

ความสัมพันธ์ของระดับบีเอ็นพีในพลาสมาและการเกิดเอเทรียลฟิบริลเลชัน  
ในผู้ป่วยที่ใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจ



บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของวิทยานิพนธ์ตั้งแต่ปีการศึกษา 2554 ที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)  
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของวิทยานิพนธ์ ที่ส่งผ่านทางบัณฑิตวิทยาลัย

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

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต  
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์  
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
ปีการศึกษา 2557  
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CORRELATION OF PLASMA BNP LEVEL AND ATRIAL FIBRILLATION BURDEN  
IN PATIENTS WITH PERMANENT PACEMAKER

Mr. Sarawoot Thanasomboonpan



A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements  
for the Degree of Master of Science Program in Medicine  
Department of Medicine  
Faculty of Medicine  
Chulalongkorn University  
Academic Year 2014  
Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	ความสัมพันธ์ของระดับบีเอ็นพีในพลาสมาและการเกิดเอ
	เทรียลฟีบริลเลชันในผู้ป่วยที่ใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจ
โดย	นายสรวิทย์ วัฒนสมบูรณ์พันธ์
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์สมชาย ปรีชาวัฒน์

---

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่ง  
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

.....คณบดีคณะแพทยศาสตร์  
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ไศภณ นภาธร)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

.....ประธานกรรมการ  
(ศาสตราจารย์ ดร. นายแพทย์ประวิตร อิศวานนท์)

.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์สมชาย ปรีชาวัฒน์)

.....กรรมการ  
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ประเดิมชัย คงคำ)

.....กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย  
(อาจารย์ นายแพทย์ ทวีเกียรติ วาสกุล)

สรารุฒิ ธนสมบุญพันธ์ุ : ความสัมพันธ์ของระดับบีเอ็นพีในพลาสมาและการเกิดเอเทรียลฟิบริลเลชันในผู้ป่วยที่ใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจ (CORRELATION OF PLASMA BNP LEVEL AND ATRIAL FIBRILLATION BURDEN IN PATIENTS WITH PERMANENT PACEMAKER) อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก: ผศ. นพ.สมชาย ปรีชาวัฒน์, 67 หน้า.

ที่มา: ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด atrial fibrillation (AF) เป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญ มีผลทำให้เพิ่มอัตราการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลว อัมพฤกษ์ อัมพาต อัตราการนอนโรงพยาบาลและอัตราการเสียชีวิต ในผู้ป่วยที่ไม่ได้ใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจ มีการศึกษาเกี่ยวกับระดับ brain natriuretic peptide (BNP) ในพลาสมา ในการพยากรณ์การเกิด AF หลายการศึกษาและพบว่ามีความสัมพันธ์กันในเชิงบวก แต่ยังไม่พบการศึกษาใดที่ศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างการเกิด AF และระดับ BNP ในผู้ป่วยใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจ การศึกษานี้จึงมุ่งเน้นจะหาความสัมพันธ์ของ AF และระดับ BNP ในผู้ที่ใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจ ในคนไทย เป็นการตรวจเพื่อช่วยในการพยากรณ์โรค ซึ่งสามารถนำมาใช้ประโยชน์เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการดูแลผู้ป่วย

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของระดับบีเอ็นพีในพลาสมาและการเกิดเอเทรียลฟิบริลเลชันในผู้ป่วยที่ใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจชนิด dual chamber pacemaker ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

วิธีวิจัย: เป็นแบบการวิจัยเชิงพรรณนาทางคลินิก ผู้ป่วยที่มาตรวจที่คลินิกเครื่องกระตุ้นหัวใจโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ทุกรายที่ตรวจพบ AF และผ่านเกณฑ์การคัดเลือกเข้า ตั้งแต่เดือนมิถุนายน ถึง ธันวาคม พ.ศ. 2557 ที่ยินยอมเข้าร่วมการวิจัยจะได้รับการตรวจเครื่องกระตุ้นหัวใจหากการเกิด AF และตรวจเลือดหาระดับ BNP ในวันที่มาตรวจติดตามอาการที่ 0, 3, 6 เดือน เพื่อนำมาวิเคราะห์ค่าสหสัมพันธ์

ผลการศึกษา: จากการศึกษาจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 39 ราย เป็นเพศหญิง 20 ราย (51.3%) อายุเฉลี่ย 72 ปี ได้รับการใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจด้วยข้อบ่งชี้ sick sinus syndrome 32 ราย (81.6%) ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัยได้รับการตรวจเลือดร่วมกับการตรวจเครื่องกระตุ้นหัวใจทั้งหมด 58 ครั้ง การกระจายของข้อมูลเป็นแบบเบ้ซ้าย ระดับ BNP ในพลาสมาสัมพันธ์กับ AF burden(%)ในระดับปานกลางโดยมีค่า correlation coefficient (r) 0.411, p = 0.001 นอกจากนี้ยังพบว่า AF burden (%) ไม่มีความสัมพันธ์กับปริมาณการกระตุ้นหัวใจห้องล่าง (ventricular pacing) โดยมีค่า correlation coefficient (r) 0.233, p=0.079 และปริมาณการกระตุ้นหัวใจห้องล่างก็ไม่มีความสัมพันธ์กับระดับ BNP ในพลาสมาอีกด้วย

สรุป: ระดับ BNP ในพลาสมามีความสัมพันธ์กับ AF burden (%) ในระดับปานกลางและเป็นเพียงหนึ่งในหลายๆปัจจัยที่สัมพันธ์กับปริมาณการเกิด AF ในผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัยเนื่องจากมี half life สั้น และผู้ป่วยส่วนใหญ่มีภาวะ sick sinus syndrome จึงใช้พยากรณ์การเกิด AF ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้ไม่ดี

ภาควิชา อายุรศาสตร์

ลายมือชื่อ นิสิต .....

สาขาวิชา อายุรศาสตร์

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก .....

ปีการศึกษา 2557

# # 5674084930 : MAJOR MEDICINE

KEYWORDS: PLASMA BNP LEVEL / AF BURDEN / PERMANENT PACEMAKER

SARAWOOT THANASOMBOONPAN: CORRELATION OF PLASMA BNP LEVEL AND ATRIAL FIBRILLATION BURDEN IN PATIENTS WITH PERMANENT PACEMAKER. ADVISOR: ASST. PROF. SOMCHAI PRECHAWAT, M.D., 67 pp.

Background: Atrial fibrillation (AF) is one of major health problems. AF increases heart failure, stroke, admission and even death rate. Many studies had found a strong correlation between plasma BNP level and AF burden in non-pacing patients. However, there is no similar study in pacing patients, so this is the first study that was conducted to find the correlation between plasma BNP level and AF burden in Thai patients with permanent pacemaker. Our study tries to find a good predictor of AF burden to improve health care quality.

Objective: To determine correlation of plasma BNP Level and AF Burden in Patients with dual chamber permanent pacemaker in King Chulalongkorn Memorial Hospital.

Method: This research is descriptive study. Patients with dual chamber pacemaker from pacemaker clinic in King Chulalongkorn Memorial Hospital with evidence of AF from June to December, 2014 were recruited in the study. Informed consent was obtained. Pacemaker interrogation for AF burden and measured plasma BNP level at 0, 3<sup>rd</sup>, 6<sup>th</sup> month was recorded.

Result: 39 pacemaker patients were recruited. There were 20 female patients (51.3%), average age was 72 years. Indication for pacemaker implantation was mostly from sick sinus syndrome (81.6%). Pacemaker interrogation and blood examination were measured 58 records and used for analysis. The data showed negatively skewed distribution. Correlation coefficient of plasma BNP level and AF burden (%) was 0.411,  $p = 0.001$ . Correlation coefficient of AF burden (%) and ventricular pacing (%) was 0.233,  $p=0.079$ . The study didn't find any difference between amount of ventricular pacing (%) and plasma BNP level.

Conclusion: The study showed moderate correlation of plasma BNP level and AF burden in pacing patients. Plasma BNP level was just only one factor that could be associated with AF. Due to short half-life of BNP and most of the study patients had underlying of sick sinus syndrome, it was not the good predictor of AF burden in our patients.

Department: Medicine

Field of Study: Medicine

Academic Year: 2014

Student's Signature .....

Advisor's Signature .....

## กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณทุกท่านที่มีส่วนร่วมทำให้งานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วง อันได้แก่

1. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์สมชาย ปรีชาวัฒน์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์
2. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.นายแพทย์ธนิษฐ์ อัครวิเชียรจินดา ผู้ให้คำปรึกษาเรื่องสถิติการวิจัย
3. เจ้าหน้าที่จากบริษัทเครื่องกระตุ้นหัวใจ Boston Scientific, Medtronic, St. Jude Medical

ผู้ให้ความร่วมมือเป็นอย่างดีในการตรวจ และพิมพ์ผลการตรวจเครื่องกระตุ้นหัวใจ

4. เจ้าหน้าที่ประจำคลินิกเครื่องกระตุ้นหัวใจ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

สุดท้ายนี้ ขอขอบพระคุณ บิดา มารดา และครอบครัวของข้าพเจ้าที่เป็นกำลังใจ

## สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ญ
สารบัญรูปภาพ.....	ฎ
สารบัญแผนภูมิ.....	ฏ
สารบัญกราฟ.....	ฐ
บทที่ 1 บทนำ .....	1
1.1 ความสำคัญและที่มาของการวิจัย.....	1
1.2 คำถามของการวิจัย .....	2
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย .....	2
1.4 สมมติฐานของการวิจัย.....	2
1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย.....	2
1.6 วิธีการดำเนินการวิจัยโดยย่อ.....	3
1.7 ปัญหาทางจริยธรรม.....	4
1.8 ข้อจำกัดในการวิจัย.....	5
1.9 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย .....	5
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	6
2.1 Atrial fibrillation .....	6
2.2 Pacemaker principle .....	17
2.3 BNP.....	18

2.4 การใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจกับ atrial fibrillation .....	21
2.5 การใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจกับ plasma BNP level.....	22
2.6 Atrial fibrillation กับ plasma BNP level.....	24
2.7 สรุปผลการทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง .....	26
บทที่ 3 วิธีการดำเนินการวิจัย .....	27
3.1 รูปแบบการวิจัย .....	27
3.2 ระเบียบวิธีวิจัย.....	27
3.3 การให้นิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย .....	28
3.4 การคำนวณขนาดตัวอย่าง .....	28
3.5 การดำเนินการวิจัย.....	29
3.6 การรวบรวมข้อมูล.....	30
3.7 การวิเคราะห์ข้อมูล .....	31
บทที่ 4 ผลการวิเคราะห์ข้อมูล.....	33
4.1 ข้อมูลพื้นฐาน .....	33
4.2 ความสัมพันธ์ระหว่าง plasma BNP level กับ AF burden .....	39
4.3 ความสัมพันธ์ระหว่าง ventricular pacing และ AF burden .....	44
4.4 ความสัมพันธ์ระหว่าง ventricular pacing และ plasma BNP level .....	45
บทที่ 5 สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ .....	48
5.1 สรุปผลการวิจัย.....	48
5.2 อภิปรายผลการวิจัย .....	48
5.3 ข้อเสนอแนะ .....	49
รายการอ้างอิง .....	51
ภาคผนวก.....	58



ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์ ..... 67



## สารบัญตาราง

ตารางที่ 1 รหัสที่ใช้ในเครื่องกระตุ้นหัวใจ.....	18
ตารางที่ 2 ข้อมูลพื้นฐาน .....	35
ตารางที่ 3 ผลการตรวจเครื่องกระตุ้นหัวใจและการตรวจเลือด.....	36
ตารางที่ 4 การทดสอบการกระจายของข้อมูล .....	36
ตารางที่ 5 correlation ระหว่าง AF burden กับ plasma BNP level.....	41
ตารางที่ 6 สมการความสัมพันธ์ระหว่าง plasma BNP level และ AF burden (%) .....	42
ตารางที่ 7 สมการความสัมพันธ์ระหว่าง plasma BNP level และ AF burden (hr) .....	43
ตารางที่ 8 สมการความสัมพันธ์ระหว่าง plasma BNP level และ AF longest period .....	44
ตารางที่ 9 ความสัมพันธ์ระหว่าง ventricular pacing (V pacing %) กับ AF burden .....	45
ตารางที่ 10 ความสัมพันธ์ระหว่าง ventricular pacing และ plasma BNP level.....	45
ตารางที่ 11 ค่าเฉลี่ย ของ plasma BNP level ที่ระดับ ventricular pacing ต่างๆ .....	46

## สารบัญรูปภาพ

รูปภาพที่ 1 ภาพตัดขวางของ left atrium และ right atrium จากทางด้าน anterior แสดงกลไก focal triggers.....	8
รูปภาพที่ 2 left atrium และ right atrium จากทางด้าน posterior แสดงกลไก pulmonary vein triggers .....	9
รูปภาพที่ 3 left atrium และ right atrium จากทางด้าน posterior แสดงกลไก focal tachycardia สัญญาณดาวแทน pulmonary vein triggers สัญญาณดาวสี่แฉกแทน non-pulmonary vein triggers .....	10
รูปภาพที่ 4 left atrium และ right atrium จากทางด้าน posterior แสดง left atrial autonomic.....	11
รูปภาพที่ 5 left atrium และ right atrium จากทางด้าน posterior แสดง multiple wavelet theory.....	12
รูปภาพที่ 6 left atrium และ right atrium จากทางด้าน posterior แสดงกลไกของ focal triggers นำไปสู่ reentry (rotor).....	13
รูปภาพที่ 7 left atrium และ right atrium จากทางด้าน posterior แสดง สัญญาณดาวแทน pulmonary vein triggers สัญญาณดาวสี่แฉกแทน non-pulmonary vein triggers สัญญาณ.....	14
รูปภาพที่ 8 แสดงการเกิด substrate of atrial fibrillation.....	15
รูปภาพที่ 9 แสดงกลไกการเกิด atrial fibrillation จาก ectopic activity, triggers, substrate, .	16
รูปภาพที่ 10 ฮอริโมนบีเอ็นพี.....	20
รูปภาพที่ 11 อาการทางคลินิกที่พบว่าที่มีผลต่อการหลั่งฮอริโมนบีเอ็นพี .....	21
รูปภาพที่ 12 แสดงการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัย.....	34

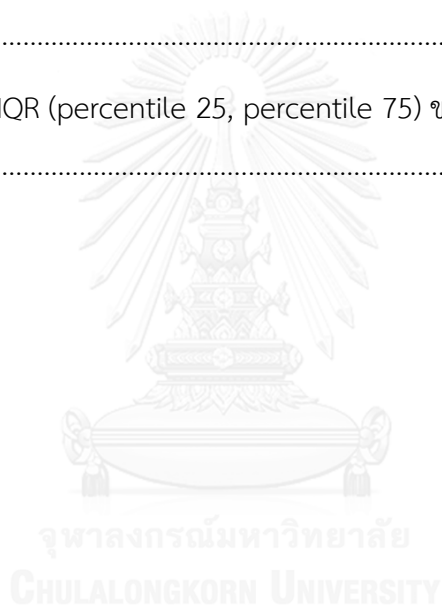
## สารบัญแผนภูมิ

แผนภูมิที่ 1 แสดงกรอบแนวความคิดในการวิจัย .....	3
แผนภูมิที่ 2 แสดงการกระจายของข้อมูล ventricular pacing (%).....	37
แผนภูมิที่ 3 แสดงการกระจายของข้อมูล AF burden (%).....	37
แผนภูมิที่ 4 แสดงการกระจายของข้อมูล AF burden (hr).....	38
แผนภูมิที่ 5 แสดงการกระจายของข้อมูล AF longest period .....	38
แผนภูมิที่ 6 แสดงการกระจายของข้อมูล plasma BNP level .....	39



## สารบัญกราฟ

กราฟที่ 1 ความสัมพันธ์ระหว่าง plasma BNP level และ AF burden (%).....	41
กราฟที่ 2 ความสัมพันธ์ระหว่าง plasma BNP level และ AF burden (hr).....	42
กราฟที่ 3 ความสัมพันธ์ระหว่าง plasma BNP level และ AF longest period (hr).....	43
กราฟที่ 4 median และ IQR (percentile 25, percentile 75) ของ plasma BNP level ที่ระดับ.....	46
กราฟที่ 5 median และ IQR (percentile 25, percentile 75) ของ plasma BNP level ที่ระดับ.....	47
กราฟที่ 6 median และ IQR (percentile 25, percentile 75) ของ plasma BNP level ที่ระดับ.....	47



# บทที่ 1

## บทนำ

### 1.1 ความสำคัญและที่มาของการวิจัย

ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด atrial fibrillation (AF) เป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญ ความชุกของการเกิด atrial fibrillation ในประเทศที่พัฒนาแล้วพบร้อยละ 1.5-2 ของประชากร<sup>1</sup> อุบัติการณ์เพิ่มขึ้นตามอายุที่มากขึ้น ในกลุ่มอายุ 55-64 ปี พบ 2-3 รายต่อประชากร 1000 ราย และในกลุ่มอายุ 85-94 ปี พบ 35 รายต่อประชากร 1000 ราย<sup>2</sup> มีผลทำให้อัตราการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวเพิ่มขึ้น 3 เท่า อัตราการเกิดอัมพฤกษ์ อัมพาต เพิ่มขึ้น 5 เท่า เพิ่มอัตราการนอนโรงพยาบาล และอัตราการเสียชีวิต 2 เท่า<sup>1,3</sup> สำหรับประเทศไทยพบความชุกของการเกิด atrial fibrillation อยู่ที่ร้อยละ 0.36 ในประชากรที่อายุมากกว่า 30 ปี<sup>4</sup>

นอกจากนี้ ในผู้ป่วย atrial fibrillation อาจมีภาวะแทรกซ้อนทั้งจากตัวโรคเอง เช่น อัมพฤกษ์ อัมพาต จากลิ่มเลือดอุดตัน และจากการรักษาที่ต้องได้รับยาต้านเกล็ดเลือด (antiplatelet drugs) หรือยาต้านการแข็งตัวของเลือด (anticoagulant drugs) เช่น ภาวะเลือดออกจากการปรับขนาดยาต้านการแข็งตัวของเลือดไม่เหมาะสม ทำให้เพิ่มค่าใช้จ่ายในการดูแลผู้ป่วยมากขึ้นตามไปด้วย

การป้องกันการเกิด atrial fibrillation จึงมีความสำคัญ ถ้าหากมีตัวพยากรณ์การเกิดภาวะ atrial fibrillation ที่ทำได้ง่าย ราคาไม่แพง และผู้ป่วยได้รับความสะดวก ก็จะเป็นผลดีกับการดูแลผู้ป่วย

ในผู้ป่วยที่ไม่ได้ใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจ มีการศึกษาเกี่ยวกับระดับ Brain natriuretic peptide (BNP) ในพลาสมา (plasma BNP level) ในการพยากรณ์การเกิด atrial fibrillation หลายการศึกษาและพบว่ามีความสัมพันธ์กันในเชิงบวก<sup>5-9</sup>

แต่ยังไม่พบการศึกษาใดที่ศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่าง atrial fibrillation burden และ plasma BNP level ในผู้ป่วยใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจทั้งในคนไทยและต่างประเทศ การศึกษานี้จึงมุ่งเน้นจะหาความสัมพันธ์ของ AF burden และ plasma BNP level ในผู้ที่ใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจ ในคนไทย เป็นการตรวจเพื่อช่วยในการพยากรณ์โรค ซึ่งสามารถนำมาใช้ประโยชน์เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้ต่อไป

## 1.2 คำถามของการวิจัย

คำถามหลัก: plasma BNP level มีความสัมพันธ์กับ AF burden ที่ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์มากกว่าหรือเท่ากับ 0.2 ในผู้ที่ได้รับการใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจชนิด DDD/DDDR หรือไม่

คำถามรอง: ventricular pacing rate มีความสัมพันธ์กับ AF burden ในผู้ป่วยที่ได้รับการใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจชนิด DDD/DDDR หรือไม่

## 1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

### 1.3.1 วัตถุประสงค์หลัก

เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของ plasma BNP level กับ AF burden ในผู้ป่วยที่ได้รับการใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจชนิด DDD/DDDR ในคนไทย

### 1.3.2 วัตถุประสงค์รอง

เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของ ventricular pacing rate กับ AF burden ในผู้ป่วยที่ได้รับการใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจชนิด DDD/DDDR ในคนไทย

## 1.4 สมมติฐานของการวิจัย

Null hypothesis: plasma BNP level และ AF burden ในผู้ที่ได้รับการใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจชนิด DDD/DDDR ในคนไทย ไม่มีสหสัมพันธ์กันในเชิงเส้นตรง

$$H_0: \rho = 0$$

Alternative hypothesis: plasma BNP level และ AF burden ในผู้ที่ได้รับการใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจชนิด DDD/DDDR ในคนไทย มีสหสัมพันธ์กันในเชิงเส้นตรง โดยค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์มากกว่าหรือเท่ากับ 0.2

$$H_a: \rho \geq 0.2$$

## 1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย

การเพิ่มขึ้นของ left ventricular end-diastolic pressure (LVEDP) ร่วมกับการเพิ่มขึ้นของ left atrial pressure (LAP) เป็นกลไกหนึ่งที่ทำให้เกิด atrial fibrillation

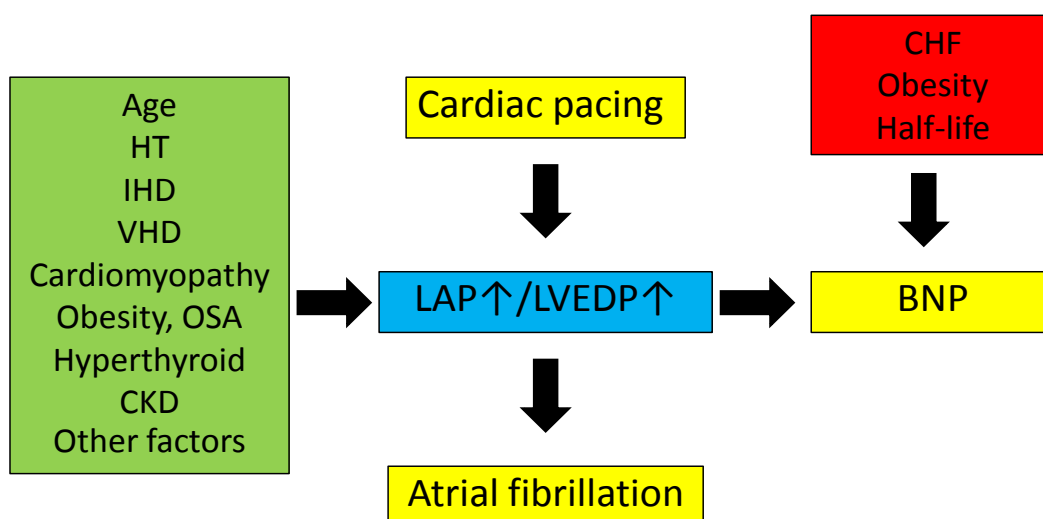
มีหลายสาเหตุที่ทำให้มีการเพิ่มขึ้นของ LVEDP/LAP เช่น อายุที่มากขึ้น โรคความดันโลหิตสูง โรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด โรคลิ้นหัวใจผิดปกติ โรคอ้วน โรคไตวายเรื้อรัง เป็นต้น

การกระตุ้นหัวใจด้วยไฟฟ้าจากเครื่องกระตุ้นหัวใจก็เป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้เกิดการเพิ่มขึ้น

ของ LVEDP/LAP

พบว่ามีการหลั่งสาร BNP ออกมาจากหัวใจห้องล่าง เมื่อมีการเพิ่มขึ้นของ LVEDP ซึ่งสามารถตรวจวัดได้จากการตรวจเลือด และสามารถใช้ plasma BNP level เป็นตัวพยากรณ์การเกิด atrial fibrillation จากการที่มี LVEDP ที่สูงขึ้นได้ ดังแสดงในแผนภูมิที่ 1

แผนภูมิที่ 1 แสดงกรอบแนวความคิดในการวิจัย



HT = Hypertension, IHD = Ischemic heart diseases, VHD = Valvular heart diseases, OSA = obstructive sleep apnea, CKD = Chronic kidney disease, LAP = Left atrial pressure, LVEDP = Left ventricular end-diastolic pressure, BNP = Brain natriuretic peptide

## 1.6 วิธีการดำเนินการวิจัยโดยย่อ

1.6.1 ชักประวัติและทบทวนเวชระเบียนของผู้เข้าร่วมการวิจัย เพื่อเก็บข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย เช่น เพศ อายุ ข้อบ่งชี้ในการใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจ ระยะเวลาที่ใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจ โรคร่วมยาที่ได้รับอยู่ เป็นต้น



1.6.2 เมื่อเข้าร่วมการวิจัยครั้งแรก ผู้เข้าร่วมการวิจัยจะได้รับการตรวจการทำงานของเครื่องกระตุ้นหัวใจและเหตุการณ์ย้อนหลังที่เครื่องบันทึกไว้ โดยเจ้าหน้าที่ของแต่ละบริษัท (Boston Scientific, Medtronic, St. Jude Medical) เพื่อประเมิน AF burden ในช่วงระยะเวลา 3 เดือนที่ผ่านมา

1.6.3 ตรวจเลือดดังนี้ BNP, creatinine, sodium, potassium, chloride, bicarbonate ณ วันที่เข้าร่วมการวิจัย

1.6.4 นัดผู้ป่วยมาทำการตรวจติดตามอาการที่ 3 เดือนและ 6 เดือน

1.6.5 ในวันที่มาตรวจติดตามอาการ จะทำการตรวจการทำงานของเครื่องกระตุ้นหัวใจและเหตุการณ์ย้อนหลังที่เครื่องบันทึกไว้ โดยเจ้าหน้าที่ของแต่ละบริษัท (Boston Scientific, Medtronic, St. Jude Medical) โดยมุ่งเน้นที่ ผู้ป่วยเกิด AF burden ในช่วงระยะเวลาที่ผ่านมาเท่าไร โดยประเมินจาก atrial tracking rate หรือ atrial high rate ที่มากกว่า 350 ครั้งต่อนาที โดยบันทึกเป็นระยะเวลาที่เกิด AF ทั้งหมด รวมทั้งบันทึกเปอร์เซ็นต์ของ atrial pacing และ ventricular pacing ร่วมด้วย และตรวจเลือดดังนี้ BNP, creatinine, sodium, potassium, chloride, bicarbonate

1.6.6 นำผลการตรวจทั้งหมด บันทึกลงในแบบเก็บข้อมูล และนำมาวิเคราะห์ต่อไป

## 1.7 ปัญหาทางจริยธรรม

1. การตรวจเลือดหาระดับ BNP ทำให้เกิดความเจ็บปวด หรืออาจเกิดภาวะแทรกซ้อน เช่น เลือดออกใต้ผิวหนัง แก่ผู้เข้าร่วมการวิจัย

ดังนั้นในการตรวจเลือด จะทำโดยเจ้าหน้าที่ผู้ชำนาญในการเจาะเลือด และเฝ้าติดตามอาการ ผู้เข้าร่วมการวิจัยหลังจากเจาะเลือดเสร็จแล้ว หากมีภาวะแทรกซ้อน ผู้ทำวิจัยจะให้การดูแลรักษา ผู้เข้าร่วมการวิจัยอย่างเต็มที่

2. การรักษาความลับของผู้เข้าร่วมการวิจัย

ผู้ทำวิจัยเก็บข้อมูลของผู้เข้าร่วมการวิจัยเป็นความลับ จะไม่เปิดเผยชื่อ หรือข้อมูลของผู้เข้าร่วมการวิจัยโดยจะใช้รหัสแทนชื่อของผู้เข้าร่วมการวิจัย นำเสนอข้อมูลการวิจัยเป็นภาพรวม และจากข้อมูลที่น่าเสนอจะไม่สามารถสืบค้นไปถึงข้อมูลของผู้เข้าร่วมการวิจัยได้

3. การเข้าร่วมการวิจัยโดยสมัครใจ

เป็นการเข้าร่วมโดยสมัครใจหลังจากที่ได้ให้ข้อมูลอย่างละเอียดและชัดเจนเพียงพอแล้ว ต้อง

ได้รับความยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษร (Informed consent) จากผู้เข้าร่วมการวิจัย และไม่มี การจ่ายค่าตอบแทนให้ผู้เข้าร่วมการวิจัย

### 1.8 ข้อจำกัดในการวิจัย

ระยะเวลาในการทำการวิจัยจำกัด อยู่ใน 1 ปี ไม่สามารถตรวจติดตามอาการผู้ป่วยเป็น ระยะเวลาานาน จึงบอกได้เพียง ผลระยะสั้น (short term outcome)

เครื่องกระตุ้นหัวใจมีหน่วยความจำ (RAM) ที่ใช้บันทึกเหตุการณ์ต่างๆ จำกัด ไม่สามารถที่จะ บันทึกเหตุการณ์ของหัวใจเต้นผิดจังหวะที่มีจำนวนหลายๆครั้งได้ทั้งหมด ดังนั้นเพื่อจะได้ทำการ ทบทวน electrogram ได้ทุกเหตุการณ์ จึงได้ตั้งค่าเครื่องกระตุ้นหัวใจให้บันทึกเหตุการณ์ของ atrial fibrillation ที่นานมากกว่า 1 ชั่วโมงขึ้นไปเท่านั้น เนื่องจากข้อมูลที่ได้รวบรวมมาพบว่า atrial fibrillation ที่มีระยะเวลานานมากกว่า 1 ชั่วโมง น่าจะมีผลต่อ hemodynamic และ homeostasis รวมถึงมีผลต่อระดับของ BNP

ในการศึกษานี้ มีเครื่องกระตุ้นหัวใจที่เข้าร่วมการศึกษา 3 บริษัท คือ Boston Scientific, Medtronic และ St. Jude Medical จึงอาจจะมีผลของความแปรปรวนของผลการศึกษาที่เกิดจากความ แตกต่างของเครื่องกระตุ้นหัวใจอยู่บ้าง

BNP มีค่าครึ่งชีวิตที่สั้น ระดับจะขึ้นลงตามการเกิด atrial fibrillation ในการศึกษานี้จะใช้ plasma BNP level จากการตรวจเลือดทุก 3 เดือน ซึ่งเป็นค่าเฉลี่ยของ plasma BNP level ของ ผู้ป่วยในขณะที่มาตรวจติดตามอาการเพื่อพยากรณ์การเกิด atrial fibrillation ว่ามีความสัมพันธ์ กันหรือไม่

### 1.9 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย

หลังจากการวิจัยเสร็จสิ้นจะได้คำตอบว่า การใช้ plasma BNP level จะสามารถใช้พยากรณ์ การเกิด atrial fibrillation ในผู้ที่ได้รับการใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจชนิด DDD/DDDR ได้หรือไม่

ถ้าพบว่ามีความสัมพันธ์กัน จะสามารถใช้ plasma BNP level เป็นตัวช่วยในการพยากรณ์ ว่าผู้ป่วยมีความเสี่ยงจะเกิด AF ซึ่งจะเป็นประโยชน์ในการวางแผนการรักษาต่อไป รวมทั้งเป็นข้อมูล เพื่อทำวิจัยต่อไปในอนาคต

แต่ถ้าพบว่าไม่มีความสัมพันธ์กัน แปลว่า มีปัจจัยอื่นๆ ที่มีผลต่อการเกิด AF ในผู้ที่ได้รับการ ใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจ ที่ต้องทำการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

## บทที่ 2

### ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

#### 2.1 Atrial fibrillation

##### 2.1.1 นิยามของ atrial fibrillation

Atrial fibrillation คือ หัวใจเต้นผิดจังหวะที่มีต้นกำเนิดมาจาก atrium ลักษณะทางไฟฟ้าหัวใจคือ มี fibrillatory wave ที่มี atrial rate มากกว่า 350 ครั้งต่อนาที และมี ventricular rate ที่ไม่สม่ำเสมอ<sup>10</sup> (ในกรณีที่ไม่มี complete atrioventricular block) เป็นหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด supraventricular tachyarrhythmia ที่พบได้บ่อย

การวินิจฉัย Atrial fibrillation ต้องอาศัยการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (ECG) ที่มีลักษณะดังนี้<sup>11</sup>

- Absolutely irregular RR interval (ในกรณีที่ไม่มี complete atrioventricular block)
- ในกรณีที่มองเห็น fibrillation wave มักจะแปรปรวน และมี atrial rate ที่มากกว่า 350 ครั้งต่อนาที

การแบ่งประเภทของ atrial fibrillation ได้หลายแบบ เช่น แบ่งตามระยะเวลาการเกิด แบ่งตามกลไกการเกิดโรค<sup>11</sup>

- แบ่งตามระยะเวลาการเกิด ได้ดังนี้
  1. Atrial fibrillation ที่พบครั้งแรก (1<sup>st</sup> detected AF)
  2. Atrial fibrillation ที่กลับเป็นซ้ำ (Recurrent AF)
    - Paroxysmal AF คือ atrial fibrillation ที่พบมากกว่าหรือเท่ากับ 2 ครั้ง หายเองภายในเวลา 7 วัน รวมถึงสามารถหายด้วยการใช้ยา (pharmacologic cardioversion) หรือการทำ electrical cardioversion
    - Persistent AF คือ atrial fibrillation ที่เป็นติดต่อกันเป็นระยะเวลานานกว่า 7 วัน สามารถหายด้วยการใช้ยา (pharmacologic cardioversion) หรือการทำ electrical cardioversion

- Longstanding persistent AF คือ atrial fibrillation ที่เป็นติดต่อกันเป็นระยะเวลานานมากกว่า 12 เดือน
- Permanent AF คือ atrial fibrillation ที่เป็นติดต่อกัน และประเมินว่าไม่สามารถหายได้จากการทำ cardioversion หรือ AF ablation
- แบ่งตามสาเหตุการเกิดโรค<sup>12</sup>
  1. Atrial fibrillation ที่ไม่พบสาเหตุที่แน่ชัด (Lone AF, idiopathic AF)
  2. Atrial fibrillation ที่พบสาเหตุ
    - โรคของระบบหัวใจและหลอดเลือด เช่น
      - Valvular AF คือ atrial fibrillation ที่มีสาเหตุมาจากโรคลิ้นหัวใจที่ผิดปกติ เช่น mitral stenosis, mitral regurgitation
      - Sick sinus syndrome ชนิด Tachy-Brady syndrome
      - Pericardial disease เช่น pericarditis
      - Myocardial disease เช่น myocardial infarction, myocarditis
    - โรคของระบบอื่น เช่น
      - Hyperthyroidism
      - Chronic obstructive pulmonary disease
      - Obstructive sleep apnea
      - Sepsis
      - Post-operative atrial fibrillation
      - Heavy alcoholic drinking
      - Inotropic drug

### 2.1.2 กลไกการเกิด atrial fibrillation<sup>10-19</sup>

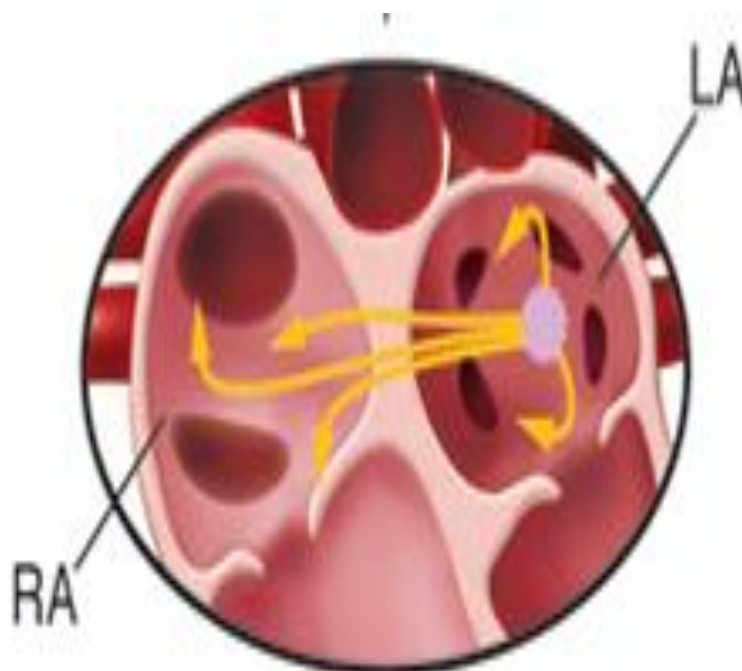
ปัจจุบัน ยังไม่ทราบกลไกการเกิดโรคที่แน่ชัด เชื่อว่าเกิดจากหลายปัจจัยร่วมกัน แนวคิดเกี่ยวกับกลไกการเกิด atrial fibrillation ประกอบด้วย

1. กลไกที่ก่อกำเนิด atrial fibrillation (mechanism of initiation of atrial fibrillation)

### 1.1 Focal triggers

ที่พบบ่อยคือ Premature atrial complex (PACs) ถ้ามีเพียงปัจจัยเดียว จะไม่สามารถทำให้ atrial fibrillation คงอยู่ต่อไปได้ ต้องอาศัยกลไกที่ทำให้ atrial fibrillation คงอยู่ (mechanism of maintenance of atrial fibrillation) ร่วมด้วย

รูปภาพที่ 1 ภาพตัดขวางของ left atrium และ right atrium จากทางด้าน anterior แสดงกลไก focal triggers <sup>17</sup>



### 1.2 Focal tachycardia

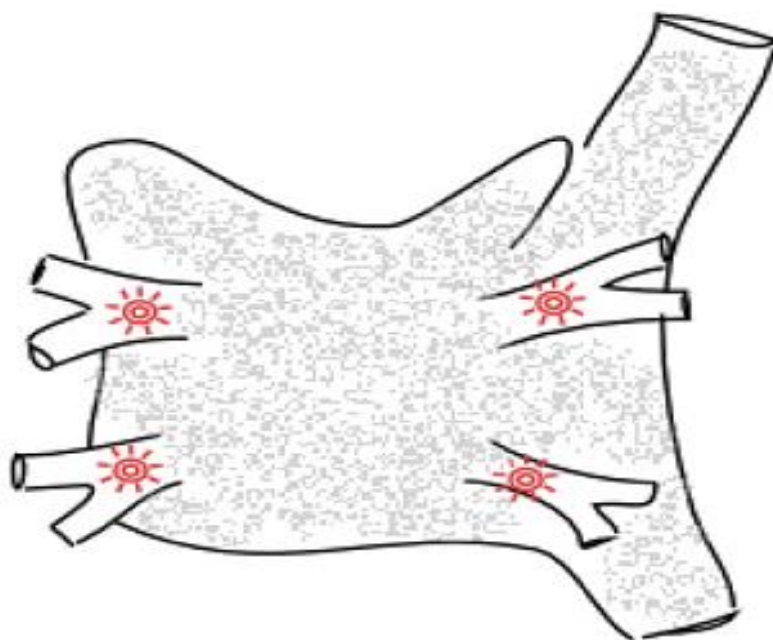
Focal tachycardia ที่ทำให้เกิด irregular atrial depolarization เกิดเป็น fibrillation waves ภายใน Atrium ถ้ามีการปล่อยกระแสไฟฟ้าที่ผิดปกติออกมาอย่างต่อเนื่อง ก็สามารถทำให้เกิด atrial fibrillation ได้โดยไม่ต้องพึ่งปัจจัยอื่น ได้แก่

#### 1.2.1 Pulmonary vein triggers

เป็นตำแหน่งที่พบบ่อยถึงร้อยละ 90 จากการที่มี atrial myocyte แทรกเข้าไปใน pulmonary veins ทำให้เกิดเป็นตำแหน่งของ triggers foci ขึ้น หลักฐานที่สนับสนุนคือ พบว่ามีการปล่อยกระแสไฟฟ้าออกมาจากบริเวณนี้เพียง

หนึ่งจุด และหลังจากทำการจี้เพื่อปิดกั้นทางเดินของกระแสไฟฟ้าที่ออกมาจากตำแหน่งนี้ (pulmonary vein isolation) พบว่า fibrillatory wave หายไป

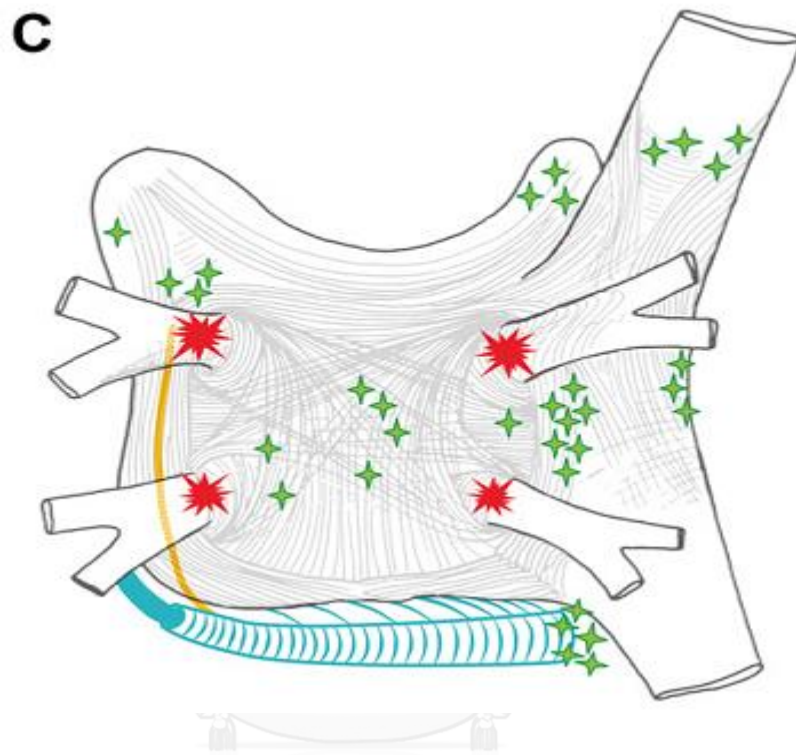
รูปภาพที่ 2 left atrium และ right atrium จากทางด้าน posterior แสดงกลไก pulmonary vein triggers <sup>11</sup>



### 1.2.2 Non-pulmonary vein triggers

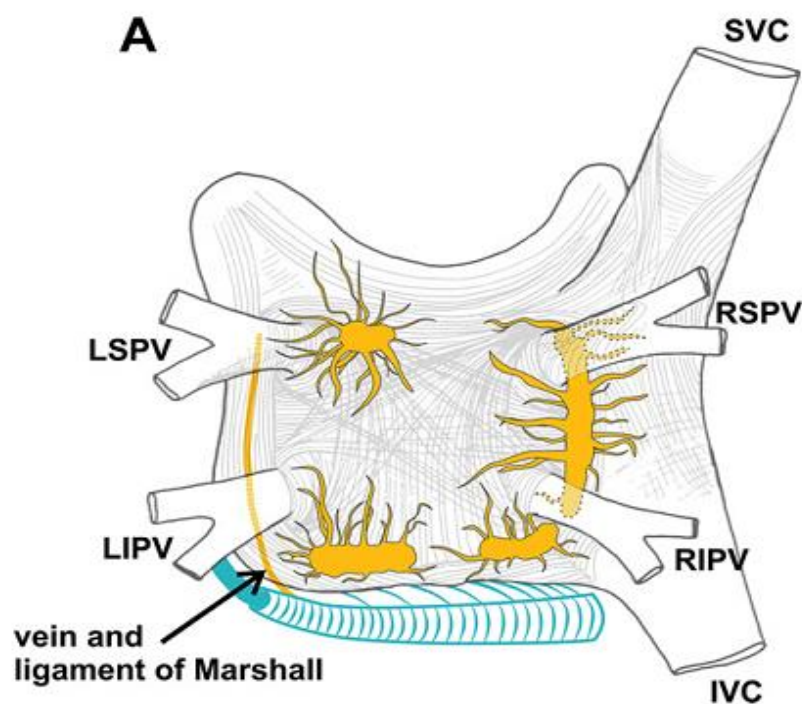
เป็นตำแหน่งที่พบไม่บ่อย โดยสามารถพบที่ตำแหน่งของ superior vena cava, coronary sinus, crista terminalis, ligament of Marshall ตำแหน่งใดตำแหน่งหนึ่ง หรือหลายตำแหน่งพร้อมกัน

รูปภาพที่ 3 left atrium และ right atrium จากทางด้าน posterior แสดงกลไก focal tachycardia สัญญาณดาวแทน pulmonary vein triggers สัญญาณดาวสี่แฉกแทน non-pulmonary vein triggers <sup>11</sup>



1.3 Trigger factor อื่นๆ เช่น sympathetic stimulation, parasympathetic stimulation, acute atrial stretch หรือเป็นตามหลัง supraventricular tachycardia เช่น atrial tachycardia, atrial flutter, paroxysmal supraventricular tachycardia เป็นต้น

รูปภาพที่ 4 left atrium และ right atrium จากทางด้าน posterior แสดง left atrial autonomic ganglionic plexi <sup>11</sup>



2. กลไกที่ทำให้ atrial fibrillation คงอยู่ (mechanism of maintenance of atrial fibrillation)

ในกรณีที่ไม่มีการปล่อยกระแสไฟฟ้าที่ผิดปกติอย่างต่อเนื่อง ต้องอาศัยปัจจัยอื่นๆ เพื่อช่วยให้ atrial fibrillation คงอยู่ต่อไป ปัจจัยต่างๆ เหล่านี้ได้แก่

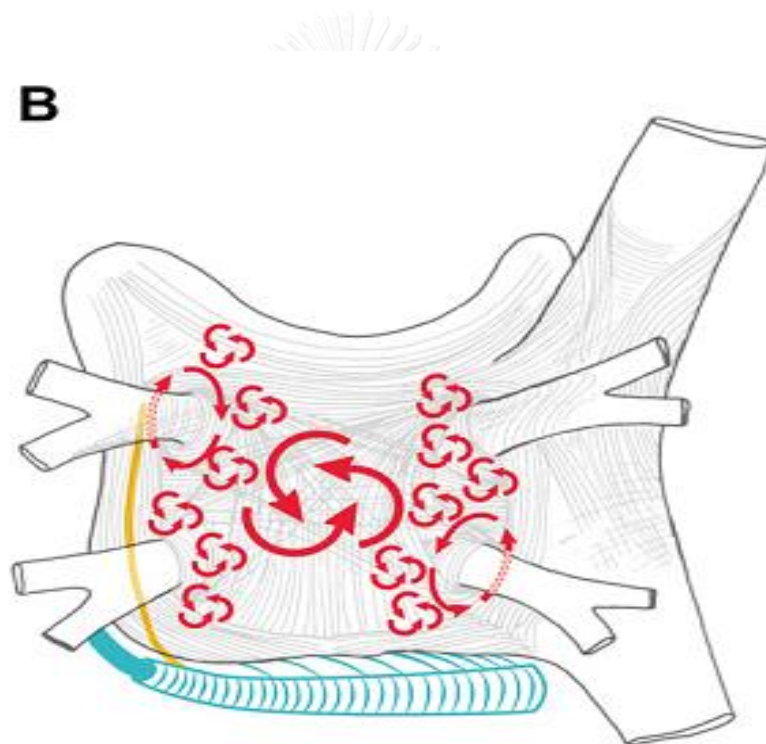
- Electrical remodeling : เช่น การสั้นลงของ atrial refractoriness
  - Structural remodeling: เช่น atrial dilatation, atrial fibrosis/scar
- มีหลายทฤษฎี ที่พยายามจะอธิบายกลไกทางไฟฟ้า ที่ก่อให้เกิด atrial fibrillation ดังนี้
- Multiple wavelet theory

เป็นทฤษฎีที่ทำให้เข้าใจเรื่องการคงอยู่ของ atrial fibrillation มานานและได้รับการยอมรับ โดยที่ นายแพทย์ Moe และคณะ <sup>20</sup> อธิบายว่า จากการที่มี refractory period ของแต่ละตำแหน่งไม่เท่ากัน จึงมีตำแหน่งของกระแสไฟฟ้าหมุนวนมากมายรอบจุดเหล่านี้ ประมาณการว่าน่าจะมีอย่างน้อย 4-6 วงจรที่จะสามารถทำให้ atrial fibrillation คงอยู่ได้



กระแสไฟฟ้าเหล่านี้ อาจจะมีการหมุนวนไปยังวงจรข้างเคียง หรือแตกออกเป็นหลายวงจรเพิ่มขึ้นอีก เป็นไปแบบสุ่ม (random reentry) ยิ่งมีวงจรไฟฟ้าหมุนวนจำนวนมาก โอกาสที่ atrial fibrillation จะคงอยู่ก็ยิ่งมากขึ้นตามไปด้วย จำนวนวงจรไฟฟ้าหมุนวนจะมากในกรณี atrium มีขนาดใหญ่ refractory period สั้น conduction velocity ที่สั้น ด้วยกลไกทั้งหมดนี้ ทำให้เกิดวงจรกระแสไฟฟ้าหมุนวนจำนวนมากใน atrium จาก ECG จึงเห็นเป็น fibrillation wave

รูปภาพที่ 5 left atrium และ right atrium จากทางด้าน posterior แสดง multiple wavelet theory <sup>11</sup>

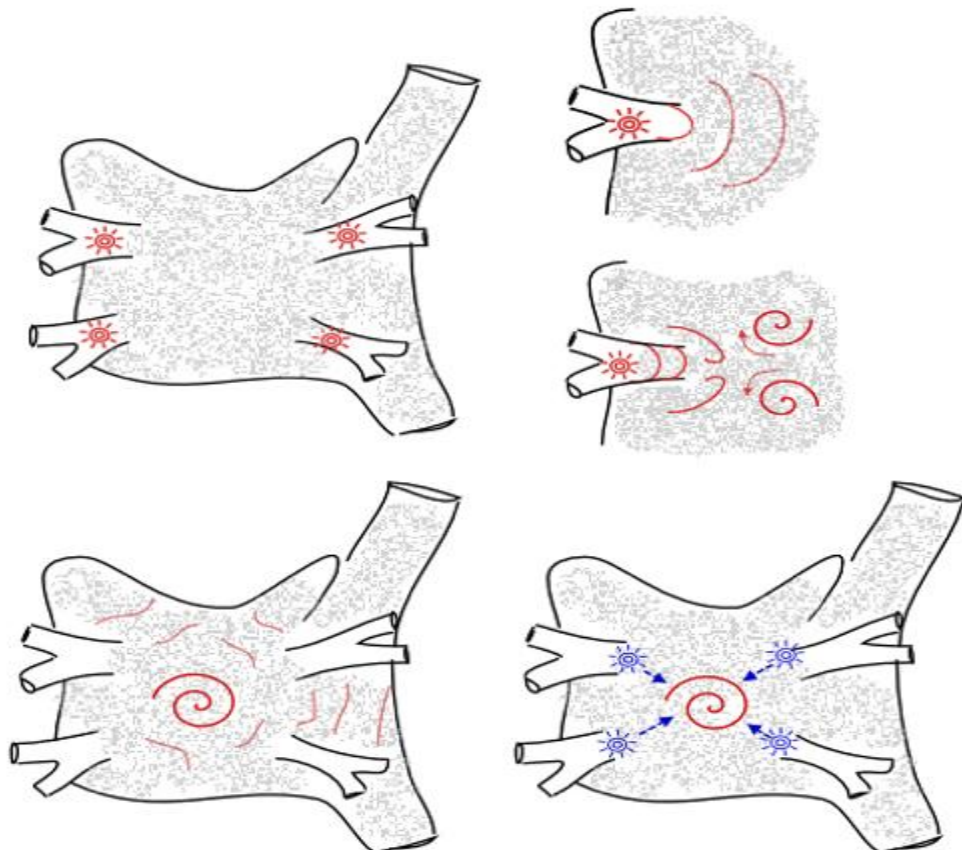


- Single circuit reentry theory

มีการศึกษาพบว่า การมีวงจรหมุนวนเพียงวงเดียวที่มีความคงตัว (mother rotor) ก็ สามารถทำให้เกิด atrial fibrillation ได้ วงจรนี้จะมีขนาดประมาณ 1 ซม. ซึ่งวงจรนี้ต่อมา จะกระจายออกเป็นวงจรเล็กๆ มากมายกระจายไปทั่ว atrium ที่มี anatomical obstacles เช่น fibrosis, scar ส่วนใหญ่จะพบวงจรหลัก อยู่ใน left atrium และกระจายไฟฟ้าไปยัง

right atrium ต่อไป ทฤษฎีนี้พบได้ในสัตว์ทดลอง แต่ในการศึกษาในคน ยังไม่มีข้อมูลสนับสนุนทฤษฎีนี้อยู่

รูปภาพที่ 6 left atrium และ right atrium จากทางด้าน posterior แสดงกลไกของ focal triggers นำไปสู่ reentry (rotor) <sup>11</sup>



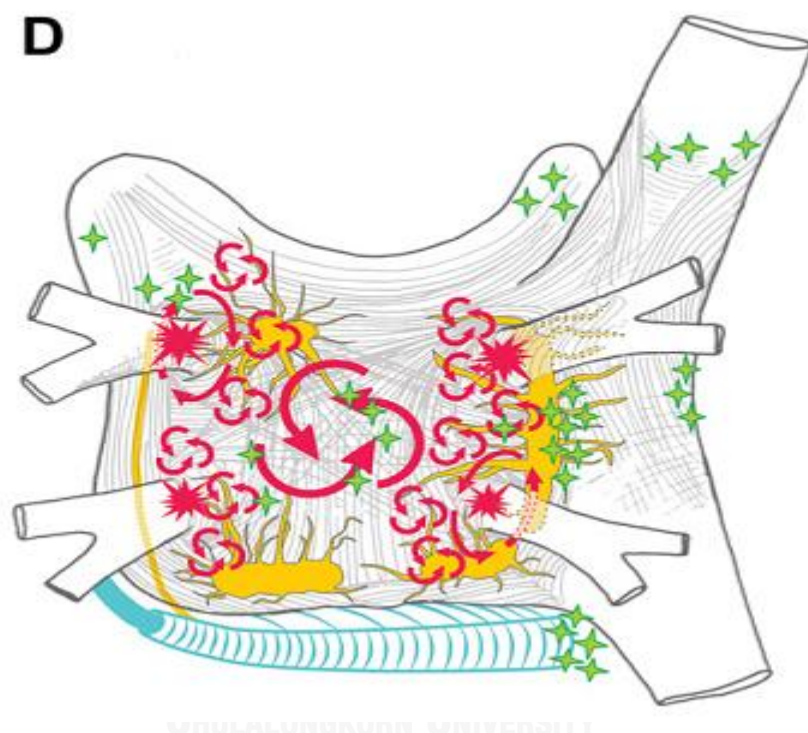
- Focal drivers with fibrillatory conduction

จากการศึกษาด้วย electrophysiologic mapping พบว่า การที่จุดกำเนิดที่ปล่อยไฟฟ้าอย่างรวดเร็วเพียงจุดเดียว ก็ทำให้เกิด atrial fibrillation ได้ กระแสไฟฟ้าจะกระจายไปตาม atrial tissue ที่มีคุณสมบัติการฟื้นตัวที่แตกต่างกัน เมื่อความเร็วของการปล่อยกระแสไฟฟ้ามากเกินไปที่ atrium จะถูกกระตุ้นแบบ 1:1 ก็จะเกิด fibrillation wave ขึ้น

เนื่องจากการนำกระแสไฟฟ้าของ fibrillation wave เกิดที่ cycle length ต่างๆกัน ซึ่ง cycle length นี้มักจะยาวกว่าจุดกำเนิดกระแสไฟฟ้าหลัก (เพราะมีลักษณะของ conduction block) ทำให้เกิดการนำไฟฟ้าที่ไม่สม่ำเสมอ

ตำแหน่งที่พบว่าเป็นจุดกำเนิดที่ปล่อยไฟฟ้าหลัก พบที่ pulmonary veins โดยมีปัจจัยของ autonomic nervous system เข้ามามีผลด้วย

รูปภาพที่ 7 left atrium และ right atrium จากทางด้าน posterior แสดง สัญญาณดาวแทน pulmonary vein triggers สัญญาณดาวสี่แฉกแทน non-pulmonary vein triggers สัญญาณลูกศรหมุนวนแทน วงจรไฟฟ้าหมุนวน <sup>11</sup>



### 3. Substrate for Atrial fibrillation

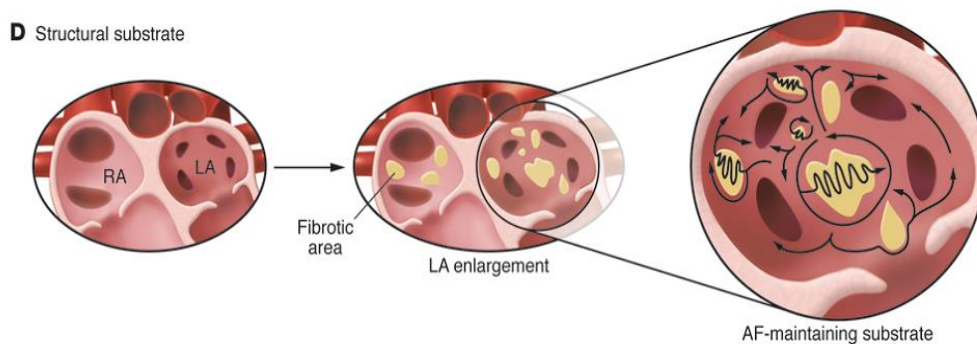
การที่มีกลไกที่ก่อกำเนิด และกลไกที่ทำให้ atrial fibrillation คงอยู่ ไม่สามารถทำให้เกิด atrial fibrillation ได้ ยังต้องอาศัย substrate (functional and structural substrate) ด้วย

มีหลายภาวะที่ทำให้เกิดการปรับตัวที่ผิดปกติของ atrium เพื่อรักษา homeostasis ไว้ เช่น valvular heart disease, hypertension, ischemic heart disease, heart failure, hyperthyroidism เป็นต้น เรียกกลไกนี้ว่า atrial remodeling การปรับตัวนี้เกิดที่ระดับ ionic channel, cellular, extracellular matrix ทำให้เกิดการขยายตัวของ atrium ร่วมกับการเกิด interstitial fibrosis <sup>18</sup>

หัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดเร็วแบบใดก็ตาม ที่มีระยะเวลาเวลานาน จะก่อให้เกิด atrial remodeling (tachycardia-induced remodeling) ดังนั้น atrial fibrillation ยิ่งเป็นอยู่เป็นเวลานาน ก็จะทำให้เกิด atrial fibrillation ตามมา และคงอยู่นานขึ้นเรื่อยๆ จนคงอยู่ถาวร (AF begets AF)<sup>18, 21</sup>

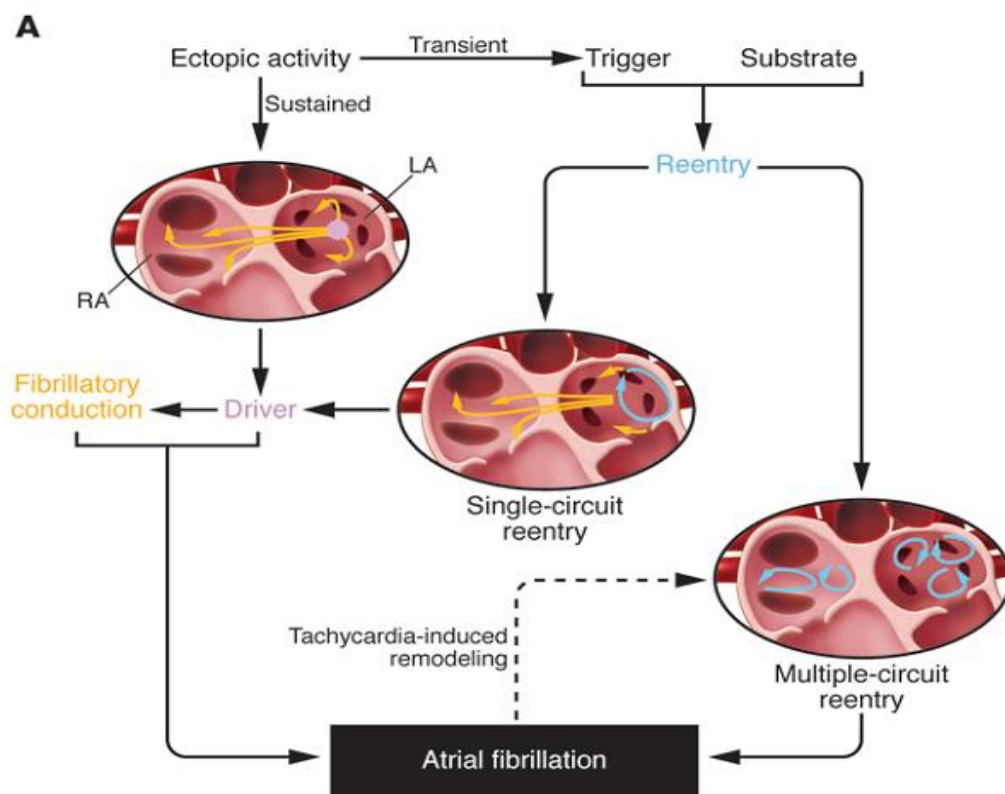
คุณสมบัติไฟฟ้าหัวใจที่แปรปรวน ทั้ง refractoriness และ conduction ทำให้เกิด substrate of atrial fibrillation ตามมา เช่น มีภาวะ refractoriness ที่แตกต่างกันของ atrial cell ที่อยู่ติดกัน การนำไฟฟ้าที่ช้าลง มีการปิดกั้นการนำไฟฟ้าในบางจุด

รูปภาพที่ 8 แสดงการเกิด substrate of atrial fibrillation<sup>17</sup>



ในกรณีของ lone AF ที่ไม่พบลักษณะของ structural heart disease ที่ชัดเจน พบว่ามีความผิดปกติที่ซ่อนอยู่ เช่น patchy fibrosis, inflammatory infiltrate, conduction slowing, endothelial dysfunction, abnormal cardiac ion channel ทำให้เกิด early atrial remodeling นำไปสู่ substrate of atrial fibrillation

รูปภาพที่ 9 แสดงกลไกการเกิด atrial fibrillation จาก ectopic activity, triggers, substrate, multiple reentry circuit<sup>17</sup>



กลไกการเกิด atrial fibrillation ในผู้ป่วยที่ใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจชนิด VVI เชื่อว่าเกิดจาก atrioventricular asynchrony ทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของความดันใน atrium ก่อให้เกิด atrial fibrillation ตามมา จากการศึกษาของนายแพทย์ Tse ในปี พ.ศ.2544 พบว่า เมื่อทำการกระตุ้น atrium และ ventricle ให้มีการบีบตัวพร้อมกันเป็นเวลาเพียง 3 นาที ด้วย rate 200/min พบการเกิด atrial fibrillation ถึงร้อยละ 87 ร่วมกับพบการเพิ่มขึ้นของความดันใน atrium<sup>22</sup>

### 2.1.3 สาเหตุของการเกิด atrial fibrillation

สาเหตุที่พบได้บ่อยมีดังนี้<sup>3, 10, 19, 23</sup>

- โรคความดันโลหิตสูง (Hypertension)
- โรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (Ischemic heart disease)
- โรคของลิ้นหัวใจไมตรัล (Mitral valve disease)

- โรคของกล้ามเนื้อหัวใจอื่นๆ (hypertrophic cardiomyopathy, dilated cardiomyopathy, heart failure, myocarditis, infiltrative disease)
- โรคเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ (Pericarditis)
- แรงดันในหลอดเลือดแดงปอดสูง (Pulmonary hypertension)
- โรคอ้วน และภาวะหยุดหายใจเวลาหลับจากการอุดกั้นทางเดินหายใจ (Obstructive sleep apnea)
- ไทรอยด์เป็นพิษ (Hyperthyroidism)
- Sick sinus syndrome ชนิด tachy-brady syndrome
- การผ่าตัดหัวใจ
- การบริโภคน้ำมันทอดซ้ำ

ภาวะต่างๆเหล่านี้เป็นสิ่งที่ผู้วิจัยคำนึงถึงว่าเป็นตัวกวน (Confounding factor) และพยายามจะจำกัดตัวแปรเหล่านี้ในการศึกษา

## 2.2 Pacemaker principle

เครื่องกระตุ้นหัวใจ (pacemaker) คือ อุปกรณ์ไฟฟ้าขนาดเล็ก ที่ฝังเข้าใต้ผิวหนัง เพื่อช่วยควบคุมการเต้นของหัวใจ

ข้อบ่งชี้ในการใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจ ประกอบด้วย อาการของผู้ป่วยที่เกิดจากหัวใจเต้นช้าผิดปกติ โดยที่พยากรณ์ว่าไม่สามารถหายได้ จำแนกตามกลุ่มโรคได้ดังนี้<sup>10</sup>

- Acquired AV Block (third-degree or advanced second-degree AV block)
- Chronic bifascicular and trifascicular block
- Sinus node dysfunction
- Cardioinhibitory type of carotid sinus syndrome or neurocardiogenic syncope
- Post cardiac transplantation with persistent symptomatic or inappropriate bradycardia

รูปแบบการทำงานของเครื่องกระตุ้นหัวใจจะถูกกำหนดด้วยรหัสตัวอักษร 3-5 ตัว ดังตารางที่

1

ตารางที่ 1 รหัสที่ใช้ในเครื่องกระตุ้นหัวใจ<sup>24</sup>

The Revised NASPE/BPEG Generic Code for Antibradycardia Pacing

Position:	I	II	III	IV	V
Category:	<b>Chamber(s) Paced</b>	<b>Chamber(s) Sensed</b>	<b>Response to Sensing</b>	<b>Rate Modulation</b>	<b>Multisite Pacing</b>
	O = None A = Atrium V = Ventricle D = Dual (A + V)	O = None A = Atrium V = Ventricle D = Dual (A + V)	O = None T = Triggered I = Inhibited D = Dual (T + I)	O = None R = Rate modulation	O = None A = Atrium V = Ventricle D = Dual (A + V)
Manufacturers' designation only:	S = Single (A or V)	S = Single (A or V)			

DDD mode pacing ย่อมาจาก dual pacing (atrium and ventricle), dual sensing (atrium and ventricle), dual function (Inhibit and trigger) เป็นรูปแบบการทำงานหนึ่งของ pacemaker ซึ่งเป็นชนิดที่ใช้กันอย่างแพร่หลายในปัจจุบัน เพื่อคงไว้ซึ่ง atrioventricular synchrony<sup>25</sup>

มีหลายการศึกษาที่พิสูจน์ถึงผลต่อ hemodynamic ของ atrioventricular synchrony จาก atrioventricular sequential pacing ดีกว่า ventricular pacing ในด้านมี cardiac output ที่สูงกว่าและมี left ventricular filling pressure ที่ต่ำกว่า<sup>26-28</sup>

ในผู้ป่วย sick sinus syndrome ที่ได้รับการใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจ พบว่า การที่มี atrioventricular synchrony จะมีอัตราการรอดชีวิตที่สูงกว่า และมีอุบัติการณ์ของ atrial fibrillation ที่ต่ำกว่า ventricular pacing<sup>29, 30</sup>

## 2.3 BNP

BNP (Brain natriuretic peptide) เป็นสาร polypeptide ซึ่งสร้างจาก ventricle ในรูปของ proBNP เป็นการตอบสนองต่อการถูกยืดออกของ ventricular myocyte หลังจากนั้นจะถูกตัดด้วย enzyme corin เป็น NT-proBNP (N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide) และ BNP ซึ่งเป็น active hormone ออกฤทธิ์ลด systemic vascular resistance และมี



ฤทธิ์ขับเกลือโซเดียมทางปัสสาวะ ในปัจจุบันสามารถตรวจหาระดับ BNP ในเลือดได้โดยมีค่าครึ่งชีวิต 20 นาที<sup>31</sup>

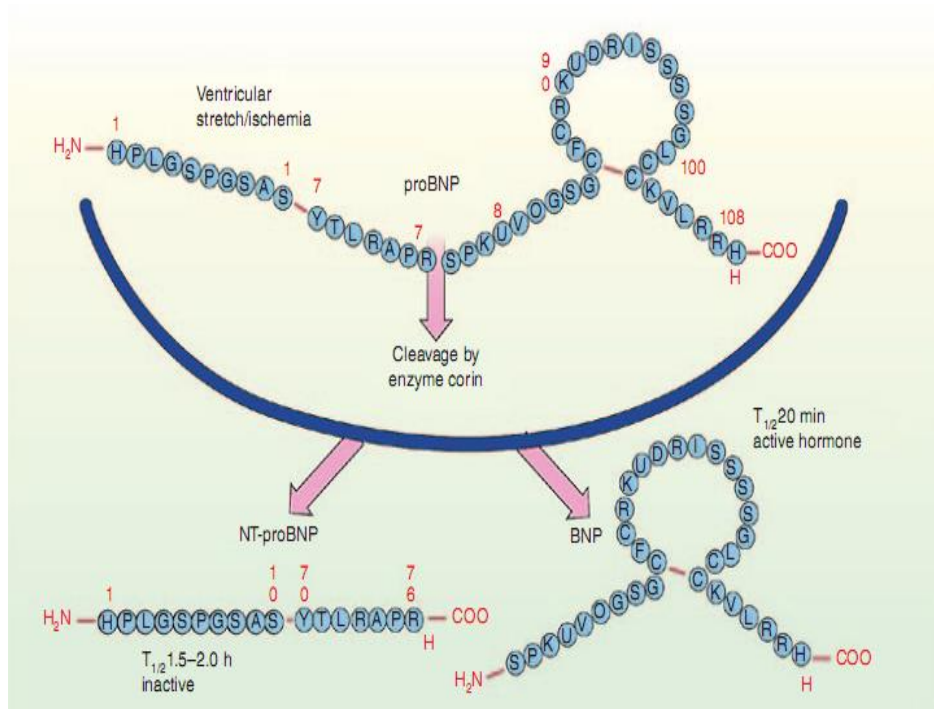
Plasma BNP level จะมีค่าต่ำผิดปกติใน คนอ้วน โดย BMI ที่สูงขึ้นสัมพันธ์กับ plasma BNP level ที่ต่ำลง<sup>32, 33</sup> โดยยังไม่ทราบกลไกที่แน่ชัด แต่เชื่อว่าเกิดจาก adipocyte มี receptor ที่เกี่ยวข้องกับ การขจัด BNP ออกไปจากกระแสเลือด<sup>34</sup>

Plasma BNP level จะมีค่าสูงผิดปกติในภาวะที่มีความดันใน ventricle สูงขึ้น (ventricular diastolic pressure) ได้แก่

- Left ventricular hypertrophy
- Ischemic heart disease
- Pulmonary embolism
- Renal impairment (GFR<60 ml/min)
- Sepsis
- COPD with cor pulmonale
- Diabetes
- Liver cirrhosis
- Tachycardia
- Hypoxemia
- อายุมากกว่า 70 ปี

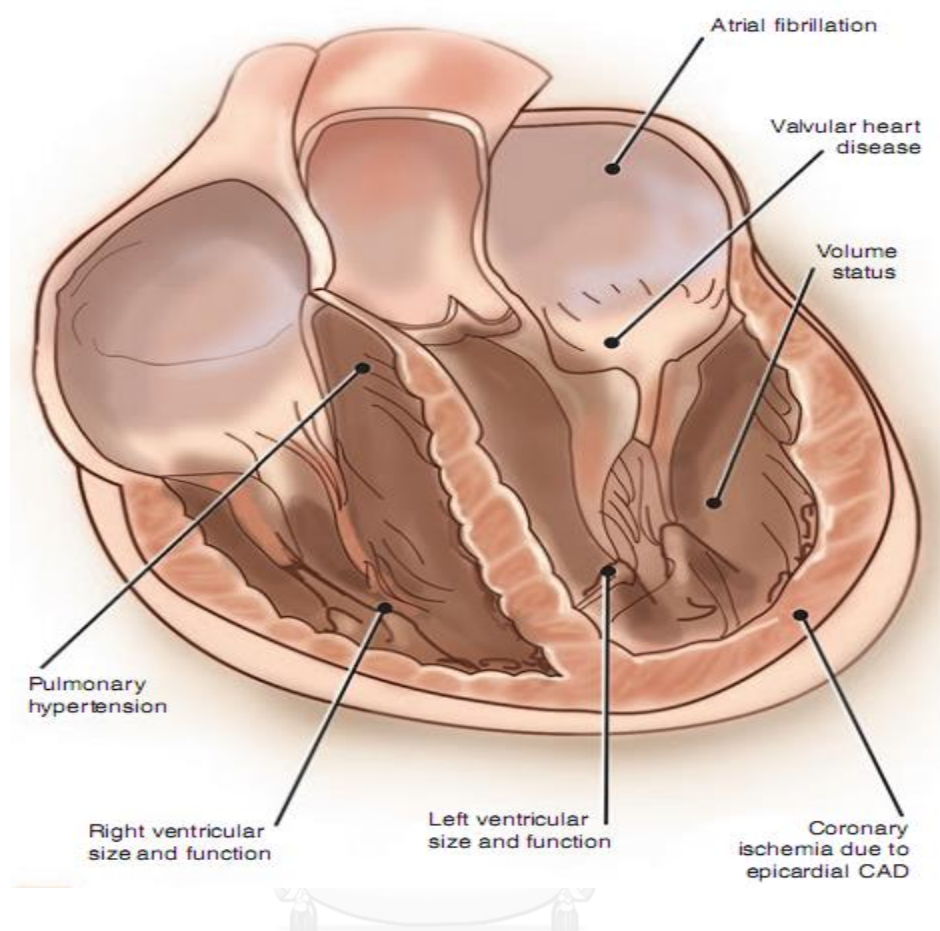


รูปภาพที่ 10 ฮอร์โมนบีเอ็นพี



BNP, B-type natriuretic peptide; NT-proBNP, amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide<sup>31</sup>

รูปภาพที่ 11 อาการทางคลินิกที่พบว่าที่มีผลต่อการหลังฮอร์โมนบีเอ็นพี<sup>31</sup>



#### 2.4 การใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจกับ atrial fibrillation

นายแพทย์ Andersen และคณะ ทำการศึกษาในปี พ.ศ. 2540 ในผู้ป่วยที่ใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจ 225 ราย พบว่า อุบัติการณ์ของ AF ในกลุ่มที่ทำการกระตุ้นที่ atrium ต่ำกว่าในกลุ่มที่ทำการกระตุ้นที่ ventricle อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (relative risk 0.54, 95% CI 0.33–0.89,  $p = 0.012$ )<sup>35</sup>

นายแพทย์ Skanes และคณะ ทำการศึกษาในปี พ.ศ. 2544 ในผู้ป่วย 2568 ราย ที่ได้รับการใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจ พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับการใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจแบบ physiologic pacing (DDD/DDDR) มีอัตราการเกิด chronic AF ที่ต่ำกว่า เมื่อเทียบกับการกระตุ้นที่ ventricle เพียงอย่างเดียว (VI/VVIR) พบอุบัติการณ์การเกิด atrial fibrillation ร้อยละ 2.8 ต่อปี เทียบกับร้อยละ 3.84 ต่อปี ( $p=0.016$ )<sup>36</sup>

นายแพทย์ Thackray และคณะ ทำการศึกษาในปี พ.ศ. 2546 ในผู้ป่วย 307 ราย ที่มาตรวจติดตามอาการที่คลินิกผู้ป่วยที่ใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจ พบว่าความชุกของการเกิด atrial fibrillation เพิ่มขึ้นตามระยะเวลาที่ใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจ จากร้อยละ 26 เพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 45 ในรายที่ใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจมากกว่า 10 ปี<sup>37</sup>

นายแพทย์ Nielsen และคณะ ทำการศึกษาในปี พ.ศ. 2546 ในผู้ป่วย sick sinus syndrome 177 ราย พบว่า อัตราการเกิด atrial fibrillation ในการใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจแบบต่างๆ เป็นดังนี้

ร้อยละ 7.4 ใน AAIR group

ร้อยละ 17.5 ใน DDDR-long atrioventricular delay (300 msec)

ร้อยละ 23.3 ใน DDDR-short atrioventricular delay ( $\leq 150$  msec)

อุบัติการณ์ของ atrial fibrillation จะต่ำที่สุดในกลุ่ม AAIR<sup>38</sup>

กลไกการเกิด atrial fibrillation ในผู้ป่วยที่ใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจเชื่อว่าเกิดจาก atrioventricular asynchrony ทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของความดันใน atrium ก่อให้เกิด atrial fibrillation ตามมา จากการศึกษาของ นายแพทย์ Tse ในปี พ.ศ.2544 พบว่า เมื่อทำการกระตุ้น atrium และ ventricle พร้อมกันเป็นเวลา 3 นาที ด้วย rate 200/min พบการเกิด atrial fibrillation ถึงร้อยละ 87 ร่วมกับพบการเพิ่มขึ้นของความดันใน atrium<sup>22</sup> นอกจากนี้ atrial fibrillation ในผู้ป่วยที่ใส่ permanent pacemaker อาจมีความสัมพันธ์กับ aging process ซึ่งพบ atrial fibrillation มากขึ้นตามอายุอยู่แล้ว

## 2.5 การใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจกับ plasma BNP level

นายแพทย์ Horie และคณะ ทำการศึกษาในปี พ.ศ. 2542 ในผู้ป่วย 164 ราย ที่ได้รับการใส่ permanent pacemaker พบว่า pacing mode มีผลต่อ plasma BNP level โดยจะต่ำกว่าในกลุ่ม physiological pacing<sup>39</sup>

นายแพทย์ Wu และคณะ ทำการศึกษาในปี พ.ศ. 2544 ในผู้ป่วย permanent pacemaker 56 ราย พบว่า plasma BNP level จะสูงที่สุดในรายที่เป็น right ventricular pacing รองลงมาคือ sequential atrioventricular pacing และต่ำที่สุดใน atrial pacing<sup>40</sup>

นายแพทย์ Wang และคณะ ทำการศึกษาในปี พ.ศ. 2548 ในผู้ป่วย permanent pacemaker 105 ราย พบว่า plasma BNP level จะสูงที่สุดใน VVIR รองลงมาคือ DDDR และต่ำที่สุดใน AAIR<sup>41</sup>

นายแพทย์ Chikin และคณะ ทำการศึกษาในปี พ.ศ. 2549 ในผู้ที่ได้รับการใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจ 11 ราย โดยการเปลี่ยนจาก DDD เป็น VVI หลังจากนั้น 1 ชั่วโมง ทำการตรวจ plasma BNP level พบว่าค่าสูงขึ้น<sup>42</sup>

นายแพทย์ Naegeli และคณะ ได้ทำการศึกษาในปี พ.ศ. 2550 แบบ prospective single blind randomized crossover study ในผู้ป่วย 41 ราย โดยทำการสุ่มให้ผู้ป่วยได้รับการกระตุ้นหัวใจแบบ VVIR หรือ DDDR นาน 2 สัปดาห์ แล้วจึงสลับเป็นการกระตุ้นหัวใจอีกแบบ พบว่า plasma BNP level ใน VVIR จะสูงกว่า DDDR ประมาณ 2.4 เท่า (151pg/ml เทียบกับ 360 pg/ml)<sup>43</sup>

จากข้อมูลที่มีอยู่ จะพบว่า plasma BNP level จะสูงใน VVIR มากกว่า DDDR เนื่องมาจากปริมาณการกระตุ้นหัวใจห้องล่างที่มากกว่า ทำให้เกิด left ventricular dysfunction มีการเพิ่มขึ้นของ LVEDP และมีการหลั่ง BNP สูงขึ้น มีการศึกษาถึงความสัมพันธ์ของปริมาณการกระตุ้นหัวใจกับ LV dysfunction มีดังนี้

นายแพทย์ Tse และคณะ ทำการศึกษาในปี พ.ศ.2540 เป็นการศึกษาแบบ descriptive study ในผู้ป่วย complete heart block 43 ราย ที่ได้รับการใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจชนิด DDDR โดยทำการตรวจด้วย thallium-201 (Tl-201) exercise myocardial scintigraphy เพื่อประเมิน myocardial perfusion และ radionuclide ventriculography เพื่อประเมิน left ventricular function และ regional wall motion ร่วมกับ coronary angiography พบว่า ในผู้ป่วยที่มี perfusion defect สัมพันธ์กับระยะเวลาการกระตุ้นหัวใจที่นานกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $43.9 \pm 49.7$  เดือน เทียบกับ  $20.1 \pm 9.8$  เดือน,  $p < 0.05$ )<sup>44</sup>

นายแพทย์ Thambo และคณะ ทำการศึกษาในปี พ.ศ. 2547 เป็นการศึกษาแบบ cohort study ในผู้ป่วย congenital complete atrioventricular block 23 ราย ที่ได้รับการใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจชนิด DDD โดยทำการตรวจ echocardiography ก่อนและหลังการใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจ 5 ปี เปรียบเทียบกับผู้ที่สุขภาพดีที่มีลักษณะใกล้เคียงกัน 30 คน พบว่าในผู้ป่วย congenital complete atrioventricular block ที่ได้รับการใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจชนิด DDD มี LV

remodeling, LV dilatation, LV asymmetrical hypertrophy ที่มากกว่า และมี cardiac output ที่น้อยกว่า อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>45</sup>

นายแพทย์จรินทร์ และคณะ ทำการศึกษาในปี พ.ศ.2555 ที่สถาบันโรคทรวงอก เป็นการศึกษาแบบ descriptive study ในผู้ป่วยชาวไทยที่ได้รับการใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจ 118 ราย ติดตามคนไข้ไปประมาณ 6 ปี พบว่ามี left ventricular systolic dysfunction ร้อยละ 17.8<sup>46</sup>

## 2.6 Atrial fibrillation กับ plasma BNP level

นายแพทย์ Ari และคณะ ทำการศึกษาในปี พ.ศ.2551 ในผู้ป่วย persistent atrial fibrillation ที่ได้รับการทำ electrical cardioversion สำเร็จ 58 ราย ตรวจ plasma BNP level ที่ก่อนและหลังการทำ cardioversion ที่ 30 นาที และ 6 เดือน พบว่า plasma BNP level ที่ 30 นาทีหลังจาก cardioversion ลดลงจาก  $255.6 \pm 159.6$  pg/ml เหลือ  $70.5 \pm 57.0$  pg/ml,  $p=0.00006$  และผู้ป่วยที่กลับเป็นซ้ำ มี plasma BNP level ที่ก่อนและหลังการทำ cardioversion ที่ 6 เดือน สูงกว่า อย่างมีนัยสำคัญ ( $p = 0.035$ ,  $p = 0.001$ ) นอกจากนี้ plasma BNP level ที่สูงกว่า 200 pg/ml สามารถใช้เป็นตัวพยากรณ์การกลับเป็นซ้ำของ atrial fibrillation ที่ 6 เดือน (80% sensitivity, 86% specificity)<sup>8</sup>

นายแพทย์ Schnabel และคณะทำการศึกษาในปี พ.ศ.2553 ในผู้ป่วย 3120 ราย โดยติดตามผู้ป่วยไปเป็นเวลา 10 ปี เพื่อหาตัวพยากรณ์การเกิด อุบัติการณ์ของ atrial fibrillation พบว่า log-BNP เป็นตัวพยากรณ์การเกิด atrial fibrillation ได้ (hazard ratio per SD 1.62, 95% CI 1.41 - 1.85,  $p < 0.0001$ )<sup>9</sup>

จากข้อมูลนี้พอจะสรุปได้ว่า plasma BNP level สัมพันธ์กับปริมาณการเกิด atrial fibrillation อย่างมีนัยสำคัญ

นายแพทย์ Wozakowska และคณะ ทำการศึกษาในปี พ.ศ.2553 ในผู้ป่วย persistent atrial fibrillation ที่ได้รับการทำ electrical cardioversion สำเร็จ 43 ราย พบว่าระดับ BNP ที่ 24 ชั่วโมงหลังจาก cardioversion ลดลงจาก  $148.4 \pm 111.4$  pg/ml เหลือ  $106.4 \pm 74.7$  pg/ml,  $p = 0.0045$ )<sup>6</sup>

นายแพทย์ Hussein และคณะ ทำการศึกษาในปี พ.ศ.2554 ในผู้ป่วย lone atrial fibrillation 726 ราย ที่ได้รับการจี้ทำลายวงจรของหัวใจเต้นผิดจังหวะ และตรวจติดตามการกลับเป็นซ้ำของหัวใจเต้นผิดจังหวะด้วยเครื่อง Holter นาน 48 ชั่วโมง ที่ 3, 6, 12 เดือนหลังจากการจี้

ทำลายวงจรของหัวใจเต้นผิดจังหวะหรือใช้ข้อมูลที่บันทึกไว้จากเครื่องกระตุ้นหัวใจของผู้ป่วย โดยถือว่า หัวใจเต้นผิดจังหวะที่นานกว่า 30 วินาที พบว่า plasma BNP level สัมพันธ์กับการกลับเป็นใหม่ของ atrial fibrillation (hazard ratio 2.32; 95% confidence interval 2.11- 2.74,  $p < 0.001$ ) และในกรณีที่แบ่ง plasma BNP level ออกเป็น 5 ควินไทล์ (Quintiles) พบว่า ที่ระดับควินไทล์สูงๆ สัมพันธ์กับเปอร์เซ็นต์ของการกลับเป็นซ้ำของ atrial fibrillation ที่มากขึ้น<sup>5</sup>

จากข้อมูลนี้พอจะสรุปได้ว่า plasma BNP level จะสูงขึ้นเมื่อเกิด persistent atrial fibrillation และระดับ BNP จะลดลงเมื่อหัวใจเต้นผิดจังหวะหายไปที 24 ชั่วโมง อย่างมีนัยสำคัญ

มีการศึกษาถึงความสัมพันธ์ของ left ventricular end-diastolic pressure (LVEDP) กับ atrial fibrillation รายละเอียดดังนี้

นายแพทย์ Melduni และคณะทำการศึกษาในปี พ.ศ.2543-2548 ในผู้ป่วยที่จะเข้ารับการผ่าตัด coronary artery bypass graft หรือการผ่าตัดลิ้นหัวใจ ในผู้ป่วยที่ไม่เคยมีประวัติของ atrial fibrillation มาก่อน ทำการศึกษา left ventricular diastolic function ก่อนการผ่าตัด โดยวัดผลการศึกษา (primary end point) เป็น อุบัติการณ์การเกิด paroxysmal atrial fibrillation ภายใน 30 วันหลังการผ่าตัด พบว่า มีผู้ป่วยเกิด paroxysmal atrial fibrillation 135 รายจาก 351 ราย (ร้อยละ 38.5) และ อัตราการเกิด paroxysmal atrial fibrillation สัมพันธ์กับ diastolic dysfunction grading อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (diastolic dysfunction grade 1, OR: 5.12 [ $p = 0.006$ ]; Diastolic dysfunction grade 2, OR: 9.87 [ $p = 0.001$ ]; and diastolic dysfunction grade 3, OR: 28.52 [ $p = 0.001$ ])<sup>47</sup>

ในช่วง diastole เป็นช่วง atrioventricular valve เปิด ทำให้ atrium ได้รับ pressure จาก ventricle โดยตรง เมื่อมี left ventricular diastolic pressure (LVEDP) สูงขึ้นจึงส่งผลทำให้ left atrial ต้องปรับตัวให้มี pressure สูงขึ้นเพื่อยังคงให้มี left ventricular filling เกิดขึ้นได้ การมี left atrium pressure ที่สูงขึ้นนี้เองจึงนำไปสู่ atrial electrical and structural remodeling (stretching, dilatation and fibrosis of the atrial myocardium) เกิดเป็น substrate for atrial fibrillation ในที่สุด<sup>48</sup>

จากข้อมูลการศึกษาที่ผ่านมา พอสรุปได้ว่า LVEDP ที่สูงขึ้นทำให้เกิดภาวะ atrial fibrillation ร่วมกับ plasma BNP level ที่สูงขึ้นด้วย

## 2.7 สรุปผลการทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

- ในผู้ป่วยที่ไม่ได้ใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจ มีการศึกษาเกี่ยวกับ plasma BNP level ในการพยากรณ์การ atrial fibrillation หลายการศึกษาและพบว่ามีความสัมพันธ์กันในเชิงบวก
- หลังจากผู้ป่วยได้รับการใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจ พบว่ามีอุบัติการณ์ของ atrial fibrillation เพิ่มมากขึ้น
- หลังจากผู้ป่วยได้รับการใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจ พบว่ามี plasma BNP level สูงขึ้น โดยที่ plasma BNP level จะสูงใน VVIR มากกว่า DDDR
- ยังไม่พบการศึกษาใดที่ศึกษาถึง ความสัมพันธ์ของ plasma BNP level และ AF Burden ในผู้ป่วยที่ใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจ



## บทที่ 3

### วิธีการดำเนินการวิจัย

#### 3.1 รูปแบบการวิจัย

การวิจัยเชิงพรรณนาทางคลินิก (Descriptive study)

#### 3.2 ระเบียบวิธีวิจัย

##### 3.2.1 ประชากร (Population) และตัวอย่าง (Sample)

ประชากร คือ ผู้ป่วยชาวไทย ที่ได้รับการใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจ (pacemaker)

ตัวอย่าง คือ ผู้ป่วยชาวไทย ที่ได้รับการใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจ ที่มาตรวจติดตามอาการ ณ pacemaker clinic โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือกเข้า (inclusion criteria) และคัดออกจากการศึกษา (exclusion criteria) ดังต่อไปนี้

เกณฑ์การคัดเลือกเข้า (Inclusion criteria)

1. ผู้ป่วยชาวไทย
2. ได้รับการใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจชนิด DDD/DDDR ที่มาตรวจติดตามอาการ ณ pacemaker clinic โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ทุกราย (consecutive cases) ตั้งแต่วันที่เริ่มเก็บข้อมูล โดยใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจชนิด DDD/DDDR มาแล้วไม่ต่ำกว่า 3 เดือน
3. อายุมากกว่า 18 ปี บริบูรณ์ในวันที่เข้าร่วมการวิจัย

เกณฑ์การคัดออก (Exclusion criteria)

1. มีอาการและอาการแสดงของ congestive heart failure
2. ผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง ที่มีค่า creatinine มากกว่า 2.0 mg/dl
3. ผู้ป่วยโรคลิ้นหัวใจผิดปกติ (clinically significant valvular disease)
4. ผู้ป่วยโรคอ้วน ( $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ )

##### 3.2.2 การสุ่มตัวอย่าง (Sampling)

ผู้ป่วยทุกคนที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือกเข้า (consecutive case)



### 3.3 การให้นิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย

Atrial fibrillation (AF) คือ หัวใจเต้นผิดจังหวะที่มีต้นกำเนิดมาจาก atrium ลักษณะทางไฟฟ้าหัวใจคือ มี fibrillatory wave ที่มี atrial rate มากกว่า 350 ครั้งต่อนาที อาจพบร่วมกับมีการบีบตัวของ ventricle ที่ไม่สม่ำเสมอ<sup>10</sup> สามารถตรวจพบได้จากข้อมูลที่บันทึกไว้ในเครื่องกระตุ้นหัวใจ

AF burden คือ ผลรวมของระยะเวลาการเกิด atrial fibrillation ทั้งหมดที่เครื่องกระตุ้นหัวใจบันทึกไว้ได้ในช่วงเวลา 3 เดือน

Cardiac pacing คือ การควบคุมจังหวะการบีบตัวของหัวใจ โดยใช้ไฟฟ้าจากเครื่อง pacemaker

Pacemaker คือ อุปกรณ์ไฟฟ้า ที่ฝังเข้าไปในร่างกาย เพื่อควบคุมอัตราการเต้นของหัวใจ สามารถตั้งรูปแบบการทำงานได้หลากหลาย

DDD mode pacing ย่อมาจาก dual pacing (atrium and ventricle), dual sensing (atrium and ventricle), dual function (inhibit and trigger) เป็นรูปแบบการทำงานหนึ่งของ pacemaker ซึ่งเป็นชนิดที่ใช้กันอย่างแพร่หลายในปัจจุบัน เพื่อคงไว้ซึ่ง atrioventricular synchrony ทำให้ลดการเกิด pacemaker syndrome , atrial fibrillation และ hemodynamic ดีขึ้น<sup>24, 25</sup>

DDDR mode pacing ย่อมาจาก dual pacing (atrium and ventricle), dual sensing (atrium and ventricle), dual function (Inhibit and trigger), rate modulation (presence = R, absence = O) รูปแบบการทำงานเหมือนกับ DDD mode pacing แต่จะเพิ่มคุณสมบัติการปรับเพิ่มอัตราการกระตุ้นหัวใจโดยอัตโนมัติเพื่อชดเชย chronotropic incompetence โดยใช้ข้อมูลจาก minute ventilation, acceleration เป็นต้น<sup>24, 25</sup>

BNP (Brain natriuretic peptide) ตรวจจากเลือดของผู้ป่วยและรายงานผลเป็น pg/ml

### 3.4 การคำนวณขนาดตัวอย่าง

คำนวณขนาดตัวอย่าง จากการทดสอบสหสัมพันธ์ของประชากรกลุ่มเดียว<sup>49</sup> เพื่อทดสอบสมมติฐาน

$$H_0: \rho = 0$$

$$H_a: \rho \geq 0.2$$

จากสูตร

$$n = \frac{(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2}{\frac{1}{2} \log_e(1+r/1-r)} + 3$$

$$\frac{1}{2} \log_e(1+r/1-r)$$

กำหนดความเชื่อมั่นในการสรุปข้อมูล = 95%

$$\alpha = 0.05 \rightarrow Z_{\alpha} = 1.64$$

$$\beta = 0.10 \rightarrow Z_{\beta} = 1.28$$

ประมาณค่าความสัมพันธ์ (correlation coefficient [r]) เท่ากับ 0.2

แทนค่า

$$n = \frac{(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2}{\frac{1}{2} \log_e(1+r/1-r)} + 3$$

$$\frac{1}{2} \log_e(1+r/1-r)$$

$$= \frac{(1.64 + 1.28)^2}{\frac{1}{2} \log_e(1+0.2/1-0.2)} + 3$$

$$\frac{1}{2} \log_e(1+0.2/1-0.2)$$

$$= 57.6$$

จำนวนข้อมูลที่จะศึกษามากกว่าหรือเท่ากับ 58 ข้อมูล

### 3.5 การดำเนินการวิจัย

ผู้เข้าร่วมการวิจัยจะได้รับ

3.5.1 ซักประวัติและทบทวนเวชระเบียนของผู้เข้าร่วมการวิจัย เพื่อเก็บข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย เช่น เพศ อายุ ข้อบ่งชี้ในการใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจ ระยะเวลาที่ใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจ โรคร่วมยาที่ได้รับอยู่ เป็นต้น

3.5.2 เมื่อเข้าร่วมการวิจัยครั้งแรก ผู้เข้าร่วมการวิจัยจะได้รับการตรวจการทำงานของเครื่องกระตุ้นหัวใจและเหตุการณ์ย้อนหลังที่เครื่องบันทึกไว้ โดยเจ้าหน้าที่ของแต่ละบริษัท (Boston Scientific, Medtronic, St. Jude Medical) เพื่อประเมิน AF burden ในช่วงระยะ 3 เดือนที่ผ่านมา

3.5.3 ตรวจเลือดดังนี้ BNP, creatinine, sodium, potassium, chloride, bicarbonate ณ วันที่เข้าร่วมการวิจัย

3.5.4 นัดผู้ป่วยมาทำการตรวจติดตามอาการที่ 3 เดือนและ 6 เดือน

3.5.5 ในวันที่มาตรวจติดตามอาการ จะทำการตรวจการทำงานของเครื่องกระตุ้นหัวใจและเหตุการณ์ย้อนหลังที่เครื่องบันทึกไว้ โดยเจ้าหน้าที่ของแต่ละบริษัท (Boston Scientific, Medtronic, St. Jude Medical) โดยมุ่งเน้นที่ผู้ป่วยเกิด AF burden ในช่วงระยะเวลาที่ผ่านมาเท่าไร โดยประเมินจาก atrial tracking rate หรือ atrial high rate ที่มากกว่า 350 ครั้งต่อนาที โดยบันทึกเป็นระยะเวลาที่เกิด AF ทั้งหมด รวมทั้งบันทึกเปอร์เซ็นต์ของ atrial pacing และ ventricular pacing ร่วมด้วย และตรวจเลือดดังนี้ BNP, creatinine, sodium, potassium, chloride, bicarbonate

3.5.6 นำผลการตรวจทั้งหมด บันทึกลงในแบบเก็บข้อมูล และนำมาวิเคราะห์ต่อไป

### 3.6 การรวบรวมข้อมูล

รวบรวมข้อมูล ดังนี้

- ข้อมูลทั่วไป ได้แก่ hospital number เพศ อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง ดัชนีมวลกาย ความดันโลหิต ซีพजर NYHA functional classification ข้อมูลการใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจ คือ วันที่ใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจ ข้อบ่งชี้ในการใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจ
- ข้อมูลตัวแปรที่อาจมีผลต่อการศึกษา ได้แก่ โรคประจำตัว คือ hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, coronary artery disease, ประวัติการป่วยด้วย congestive heart failure, valvular heart disease, stroke, chronic kidney disease และการสูบบุหรี่ ยาที่ผู้ป่วยใช้อยู่ประจำ ได้แก่ ACEI, ARB, Beta-blocker, Calcium channel blocker, Spironolactone, HCTZ, Furosemide, Digitalis, Statin, Aspirin, Warfarin
- ข้อมูลผลลัพธ์ ได้แก่ ระยะเวลาการเกิด atrial fibrillation (% , hrs, longest period), ventricular pacing (%), atrial pacing (%), plasma BNP level (pg/ml), Cr, GFR, Na, K, Cl, CO<sub>2</sub>

วิธีการเก็บข้อมูล

- ข้อมูลทั่วไปทั้งหมด โรคประจำตัว และยาที่ผู้ป่วยใช้อยู่ประจำ เก็บข้อมูลจากการทบทวนเวชระเบียนและการสัมภาษณ์ผู้เข้าร่วมการวิจัยและญาติ โดยผู้วิจัย

- ระยะเวลาการเกิด atrial fibrillation จาก atrial tracking rate หรือ atrial high rate ที่มากกว่า 350 ครั้งต่อนาที และ totally irregular heart rate จากการพบทวนคลื่นไฟฟ้าหัวใจที่บันทึกไว้จากเครื่องกระตุ้นหัวใจ โดยเจ้าหน้าที่จากบริษัทเครื่องกระตุ้นหัวใจรุ่นนั้นร่วมกับผู้วิจัยและ electrophysiologist
- Atrial pacing (%) และ ventricular pacing (%) จากข้อมูลที่บันทึกไว้จากเครื่องกระตุ้นหัวใจ โดยเจ้าหน้าที่จากบริษัทเครื่องกระตุ้นหัวใจรุ่นนั้นร่วมกับผู้วิจัย
- ระดับ BNP, Cr, GFR, Na, K, Cl, CO<sub>2</sub> จากผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการในระบบการแสดงผลด้วยคอมพิวเตอร์ของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

นำข้อมูลที่รวบรวมได้ทั้งหมดบันทึกในแบบเก็บข้อมูลการศึกษาและ program excel โดย

ผู้วิจัย

#### การนำเสนอข้อมูล

- เพศ แสดงเป็น %
- อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง ดัชนีมวลการ ความดันโลหิต ซีพีजर ถ้าข้อมูลมีการกระจายแบบปกติแสดงเป็น mean, SEM ถ้าข้อมูลมีการกระจายแบบเบ้แสดงเป็น median, interquartile range
- NYHA functional classification แสดงเป็น % ของแต่ละ classification
- ข้อบ่งชี้ในการใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจ แสดงเป็น % ของแต่ละข้อบ่งชี้
- โรคประจำตัว และยาที่ผู้ป่วยใช้อยู่ประจำ แสดงเป็น % ของแต่ละโรคและกลุ่มยา
- ข้อมูลผลลัพธ์แสดงเป็นกราฟแสดงความสัมพันธ์กับปัจจัยอื่นๆ

### 3.7 การวิเคราะห์ข้อมูล

1. ข้อมูลพื้นฐานของผู้เข้าร่วมการวิจัย ข้อมูลเชิงกลุ่ม (category data) แสดงผลในรูปของจำนวน และสัดส่วน (%) ข้อมูลต่อเนื่อง (continuous data) ใช้ค่าเฉลี่ย (mean, SEM) กรณีที่ข้อมูลมีการกระจายแบบปกติ และค่ามัธยฐาน (median, interquartile range) กรณีที่ข้อมูลมีการกระจายแบบเบ้

2. การวิเคราะห์หาสหสัมพันธ์ของ plasma BNP level และ AF burden จะใช้ Pearson's correlation

3. ข้อมูลของผู้เข้าร่วมการวิจัยบางส่วนที่ขาดหายไป จะนำข้อมูลมารวมวิเคราะห์ด้วย โดยจะแสดงสัญลักษณ์ว่ามีการขาดหายไปของข้อมูล
4. วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรม SPSS version 17



## บทที่ 4

### ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

#### 4.1 ข้อมูลพื้นฐาน

ข้อมูลจาก pacemaker clinic โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ตั้งแต่วันที่ 1 มิถุนายน ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2557 พบว่ามีผู้ป่วยที่ได้รับการใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจชนิด DDD/DDDR ที่ตรวจพบ atrial fibrillation จากการตรวจเครื่องกระตุ้นหัวใจ (pacemaker interrogation) ทั้งหมด 55 ราย ผู้ป่วย 2 ราย ปฏิเสธเข้าร่วมการวิจัยเนื่องจากปัญหาการเดินทาง จึงมีผู้ป่วยยินยอมเข้าร่วมการวิจัย ทั้งหมด 53 ราย ในระหว่างการตรวจติดตามอาการที่ pacemaker clinic มีผู้ป่วยจำนวน 14 ราย ไม่มาตามนัดติดตามอาการ ดังนั้นจึงมีผู้ป่วยที่มาติดตามอาการอย่างน้อย 1 ครั้ง จำนวน 39 ราย ดังรูปภาพที่ 12

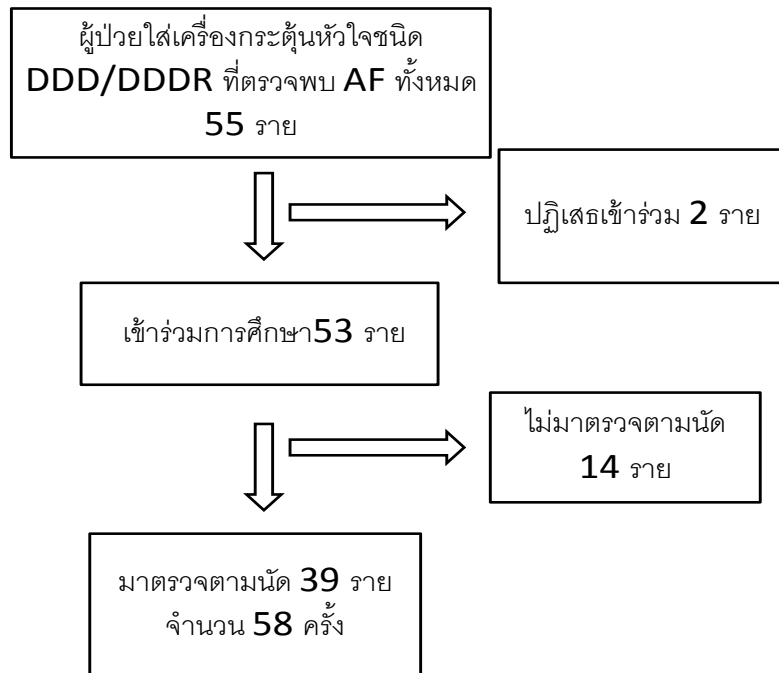
ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 39 ราย เป็นเพศหญิง 20 ราย (ร้อยละ 51.3) อายุเฉลี่ย 72 ปี ได้รับการใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจด้วยข้อบ่งชี้ sick sinus syndrome 32 ราย (ร้อยละ 81.6)

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัยได้รับการตรวจเลือดร่วมกับการตรวจเครื่องกระตุ้นหัวใจทั้งหมด 58 ครั้ง มีผู้ที่มาตรวจตามนัดครบ 3 ครั้ง จำนวน 5 ราย (ร้อยละ 12.82) มาตรวจตามนัด 2 ครั้ง จำนวน 9 ราย (ร้อยละ 23.68) ผู้ที่มาตรวจตามนัด 1 ครั้ง จำนวน 25 ราย (ร้อยละ 64.10)

การทดสอบการกระจายของข้อมูลด้วยวิธี Shapiro-Wilk test พบว่า  $p\text{-value} < 0.001$  สรุปได้ว่า ข้อมูลมีการแจกแจงแบบเบ้ หรือแบบไม่ปกติ (Non-normal distribution) ดังตารางที่ 4 ดังนั้น ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัยจะแสดงในรูปแบบของค่ามัธยฐาน (median) และ เปอร์เซ็นต์ (%)

ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีน้ำหนักเกิน ( $BMI > 25 \text{ kg/m}^2$ ) โรคประจำตัวและยาที่ใช้อยู่ปัจจุบันดังแสดงในตารางที่ 2

รูปภาพที่ 12 แสดงการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัย



ตารางที่ 2 ข้อมูลพื้นฐาน

Baseline characteristic	
Sex, N (%)	
Male	19 (48.7%)
Female	20 (51.3%)
Age (yrs), median (Q1, Q3)	72 (66, 77)
Body weight (kg), median (Q1, Q3)	64.8 (58.3, 72)
Height (cm), median (Q1, Q3)	160 (155, 167)
BMI (kg/m <sup>2</sup> ), median (Q1, Q3)	25.17 (22.5, 26.84)
SBP (mmHg), median (Q1, Q3)	124 (115, 136)
DBP (mmHg), median (Q1, Q3)	66 (60, 73)
HR (bpm), median (Q1, Q3)	73 (60, 83)
Underlying disease, N (%)	
- HT	25 (64.1%)
- DLP	22 (56.4%)
- DM	13 (33.3%)
- CAD	7 (17.9%)
- Stroke	0 (0%)
Current medication, N (%)	
- ACEI	2 (5.1%)
- ARB	7 (17.9%)
- BB	20 (51.3%)
- CCB	10 (25.6%)
- Spironolactone	1 (2.6%)
- Diuretic	2 (5.1%)
- Digitalis	2 (5.1%)
- Statin	24 (61.5%)
- ASA	15 (38.5%)
- Warfarin	19 (48.7%)



ตารางที่ 3 ผลการตรวจเครื่องกระตุ้นหัวใจและการตรวจเลือด

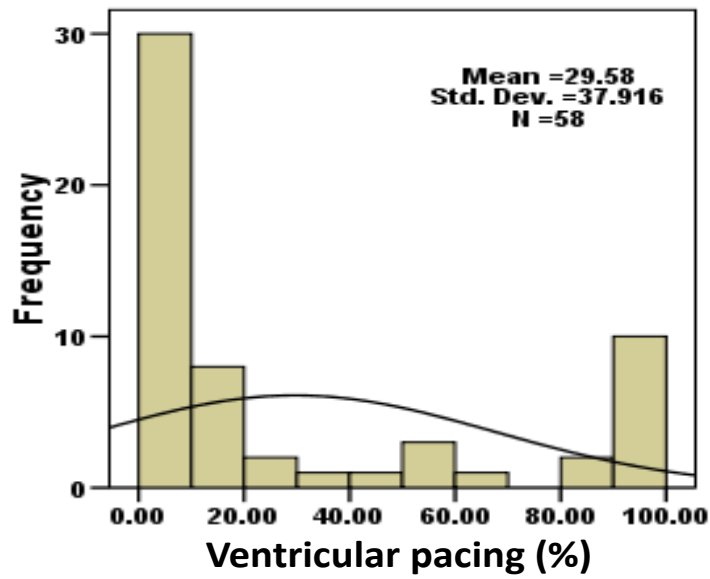
Variables	Median (Q1, Q3)
Atrial pacing (%)	45.5 (17, 79)
Ventricular pacing (%)	9.55 (1.8, 53)
AF burden (%)	9.55 (1.8, 53)
AF burden (hrs)	6.05 (0.1, 35.4)
AF longest period (hrs)	122 (1, 765)
Plasma BNP level (pg/ml)	155.6 (72.2, 407)
Cr (mg/dL)	1.1 (0.98, 1.23)
GFR (ml/min)	61.21 (53.07, 70.03)

ตารางที่ 4 การทดสอบการกระจายของข้อมูล

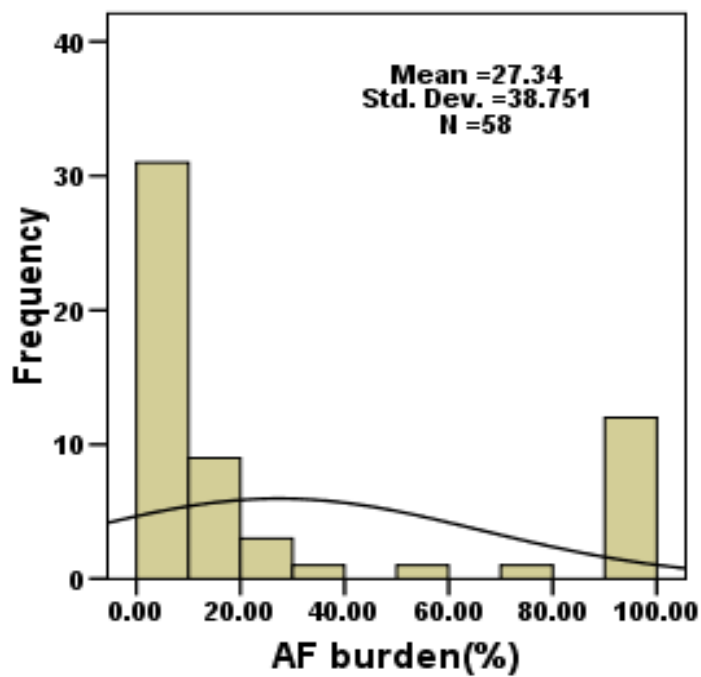
	Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	p-value
ventricular pacing %	0.716	58	<0.001*
AF burden(%)	0.673	58	<0.001*
AF burden (hr)	0.681	58	<0.001*
AF longest period	0.395	58	<0.001*
BNP	0.742	58	<0.001*

p-value<0.001 ดังนั้นสรุปได้ว่า ข้อมูลมีการแจกแจงแบบเบ้ (skew distribution)

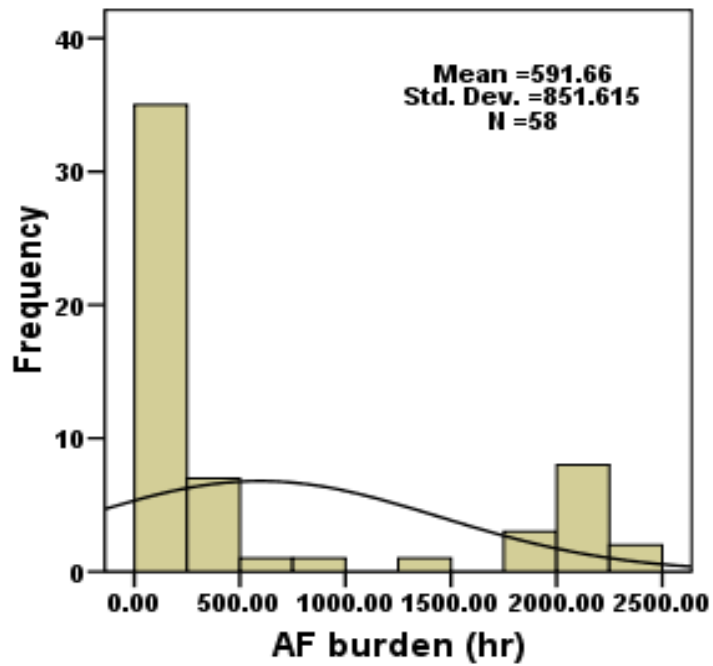
แผนภูมิที่ 2 แสดงการกระจายของข้อมูล ventricular pacing (%)



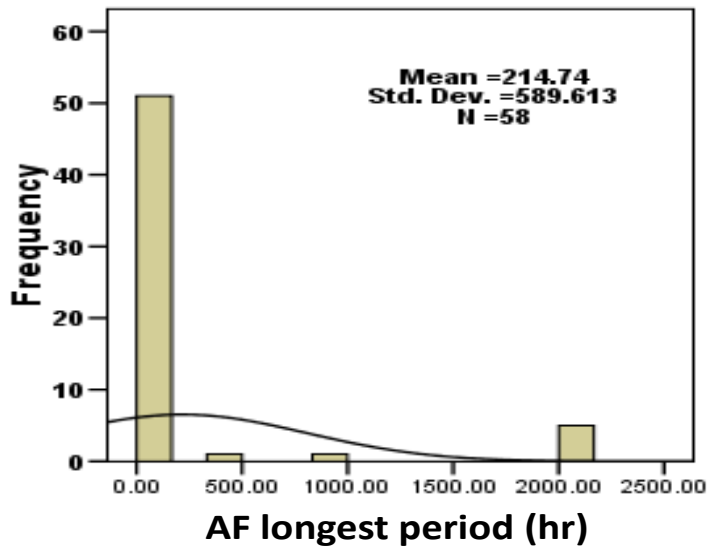
แผนภูมิที่ 3 แสดงการกระจายของข้อมูล AF burden (%)



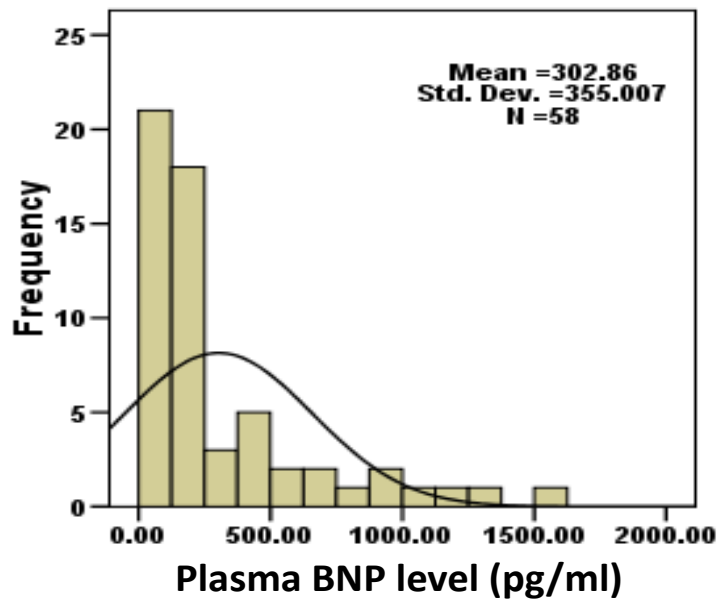
แผนภูมิที่ 4 แสดงการกระจายของข้อมูล AF burden (hr)



แผนภูมิที่ 5 แสดงการกระจายของข้อมูล AF longest period



แผนภูมิที่ 6 แสดงการกระจายของข้อมูล plasma BNP level



ในการศึกษานี้ การวิเคราะห์ AF burden จะแยกวิเคราะห์เป็น 3 รูปแบบ คือ

1. AF burden (%) คือ สัดส่วนของระยะเวลาที่ผู้ป่วยมี AF ต่อระยะเวลาทั้งหมดตั้งแต่

ตรวจเครื่องกระตุ้นหัวใจครั้งสุดท้าย (3 เดือน) มีหน่วยเป็นเปอร์เซ็นต์ (%)

2. AF burden (hours) คือ ระยะเวลาทั้งหมดที่ผู้ป่วยมี AF ในช่วงที่ทำการตรวจเครื่องกระตุ้นหัวใจ (3 เดือน) มีหน่วยเป็นชั่วโมง

3. AF longest period (hours) คือ ระยะเวลาที่นานที่สุดที่ผู้ป่วยมี AF ในช่วงที่ทำการตรวจเครื่องกระตุ้นหัวใจ (3 เดือน) มีหน่วยเป็นชั่วโมง

#### 4.2 ความสัมพันธ์ระหว่าง plasma BNP level กับ AF burden

การประเมินสหสัมพันธ์พบว่า Pearson's correlation และ regression model เป็นดังนี้

- 4.2.1 ความสัมพันธ์ระหว่าง plasma BNP level กับ AF burden (%): (ตารางที่ 5)

Pearson's correlation ( $r$ ) = 0.411

AF burden และ plasma BNP level มีความสัมพันธ์กันในเชิงเส้นตรงแบบ positive โดยมีความสัมพันธ์ระดับปานกลาง อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.001$ )

Regression model: (กราฟที่ 1 และตารางที่ 6)

$r$  square = 0.1689,  $p = 0.03$  แปลผลได้ว่า การเปลี่ยนแปลงของระดับ plasma BNP level มีผลต่อ AF burden (%) ประมาณ 17% ที่เหลืออีก ประมาณ 83% เกิดจากปัจจัยอื่นสามารถทำนาย AF burden จากค่า BNP ที่ตรวจได้โดยสมการ

$$\text{AF burden(\%)} = 13.76 + 0.045(\text{BNP[pg/mL]})$$

4.2.2 ความสัมพันธ์ระหว่าง plasma BNP level กับ AF burden (hours):

Pearson's correlation ( $r$ ) = 0.399

AF burden และ plasma BNP level มีความสัมพันธ์กันในเชิงเส้นตรงแบบ positive โดยมีความสัมพันธ์ระดับต่ำ

Regression model: (กราฟที่ 2 และตารางที่ 7)

$r$  square = 0.1592,  $p = 0.031$  แปลผลได้ว่า การเปลี่ยนแปลงของระดับ plasma BNP level มีผลต่อ AF burden (%) ประมาณ 16% ที่เหลืออีก ประมาณ 84% เกิดจากปัจจัยอื่นสามารถทำนาย AF burden จากค่า BNP ที่ตรวจได้โดยสมการ

$$\text{AF burden (hr)} = 302 + 0.96 (\text{BNP[pg/mL]})$$

4.2.3 ความสัมพันธ์ระหว่าง plasma BNP level กับ AF longest period (hours):

Pearson's correlation ( $r$ ) = 0.267

AF burden และ plasma BNP level มีความสัมพันธ์กันในเชิงเส้นตรงแบบ positive โดยมีความสัมพันธ์ระดับต่ำ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.043$ )

Regression model: (กราฟที่ 3 และตารางที่ 8)

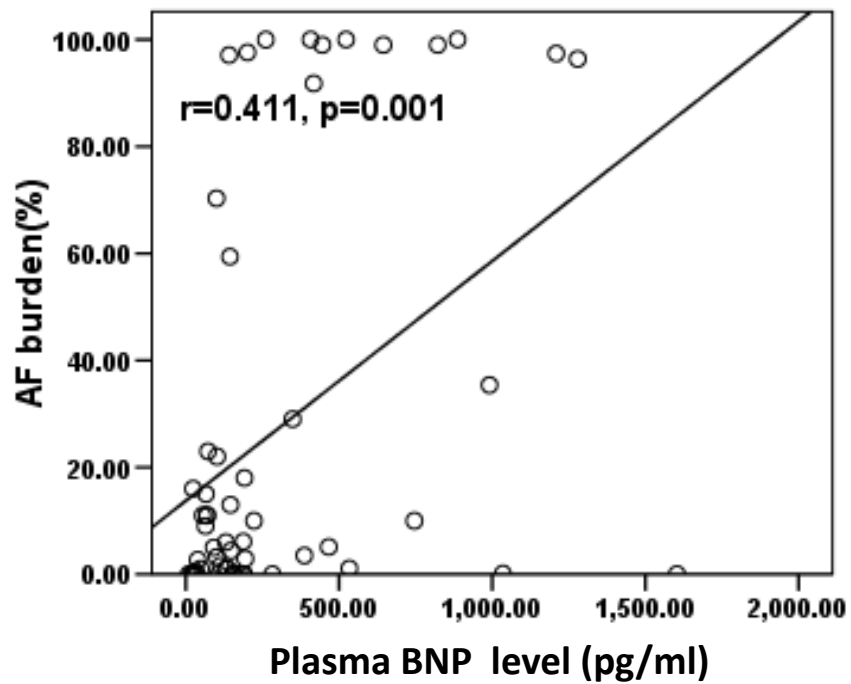
$r$  square = 0.0712,  $p = 0.421$  แปลผลได้ว่า การเปลี่ยนแปลงของระดับ plasma BNP level มีผลต่อ AF longest period (hours) ในระดับต่ำมาก ไม่ควรใช้สมการมาทำนาย

ตารางที่ 5 correlation ระหว่าง AF burden กับ plasma BNP level

		AF Burden (%)	AF burden (hr)	AF longest period
BNP	Correlation			
	Coefficient	0.411	0.399	0.267
	p-value	0.001*	0.002*	0.043*
	N	58	58	58

P-value corresponds to Pearson's Correlations.

กราฟที่ 1 ความสัมพันธ์ระหว่าง plasma BNP level และ AF burden (%)



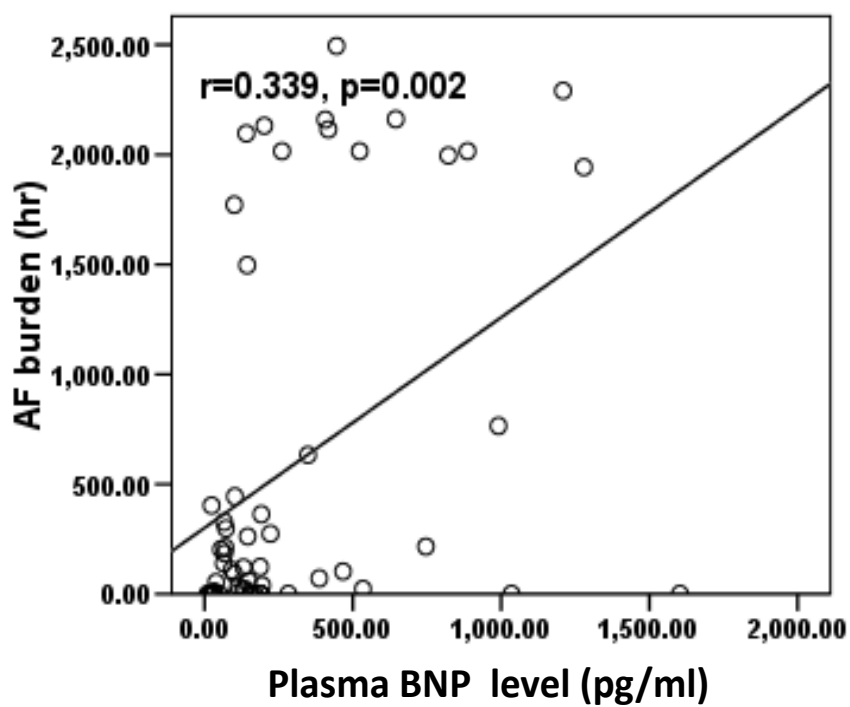
ตารางที่ 6 สมการความสัมพันธ์ระหว่าง plasma BNP level และ AF burden (%)

	Unstandardized Coefficients		t	p-value
	B	Std. Error		
(Constant)	13.759	6.175	2.228	0.030*
BNP	0.045	0.013	3.372	0.001*

a. Dependent Variable: AF burden (%)

Regression model; AF burden (%) = 13.76 + 0.045(BNP)

กราฟที่ 2 ความสัมพันธ์ระหว่าง plasma BNP level และ AF burden (hr)



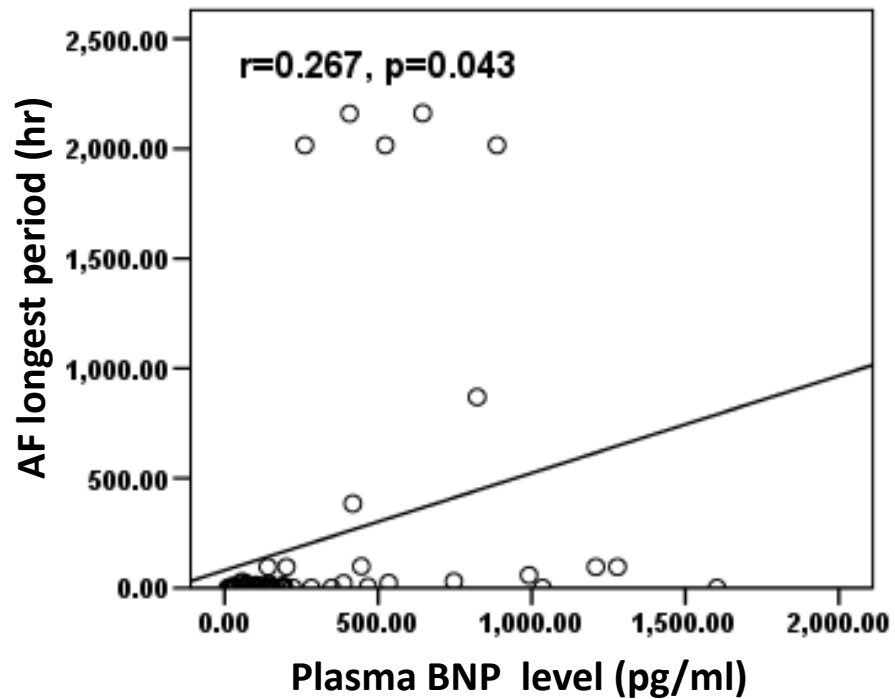
ตารางที่ 7 สมการความสัมพันธ์ระหว่าง plasma BNP level และ AF burden (hr)

	Unstandardized Coefficients		t	p-value
	B	Std. Error		
(Constant)	301.548	136.457	2.210	0.031*
BNP	0.958	0.294	3.259	0.002*

a. Dependent Variable: AF burden (hr)

Regression model; AF burden (hr)= 301.548 + 0.958(BNP)

กราฟที่ 3 ความสัมพันธ์ระหว่าง plasma BNP level และ AF longest period (hr)





ตารางที่ 8 สมการความสัมพันธ์ระหว่าง plasma BNP level และ AF longest period

	Unstandardized Coefficients		t	p-value
	B	Std. Error		
(Constant)	80.552	99.313	0.811	0.421
BNP	0.443	0.214	2.071	0.043*

a. Dependent Variable: AF longest period

Regression model; AF longest period= 80.552 + 0.443(BNP)

#### 4.3 ความสัมพันธ์ระหว่าง ventricular pacing และ AF burden

จากข้อมูลตารางที่ 9 แปลผลความสัมพันธ์ระหว่าง ventricular pacing และ AF burden ได้ดังนี้

4.3.1 ความสัมพันธ์ระหว่าง ventricular pacing และ AF burden (%):

Pearson's correlation (r) = 0.233

ventricular pacing และ AF burden (%) มีความสัมพันธ์กันในเชิงเส้นตรงแบบ positive โดยมีความสัมพันธ์ระดับต่ำ และไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (p = 0.079)

4.3.2 ความสัมพันธ์ระหว่าง ventricular pacing กับ AF burden (hours):

Pearson's correlation (r) = 0.230

ventricular pacing และ AF burden (hours) มีความสัมพันธ์กันในเชิงเส้นตรงแบบ positive โดยมีความสัมพันธ์ระดับต่ำ และไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (p = 0.082)

4.3.3 ความสัมพันธ์ระหว่าง ventricular pacing กับ AF longest period (hours):

Pearson's correlation (r) = 0.139

ventricular pacing และ AF longest period (hours) ไม่มีความสัมพันธ์กันในเชิงเส้นตรง และไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (p = 0.297)

ตารางที่ 9 ความสัมพันธ์ระหว่าง ventricular pacing (V pacing %) กับ AF burden

		AF Burden (%)	AF burden (hr)	AF longest period
ventricular	Correlation			
pacing %	Coefficient	0.233	0.230	0.139
	p-value	0.079	0.082	0.297
	N	58	58	58

P-value corresponds to Pearson's Correlations.

#### 4.4 ความสัมพันธ์ระหว่าง ventricular pacing และ plasma BNP level

ข้อมูลจากตารางที่ 10 แปลผลได้ดังนี้

Pearson's correlation ( $r$ ) = 0.0.165

ventricular pacing และ plasma BNP level ไม่มีมีความสัมพันธ์กันในเชิงเส้นตรง และไม่  
มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.215$ )

ตารางที่ 10 ความสัมพันธ์ระหว่าง ventricular pacing และ plasma BNP level

		BNP level
ventricular pacing %	Correlation Coefficient	0.165
	p-value	0.215
	N	58

P-value corresponds to Pearson's Correlations.

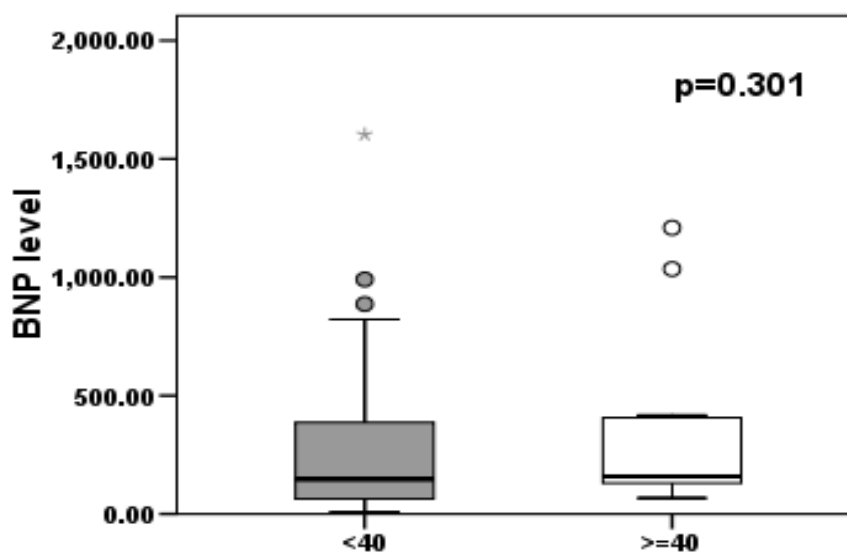
ปริมาณการกระตุ้นหัวใจห้องล่างก็ไม่มีความสัมพันธ์กับระดับ BNP ในพลาสมาอีกด้วย ดัง  
ตารางที่ 11และกราฟที่ 4-6

ตารางที่ 11 ค่าเฉลี่ย ของ plasma BNP level ที่ระดับ ventricular pacing ต่างๆ

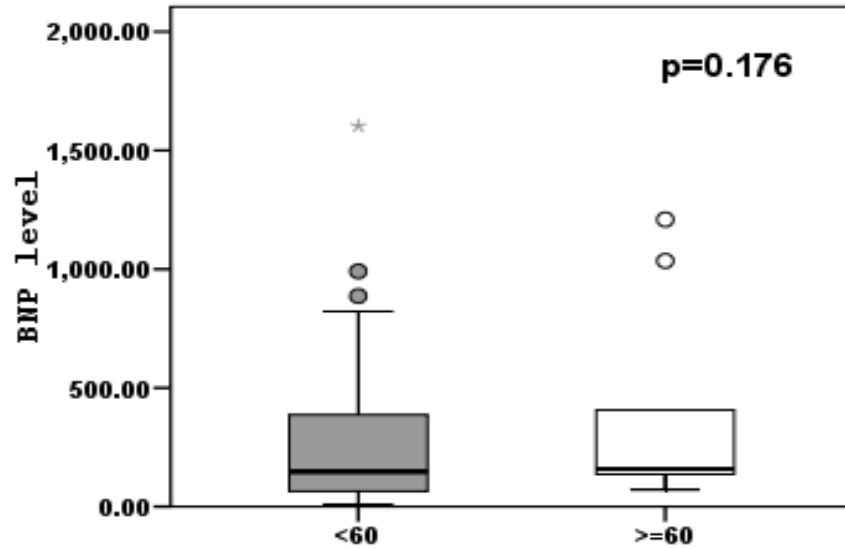
V pacing	BNP level			p-value
	N	Mean $\pm$ SD.	Median (IQR)	
- <40	41	277.7 $\pm$ 334.7	147.7 (64.2, 386.9)	0.301
- $\geq$ 40%	17	363.5 $\pm$ 404.2	159.1 (130.5, 407)	
- <60	45	269.8 $\pm$ 322.8	147.7 (65.6, 386.9)	0.176
- $\geq$ 60%	13	417.3 $\pm$ 445.2	159.1 (136.6, 407)	
- <80	46	265.9 $\pm$ 320.3	146.55 (65.6, 386.9)	0.099
- $\geq$ 80%	12	444.5 $\pm$ 453.6	210.05 (140.15, 721)	

Values presented as Mean  $\pm$  SD. and Median (IQR; percentile 25, percentile 75). P-value corresponds to Mann-Whitney test.

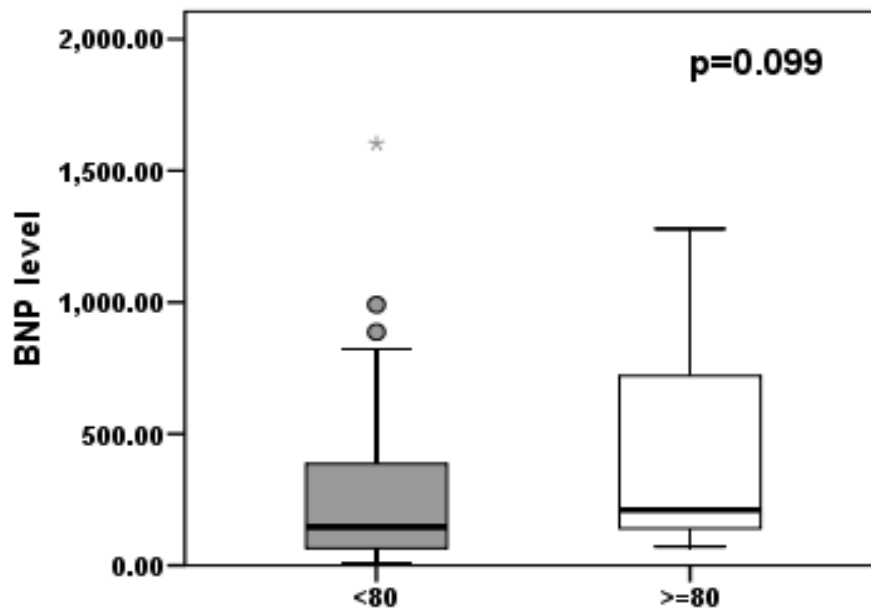
กราฟที่ 4 median และ IQR (percentile 25, percentile 75) ของ plasma BNP level ที่ระดับ ventricular pacing ที่น้อยกว่า 40% และมากกว่าหรือเท่ากับ 40%



กราฟที่ 5 median และ IQR (percentile 25, percentile 75) ของ plasma BNP level ที่ระดับ ventricular pacing ที่น้อยกว่า 60% และมากกว่าหรือเท่ากับ 60%



กราฟที่ 6 median และ IQR (percentile 25, percentile 75) ของ plasma BNP level ที่ระดับ ventricular pacing ที่น้อยกว่า 80% และมากกว่าหรือเท่ากับ 80%



## บทที่ 5

### สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

#### 5.1 สรุปผลการวิจัย

ระดับ plasma BNP level มีความสัมพันธ์กับ AF burden (%) ในระดับปานกลางและเป็นเพียงหนึ่งในหลายๆปัจจัยที่สัมพันธ์กับปริมาณการเกิด AF เนื่องจากมี half life สั้น และผู้ป่วยส่วนใหญ่มีภาวะ sick sinus syndrome จึงใช้พยากรณ์การเกิด AF ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้ไม่ดี

#### 5.2 อภิปรายผลการวิจัย

ข้อจำกัดในการวิจัยนี้คือ ผู้ป่วยผิวดำการตรวจติดตามอาการเป็นจำนวนมาก เนื่องจากอยู่ต่างจังหวัด มีความลำบากในการเดินทางร่วมกับขาดแรงจูงใจในการมาตรวจ และเนื่องจากค่าครึ่งชีวิต ของ BNP สั้นมาก (half life 20 นาที)<sup>31</sup> จึงไม่สามารถใช้เพื่อหาความสัมพันธ์กับการเกิด atrial fibrillation ที่เป็นๆหายๆได้ นอกจากนี้ ระดับ BNP ยังเปลี่ยนแปลงจากปัจจัยอื่นๆ อีกมากมาย จึงทำให้ไม่พบความสัมพันธ์กับการเกิด atrial fibrillation ที่ชัดเจนได้

ในผู้ป่วยที่ไม่ได้ใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจ มีหลายการศึกษาที่พบว่ามีความสัมพันธ์ของ plasma BNP levels และ atrial fibrillation ในเชิงบวก แต่การศึกษาส่วนใหญ่ศึกษา atrial fibrillation ในแง่ว่ามีหรือไม่มี atrial fibrillation (qualitative study)

เนื่องจากในอดีต มีการศึกษาชื่อ TRENDS study พบว่า ในผู้ป่วยที่ใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจหรือเครื่องกระตุ้นหัวใจ ที่มี AF burden มากกว่า 5.5 ชั่วโมง จะเพิ่ม thromboembolic risk เพิ่มขึ้นกว่ากลุ่มที่ไม่มี ถึงสองเท่า<sup>50</sup> ในศึกษานี้จะใช้ความสามารถในการบันทึกเหตุการณ์ของเครื่อง pacemaker เพื่อวัดปริมาณการเกิด atrial fibrillation ออกมาเป็นระยะเวลาที่แน่นอน เพื่อช่วยในการจำแนกความเสี่ยงของผู้ป่วย atrial fibrillation ให้ดียิ่งขึ้น จึงมีความน่าสนใจที่จะวัดผลของการเกิด atrial fibrillation ออกมาเป็นระยะเวลา (quantitative study) ซึ่งหมายถึง AF burden

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกที่หาความสัมพันธ์ plasma BNP level และ AF burden ในผู้ป่วยที่ใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจชนิด permanent dual chamber pacemaker เพื่อมาเป็นตัวช่วยใน

การปรับการรักษาที่ทำได้ง่ายและแพร่หลายกว่าการตรวจเครื่องกระตุ้นหัวใจ (pacemaker interrogation) ซึ่งทำได้เฉพาะในโรงพยาบาลใหญ่และโรงเรียนแพทย์เท่านั้น

เมื่อพิจารณาข้อมูลความสัมพันธ์ของ plasma BNP level และ AF burden จาก scatter plot กราฟที่ 1-3) พบว่าข้อมูลมีการกระจายแบบไม่เป็นระเบียบ ข้อมูลไปกองรวมกันอยู่ที่หัวและท้ายตาราง ดังนั้นการลากเส้นความสัมพันธ์ระหว่าง plasma BNP level กับ AF burden และการคำนวณค่า correlation coefficient จึงไม่น่าเชื่อถือ และไม่เหมาะที่จะนำสมการจาก regression model ไปใช้ในการคำนวณหาร AF burden ในผู้ป่วย

ในการศึกษาในผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัยส่วนใหญ่ได้รับการใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจด้วยข้อบ่งชี้ sick sinus syndrome ซึ่งธรรมชาติของโรคจะพบการเกิด paroxysmal atrial fibrillation สูงมาก และเป็นอยู่ในระยะเวลาสั้นเป็นวินาที หรือนาที จึงเป็นการยากที่จะนำ plasma BNP level ซึ่งมีค่าครึ่งชีวิตสั้น (half-life) มาใช้ในการหาความสัมพันธ์

เมื่อแยกวิเคราะห์ผู้ป่วยในกลุ่ม permanent atrial fibrillation กับ paroxysmal atrial fibrillation พบว่า plasma BNP level ไม่สามารถแยกสองภาวะนี้ออกจากกันได้

นอกจากนี้ ไม่พบความสัมพันธ์ของ ventricular pacing rate กับ AF burden น่าจะเกิดจากการควบคุมตัวกวน (confounding factor) ที่มีผลต่อ LVEDP ได้ไม่ดีพอ ทำให้ไม่พบความสัมพันธ์ดังเช่นในการศึกษาที่ผ่านมา

### 5.3 ข้อเสนอแนะ

หากสามารถทำการศึกษาโดยนัดผู้ป่วยมาตรวจเครื่องกระตุ้นหัวใจในระยะเวลาที่สั้นลง เช่น ทุก 1 เดือน ร่วมกับมีแรงจูงใจในการเข้าร่วมการศึกษาที่ดีกว่านี้ อาจจะสามารถบอกรายละเอียดของ plasma BNP level และ AF burden ได้ดีขึ้น

การตรวจที่น่าจะใช้ประเมินการเกิด atrial fibrillation ได้ดีกว่า BNP คือ NT-proBNP ซึ่งมีค่าครึ่งชีวิตที่ยาวกว่า (half life 120 ชั่วโมง)<sup>31</sup> จากการศึกษาความสัมพันธ์ของ NT-proBNP และ atrial fibrillation ที่ผ่านมามีดังนี้

นายแพทย์ Shin และคณะ ทำการศึกษาในปี พ.ศ.2548 ในผู้ป่วย persistent atrial fibrillation 34 ราย พบว่า ค่าเฉลี่ยของระดับ NT-proBNP ในผู้ป่วย atrial fibrillation จะอยู่ในช่วง 800 ถึง 1100 pg/ml โดยไม่พบความสัมพันธ์กับระยะเวลาของการเกิด atrial fibrillation หรือขนาดของ left atrium

ระดับของ NT-proBNP ในผู้ป่วย persistent atrial fibrillation สูงกว่าคนปกติ อย่างมีนัยสำคัญ (1086 pg/ml เทียบกับ 66.9 pg/ml,  $p < 0.001$ )<sup>51</sup>

นายแพทย์ Ellinor และคณะ ทำการศึกษาในปี พ.ศ. 2548 ในผู้ป่วย lone AF 150 คน ซึ่งส่วนใหญ่ ผู้ป่วยอยู่ในภาวะ normal sinus rhythm ในขณะที่ทำการศึกษา พบว่า ค่ากลางของระดับ NT-proBNP จะสูงกว่าคนปกติ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (166 fmol/ml เทียบกับ 133 fmol/ml,  $p = 0.0003$ )<sup>52</sup>

นายแพทย์ Jug และคณะ ทำการศึกษาในปี พ.ศ. 2552 ในผู้ป่วย Heart failure ที่ส่งมารับการรักษาแบบผู้ป่วยนอก 306 ราย พบว่า ในผู้ป่วย ที่มี structural heart disease ค่ากลางของระดับ NT-proBNP ของผู้ป่วย atrial fibrillation สูงกว่าคนที่ไม่ได้มี atrial fibrillation อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (1944 pg/ml เทียบกับ 1390 pg/ml,  $P < 0.001$ )

ในผู้ป่วย ที่ไม่มี structural heart disease ค่ากลางของระดับ NT-proBNP ของผู้ป่วย atrial fibrillation สูงกว่าคนที่ไม่ได้มี atrial fibrillation อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (1093 pg/ml เทียบกับ 172 pg/ml,  $p < 0.001$ )<sup>53</sup>

นายแพทย์ Patton และคณะ ทำการศึกษาในปี พ.ศ. 2552 ในผู้ป่วย 5445 ราย โดยทำการนัดตรวจติดตามอาการนาน 10 ปี พบอุบัติการณ์ของ atrial fibrillation 1126 ราย (2.2 ต่อประชากร 100 คนต่อปี) และ NT-proBNP เป็นตัวพยากรณ์การเกิด atrial fibrillation ที่ดี โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ค่าที่สูงกว่า 290.3 pg/dl ( adjusted hazard ratio 4.0, 95% confidence interval, 3.2 to 5.0;  $p < 0.001$ )<sup>54</sup>

แต่ยังไม่มีการศึกษาในผู้ป่วยที่ใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจ ดังนั้นในอนาคตจึงน่าจะทำการศึกษาในเรื่อง ระดับ NT-proBNP ในพลาสมาพยากรณ์การเกิด atrial fibrillation ในผู้ป่วยที่ใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจ ต่อไป

## รายการอ้างอิง

1. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2012;33(21):2719-47.
2. Falk RH. Atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2001;344(14):1067-78.
3. Page RL. Clinical practice. Newly diagnosed atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2004;351(23):2408-16.
4. Kiatchosakun S, Pachirat O, Chirawatkul A, Choprapawan C, Tatsanavivat P. Prevalence of cardiac arrhythmias in Thai community. *J Med Assoc Thai* 1999;82(7):727-33.
5. Hussein AA, Saliba WI, Martin DO, Shadman M, Kanj M, Bhargava M, et al. Plasma B-type natriuretic peptide levels and recurrent arrhythmia after successful ablation of lone atrial fibrillation. *Circulation* 2011;123(19):2077-82.
6. Wozakowska-Kaplon B, Bartkowiak R, Grabowska U, Janiszewska G. B-type natriuretic peptide level after sinus rhythm restoration in patients with persistent atrial fibrillation - clinical significance. *Kardiol Pol* 2010;68(7):781-6.
7. Therkelsen SK, Groenning BA, Kjaer A, Svendsen JH, Boje Jensen G. ANP and BNP in atrial fibrillation before and after cardioversion--and their relationship to cardiac volume and function. *Int J Cardiol* 2008;127(3):396-9.
8. Ari H, Binici S, Ari S, Akkaya M, Koca V, Bozat T, et al. The predictive value of plasma brain natriuretic peptide for the recurrence of atrial fibrillation six months after external cardioversion. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2008;36(7):456-60.



9. Schnabel RB, Larson MG, Yamamoto JF, Sullivan LM, Pencina MJ, Meigs JB, et al. Relations of biomarkers of distinct pathophysiological pathways and atrial fibrillation incidence in the community. *Circulation* 2010;121(2):200-7.
10. Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P. Braunwald's Heart Disease: A textbook of cardiovascular medicine. 9 ed. Philadelphia: Elsevier; 2012.
11. Calkins H, Kuck KH, Cappato R, Brugada J, Camm AJ, Chen SA, et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design: a report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation. Developed in partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA), a registered branch of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS); and in collaboration with the American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and the Society of Thoracic Surgeons (STS). Endorsed by the governing bodies of the American College of Cardiology Foundation, the American Heart Association, the European Cardiac Arrhythmia Society, the European Heart Rhythm Association, the Society of Thoracic Surgeons, the Asia Pacific Heart Rhythm Society, and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm* 2012;9(4):632-96 e21.
12. Issa ZF, Miller JM, Zipes DP. Clinical Arrhythmology and Electrophysiology: A Companion to Braunwald's Heart Disease. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier; 2012.
13. Jalife J, Berenfeld O, Mansour M. Mother rotors and fibrillatory conduction: a mechanism of atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2002;54(2):204-16.
14. Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature* 2002;415(6868):219-26.

15. Dobrev D, Voigt N, Wehrens XH. The ryanodine receptor channel as a molecular motif in atrial fibrillation: pathophysiological and therapeutic implications. *Cardiovasc Res* 2011;89(4):734-43.
16. Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, Goette A. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiol Rev* 2011;91(1):265-325.
17. Wakili R, Voigt N, Kaab S, Dobrev D, Nattel S. Recent advances in the molecular pathophysiology of atrial fibrillation. *J Clin Invest* 2011;121(8):2955-68.
18. Shiroshita-Takeshita A, Brundel BJ, Nattel S. Atrial fibrillation: basic mechanisms, remodeling and triggers. *J Interv Card Electrophysiol* 2005;13(3):181-93.
19. Gutierrez C, Blanchard DG. Atrial fibrillation: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* 2011;83(1):61-8.
20. Moe GK, Rheinboldt WC, Abildskov JA. A Computer Model of Atrial Fibrillation. *Am Heart J* 1964;67:200-20.
21. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995;92(7):1954-68.
22. Tse HF, Pelosi F, Oral H, Knight BP, Strickberger SA, Morady F. Effects of simultaneous atrioventricular pacing on atrial refractoriness and atrial fibrillation inducibility: role of atrial mechano-electrical feedback. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;12(1):43-50.
23. Conen D, Osswald S, Albert CM. Epidemiology of atrial fibrillation. *Swiss Med Wkly* 2009;139(25-26):346-52.
24. Bernstein AD, Daubert JC, Fletcher RD, Hayes DL, Luderitz B, Reynolds DW, et al. The revised NASPE/BPEG generic code for antibradycardia, adaptive-rate, and multisite pacing. North American Society of Pacing and Electrophysiology/British Pacing and Electrophysiology Group. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002;25(2):260-4.

25. Kusumoto FM, Goldschlager N. Cardiac pacing. *N Engl J Med* 1996;334(2):89-97.
26. Hartzler GO, Maloney JD, Curtis JJ, Barnhorst DA. Hemodynamic benefits of atrioventricular sequential pacing after cardiac surgery. *Am J Cardiol* 1977;40(2):232-6.
27. Karlof I. Haemodynamic effect of atrial triggered versus fixed rate pacing at rest and during exercise in complete heart block. *Acta Med Scand* 1975;197(3):195-206.
28. Kruse I, Arnman K, Conradson TB, Ryden L. A comparison of the acute and long-term hemodynamic effects of ventricular inhibited and atrial synchronous ventricular inhibited pacing. *Circulation* 1982;65(5):846-55.
29. Alpert MA, Curtis JJ, Sanfelippo JF, Flaker GC, Walls JT, Mukerji V, et al. Comparative survival following permanent ventricular and dual-chamber pacing for patients with chronic symptomatic sinus node dysfunction with and without congestive heart failure. *Am Heart J* 1987;113(4):958-65.
30. Rosenqvist M, Brandt J, Schuller H. Long-term pacing in sinus node disease: effects of stimulation mode on cardiovascular morbidity and mortality. *Am Heart J* 1988;116(1 Pt 1):16-22.
31. Motiwala SR, Januzzi JL, Jr. The role of natriuretic peptides as biomarkers for guiding the management of chronic heart failure. *Clin Pharmacol Ther* 2013;93(1):57-67.
32. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Wilson PW, et al. Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. *Circulation* 2004;109(5):594-600.
33. Fox ER, Musani SK, Bidulescu A, Nagarajao HS, Samdarshi TE, Gebreab SY, et al. Relation of obesity to circulating B-type natriuretic peptide concentrations in blacks: the Jackson Heart Study. *Circulation* 2011;124(9):1021-7.
34. Clerico A, Giannoni A, Vittorini S, Emdin M. The paradox of low BNP levels in obesity. *Heart Fail Rev* 2012;17(1):81-96.

35. Andersen HR, Nielsen JC, Thomsen PE, Thuesen L, Mortensen PT, Vesterlund T, et al. Long-term follow-up of patients from a randomised trial of atrial versus ventricular pacing for sick-sinus syndrome. *Lancet* 1997;350(9086):1210-6.
36. Skanes AC, Krahn AD, Yee R, Klein GJ, Connolly SJ, Kerr CR, et al. Progression to chronic atrial fibrillation after pacing: the Canadian Trial of Physiologic Pacing. CTOPP Investigators. *J Am Coll Cardiol* 2001;38(1):167-72.
37. Thackray SD, Witte KK, Nikitin NP, Clark AL, Kaye GC, Cleland JG. The prevalence of heart failure and asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in a typical regional pacemaker population. *Eur Heart J* 2003;24(12):1143-52.
38. Nielsen JC, Kristensen L, Andersen HR, Mortensen PT, Pedersen OL, Pedersen AK. A randomized comparison of atrial and dual-chamber pacing in 177 consecutive patients with sick sinus syndrome: echocardiographic and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol* 2003;42(4):614-23.
39. Horie H, Tsutamoto T, Ishimoto N, Minai K, Yokohama H, Nozawa M, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker for atrioventricular sequence in patients with pacemakers. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999;22(2):282-90.
40. Wu X, Seino Y, Ogura H, Fukuma N, Katoh T, Takano T. Plasma natriuretic peptide levels and daily physical activity in patients with pacemaker implantation. *Jpn Heart J* 2001;42(4):471-82.
41. Wang R, Li X, Jang W, Liu Z, Yang X, Xiao C, et al. Blood B-type natriuretic peptide changes in different periods and different cardiac pacing modes. *Int Heart J* 2005;46(6):1015-22.
42. Chikin PA, Kiktev VG, Storozhilova AN, Sergakova LM, Masenko VP, Golitsyn SP. [Changes of parameters of hemodynamics and systems of neurohumoral regulation in patients with implanted cardiac pacemakers after switching from DDD to VVI pacing mode]. *Kardiologiya* 2006;46(11):66-70.

43. Naegeli B, Kurz DJ, Koller D, Straumann E, Furrer M, Maurer D, et al. Single-chamber ventricular pacing increases markers of left ventricular dysfunction compared with dual-chamber pacing. *Europace* 2007;9(3):194-9.
44. Tse HF, Lau CP. Long-term effect of right ventricular pacing on myocardial perfusion and function. *J Am Coll Cardiol* 1997;29(4):744-9.
45. Thambo JB, Bordachar P, Garrigue S, Lafitte S, Sanders P, Reuter S, et al. Detrimental ventricular remodeling in patients with congenital complete heart block and chronic right ventricular apical pacing. *Circulation* 2004;110(25):3766-72.
46. Assavahanrit J, Katekangplu P, Porapakham P. Left ventricular function after permanent pacemaker in pacemaker clinic follow-up. *J Med Assoc Thai* 2012;95 Suppl 8:S37-43.
47. Melduni RM, Suri RM, Seward JB, Bailey KR, Ammash NM, Oh JK, et al. Diastolic dysfunction in patients undergoing cardiac surgery: a pathophysiological mechanism underlying the initiation of new-onset post-operative atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2011;58(9):953-61.
48. Melduni RM, Cullen MW. Role of Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Predicting Atrial Fibrillation Recurrence after Successful Electrical Cardioversion. *J Atr Fibrillation* 2012;5(4):87-94.
49. Lachin JM. Introduction to sample size determination and power analysis for clinical trials. *Control Clin Trials* 1981;2(2):93-113.
50. Glotzer TV, Daoud EG, Wyse DG, Singer DE, Ezekowitz MD, Hilker C, et al. The relationship between daily atrial tachyarrhythmia burden from implantable device diagnostics and stroke risk: the TRENDS study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;2(5):474-80.
51. Shin DI, Jaekel K, Schley P, Sause A, Muller M, Fueth R, et al. Plasma levels of NT-pro-BNP in patients with atrial fibrillation before and after electrical cardioversion. *Z Kardiol* 2005;94(12):795-800.

52. Ellinor PT, Low AF, Patton KK, Shea MA, Macrae CA. Discordant atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide levels in lone atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2005;45(1):82-6.
53. Jug B, Sebestjen M, Sabovic M, Pohar M, Keber I. Atrial fibrillation is an independent determinant of increased NT-proBNP levels in outpatients with signs and symptoms of heart failure. *Win Klin Wochenschr* 2009;121(21-22):700-6.
54. Patton KK, Ellinor PT, Heckbert SR, Christenson RH, DeFilippi C, Gottdiener JS, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is a major predictor of the development of atrial fibrillation: the Cardiovascular Health Study. *Circulation* 2009;120(18):1768-74.





ภาคผนวก

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
CHULALONGKORN UNIVERSITY

Patient code \_\_\_\_\_

Date \_\_\_\_\_

**Data entry sheet/Case record form**

**IRB # 151/57**

**Title:** Correlation of Plasma BNP Level and Atrial Fibrillation Burden in Patients with Permanent Pacemaker

Inclusion criteria

\_\_\_ ใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจชนิด DDD/DDDR

\_\_\_ อายุมากกว่า 18 ปี บริบูรณ์ในวันที่เข้าร่วมการวิจัย

Exclusion criteria

\_\_\_ มีอาการและอาการแสดงของ congestive heart failure (confounding factor)

\_\_\_ ผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง ที่มีค่า creatinine มากกว่า 2.0

\_\_\_ ผู้ป่วยโรคลิ้นหัวใจผิดปกติ (clinically significant valvular heart disease)

\_\_\_ ผู้ป่วยโรคอ้วน ( $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ )



ตัวแปร	หมายเหตุ																														
<p>ส่วนที่ 1 ข้อมูลผู้ป่วย</p> <p>ข้อมูลพื้นฐาน</p> <p>Sex <input type="checkbox"/> male <input type="checkbox"/> female</p> <p>Age _____ years</p> <p>BW _____ kg</p> <p>Ht _____ cm</p> <p>BMI _____</p> <p>SBP _____ mmHg</p> <p>DBP _____ mmHg</p> <p>HR _____ /min</p> <p>NYHA functional classification <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4</p>																															
<p>ประวัติการแพทย์</p> <table border="0"> <thead> <tr> <th></th> <th>Yes</th> <th>No</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HT</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>DM</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>DLD</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>CAD</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Hx CHF</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>VHD</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Stroke</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>CKD</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Current smoking</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> </tbody> </table>		Yes	No	HT	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DLD	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	CAD	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Hx CHF	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	VHD	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Stroke	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	CKD	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Current smoking	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Yes	No																													
HT	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																													
DM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																													
DLD	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																													
CAD	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																													
Hx CHF	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																													
VHD	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																													
Stroke	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																													
CKD	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																													
Current smoking	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																													

Current medication	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
ACEI	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
ARB	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Beta block	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
CCB	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Spirolactone	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Furosemide	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Digitalis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Statin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
ASA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Warfarin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<b>ตัวแปร</b>			<b>หมายเหตุ</b>
<p><b>ส่วนที่ 2 ผลการศึกษาวิจัย</b></p> <p><b><u>Pacemaker</u></b></p> <p>Implant date _____</p> <p>Duration at enroll _____ mo</p> <p>Indication <input type="checkbox"/> SSS <input type="checkbox"/> AV block <input type="checkbox"/> AF bradycardia</p> <p>Rhythm at implant <input type="checkbox"/> sinus <input type="checkbox"/> AF</p> <p>AF at enroll <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No</p>			
	<b>Enroll</b>	<b>3mo</b>	<b>6mo</b>
A Pacing %	_____	_____	_____
V Pacing %	_____	_____	_____
AF duration (%)	_____	_____	_____
AF duration (hr)	_____	_____	_____
AF longest (hr)	_____	_____	_____

BNP	_____	_____	_____	
Cr (mg/dL)	_____	_____	_____	
GFR	_____	_____	_____	
Na (mmol/dL)	_____	_____	_____	
K (mmol/dL)	_____	_____	_____	
Cl (mmol/dL)	_____	_____	_____	
CO <sub>2</sub> (mmol/dL)	_____	_____	_____	



## ข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย

ท่านได้รับเชิญเข้าร่วมโครงการวิจัยเรื่อง ความสัมพันธ์ของระดับบีเอ็นพีในพลาสมาและการเกิดเอเทรียลฟิบริลเลชันในผู้ป่วยที่ใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจ

แพทย์ผู้ทำวิจัยชื่อ นายแพทย์สรายุทธ ธนสมบูรณ์พันธุ์

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์สมชาย ปรีชาวัฒน์

สาขาวิชาอายุรศาสตร์โรคหัวใจและหลอดเลือด โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

### วัตถุประสงค์ของการศึกษา

เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของระดับ BNP กับการเกิด atrial fibrillation ในผู้ป่วยที่ได้รับการใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจชนิด DDD/DDDR ในคนไทย

เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของ atrial pacing rate และ ventricular pacing rate กับการเกิด atrial fibrillation ในผู้ป่วยที่ได้รับการใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจชนิด DDD/DDDR ในคนไทย

### วิธีการที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย

ผู้เข้าร่วมการวิจัยจะได้รับการซักประวัติและทบทวนเวชระเบียนของผู้เข้าร่วมการวิจัย เพื่อเก็บข้อมูลพื้นฐานของผู้เข้าร่วมการวิจัย เช่น เพศ อายุ ข้อบ่งชี้ในการใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจ ระยะเวลาที่ใส่เครื่อง โรคร่วม ยาที่ได้รับอยู่ เป็นต้น

หลังจากนั้นจะได้รับการตรวจการทำงานของเครื่องกระตุ้นหัวใจและเหตุการณ์ย้อนหลังที่เครื่องบันทึกไว้ โดยเจ้าหน้าที่ของแต่ละบริษัท และได้รับการตรวจเลือด ณ วันที่เข้าร่วมการวิจัย

นัดผู้เข้าร่วมการวิจัยมาทำการตรวจติดตามอาการที่ 3 เดือนและ 6 เดือน โดยในวันที่มาตรวจติดตามอาการ จะทำการตรวจการทำงานของเครื่องกระตุ้นหัวใจและเหตุการณ์ย้อนหลังที่เครื่องบันทึกไว้ และตรวจเลือดซ้ำ

### **ความรับผิดชอบของอาสาสมัครเข้าร่วมการวิจัย**

เพื่อให้การวิจัยนี้ประสบความสำเร็จ มีความจำเป็นอย่างยิ่งที่ต้องได้รับความร่วมมือจากท่าน โดย ท่านจะต้องมาตรวจติดตามอาการตามที่ได้รับการนัดหมาย

### **ความเสี่ยงที่อาจจะได้รับ**

ท่านอาจเกิดอาการข้างเคียงจากการตรวจเลือด ทำให้เกิดความเจ็บปวด หรืออาจเกิดภาวะแทรกซ้อน เช่น เลือดออกใต้ผิวหนัง เป็นต้น แก่ผู้เข้าร่วมการวิจัย ดังนั้นในการตรวจเลือด จะทำโดยเจ้าหน้าที่ผู้ชำนาญในการเจาะเลือด และเฝ้าติดตามอาการผู้เข้าร่วมการวิจัยหลังจากเจาะเลือดเสร็จแล้ว หากมีภาวะแทรกซ้อน ผู้ทำวิจัยจะให้การดูแลรักษาผู้เข้าร่วมการวิจัยอย่างเต็มที่ โดยไม่เสียค่าใช้จ่ายในการดูแลรักษาเพิ่มเติม

### **ประโยชน์ที่อาจได้รับ**

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ท่านจะได้รับการตรวจเลือดเพิ่มเติมจากการตรวจติดตามการทำงานของเครื่องตามปกติ ซึ่งเป็นการตรวจเลือดที่ใช้ในการตรวจสุขภาพประจำปี

เป็นประโยชน์สำหรับแพทย์ที่จะใช้เป็นแนวทางในการตรวจรักษาผู้ป่วยที่ใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจต่อไป

### **คำชี้แจงเกี่ยวกับสิทธิของผู้ป่วย**

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้เป็นไปโดยความสมัครใจ หากท่านไม่สมัครใจจะเข้าร่วมการศึกษาแล้ว ท่านสามารถถอนตัวได้ตลอดเวลา การขอถอนตัวจากโครงการวิจัยจะไม่มีผลต่อการดูแลรักษาโรคของท่านแต่อย่างใด

ข้อมูลนี้อาจนำไปสู่การเปิดเผยตัวของท่าน จะได้รับการปกปิดและจะไม่เปิดเผยแก่สาธารณชน ในกรณีที่ผลการวิจัยได้รับการตีพิมพ์ ชื่อและที่อยู่ของท่านจะต้องได้รับการปกปิดอยู่เสมอ โดยจะใช้เฉพาะรหัสประจำโครงการวิจัยของท่าน

ขอขอบคุณในการร่วมมือของท่านมา ณ ที่นี้

## เอกสารยินยอมเข้าร่วมการศึกษาวิจัย

**การวิจัยเรื่อง** ความสัมพันธ์ของระดับบีเอ็นพีในพลาสมาและการเกิดเอเทรียลฟิบริลเลชันในผู้ป่วยที่ใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจ

วันที่ให้คำยินยอม วันที่.....เดือน.....พ.ศ. ....

ข้าพเจ้า นาย/นาง/นางสาว.....ได้อ่าน

รายละเอียดจากเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยวิจัยที่แนบมาฉบับวันที่

..... และข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยโดยสมัครใจ

ข้าพเจ้าได้รับสำเนาเอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยที่ข้าพเจ้าได้ลงนาม และ วันที่ พร้อมด้วยเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย ทั้งนี้ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอมให้ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย ระยะเวลาของการทำวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัย อย่างละเอียด ข้าพเจ้ามีเวลาและโอกาสเพียงพอในการซักถามข้อสงสัยจนมีความเข้าใจอย่างดีแล้ว โดยผู้วิจัยได้ตอบคำถามต่าง ๆ ด้วยความเต็มใจไม่ปิดบังซ่อนเร้นจนข้าพเจ้าพอใจ

ข้าพเจ้ารับทราบจากผู้วิจัยว่าหากเกิดอันตรายใด ๆ จากการวิจัยดังกล่าว ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการรักษาพยาบาลโดยไม่เสียค่าใช้จ่าย

ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกเข้าร่วมในโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ โดยไม่จำเป็นต้องแจ้งเหตุผล และการบอกเลิกการเข้าร่วมการวิจัยนี้ จะไม่มีผลต่อการรักษาโรคหรือสิทธิอื่น ๆ ที่ข้าพเจ้าจะพึงได้รับต่อไป

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยได้เฉพาะเมื่อได้รับการยินยอมจากข้าพเจ้าเท่านั้น บุคคลอื่นในนามของบริษัทผู้สนับสนุนการวิจัย คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคน สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาอาจได้รับอนุญาตให้เข้ามาตรวจและประมวลข้อมูลของผู้เข้าร่วมวิจัย ทั้งนี้จะต้องกระทำไปเพื่อวัตถุประสงค์เพื่อตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูลเท่านั้น โดยการตกลงที่จะเข้าร่วมการศึกษานี้ข้าพเจ้าได้ให้คำยินยอมที่จะให้มีการตรวจสอบข้อมูลประวัติทางการแพทย์ของผู้เข้าร่วมวิจัยได้

ผู้วิจัยรับรองว่าจะไม่มีการเก็บข้อมูลใด ๆ ของผู้เข้าร่วมวิจัยเพิ่มเติม หลังจากที่ข้าพเจ้าขอยกเลิกการเข้าร่วมโครงการวิจัยและต้องการให้ทำลายเอกสารและ/หรือ ตัวอย่างที่ใช้ตรวจสอบทั้งหมดที่สามารถสืบค้นถึงตัวข้าพเจ้าได้

ข้าพเจ้าเข้าใจว่า ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะตรวจสอบหรือแก้ไขข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าและสามารถยกเลิกการให้สิทธิในการใช้ข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าได้ โดยต้องแจ้งให้ผู้วิจัยรับทราบ

ข้าพเจ้าได้ตระหนักว่าข้อมูลในการวิจัยรวมถึงข้อมูลทางการแพทย์ของข้าพเจ้าที่ไม่มีการเปิดเผยชื่อ จะผ่านกระบวนการต่าง ๆ เช่น การเก็บข้อมูล การบันทึกข้อมูลในรูปแบบบันทึกและในคอมพิวเตอร์ การตรวจสอบ การวิเคราะห์ และการรายงานข้อมูลเพื่อวัตถุประสงค์ทางวิชาการ รวมทั้งการใช้ข้อมูลทางการแพทย์ในอนาคตหรือการวิจัยทางด้านเภสัชภัณฑ์ เท่านั้น

ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความข้างต้นและมีความเข้าใจดีทุกประการแล้ว ยินดีเข้าร่วมในการวิจัยด้วยความเต็มใจ จึงได้ลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมนี้

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

ข้าพเจ้าได้อธิบายถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการไม่พึงประสงค์ หรือความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียด ให้ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยตามนามข้างต้นได้ทราบและมีความเข้าใจดีแล้ว พร้อมลงนามลงในเอกสารแสดงความยินยอมด้วยความเต็มใจ

.....ลงนามผู้ทำวิจัย  
(.....นายแพทย์สรวิชัย วัฒนศิริ.....) ผู้ทำวิจัย  
วันที่ .....เดือน.....พ.ศ. ....

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

## ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ชื่อ นายสรารุติ ชนสมบูรณ์พันธ์

วันเดือนปีเกิด 6 พฤศจิกายน พ.ศ. 2523 อายุ 34 ปี

ภูมิลำเนา บ้านเลขที่ 65/1 หมู่ 11 ตำบลท่าช้าง อำเภอเมือง จังหวัดนครนายก 26000

ประวัติการศึกษาและทำงาน

พ.ศ. 2542 - 2548	คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
พ.ศ. 2548 - 2549	แพทย์ใช้ทุนปีที่ 1 โรงพยาบาลนครนายก จังหวัดนครนายก
พ.ศ. 2549 - 2551	แพทย์ใช้ทุนปีที่ 2-3 โรงพยาบาลบ้านนา จังหวัดนครนายก
พ.ศ. 2551 - 2554	แพทย์ประจำบ้านอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
พ.ศ. 2554 - 2556	อายุรแพทย์ประจำโรงพยาบาลเจ้าพระยาอภัยภูเบศร จังหวัดปราจีนบุรี
พ.ศ. 2556 - ปัจจุบัน	แพทย์ประจำบ้านต่อยอด หน่วยโรคหัวใจและหลอดเลือด ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปริญญาและประกาศนียบัตร

พ.ศ. 2548	แพทยศาสตรบัณฑิต (เกียรตินิยมอันดับ 1) คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
พ.ศ. 2554	วุฒิปัตรแพทย์ผู้เชี่ยวชาญสาขาอายุรศาสตร์

สมาชิกสมาคมวิชาชีพ

สมาชิกราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย

สมาชิกแพทยสมาคมแห่งประเทศไทย



