ 6

สรุปผลการวิจัย

1. ผู้ป่วยที่มีภาวะลิ้นหัวใจไมตรัลรั่วหลังจากได้รับยา enalapril มีอาการทางคลินิกดีขึ้น
2. ผู้ป่วยที่มีภาวะลิ้นหัวใจไมตรัลรั่วหลังจากได้รับยา enalapril ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของเวลาทางไฟฟ้า (electrical activity) และทางกล (mechanical) ของลิ้นหัวใจในช่วงที่หัวใจบีบตัว 1 วงรอบ (cardiac cycle)
3. ผู้ป่วยที่มีภาวะลิ้นหัวใจไมตรัลรั่วหลังจากได้รับยา enalapril มีค่า LVEDd ลดลง บ่งชี้ถึง preload ลดลง ซึ่ง preload มีความสัมพันธ์กับ LF จึงอาจบ่งชี้ถึงการทำงานของระบบประสาท sympathetic ลดลง
4. ผู้ป่วยที่มีภาวะลิ้นหัวใจไมตรัลรั่วหลังจากได้รับยา enalapril มีค่า diastolic blood pressure ลดลง บ่งชี้ถึงการลด afterload
5. ผู้ป่วยที่มีภาวะลิ้นหัวใจไมตรัลรั่วหลังจากได้รับยา enalapril มีค่า HRV เพิ่มขึ้น โดยระบบประสาทอัตโนมัติดีขึ้นโดยมีการเพิ่มขึ้นของระบบประสาท parasympathetic และมีการลดลงของระบบประสาท sympathetic

รายการอ้างอิง

- Abbott, J.A. 2008. Acquired valvular disease. In: Manual of Canine and Feline Cardiology. 4th ed. A. Winkel (ed) St. Louis: Saunders Elsevier. 110-138.
- Abe, Y., Miura, K., Imanishi, M., Yukimura, T., Komori, T., Okahara, T. and Yamamoto, K. 1980. Effects of an orally active converting enzyme inhibitor (YS-980) on renal function in dogs. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 214(1): 166-170.
- Acharya, R.U., Joseph, P.K., Kannathal, N., Lim, C.M. and Suri, J.S. 2006. Heart rate variability: a review. *Med. Biol. Eng. Comput.* 44(12): 1031-1051.
- Atkins, C., Bonagura, J., Ettinger, S., Fox, P., Gordon, S., Haggstrom, J., Hamlin, R., Keene, B., Luis-Fuentes, V. and Stepien, R. 2009. Guidelines for the diagnosis and treatment of canine chronic valvular heart disease. *J. Vet. Intern. Med.* 23(6): 1142-1150.
- Atkins, C.E., Keene, B.W., Brown, W.A., Coats, J.R., Crawford, M.A., DeFrancesco, T.C., Edwards, N.J., Fox, P.R., Lehmkuhl, L.B. and Luethy, M.W. 2007. Results of the veterinary enalapril trial to prove reduction in onset of heart failure in dogs chronically treated with enalapril alone for compensated, naturally occurring mitral valve insufficiency. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 231(7): 1061-1069.
- Bakirel, U., Gunes, S., Meral, Y. and Bakirel, T. 2008. Subacute echocardiographic effects of ACE inhibitors in the dogs with severe mitral regurgitation. *Bull. Vet. inst. Pulawy.* 52: 471-475.
- Berecek, K.H., Okuno, T., Nagahama, S. and Oparil, S. 1983. Altered vascular reactivity and baroreflex sensitivity induced by chronic central administration of captopril in the spontaneously hypertensive rat. *Hypertension.* 5(5): 689-700.
- Bonnet, M.H. and Arand, D.L. 1998. Heart rate variability in insomniacs and matched normal sleepers. *Psychosom. Med.* 60(5): 610-615.
- Boon, J.A. 1998. *Veterinary Echocardiography.* Ames: Wiley-Blackwell. 261-297.
- Boon, J.A. 2002. Two-dimensional and M-Mode echocardiography: for the small animal practitioner. C. J. Roantree and N. Giandomenico (eds.) Jackson: Teton NewMedia. 55-66.

- Borgarelli, M., Tarducci, A., Zanatta, R. and Haggstrom, J. 2007. Decreased systolic function and inadequate hypertrophy in large and small breed dogs with chronic mitral valve insufficiency. *J. Vet. Intern. Med.* 21(1): 61-67.
- Bristow, M.R. 1993. Changes in myocardial and vascular receptors in heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 22(4 Suppl A): 61A-71A.
- Buchanan, J. and Bucheler, J. 1995. Vertebral scale system to measure canine heart size in radiographs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 206(2): 194-199.
- Calhoun, D.A., Wei, C.C., Zhu, S., Bradley, W.E. and Dell'Italia, L.J. 2001. Enalaprilat blunts reflexive increases in cardiac interstitial norepinephrine in conscious rats. *J. Hypertens.* 19(11): 2025-2029.
- Calvert, C.A. 1998. Heart rate variability. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 28(6): 1409-1427.
- Calvert, C.A. and Wall, M. 2001. Effect of severity of myocardial failure on heart rate variability in Doberman pinschers with and without echocardiographic evidence of dilated cardiomyopathy. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 219(8): 1084-1088.
- Carney, R.M., Blumenthal, J.A., Stein, P.K., Watkins, L., Catellier, D., Berkman, L.F., Czajkowski, S.M., O'Connor, C., Stone, P.H. and Freedland, K.E. 2001. Depression, heart rate variability and acute myocardial infarction. *Circulation.* 104(17): 2024-2028.
- Cody, R.J., Franklin, K.W., Kluger, J. and Laragh, J.H. 1982. Sympathetic responsiveness and plasma norepinephrine during therapy of chronic congestive heart failure with captopril. *Am. J. Med.* 72(5): 791-797.
- Cohn, J.N., Levine, T.B., Olivari, M.T., Garberg, V., Lura, D., Francis, G.S., Simon, A.B. and Rector, T. 1984. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.* 311(13): 819-823.
- Cornell, C.C., Kittleson, M.D., Della Torre, P., Haggstrom, J., Lombard, C.W., Pedersen, H.D., Vollmar, A. and Wey, A. 2004. Allometric scaling of M-mode cardiac measurements in normal adult dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 18(3): 311-321.

- Dell'italia, L.J., Balcells, E., Meng, Q.C., Su, X., Schultz, D., Bishop, S.P., Machida, N., Straeter-Knowlen, I.M., Hanks, G.H. and Dillon, R. 1997. Volume-overload cardiac hypertrophy is unaffected by ACE inhibitor treatment in dogs. *Am. J. Physiol.* 273(2): H961-H970.
- Dominick, M.A., Ulloa, H.M. and Pegg, D.G. 1994. Renal morphology and function in dogs after treatment with the angiotensin-converting enzyme inhibitor quinapril. (abstract). *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 23(2): 275-282.
- Doxey, S. and Boswood, A. 2004. Differences between breeds of dog in a measure of heart rate variability. *Vet. Rec.* 154(23): 713-717.
- Eckberg, D.L. 1983. Human sinus arrhythmia as an index of vagal cardiac outflow. *J. Appl. Physiol.* 54(4): 961-966.
- Ettinger, S.J., Benitz, A.M., Ericsson, G.F., Cifelli, S., Jernigan, A.D., Longhofer, S.L., Trimboli, W. and Hanson, P.D. 1998. Effects of enalapril maleate on survival of dogs with naturally acquired heart failure. The Long-Term Investigation of Veterinary Enalapril (LIVE) Study Group. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 213(11): 1573-1577.
- Fitzsimons, J.T., Kucharczyk, J. and Richards, G. 1978. Systemic angiotensin-induced drinking in the dog: a physiological phenomenon. *J. Physiol.* 276: 435-448.
- Flapan, A.D., Goodfield, N.E., Wright, R.A., Francis, C.M. and Neilson, J.M. 1997. Effects of digoxin on time domain measures of heart rate variability in patients with stable chronic cardiac failure: withdrawal and comparison group studies. *Int. J. Cardiol.* 59(1): 29-36.
- Fox, K., Borer, J.S., Camm, A.J., Danchin, N., Ferrari, R., Lopez Sendon, J.L., Steg, P.G., Tardif, J.C., Tavazzi, L. and Tendera, M. 2007. Resting heart rate in cardiovascular disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 50(9): 823-830.
- Fujii, Y. and Wakao, Y. 2003. Spectral analysis of heart rate variability in dogs with mild mitral regurgitation. *Am. J. Vet. Res.* 64(2): 145-148.

- Ge, D., Srinivasan, N. and Krishnan, S.M. 2002. "Cardiac arrhythmia classification using autoregressive modeling. Biomed. Eng. Online." [Online]. Available: <http://www.biomedical-engineering-online.com/content/1/1/5>.
- Haberman, C.E., Kang, C.W., Morgan, J.D. and Brown, S.A. 2006. Evaluation of oscillometric and Doppler ultrasonic methods of indirect blood pressure estimation in conscious dogs. *Can. J. Vet. Res.* 70(3): 211-217.
- Haggstrom, J., Hamlin, R.L., Hansson, K. and Kvarn, C. 1996. Heart rate variability in relation to severity of mitral regurgitation in Cavalier King Charles spaniels. *J. Small Anim. Pract.* 37(2): 69-75.
- Häggström, J., Hansson, K., Karlberg, B., Kvarn, C., Madej, A. and Olsson, K. 1996. Effects of long-term treatment with enalapril or hydralazine on the renin-angiotensin-aldosterone system and fluid balance in dogs with naturally acquired mitral valve regurgitation. *Am. J. Vet. Res.* 57(11): 1645-1652.
- Haggstrom, J., Kvarn, C. and Hansson, K. 1995. Heart sounds and murmurs: changes related to severity of chronic valvular disease in the Cavalier King Charles spaniel. *J. Vet. Intern. Med.* 9(2): 75-85.
- Henrion, D., Kubis, N. and Lévy, B.I. 2001. Physiological and pathophysiological functions of the AT2 subtype receptor of angiotensin II. *Hypertension.* 38(5): 1150-1157.
- Herrlin, B., Sylven, C., Nyquist, O. and Edhag, O. 1990. Short term haemodynamic effects of converting enzyme inhibition before and after eating in patients with moderate heart failure caused by dilated cardiomyopathy: a double blind study. *Br. Heart J.* 63(1): 26-31.
- Huikuri, H.V., Makikallio, T., Airaksinen, K.E., Mitrani, R., Castellanos, A. and Myerburg, R.J. 1999. Measurement of heart rate variability: a clinical tool or a research toy? *J. Am. Coll. Cardiol.* 34(7): 1878-1883.
- Ishikawa, T., Tanaka, R., Suzuki, S., Miyaishi, Y., Akagi, H., Iino, Y., Fukushima, R. and Yamane, Y. 2010. The Effect of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors of Left

- Atrial Pressure in Dogs with Mitral Valve Regurgitation. *J. Vet. Intern. Med.* 24(2): 342-347.
- Jugdutt, B.I., Khan, M.I., Jugdutt, S.J. and Blinston, G.E. 1995. Effect of enalapril on ventricular remodeling and function during healing after anterior myocardial infarction in the dog. *Circulation.* 91(3): 802-812.
- Kamen, P.W., Krum, H. and Tonkin, A.M. 1997. Low-Dose But Not High-Dose Captopril Increases Parasympathetic Activity in Patients with Heart Failure. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 30(1): 7-11.
- Karim, N., Hasan, J.A. and Ali, S.S. 2011. Heart rate variability—a review. *J. Basic Appl. Sci.* 7(1): 71-77.
- Kvart, C., Häggström, J., Pedersen, H.D., Hansson, K., Eriksson, A., Järvinen, A.K., Tidholm, A., Bsenko, K., Ahlgren, E. and Lives, M. 2002. Efficacy of enalapril for prevention of congestive heart failure in dogs with myxomatous valve disease and asymptomatic mitral regurgitation. *J. Vet. Intern. Med.* 16(1): 80-88.
- Lindgren, P. and Manning, J. 1965. Decrease in Cardiac Activity by Carotid Sinus Baroreceptor Reflex. *Acta physiologica Scandinavica.* 63: 401-408.
- Ljungvall, I., Ahlstrom, C., Hognlund, K., Hult, P., Kvart, C., Borgarelli, M., Ask, P. and Haggstrom, J. 2009. Use of signal analysis of heart sounds and murmurs to assess severity of mitral valve regurgitation attributable to myxomatous mitral valve disease in dogs. *Am. J. Vet. Res.* 70(5): 604-613.
- Lombardi, F., Torzillo, D., Sandrone, G., Vecchia, L.D., Finocchiaro, M.L., Bernasconi, R. and Cappiello, E. 1992. Beta-blocking effect of propafenone based on spectral analysis of heart rate variability. *Am. J. Cardiol.* 70(11): 1028-1034.
- Ma, R., Zucker, I.H. and Wang, W. 1997. Central gain of the cardiac sympathetic afferent reflex in dogs with heart failure. *Am. J. Physiol.* 273(6): H2664-H2671.
- Maddison, J.E. 2008. Drugs used in management of heart disease and cardiac arrhythmias. In: *Small Animal Clinical Pharmacology*. 2nd ed. J.E. Maddison, S.W. Page and D. Church (eds). Philadelphia: Saunders Elsevier. 416-417.

- Malik, M., Bigger, J.T., Camm, A.J., Kleiger, R.E., Malliani, A., Moss, A.J. and Schwartz, P.J. 1996. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur. Heart J.* 17(3): 354-381.
- Minors, S.L. and O'Grady, M.R. 1997. Heart rate variability in the dog: is it too variable? *Can. J. Vet. Res.* 61(2): 134-144.
- Mokra, D., Tonhajzerova, I., Mokry, J., Petraskova, M., Hutko, M., Calkovska, A. 2011. "Acute cardiovascular effects of aminophylline in meconium-induced acute lung injury. Proceedings of the International Conference Advances in Pneumology Bonn, June 17-18. " [Online]. Available:<http://www.pneumology.uni.opole.pl/bonn/media/doc/a061.pdf>
- Muiesan, G., Alicandri, C.L., Agabiti-Rosei, E., Fariello, R., Beschi, M., Boni, E., Castellano, M., Moniti, E., Muiesan, L. and Romanelli, G. 1982. Angiotensin-converting enzyme inhibition, catecholamines and hemodynamics in essential hypertension (abstract). *Am. J. Cardiol.* 49(6): 1420-1424.
- Muzzi, R.A., de Araujo, R.B., Muzzi, L.A., Pena, J.L. and Silva, E.F. 2003. Regurgitant jet area by Doppler color flow mapping: quantitative assessment of mitral regurgitation severity in dogs. *J. Vet. Cardiol.* 5(2): 33-38.
- Nagatsu, M., Zile, M.R., Tsutsui, H., Schmid, P.G., DeFreyte, G., Cooper, G.t. and Carabello, B.A. 1994. Native beta-adrenergic support for left ventricular dysfunction in experimental mitral regurgitation normalizes indexes of pump and contractile function. *Circulation.* 89(2): 818-826.
- Niebauer, M. and Zucker, I.H. 1985. Static and dynamic responses of carotid sinus baroreceptors in dogs with chronic volume overload. *J. Physiol.* 369: 295-310.
- Oliveira, M., Muzzi, R., Araújo, R., Muzzi, L., Ferreira, D., Nogueira, R. and Silva, E. 2012. Heart rate variability parameters of myxomatous mitral valve disease in dogs with and without heart failure obtained using 24-hour Holter electrocardiography. *Vet. Rec.* 170(24): 622-622.

- Olsen, L.H., Haggstrom, J. and Petersen, H.D. 2010. Acquired valvular heart disease. In: Textbook of Veterinary Internal medicine: Diseases of the dog and cat. 7th ed. S.J. Ettinger and E.C. Feldman (eds) St. Louis: Saunders/Elsevier. 1143-1386.
- Olsen, L.H., Mow, T., Koch, J. and Pedersen, H.D. 1999. Heart rate variability in young, clinically healthy Dachshunds: influence of sex, mitral valve prolapse status, sampling period and time of day. *J. Vet. Cardiol.* 1(2): 7-16.
- Ondocin, P.T. and Narsipur, S.S. 2006. Influence of angiotensin converting enzyme inhibitor treatment on cardiac autonomic modulation in patients receiving haemodialysis. *Nephrology.* 11(6): 497-501.
- Opie, L.H. 2002. The neuroendocrinology of congestive heart failure. *Cardiovasc. J. S. Afr.* 13(4): 171-178.
- Oyama, M. 2009. Neurohormonal activation in canine degenerative mitral valve disease: implications on pathophysiology and treatment. *J. Small Anim. Pract.* 50: 3-11.
- Patel, M.B., Stewart, J.M., Loud, A.V., Anversa, P., Wang, J., Fiegel, L. and Hintze, T.H. 1991. Altered function and structure of the heart in dogs with chronic elevation in plasma norepinephrine. *Circulation.* 84(5): 2091-2100.
- Pedersen, H.D., Koch, J., Poulsen, K., Jensen, A.L. and Flagstad, A. 1995. Activation of the Renin Angiotensin System in Dogs With Asymptomatic and Mildly Symptomatic Mitral Valvular Insufficiency. *J. Vet. Intern. Med.* 9(5): 328-331.
- Pereira, Y.M., Woolley, R., Culshaw, G., French, A. and Martin, M. 2008. The vasovagal tonus index as a prognostic indicator in dogs with dilated cardiomyopathy. *J. Small Anim. Pract.* 49(11): 587-592.
- Perry, G.J., Wei, C.C., Hanks, G.H., Dillon, S., Rynders, P., Mukherjee, R., Spinale, F.G. and Dell'Italia, L.J. 2002. Angiotensin II receptor blockade does not improve left ventricular function and remodeling in subacute mitral regurgitation in the dog. *J. Am. Coll. Cardiol.* 39(8): 1374-1379.
- Piccirillo, G., Ogawa, M., Song, J., Chong, V.J., Joung, B., Han, S., Magri, D., Chen, L.S., Lin, S.F. and Chen, P.S. 2009. Power spectral analysis of heart rate variability and autonomic nervous system activity measured directly in healthy

- dogs and dogs with tachycardia-induced heart failure. *Heart Rhythm*. 6(4): 546-552.
- Pieper, S.J. and Hammill, S.C. 1995. Heart rate variability: technique and investigational applications in cardiovascular medicine. *Mayo Clin. Proc.* 70(10): 955-964.
- Pirintr, P. 2012. Heart rate variability and plasma norepinephrine concentration in diabetic dogs at rest. (Master). Chulalongkorn University, 62 pp.
- Port, J.D., Gilbert, E.M., Larrabee, P., Mealey, P., Volkman, K., Ginsburg, R., Hershberger, R.E., Murray, J. and Bristow, M.R. 1990. Neurotransmitter depletion compromises the ability of indirect-acting amines to provide inotropic support in the failing human heart. *Circulation*. 81(3): 929-938.
- Rasmussen, C., Falk, T., Zois, N., Moesgaard, S., Häggström, J., Pedersen, H., Åblad, B., Nilsen, H. and Olsen, L. 2012. Heart Rate, Heart Rate Variability, and Arrhythmias in Dogs with Myxomatous Mitral Valve Disease. *J. Vet. Intern. Med.* 76-84.
- Rasmussen, C.E., Vesterholm, S., Ludvigsen, T.P., Haggstrom, J., Pedersen, H.D., Moesgaard, S.G. and Olsen, L.H. 2011. Holter monitoring in clinically healthy cavalier king charles spaniels, wire-haired dachshunds, and cairn terriers. *J. Vet. Intern. Med.* 25(3): 460-468.
- Rimoldi, O., Pagani, M.R., Piazza, S., Pagani, M. and Malliani, A. 1994. Restraining effects of captopril on sympathetic excitatory responses in dogs: a spectral analysis approach. *Am. J. Physiol.* 267(4 Pt 2): H1608-1618.
- Rosell, S. 1964. Autonomic nervous system in cardiac control. *Acta anaesth. Scandinav.* 8: 38-39.
- Sarnoff, S.J., Brockman, S.K., Gilmore, J.P., Linden, R.J. and Mitchell, J.H. 1960. Regulation of ventricular contraction. Influence of cardiac sympathetic and vagal nerve stimulation on atrial and ventricular dynamics. *Circ Res.* 8: 1108-1122.
- Schultz, H.D., Wang, W., Ustinova, E.E. and Zucker, I.H. 1997. Enhanced responsiveness of cardiac vagal chemosensitive endings to bradykinin in heart failure. *Am. J. Physiol.* 273(2 Pt 2): R637-645.

- Sigurdsson, A. 1995. Neurohormonal activation in patients with acute myocardial infarction or chronic congestive heart failure. With special reference to treatment with angiotensin converting enzyme inhibitors (abstract). *Blood Press. Suppl.* 1: 1-45.
- Sisson, D., Miller, M.S. and Tilley, L.P. 1988. Acquired valvular heart disease in dogs and cats. In: *Manual of Canine and Feline Cardiology*. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company. 536-565.
- Smith, F.W.K., Keene, B.W. and Tilley, L.P. 2006. Rapid interpretation of Heart and Lung Sounds: a Guide to Cardiac and Respiratory Auscultation in Dogs and Cats. 2nd ed. A.J. Winkel (ed) St. Louis: Elsevier Saunders. 39-56.
- Spain, M.G., Smith, M.D., Grayburn, P.A., Harlamert, E.A., Demaria, A.N., O'Brien, M. and Kwan, O.L. 1989. Quantitative assessment of mitral regurgitation by Doppler color flow imaging: angiographic and hemodynamic correlations. *J. Am. Coll. Cardiol.* 13(3): 585-590.
- Spence, S., Soper, K., Hoe, C.M. and Coleman, J. 1998. The heart rate-corrected QT interval of conscious beagle dogs: a formula based on analysis of covariance. *Toxicol. Sci.* 45(2): 247-258.
- Stein, P.K. and Kleiger, R.E. 1999. Insights from the study of heart rate variability. *Annu. Rev. Med.* 50: 249-261.
- Sumners, C. and Raizada, M.K. 1986. Angiotensin II stimulates norepinephrine uptake in hypothalamus-brain stem neuronal cultures. *Am. J. Physiol.* 250(2 Pt 1): C236-244.
- Sztajzel, J. 2004. Heart rate variability: a noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system. *Swiss. medical weekly.* 134: 514-522.
- Targonski, R. and Sadowski, J. 2009. The effect of an evening dose of a long-acting beta-blocker on the autonomic tone in patients with congestive heart failure. *Kardiol. Pol.* 67(9): 963-970.

- The COVE Study Group. 1995. Controlled clinical evaluation of enalapril in dogs with heart failure: results of the Cooperative Veterinary Enalapril Study Group. *J. Vet. Intern. Med.* 9(4): 243-252.
- The IMPROVE Study Group, 1995. Acute and short-term hemodynamic, echocardiographic, and clinical effects of enalapril maleate in dogs with naturally acquired heart failure: results of the Invasive Multicenter PROspective Veterinary Evaluation of Enalapril study. *J. Vet. Intern. Med.* 9(4): 234-242.
- Tripodskiadis, F., Karayannis, G., Giamouzis, G., Skoularigis, J., Louridas, G. and Butler, J. 2009. The Sympathetic Nervous System in Heart Failure:: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Implications. *J. Am. Coll. Cardiol.* 54(19): 1747-1762.
- Uechi, M., Shimizu, A. and Mizuno, M. 2002. Heart rate modulation by sympathetic nerves in dogs with heart failure. *J. Vet. Med. Sci.* 64(11): 1023-1029.
- Uehara, Y. and Takahashi, M. 1996. Quantitative evaluation of the severity of mitral insufficiency in dogs by the color Doppler method (abstract). *J. Vet. Med. Sci.* 58(3): 249-253.
- Unlu, M., Melek, M., Fidan, F., Kilit, C., Tetik, L. and Kaya, D. 2006. Single dose of tiotropium does not effect heart rate variability. *Eur. J. Gen. Med.* 3(3): 102-107.
- Van Ravenswaaij-Arts, C., Kollee, L.A.A., Hopman, J.C.W., Stoeltinga, G. and van Geijn, H.P. 1993. Heart rate variability. *Ann. Intern. Med.* 118(6): 436-446.
- Vardas, P.E., Kanoupakis, E.M., Kochiadakis, G.E., Simantirakis, E.N., Marketou, M.E. and Chlouverakis, G.I. 1998. Effects of long-term digoxin therapy on heart rate variability, baroreceptor sensitivity, and exercise capacity in patients with heart failure. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 12(1): 47-55.
- Wang, W. and Ma, R. 2000. Cardiac sympathetic afferent reflexes in heart failure. *Heart Fail. Rev.* 5(1): 57-71.
- Woolley, R., Smith, P., Munro, E., Smith, S., Swift, S., Devine, C., Corcoran, B. and French, A. 2007. Effects of Treatment Type on Verte-bral Heart Size in Dogs With Myxo-matous Mitral Valve Disease. *Intern. J. Appl. Res. Vet. Med.* 6(1): 43-48.

- You hua, Z., You cheng, S., Jun, Z., Tao hong, H. and Li li, W. 1995. Effects of enalapril on heart rate variability in patients with congestive heart failure. *Am. J. Cardiol.* 76(14): 1045-1048.
- Zhang, Z.H., Francis, J., Weiss, R.M. and Felder, R.B. 2002. The renin-angiotensin-aldosterone system excites hypothalamic paraventricular nucleus neurons in heart failure. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 283(1): H423-433.
- Zuanetti, G., Latini, R., Neilson, J.M.M., Schwartz, P.J. and Ewing, D.J. 1991. Heart rate variability in patients with ventricular arrhythmias: effect of antiarrhythmic drugs. *J. Am. Coll. Cardiol.* 17(3): 604-612.
- Zucker, I.H., Earle, A.M. and Gilmore, J.P. 1977. The mechanism of adaptation of left atrial stretch receptors in dogs with chronic congestive heart failure. *J. Clin. Invest.* 60(2): 323-331.
- Zucker, I.H., Gorman, A.J., Cornish, K.G. and Lang, M. 1985. Impaired atrial receptor modulation or renal nerve activity in dogs with chronic volume overload. (abstract). *Cardiovasc. Res.* 19(7): 411-418.

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

น.สพ. ชยานนท์ ชมภูแสน เกิดวันที่ 27 กรกฎาคม พ.ศ. 2527 จังหวัดขอนแก่น จบการศึกษาสัตวแพทยศาสตรบัณฑิต มหาวิทยาลัยขอนแก่น ปีการศึกษา 2552 เข้าศึกษาหลักสูตรวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาสัตววิทยาการสัตว คณะสัตวแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยในภาคการศึกษาปลาย ปีการศึกษา 2552

ผลงานที่ได้รับการตีพิมพ์

Chompoosan, C., Chansaisakorn, W., Trisiroj, M., Chaiyabutr, N. and Buranakarl, C.

2012. Heart rate variability in dogs with degenerative mitral valve disease after receiving enalapril treatment. Proceeding and poster presentations in VPAT Regional Veterinary Congress 2012 (VRVC 2012). Bangkok, Thailand. May 13-16th, 2012: P57-P62.