

การประเมินความเสี่ยงต่อการถูกเครื่องกระตุ้นหัวใจช็อก โดยอาศัยค่า T-peak to T-end จากคลื่นไฟฟ้าหัวใจในกลุ่มผู้ป่วยโรคหลอดเลือดตาย



นางสาวภัทราณี ดีละพัฒนา

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

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 2560

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Risk Stratification in Brugada Syndrome Patients for Prediction of Appropriate Implantable Cardioverter-Defibrillator Shocks by Using T-peak to T-end from an Electrocardiogram

Miss Pattranee Leelapatana



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 2017

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์

การประเมินความเสี่ยงต่อการถูกเครื่องกระตุ้นหัวใจช็อค
โดยอาศัยค่า T-peak to T-end จากคลื่นไฟฟ้าหัวใจใน
กลุ่มผู้ป่วยโรคหลอดเลือดตาย

โดย

นางสาวภัทราณี สีละพัฒนะ

สาขาวิชา

อายุรศาสตร์

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์สมชาย ปรีชาวัฒน์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วน
หนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์

(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ สุทธิพงศ์ วัชรสินธุ)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ ธิติ สันบุญ)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์สมชาย ปรีชาวัฒน์)

..... กรรมการ

(อาจารย์ นายแพทย์ นริศร ลักขณานุรักษ์)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ อภิชัย คงพัฒนะโยธิน)

ภัทธานี สีสะพัฒนะ : การประเมินความเสี่ยงต่อการถูกเครื่องกระตุ้นหัวใจช็อก โดยอาศัยค่า T-peak to T-end จากคลื่นไฟฟ้าหัวใจในกลุ่มผู้ป่วยโรคไหลตาย (Risk Stratification in Brugada Syndrome Patients for Prediction of Appropriate Implantable Cardioverter-Defibrillator Shocks by Using T-peak to T-end from an Electrocardiogram) อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก: ผศ. นพ.สมชาย ปรีชาวัฒน์, 61 หน้า.

ที่มา: การประเมินความเสี่ยงว่าผู้ป่วยโรคไหลตายลักษณะใดจะเกิดภาวะหัวใจห้องล่างเต้นผิดจังหวะชนิด ventricular tachycardia/ventricular fibrillation; VT/VF มีความสำคัญมาก แต่ปัจจุบันยังทำได้ไม่สมบูรณ์ การศึกษาก่อนหน้านี้พบว่าค่า T-peak to T-end จากบนคลื่นไฟฟ้าหัวใจที่ยาวมีความสัมพันธ์กับการเกิด VT/VF

จุดประสงค์: เพื่อศึกษาหาค่า TpTe ลักษณะทางคลื่นไฟฟ้าหัวใจ และปัจจัยทางคลินิก ที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดเครื่องกระตุ้นหัวใจช็อก (appropriate ICD shock) ในผู้ป่วยโรคไหลตาย

ระเบียบวิธีวิจัย: เป็นงานวิจัยแบบย้อนหลังในผู้ป่วยโรคไหลตายที่ได้รับการใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจ ที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ตั้งแต่ปี พ.ศ.2540-2560 พบว่ามีผู้ป่วยโรคไหลตาย 32 ราย (ชาย 96.9%, อายุเฉลี่ย 37 ± 12.7 ปี) เป็นผู้ที่ได้รับการใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจเพื่อป้องกันระดับปฐมภูมิ (primary prevention) 3 ราย (9.4%) ได้รับการใส่เครื่องเนื่องจากเคยเป็นลมหมดสติ 12 ราย (37.5%) และได้รับการใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจเนื่องจากเคยหัวใจหยุดเต้น 17 ราย (53.1%) จากนั้นจึงทำการศึกษาข้อมูลอันได้แก่ ลักษณะทางคลินิก ลักษณะทางคลื่นไฟฟ้าหัวใจ รวมถึงค่า T-peak to T-end ที่ได้วัดจาก lead V2 เพื่อประเมินความเสี่ยงต่อการถูกเครื่องกระตุ้นหัวใจช็อก

ผลการศึกษา: เมื่อติดตามไป 7.3 ± 4.9 ปี พบว่ามีเครื่องกระตุ้นหัวใจช็อก 313 ครั้ง เกิดในผู้ป่วย 13 ราย (40.6%) พบว่าผู้ป่วยที่เคยหัวใจหยุดเต้นจาก VT/VF มีความสัมพันธ์กับการถูกเครื่องกระตุ้นหัวใจช็อก [odds ratio (OR) = 4.85, confidence interval (CI) = 1.3-18.5, $p=0.025$] และ ค่า T-peak to T-end จะยาวกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่มที่ถูกเครื่องช็อก (108.9 ± 29.2 ms vs. 87.5 ± 16.2 ms; $p=0.027$) และการมีค่า T-peak to T-end ที่ยาวกว่า 110 มิลลิวินาทีให้ค่า sensitivity 53.8%, specificity 89.5%, positive predictive value 77.8%, และ negative predictive value 73.9% ในการทำนายการเกิดเครื่องกระตุ้นหัวใจช็อก

สรุป: การศึกษานี้พบว่า ค่า T-peak to T-end จากคลื่นไฟฟ้าหัวใจที่ยาว โดยเฉพาะมากกว่า 110 มิลลิวินาที มีความสัมพันธ์ และให้ค่า specificity ที่สูงต่อการเกิดเครื่องกระตุ้นหัวใจช็อกในผู้ป่วยไหลตาย

ภาควิชา อายุรศาสตร์

ลายมือชื่อชนิด
.....

สาขาวิชา อายุรศาสตร์

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก
.....

ปีการศึกษา 2560

5974083530 : MAJOR MEDICINE

KEYWORDS: BRUGADA SYNDROME / RISK STRATIFICATION / T-PEAK TO T-END / APPROPRIATE ICD SHOCKS / EARLY REPOLARIZATION / TYPE I BRUGADA PATTERN

PATTRANEE LEELAPATANA: Risk Stratification in Brugada Syndrome Patients for Prediction of Appropriate Implantable Cardioverter-Defibrillator Shocks by Using T-peak to T-end from an Electrocardiogram. ADVISOR: ASST. PROF. SOMCHAI PRECHAWAT, M.D., 61 pp.

Background: Risk stratification in Brugada syndrome for prediction of either newly developed or recurrent ventricular tachycardia/ventricular fibrillation (VT/VF) is very important, but still lacking. Previous studies reported that prolongation of the T-peak to T-end interval in an electrocardiogram (ECG) may be associated with VT/VF.

Objective: Our study aimed to evaluate the T-peak to T-end interval, other electrocardiographic, and clinical parameters as predictors of appropriate implantable cardioverter-defibrillator (ICD) shocks in patients with Brugada syndrome.

Material and Methods: This is a retrospective study of consecutive patients underwent ICD implantation due to Brugada syndrome at a tertiary care, academic hospital in Thailand since 1997 to May 2017. Thirty-two Brugada syndrome patients (96.9% male; mean age, 37 ± 12.7 years) with implanted ICDs due to 3 (9.4%) primary prevention, 12 (37.5%) history of syncope, and 17 (53.1%) history of sudden cardiac death were studied. Clinical and ECG parameters at the first diagnosis were analyzed to predict appropriate ICD shocks. The T-peak to T-end was the duration from the peak to termination of T wave on lead V2.

Results: During a mean follow-up periods of 7.3 ± 4.9 years, 313 appropriate ICD shocks (sustained VT/VF) were recorded in 13 patients (40.6%). We found that history of sudden cardiac death due to VT/VF was significantly associated with appropriate ICD shocks [odds ratio (OR) = 4.85, confidence interval (CI) = 1.3-18.5, $p=0.025$] and T-peak to T-end interval was significantly longer in patients with appropriate ICD shocks versus those without (108.9 ± 29.2 ms vs. 87.5 ± 16.2 ms; $p=0.027$). The T-peak to T-end interval more than 110 ms showed sensitivity of 53.8%, specificity of 89.5%, positive predictive value of 77.8%, and negative predictive value of 73.9% for prediction of appropriate ICD shocks.

Conclusions: In our study, we found that T-peak to T-end interval can predict VT/VF episodes in Brugada syndrome patients. Furthermore, the T-peak to T-end interval of more than 110 ms has high specificity for appropriate ICD shocks in this patient group.

Department: Medicine

Student's Signature

Field of Study: Medicine

Advisor's Signature

Academic Year: 2017

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยต้องกราบขอบพระคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์สมชาย ปรีชาวัฒน์ เป็นอย่างสูงไว้ ณ ที่นี้ ซึ่งอาจารย์เป็นอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก ผู้ให้ข้อชี้แนะ รวมถึงคำปรึกษาต่างๆ ทำให้งานวิจัยฉบับนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

ขอบพระคุณ คุณดลพรพรษ พันธุ์พาณิชย์ ซึ่งเป็นที่ปรึกษาด้านสถิติ สำหรับคำแนะนำ และการช่วยเหลือที่ดีเยี่ยมทางด้านสถิติ รวมถึงการวิเคราะห์ข้อมูล

สุดท้ายนี้ ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณบิดา มารดา สำหรับกำลังใจที่ดีตลอดมา



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ	ช
สารบัญตาราง.....	10
สารบัญรูปภาพ	11
บทที่ 1.....	12
บทนำ.....	12
1.1. ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and Rationale)	12
1.2 คำถามการวิจัย (Research questions)	13
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objectives)	14
1.4 สมมติฐาน (Hypothesis)	14
1.5. คำสำคัญ (Key words).....	14
1.6 กรอบความคิดแนววิจัย (Conceptual Framework)	14
1.7 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย (Operational definitions).....	15
1.8 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย	20
1.9 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัยและมาตรการในการแก้ไข (Obstacles and Strategies to solve The Problem)	20
บทที่ 2.....	21
ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง	21
2.1 บทนำ (Introduction).....	21
2.2 ลักษณะทางพันธุกรรม (Genetic basis)	22

2.3 ระบาดวิทยา (Epidemiology)	22
2.4 ลักษณะทางคลินิกและเกณฑ์การวินิจฉัย (Clinical manifestations and Diagnosis)	23
2.5 การพยากรณ์โรค และการประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหัวใจห้องล่างเต้นผิด จังหวะชนิด VT/VF (Prognosis and Risk stratification)	25
2.6 การรักษา (Treatment)	32
บทที่ 3.....	34
วิธีดำเนินการวิจัย.....	34
3.1 รูปแบบการวิจัย (Research Design).....	34
3.2 ระเบียบวิธีวิจัย (Research Methodology)	34
3.3 ขนาดตัวอย่าง (Sample size)	34
3.4 วิธีการเข้าถึงอาสาสมัคร (Approach to participant).....	35
3.5 การรวบรวมข้อมูล (Data collection)	35
3.6 การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis and Statistics)	36
3.7 ข้อจำกัดในการวิจัย (Study limitations).....	37
3.8 ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม (Ethical Consideration)	37
3.9 ปัญหาทางจริยธรรม (Ethical considerations)	38
บทที่ 4.....	39
ผลการวิเคราะห์ข้อมูล	39
4.1 ประชากรที่นำมาศึกษา	39
4.2 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย	39
4.3 ผลเปรียบเทียบปัจจัยที่ศึกษา.....	40
บทที่ 5.....	44
อภิปรายผล สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ.....	44

5.1 อภิปรายผล	44
5.2 สรุปผล.....	46
5.3 ข้อเสนอแนะ	46
รายการอ้างอิง.....	48
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	61



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

สารบัญตาราง

ตารางที่ 1 ST-Segment Abnormalities in Leads V1 to V3	24
ตารางที่ 2 ลักษณะประชากร	40
ตารางที่ 3 ลักษณะผู้ป่วยที่ถูกต้อง และไม่ถูกต้องเครื่องกระตุ้นหัวใจชนิด (Univariate Analysis).....	41
ตารางที่ 4 ลักษณะผู้ป่วยที่ถูกต้อง และไม่ถูกต้องเครื่องกระตุ้นหัวใจชนิด (Multivariate Analysis)	42
ตารางที่ 5 ความสัมพันธ์ระหว่างค่า T-peak to T-end และข้อบ่งชี้ในการได้รับการใส่เครื่อง กระตุ้นหัวใจ.....	42
ตารางที่ 6 ค่า cut point ของ T-peak to T-end เพื่อทำนายการเกิดเครื่องกระตุ้นหัวใจชนิด 43	



สารบัญรูปภาพ

รูปภาพที่ 1 แสดงกรอบความคิดแนววิจัย.....	14
รูปภาพที่ 2 ส่วนประกอบของคลื่นไฟฟ้าหัวใจ	15
รูปภาพที่ 3 วิธีวัดค่า $T_{peak}-T_{end}$ (TpTe)	16
รูปภาพที่ 4 ลักษณะของ fragmented QRS.....	17
รูปภาพที่ 5 ลักษณะของ early repolarization แบบ notch และ แบบ slur.....	18
รูปภาพที่ 6 ลักษณะ early repolarization ในแต่ละแบบ ⁽⁶⁶⁾	30
รูปภาพที่ 7 A. ข้อมูลจากงานวิจัยใหญ่ 3 งานวิจัย ^(12, 26, 78) ศึกษาผู้ป่วยโรคใจหายที่ไม่มี อาการ และทำ electrophysiology study รวม 781 ราย จากนั้นติดตามต่อเป็นเวลา 4-5 ปี B. ข้อมูลจากงานวิจัย 5 งานวิจัย ศึกษาผู้ป่วยโรคใจหายที่เคยเป็นลมหมดสติ และทำ electrophysiology study รวม 512 ราย จากนั้นติดตามต่อเป็นเวลา 3-5 ปี (ภาพจาก Adler A, et al. Risk stratification in Brugada syndrome: Clinical characteristics, electrocardiographic parameters, and auxiliary testing. Heart Rhythm. 2016 Jan;13(1):299-310. PubMed PMID: 26341603.)	32
รูปภาพที่ 8 แนวทางในการพิจารณาได้รับการใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจ (ICD) ในผู้ป่วยโรค ใจหาย (ภาพจาก Priori SG, et al. HRS/EHRA/APHRS Expert Consensus Statement on the Diagnosis and Management of Patients with Inherited Primary Arrhythmia Syndromes: Document endorsed by HRS, EHRA, and APHRS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPC in June 2013. Heart Rhythm. 2013 12//;10(12):1932- 63.).....	32
รูปภาพที่ 9 T-peak to T-end receiver-operating characteristic (ROC) curve.	43

บทที่ 1

บทนำ

1.1. ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and Rationale)

โรคโหลตาย (Brugada syndrome) เป็นโรคทางพันธุกรรม เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีนที่เกี่ยวข้องกับประตูควบคุมการไหลของไฟฟ้าในหัวใจ (ion channel)⁽¹⁻⁵⁾ จึงตรวจพบความผิดปกติได้จากการทำคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (electrocardiogram, EKG) ภาวะนี้เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหัวใจห้องล่างเต้นผิดจังหวะชนิด VT/VF ชนิด polymorphic ventricular tachyarrhythmias และเสียชีวิตจากภาวะหัวใจหยุดเต้นเฉียบพลัน (sudden cardiac death) การป้องกันการเสียชีวิตเฉียบพลันจากภาวะนี้ทำได้โดยการได้รับการใส่เครื่องกระตุกหัวใจ (implantable cardioverter defibrillator, ICD)^(6, 7)

ปัจจุบันยังมีข้อถกเถียงในการคัดเลือกว่า กลุ่มผู้ป่วยโรคโหลตายลักษณะใดที่เหมาะสมจะได้รับการใส่เครื่องกระตุกหัวใจเพื่อป้องกันการเสียชีวิตเฉียบพลัน โดยเฉพาะในกลุ่มคนที่ไม่เคยมีอาการมาก่อน แต่ตรวจพบความผิดปกติจากการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (primary prevention) ซึ่งพบว่าผู้ป่วยที่เมื่อปฏิบัติตามมาตรฐานการรักษาในปัจจุบันจะถูกจัดอยู่ในกลุ่มความเสี่ยงสูง จึงได้รับการใส่เครื่องกระตุกหัวใจ แต่หลังได้รับการใส่เครื่องกลับพบว่าผู้ป่วยบางคนเครื่องไม่กระตุกเลย⁽⁸⁾ เป็นนัยว่ามีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งที่ไม่จำเป็นต้องถูกได้รับการใส่เครื่อง มีงานวิจัยพบว่าแม้กระทั่งการพบภาวะหัวใจห้องล่างเต้นผิดจังหวะชนิด VT/VF จากการกระตุ้นด้วยการตรวจสรีรวิทยาไฟฟ้าหัวใจ (inducible ventricular tachyarrhythmias by electrophysiology study) ก็ไม่สัมพันธ์กับการเกิด sustained VT/VF และการเสียชีวิตเฉียบพลันในอนาคต⁽⁹⁻¹²⁾ นอกจากนี้มีการศึกษามากมายพยายามหาว่าลักษณะทางคลินิก และลักษณะคลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบใดบ้าง ที่สัมพันธ์กับการเกิดหัวใจห้องล่างเต้นผิดจังหวะชนิด VT/VF ชนิด VT/VF และเสียชีวิตเฉียบพลัน^(1, 5, 10, 11) แต่หลายข้อมูลยังมีความขัดแย้งกันไม่สามารถสรุปได้ในปัจจุบัน ในขณะที่เดียวกันภาวะแทรกซ้อนระยะยาวจากการได้รับการใส่เครื่องกระตุกหัวใจ โดยเฉพาะการติดเชื้อ และ inappropriate shock ก่อให้เกิดผลเสียต่อทั้งร่างกาย

และจิตใจของผู้ป่วย ซึ่งจำนวนของภาวะแทรกซ้อนจากการได้รับการใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจนั้นพบได้ 20-36%^(1, 6, 8, 11, 13-15) ดังนั้นการประเมินประโยชน์และความเสี่ยงจึงมีความสำคัญอย่างมาก ก่อนตัดสินใจให้ผู้ป่วยได้รับการใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจ

การพยายามแบ่งกลุ่มผู้ป่วยโรคหัวใจหลายออกเป็นกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงโดยอาศัยลักษณะทางคลินิก และคลื่นไฟฟ้าหัวใจจะมีประโยชน์อย่างมากในทางปฏิบัติ เพื่อช่วยแพทย์ในการประเมินว่า ผู้ป่วยลักษณะใดที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดภาวะหัวใจห้องล่างเต้นผิดจังหวะชนิด VT/VF และเสียชีวิตเฉียบพลันในอนาคต นำไปสู่การคัดเลือกผู้ป่วยที่เหมาะสมและจะได้รับประโยชน์สูงสุดจากการได้รับการใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจ รวมทั้งช่วยลดภาวะแทรกซ้อนจากการใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจโดยไม่จำเป็น จึงเป็นที่มาของงานวิจัยนี้ เพื่อศึกษาว่าลักษณะทางคลินิกและคลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบใดบ้าง ที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด sustained VT/VF และเพื่อศึกษาว่าผู้ป่วยโรคหัวใจหลายที่ใส่ ICD ไปแล้วลักษณะใดบ้าง ที่มีแนวโน้มจะเกิด recurrent sustained VT/VF

1.2 คำถามการวิจัย (Research questions)

คำถามหลัก (Primary research question): ค่า TpTe > 100 msec จาก ECG 12 leads เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด appropriate ICD shock ในกลุ่มผู้ป่วยโรคหัวใจหลายที่ใส่ ICD ใช่หรือไม่

Does the TpTe of more than 100 msec from a 12-lead ECG increase the risk of appropriate ICD shocks in Brugada patients with implanted ICDs?

คำถามรอง (Secondary research question): 1.ค่า TpTe จาก ECG 12 leads สัมพันธ์กับจำนวนครั้งของ appropriate ICD shock ในกลุ่มผู้ป่วยโรคหัวใจหลายที่ใส่ ICD ใช่หรือไม่ 2.การใช้ลักษณะทางคลินิกและคลื่นไฟฟ้าหัวใจหลายข้อร่วมกัน ช่วยทำนายการเกิด sustained VT/ VF ได้ดีกว่าอาศัย EP study เพียงวิธีเดียว ใช่หรือไม่

1. Is duration of the TpTe from a 12-lead ECG associated with numbers of appropriate ICD shocks in Brugada patients with implanted ICDs? 2. Is the combination of altogether clinical and electrocardiographic parameters better than using EP study alone for prediction of sustained VT/VF?

1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objectives)

เพื่อศึกษาว่าค่า TpTe เท่าใด ลักษณะทางคลื่นไฟฟ้าหัวใจ และปัจจัยทางคลินิกแบบใดบ้าง ที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด appropriate ICD shock ในผู้ป่วยโรคไหลตาย

1.4 สมมติฐาน (Hypothesis)

ค่า TpTe > 100 msec จาก ECG 12 leads เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด appropriate ICD shock ในผู้ป่วยโรคไหลตายที่ได้รับการใส่ ICD

ค่า TpTe จาก ECG 12 leads ที่มาก สัมพันธ์กับจำนวนครั้งที่เพิ่มขึ้นของ appropriate ICD shock ในกลุ่มผู้ป่วยโรคไหลตายที่ใส่ ICD

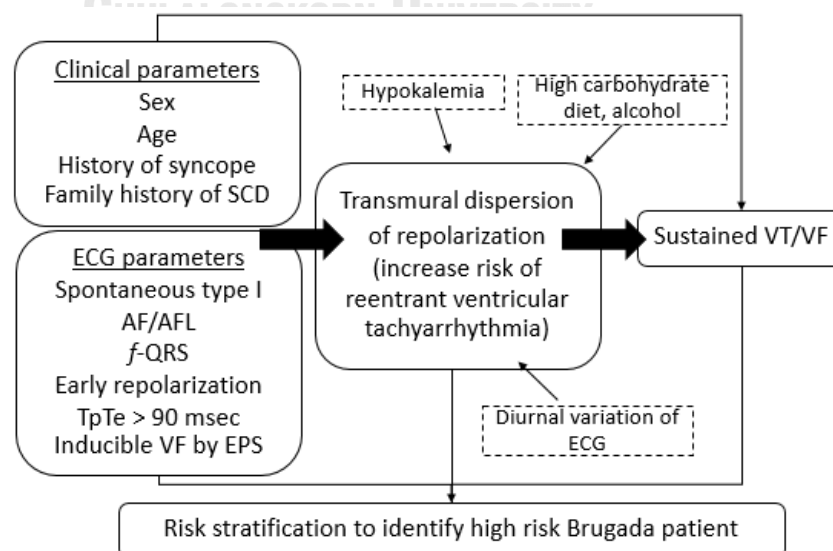
การใช้ลักษณะทางคลินิกและคลื่นไฟฟ้าหัวใจหลายข้อร่วมกันช่วยทำนายการเกิด appropriate ICD shock ได้ดีกว่าอาศัย EP study เพียงวิธีเดียว

1.5 คำสำคัญ (Key words)

Brugada syndrome, Risk stratification, T-peak to T-end interval, Appropriate ICD shocks

1.6 กรอบความคิดแนววิจัย (Conceptual Framework)

รูปภาพที่ 1 แสดงกรอบความคิดแนววิจัย



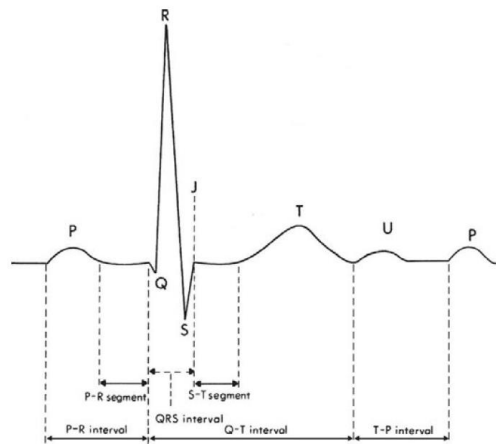
1.7 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย (Operational definitions)

- การวินิจฉัยโรคไหลตาย (Brugada syndrome) ใช้ตามเกณฑ์การวินิจฉัยของ HRS/EHRA/APHS Expert Consensus Statement on the Diagnosis and Management of Patients with Inherited Primary Arrhythmia Syndromes 2013

Brugada Syndrome (BrS) Expert Consensus Recommendations on Brugada Syndrome Diagnosis
<p>1. BrS is diagnosed in patients with ST-segment elevation with type 1 morphology ≥ 2 mm in ≥ 1 lead among the right precordial leads V1, V2, positioned in the 2nd, 3rd or 4th intercostal space occurring either spontaneously or after provocative drug test with intravenous administration of Class I antiarrhythmic drugs.</p> <p>2. BrS is diagnosed in patients with type 2 or type 3 ST-segment elevation in ≥ 1 lead among the right precordial leads V1, V2 positioned in the 2nd, 3rd or 4th intercostal space when a provocative drug test with intravenous administration of Class I antiarrhythmic drugs induces a type I ECG morphology.</p>

- การวัดค่าต่างๆจากคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (Electrocardiogram, EKG)
 - EKG segments and time intervals อ้างอิงจาก Wagner GS. Marriott's Practical Electrocardiography 12th edition. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2008.

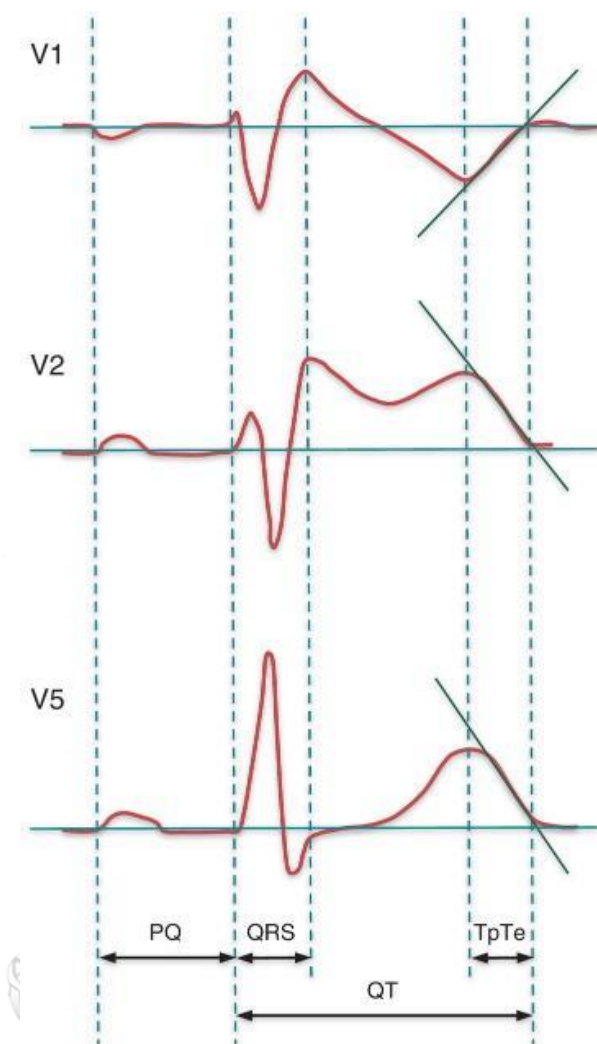
รูปภาพที่ 2 ส่วนประกอบของคลื่นไฟฟ้าหัวใจ



- $T_{peak}-T_{end}$ (TpTe) อ้างอิงจาก Sven Z, et al. Tpeak-Tend interval and Tpeak-Tend/QT ratio in patients with Brugada syndrome. Europace. 2016 Mar 3. [PMID: 26941339]



รูปภาพที่ 3 วิธีวัด $T_{peak}-T_{end}$ (TpTe)
 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
 CHULALONGKORN UNIVERSITY

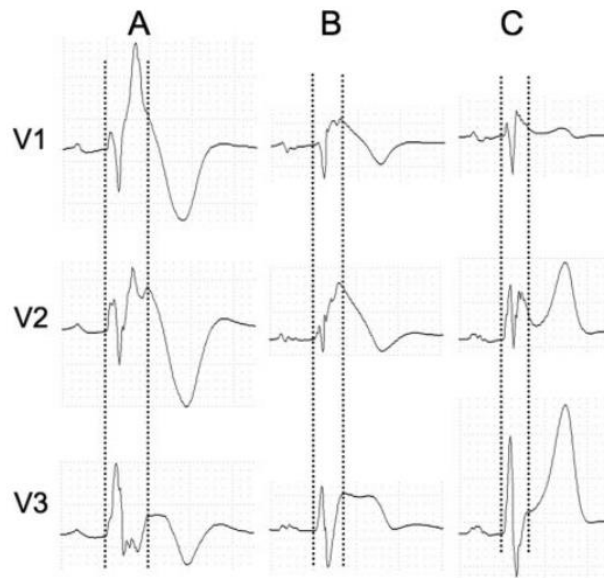


○ Fragmented QRS

1. ≥ 4 spikes in the QRS in V_1 , V_2 , or V_3 หรือ
2. ≥ 8 spikes in V_1 , V_2 , and V_3

อ้างอิงจาก Morita H, et al. Fragmented QRS as a marker of conduction abnormality and predictor of prognosis of Brugada syndrome. Circulation 2008;118:1697-1704.

รูปภาพที่ 4 ลักษณะของ fragmented QRS



○ aVR sign

1. R wave ≥ 3 mm หรือ
2. R/q ratio ≥ 0.75 in aVR

อ้างอิงจาก Babai Bigi MA, et al. aVR sign as a risk factor for life-threatening arrhythmic events in patients with Brugada syndrome. Heart Rhythm 2007;4:1009-1012.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

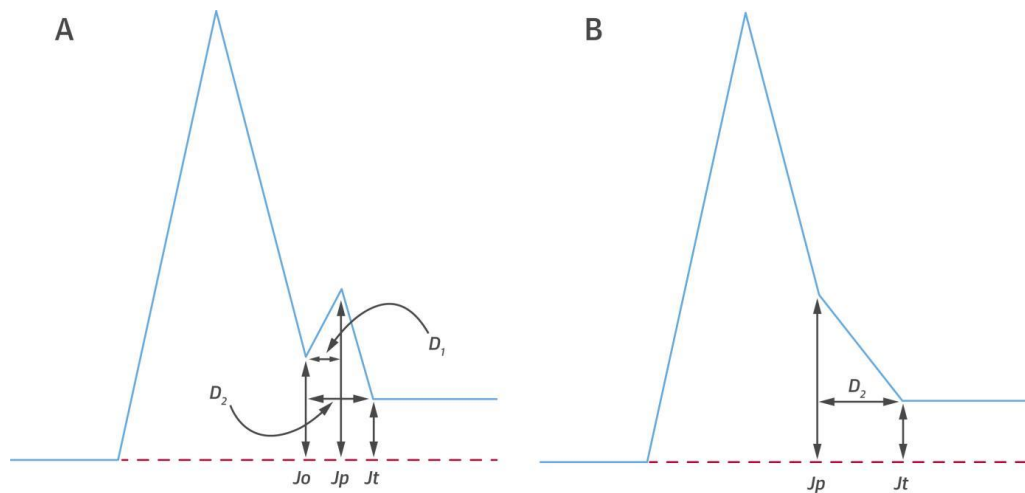
○ Early repolarization

พบได้ 2 ลักษณะ คือ early repolarization แบบ notch และ แบบ slur

รูปภาพที่ 5 ลักษณะของ early repolarization แบบ notch และ แบบ slur

[ภาพ A เป็นแบบ end-QRS notch คือพบขยักที่ส่วนท้ายของ QRS complex โดยกรณีนี้ J-point จะประกอบด้วย Jo คือ วัดที่จุดเริ่มต้นของ notch (onset of a notch), Jp คือ วัดที่จุดสูงสุด (peak of a notch), และ Jt คือ วัดที่จุดสิ้นสุด (end of a notch); ภาพ B เป็นแบบ end-QRS slur คือ มีการเปลี่ยนมุมบริเวณขาลงของ

R-wave ก่อนเชื่อมกับ ST-segment กรณีนี้ J-point จะประกอบด้วย Jo คือ วัดที่จุดเริ่มต้น (onset of a slur) และ Jt คือวัดที่สิ้นสุดสิ้นสุด (end of a slur)]



นิยามใหม่ของ early repolarization หมายถึง J-point ยกอย่างน้อย 1 มิลลิเมตร (J-point อยู่เหนือ baseline ทั้งหมดในกรณี notch และ Jo อยู่เหนือ baseline ในกรณี slur) ที่ inferior หรือ lateral leads อย่างน้อย 2 leads ติดกัน โดยไม่นับ V1-V3 โดย QRS แคบกว่า 120 มิลลิวินาที

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY
Definition of early repolarization

1. There is an end-QRS notch or slur on the downslope of a prominent R-wave. If there is a notch, it should lie entirely above the baseline. The onset of a slur must also be above the baseline.
2. J-point elevation ≥ 1 mm in ≥ 2 contiguous leads of the 12-lead EKG, excluding V1 to V3
3. QRS duration < 120 ms

อ้างอิงจาก Macfarlane PW, et al. The Early Repolarization Pattern: a consensus paper. J Am Coll Cardiol. 2015;66:470-7.

1.8 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย

สามารถนำค่า Tpeak to Tend จากคลื่นไฟฟ้าหัวใจมาช่วยประเมิน ผู้ป่วยโรคหัวใจตายว่า ผู้ป่วยลักษณะใดมีแนวโน้มจะเกิด sustained VT/VF ในอนาคตเพื่อช่วยตัดสินใจในการใส่ ICD และ ช่วยคาดการณ์ว่าผู้ป่วยโรคหัวใจตายที่ใส่ ICD ไปแล้วลักษณะใดบ้าง ที่มีแนวโน้มจะเกิด recurrent sustained VT/VF หลายครั้ง ซึ่งอาจเลือกให้การรักษาเพิ่มเติมต่อไป เช่น การเลือกยาป้องกัน หรือ รักษาด้วยการทำ ablation เป็นต้น

1.9 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัยและมาตรการในการแก้ไข (Obstacles and Strategies to solve The Problem)

เนื่องจากอุบัติการณ์ และความชุกของผู้ป่วยโรคหัวใจตายพบในอัตราที่ต่ำ หากจำนวนผู้ป่วยที่ทำการศึกษาน้อยกว่า sample size ที่คำนวณไว้ อำนาจของการทดสอบทางสถิติ (power) ก็ลดลง และโอกาสที่จะพบความแตกต่างที่มีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value significance) ก็ลดลง ซึ่งหากเป็นเช่นนั้นอาจลองแก้ไขด้วยการทำเป็น multi-center โดยขอข้อมูลจากสถาบันอื่นๆ มาเข้าร่วม หรืออาจใช้วิธี matching โดยการเพิ่มจำนวนกลุ่มควบคุมให้เป็น 2, 3, 4 เท่า เพื่อเพิ่มขนาดตัวอย่าง ทำให้อำนาจของการทดสอบสถิติมากขึ้น

บทที่ 2

บททวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

2.1 บทนำ (Introduction)^(3-5, 7, 10-12, 16-28)

โรคไหลตาย (Brugada syndrome) ได้รับการค้นพบและเป็นที่รู้จักครั้งแรกในปี ค.ศ. 1992 จากรายงานโดย Pedro Brugada และ Josep Brugada พี่น้องอายุรแพทย์โรคหัวใจชาวสเปน⁽²⁹⁾ โรคนี้เป็นโรคทางพันธุกรรมซึ่งถ่ายทอดแบบยีนเด่น (autosomal dominant) แต่มีบางส่วนที่เกิดจากยีนกลายพันธุ์ขึ้นเองภายหลัง (sporadic cases) กลุ่มยีนที่เกี่ยวข้องกับโรคมีความสัมพันธ์กับประตูดควบคุมการไหลของไฟฟ้าในหัวใจ (ion channel) ซึ่งพบมีความผิดปกติของกล้ามเนื้อหัวใจบริเวณ epicardial right ventricular outflow tract จึงถูกจัดอยู่ในกลุ่มโรคไอออนแชนเนล (channelopathy)^(17, 26) ภาวะนี้ทำให้เกิดลักษณะอาการทางคลินิกและลักษณะทางคลื่นไฟฟ้าหัวใจที่จำเพาะ ซึ่งตรวจพบความผิดปกติได้จากการทำคลื่นไฟฟ้าหัวใจพบ right bundle branch block with ST segment elevation บริเวณ right precordial lead (V1-V3) ความผิดปกตินี้เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหัวใจห้องล่างเต้นผิดจังหวะชนิด VT/VF (polymorphic ventricular tachyarrhythmias) และเสียชีวิตจากภาวะหัวใจหยุดเต้นเฉียบพลัน (sudden cardiac death) ในผู้ป่วยที่เดิมแข็งแรงดี^(3, 7) อย่างไรก็ตามการแสดงออกของยีนในกลุ่มดังกล่าวมีความหลากหลายพบได้ตั้งแต่ไม่มีอาการเลยตลอดชีวิต ไปจนถึงเสียชีวิตเฉียบพลันภายในขวบปีแรก⁽²²⁾ โรคไหลตายได้รับความสนใจมากขึ้นในช่วงหลังจากนั้น และในปีต่อๆมาเริ่มมีการค้นพบยีนจำนวนมากขึ้น ที่คาดว่าเป็นสาเหตุของโรค มีการศึกษากลไกการเกิดโรคทั้งระดับโมเลกุลไปจนถึงระดับเซลล์^(4, 11, 30) ซึ่งส่งผลต่อการพยากรณ์โรคแม่นยำมากขึ้น อย่างไรก็ตามยังมีรายละเอียดอีกหลายประการที่ต้องการการศึกษาเพิ่มเติม⁽²²⁾ ทำให้ปัจจุบันแนวทางในการประเมินความเสี่ยง และการรักษายังคงมีข้อถกเถียงอยู่โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เคยมีอาการมาก่อน

2.2 ลักษณะทางพันธุกรรม (Genetic basis)

ดังที่ได้กล่าวมาข้างต้น โรคนี้ถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบยีนเด่น โดยส่วนหนึ่งมีการแสดงออกของยีนที่หลากหลาย (autosomal dominant and variable penetrance) และมีราว 60% ที่เป็นการกลายพันธุ์ภายหลัง (sporadic cases) จึงไม่มีประวัติในครอบครัว⁽³¹⁾

ในปี ค.ศ. 1998 มีการค้นพบเป็นครั้งแรกว่าการกลายพันธุ์ของยีน SCN5A เกี่ยวข้องกับโรคไหลตาย⁽⁴⁾ ยีนนี้ควบคุมการแสดงออกของ α -subunit ของ sodium channel บนโครโมโซมที่ 3 โลคัส 3p21 จึงมีผลต่อช่วง depolarization ของหัวใจ หลังจากนั้นมีการค้นพบการกลายพันธุ์กว่าร้อยลักษณะบนยีนนี้ และยีนอื่นๆที่เกี่ยวข้องกับประตูโซเดียม^(3, 5) เช่น GPD-IL, SCN1B, SCN3B ซึ่งทั้งหมดทำให้ประตูโซเดียมทำงานด้วยประสิทธิภาพพลง (loss of function mutation of Na channel, INa) ในปีต่อมาเริ่มค้นพบการกลายพันธุ์ของยีนประตูแคลเซียม (CACNA1c and CACNB2b genes) ทำให้ประตูทำงานแยลง⁽²⁾ และการกลายพันธุ์ของยีนประตูโพแทสเซียม (K channel, Ito) ทำให้ประตูทำงานมากเกินไป⁽¹⁾ กล่าวโดยสรุปการกลายพันธุ์ที่ทำให้ประตูโซเดียม (INa) หรือแคลเซียม (ICa(L)) ทำงานลดลง หรือประตูโพแทสเซียม (Ito) ทำงานมากขึ้น ทำให้เกิดลักษณะของโรคไหลตายได้

2.3 ระบาดวิทยา (Epidemiology)

โรคไหลตายพบมากในชาวเอเชียตะวันออก และเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ โดยเฉพาะประเทศไทย ฟิลิปปินส์ และญี่ปุ่น โดยมีความชุกประมาณ 12 รายต่อประชากร 10,000 ราย^(24, 27) ซึ่งมากกว่าในแถบยุโรปและสหรัฐอเมริกาที่มีความชุกประมาณ 1-5 รายต่อประชากร 10,000 ราย^(32, 33) อย่างไรก็ตามตัวเลขอาจต่ำกว่าความจริง เนื่องจากคาดว่ามิใช่ผู้ป่วยบางกลุ่มที่ไม่เคยมีอาการโรคนี้พบในผู้ชายมากกว่าผู้หญิง 8-10 เท่า และเป็นสาเหตุการตายที่สำคัญของชายวัยฉกรรจ์อายุน้อยกว่า 50 ปีที่ไม่เคยมีโรคหัวใจมาก่อน^(34, 35) อายุเฉลี่ยของผู้เสียชีวิตเฉียบพลันอยู่ที่ 41 ± 15 ปี (พบรายงานตั้งแต่อายุ 2 วันไปจนถึง 84 ปี)^(17, 26) มีรายงานอัตราการเสียชีวิตเฉียบพลันมากถึง 1 รายต่ออัตราการตาย 2,500 รายในภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทย^(36, 37) ปัจจุบันคาดว่า ยีน Asian-specific sequence in the promoter region of SCN5A มีส่วนเกี่ยวข้องที่ทำให้พบโรคนี้ในคนเอเชียมากกว่าคนตะวันตก⁽¹⁹⁾ และ พบว่าผู้ชายมี ion channel ซึ่งเกี่ยวข้องกับพยาธิ

สรีรวิทยาของโรคที่ชื่อว่า transient outward current (I_{to}) บน epicardial right ventricular outflow tract มากกว่าผู้หญิงจึงพบความชุกของโรคมากกว่า⁽³⁵⁾

2.4 ลักษณะทางคลินิกและเกณฑ์การวินิจฉัย (Clinical manifestations and Diagnosis)

อาการและอาการแสดง

เดิมเชื่อว่าผู้ป่วยโรคไหลตายมีโครงสร้างของหัวใจปกติ แต่การศึกษาระยะหลังมีรายงานความผิดปกติที่พบได้ทั้งหัวใจห้องขวาล่าง และซ้ายล่างจากการทำ cardiac magnetic resonance imaging (CMR)^(38, 39)

ผู้ป่วยมักไม่มีอาการเมื่อวินิจฉัยครั้งแรก ส่วนมากจะแสดงอาการขณะพักหรือนอนหลับตอนกลางคืน (00.00 น. – 6.00 น.) โดยพบเป็น หัวใจห้องล่างเต้นผิดจังหวะชนิด VT/VF จนถึงหยุดเต้น (ventricular fibrillation or resuscitated sudden death) หมดสติ หายใจแบบ agonal ตอนหลับ ใจสั่น แน่นอก^(17, 40) ประมาณ 23% ในกลุ่มที่รอดจากการเสียชีวิตเฉียบพลัน เคยมีประวัติเป็นลมหมดสติมาก่อน⁽²⁵⁾ ประมาณ 20% พบ supraventricular arrhythmias ร่วมด้วย เช่น atrial fibrillation, AV nodal reentry และ Wolff-Parkinson-White syndrome^(41, 42)

อาการใช้ และ vagal tone ที่เพิ่มขึ้นเป็นตัวกระตุ้นสำคัญ พบว่า vagal tone จะลดการทำงานของประตู่ acetylcholine-mediated calcium currents ทำให้ความต่างศักย์ไฟฟ้าระหว่าง endocardium และ epicardium เพิ่มขึ้น เกิด arrhythmogenesis by phase 2 reentry ตามมา^(16, 20, 40, 43)

ลักษณะคลื่นไฟฟ้าหัวใจ^(17, 26, 27)

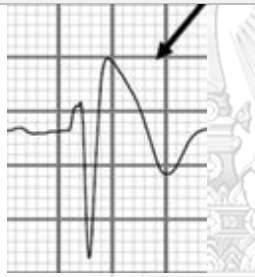


ลักษณะคลื่นไฟฟ้าหัวใจที่พบในโรคไหลตายแบ่งเป็น 3 แบบ ได้แก่

Type 1 Prominent high take-off J-point elevation with a “coved-type” ST-segment elevation with amplitude of ≥ 2 mm leading to a negative T wave.

Type 2 High take-off J-point elevation ≥ 2 mm with a gradually descending ST segment that remains ≥ 1 mm above the baseline leading to a positive or biphasic T wave. A “saddleback configuration.”

Type 3 Right precordial ST-segment elevation < 1 mm with either coved- or saddleback-type morphology.

ตารางที่ 1 ST-Segment Abnormalities in Leads V1 to V3⁽²⁷⁾

	Type 1	Type 2	Type 3
J wave amplitude	≥ 2 mm	≥ 2 mm	≥ 2 mm
T wave	Negative	positive or biphasic	Positive
ST-T configuration	coved type	saddleback	Saddleback
ST segment (terminal portion)	gradually descending	elevated ≥ 1 mm	Elevated < 1 mm
			
1 mm = 0.1 mV. The terminal portion of the ST segment refers to the latter half of the ST segment.			

ลักษณะคลื่นไฟฟ้าหัวใจทั้ง 3 แบบพบได้ในกลุ่มอาการโรคไหลตาย และสามารถพบได้ในผู้ป่วยคนเดียวกันเมื่อทำคนละเวลา นอกจากนี้การมีไข้ vagal tone เพิ่มขึ้น ดื่มแอลกอฮอล์ ใช้โคเคน หรือเกลือแร่ผิดปกติก็เผยลักษณะของคลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบ type 1 ได้^(16, 22, 44)

ปัจจุบันพบว่าโรคไหลตายมีได้ทั้งความผิดปกติของ depolarization คือพบ prolongation of the P-wave, PR interval, or QRS duration โดยเฉพาะถ้ามีการกลายพันธุ์ของยีน SCN5A⁽⁴⁵⁻⁴⁷⁾ และความผิดปกติของ repolarization คือพบ QT prolongation in right precordial leads^(47, 48)

เกณฑ์การวินิจฉัย^(17, 26, 27)

ตามเกณฑ์การวินิจฉัยในปัจจุบันคลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบ type 1 เท่านั้นที่ใช้วินิจฉัยโรคไหลตาย โดยจะเป็นคลื่นไฟฟ้าหัวใจ type 1 ที่เกิดขึ้นเอง หรือจากการกระตุ้นด้วยยา ajmaline,

flecainide, pilsicainide, or procainamide ก็ได้ (spontaneously or after provocative drug test) และพบในอย่างน้อย 1 lead ของ right precordial lead (V1 or V2) ซึ่งจะเป็น lead ที่ติดตามปกติก็ได้ หรือติดสูงขึ้นไปที่ได้อีก 2 ช่องก็ได้ (2nd, 3rd, or 4th intercostal space)

Brugada Syndrome (BrS) Expert Consensus Recommendations on Brugada Syndrome Diagnosis⁽²⁶⁾

1. BrS is diagnosed in patients with ST-segment elevation with type 1 morphology ≥ 2 mm in ≥ 1 lead among the right precordial leads V1, V2, positioned in the 2nd, 3rd or 4th intercostal space occurring either spontaneously or after provocative drug test with intravenous administration of Class I antiarrhythmic drugs.
2. BrS is diagnosed in patients with type 2 or type 3 ST-segment elevation in ≥ 1 lead among the right precordial leads V1, V2 positioned in the 2nd, 3rd or 4th intercostal space when a provocative drug test with intravenous administration of Class I antiarrhythmic drugs induces a type I ECG morphology.

2.5 การพยากรณ์โรค และการประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหัวใจห้องล่างเต้นผิดจังหวะชนิด VT/VF (Prognosis and Risk stratification)

โรคไหลตายมีการแสดงออกทางคลินิกที่หลากหลาย (phenotypic variability) พบตั้งแต่ไม่แสดงอาการเลยตลอดชีวิต ไปจนถึงเสียชีวิตเฉียบพลันตั้งแต่ขวบปีแรก^(5, 49) อุบัติการณ์ของภาวะหัวใจห้องล่างเต้นผิดจังหวะชนิด VT/VF ในผู้ป่วยโรคไหลตายที่ตอนแรกไม่มีอาการแตกต่างกันไปในแต่ละการศึกษา Brugada และคณะ รายงานว่ามีอุบัติการณ์ 8.2% เมื่อติดตามไป 33 เดือน⁽⁵⁰⁾ Priori และคณะ รายงาน 6.5% ที่ 34 เดือน⁽²⁵⁾ Eckardt และคณะ รายงาน 1% ที่ 40 เดือน⁽⁹⁾ Giustetto และคณะ รายงาน 1% ที่ 30 เดือน Probst และคณะ รายงาน 0.5% ที่ 31 เดือน⁽⁵¹⁾ ภายหลังจากพบว่าตัวเลขแท้จริงของความเสี่ยง (absolute risk) ต่อการเกิดภาวะหัวใจห้องล่างเต้นผิดจังหวะชนิด VT/VF ในผู้ป่วยโรคไหลตายที่ไม่เคยมีอาการมาก่อน ต่ำกว่าที่เคยมีรายงานในอดีต ในขณะที่ภาวะแทรกซ้อนระยะยาวจากการได้รับการใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจนั้นมีนัยสำคัญ

บางการศึกษาพบว่าอุบัติการณ์ที่เครื่องกระตุ้นที่เหมาะสม (appropriate shocks) มีเพียง 8 – 15% เมื่อติดตามไป 45 เดือน แต่มีภาวะแทรกซ้อนจากเครื่องกระตุ้นไม่เหมาะสม (inappropriate shocks) สูงถึง 20 – 36% ที่ 21 – 47 เดือน^(13, 14, 28) ด้วยข้อมูลที่ได้กล่าวมานี้ จึงควรประเมินประโยชน์และโทษอย่างละเอียดก่อนตัดสินใจให้ผู้ป่วยได้รับการใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจ ด้วยเหตุนี้การศึกษาว่า ลักษณะผู้ป่วยแบบใดที่มีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตเฉียบพลันอย่างฉับพลันจากภาวะหัวใจห้องล่างเต้นผิดจังหวะชนิด VT/VF เพื่อเลือกผู้ป่วยที่จะได้รับประโยชน์สูงสุดจากการได้รับการใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจจึงมีความสำคัญ อย่างไรก็ตามหลายงานวิจัยที่ผ่านมาให้ผลไม่สอดคล้องกัน จึงยังมีข้อถกเถียงและยังไม่มีข้อสรุปเป็นแนวทางเวชปฏิบัติที่ชัดเจนได้ในปัจจุบัน

ผู้ป่วยที่รอดชีวิต (Cardiac arrest patients)

ในผู้ป่วยที่รอดชีวิตจากภาวะหัวใจหยุดเต้นเฉียบพลัน หรือเคยมีประวัติหัวใจห้องล่างเต้นผิดจังหวะชนิด sustained ventricular tachyarrhythmias Brugada และคณะพบว่า 62% จะเกิดเหตุการณ์ซ้ำที่ 54 เดือน การศึกษาอื่น ๆ พบโอกาสเกิดซ้ำ 35% ที่ 4 ปี⁽⁵¹⁾ 44% ที่ 7 ปี⁽⁶⁾ 48% ที่ 10 ปี⁽⁸⁾ และโดยเฉลี่ยจะเกิดซ้ำที่ 1.5-2 ปี^(6, 8) กรณีนี้จึงไม่มีข้อโต้แย้งว่าผู้ป่วยทุกรายในกลุ่มนี้ต้องได้รับการใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจ (secondary prevention, class I recommendation)⁽²⁶⁾ พบว่าการมี early repolarization และ J-waves ใน limb leads สัมพันธ์กับภาวะหัวใจห้องล่างเต้นผิดจังหวะชนิด VT/VF อย่างรุนแรง (arrhythmic storms)⁽⁵²⁾

ผู้ป่วยที่เคยเป็นลมหมดสติ (Syncope patients)^(10, 25, 53)

การชักประวัติเพื่อแยกสาเหตุของการเป็นลมหมดสติในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจสำคัญมาก เนื่องจากมีพยาธิกรรมโรคต่างกัน ประวัติ prodromes เช่น เหงื่อแตก คลื่นไส้ อาเจียน หน้าซีด มีตัวกระตุ่น เช่น ภาวะตั้งเครียดทางอารมณ์ ยืนนาน อากาศร้อน หรือหมดสตินานกว่า 1 นาที สันนิษฐาน non-arrhythmic syncope ซึ่งมีพยาธิกรรมโรคดีกว่าประวัติที่บ่งชี้ไปทาง arrhythmic syncope เช่น ไม่มีหรือมี prodromes น้อยกว่า 10 วินาที ไม่มีเหตุกระตุ้น หมดสติน้อยกว่า 1 นาที และกลับมารู้ตัวอย่างรวดเร็ว^(53, 54) การศึกษาที่ฝรั่งเศสพบว่าเมื่ออิงจากประวัติผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจที่เคยเป็นลมหมดสติ 57 ราย 40% เป็น probably arrhythmic 30% เป็น probably vagal และ

30% unclear เมื่อติดตามไป 65 เดือน พบภาวะหัวใจห้องล่างเต้นผิดจังหวะชนิด VT/VF (ventricular fibrillation) 22% ในกลุ่ม probably arrhythmic คิดเป็น 5.5% ต่อปี และไม่มีผู้ป่วยในกลุ่ม probably vagal หรือ unclear ที่มีการเสียชีวิตเฉียบพลัน⁽⁵³⁾ สอดคล้องกับการศึกษาที่เนเธอร์แลนด์ซึ่งพบอุบัติการณ์ของ ventricular fibrillation 12% ในกลุ่ม presumed arrhythmic syncope แต่ไม่พบเลยในกลุ่มที่เป็นลมหมดสติจากสาเหตุอื่น⁽⁵⁵⁾ ด้วยเหตุนี้ผู้ป่วยที่เคยเป็นลมหมดสติและคาดว่าสาเหตุจากภาวะหัวใจห้องล่างเต้นผิดจังหวะชนิด VT/VF ร่วมกับมีคลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบ type 1 จึงควรได้รับการใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจ (primary prevention, class IIa recommendation)⁽²⁶⁾

ผู้ป่วยที่ไม่เคยมีอาการ (Asymptomatic patients)

สำหรับกรณีอื่นโดยเฉพาะผู้ป่วยโรคไหลตายที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบ type 1 แต่ไม่มีอาการ ยังไม่มีข้อสรุปชัดเจน ปัจจุบัน HRS/EHRA/APHS Expert Consensus Statement on the Diagnosis and Management of Patients with Inherited Primary Arrhythmia Syndromes 2013 แนะนำว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจพิจารณาทำ electrophysiology study ถ้าพบ inducible ventricular fibrillation ค่อยพิจารณาได้รับการใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจ (primary prevention, class IIb recommendation)⁽¹⁸⁾ อย่างไรก็ตามปัจจุบันหลายการศึกษาให้ผลขัดแย้งกัน Brugada และคณะ พบว่า inducible ventricular fibrillation จากการทำ electrophysiology ช่วยทำนายโอกาสเกิดภาวะหัวใจห้องล่างเต้นผิดจังหวะชนิด VT/VF ได้ เช่นเดียวกับการศึกษาของ Giustetto และคณะ สนับสนุนว่าการทำ electrophysiology study มี negative predictive value ที่ดี⁽⁵⁶⁾ ซึ่งขัดแย้งกับ PRELUDE (PRogrammed ELectrical stimUlation preDICTive valuE) registry⁽³⁴⁾ และ FINGER (France, Italy, Netherlands, GERmany) registry ที่พบว่า inducible sustained ventricular arrhythmias จากการทำ EP study ไม่ช่วยทำนายโอกาสเกิดภาวะหัวใจห้องล่างเต้นผิดจังหวะชนิด VT/VF⁽⁵¹⁾

โรคหัวใจตายถ่ายทอดแบบ autosomal dominant with incomplete penetrance ความชุกของยีนจึงเท่ากันทั้งสองเพศ แต่มักแสดงอาการในเพศชาย โดยพบ spontaneous type 1 EKG มากกว่าหญิง 3 เท่า และพบ inducible ventricular fibrillation by electrophysiology study มากกว่าหญิง ที่สำคัญเพศชายเสี่ยงต่อการตายโดยฉับพลันมากกว่าเพศหญิงถึง 7 เท่า อายุเฉลี่ยของผู้เสียชีวิตเฉียบพลันอยู่ที่ 41 ± 15 ปี^(17, 26) มีการศึกษาพบว่าเมื่อติดตามผู้ป่วยโรคหัวใจตาย 120 รายไป 8.5 ปี ผู้ป่วยส่วนใหญ่เกิด ventricular fibrillation ครั้งแรกในช่วงอายุ 30 – 39 ปี (72% ตกในช่วง 30 – 60 ปี)⁽¹⁵⁾ สรุปแล้วผู้ป่วยโรคหัวใจตายเพศชายเสี่ยงต่อการเสียชีวิตเฉียบพลันมากกว่าเพศหญิง อย่างไรก็ตามอาศัยเพียงเพศชายเพียงอย่างเดียวไม่มีประโยชน์มากนักเพื่อใช้ประเมินความเสี่ยง ส่วนการประเมินความเสี่ยงในเพศหญิงนั้นลำบากกว่าเนื่องจากอุบัติการณ์น้อย ปัจจุบันยังแนะนำให้ใช้เกณฑ์เดียวกับชาย ซึ่งยังต้องการการศึกษาต่อไป

ประวัติครอบครัว และพันธุกรรม^(12, 25, 34)

ปัจจุบันข้อมูลยังไม่เพียงพอที่จะสรุปว่าประวัติเสียชีวิตเฉียบพลันในครอบครัว หรือการกลายพันธุ์ของยีน SCN5A เพิ่มความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตเฉียบพลันในผู้ป่วยโรคหัวใจตายหรือไม่

ประวัติ atrial flutter/atrial fibrillation

ความผิดปกติของประตูดังเดิม (INa) มีผลต่อการนำไฟฟ้าใน atrium เช่นกัน จึงพบ atrial fibrillation เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยโรคหัวใจตาย^(42, 58, 59) การศึกษาที่ญี่ปุ่นพบว่ากลุ่มผู้ป่วยโรคหัวใจตายที่มี atrial fibrillation จะพบลักษณะคลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบ spontaneous type 1 มีประวัติเคยเป็นลมหมดสติ และเคยมี ventricular fibrillation สูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยโรคหัวใจตายที่ไม่มี atrial fibrillation อย่างมีนัยสำคัญ⁽⁵⁸⁾ ถ้าทำ univariate analysis การมี atrial fibrillation เพิ่มความเสี่ยงต่อ ventricular fibrillation และ sudden cardiac death อย่างมีนัยสำคัญ แต่เมื่อทำ multivariate analysis จะไม่มีนัยสำคัญดังกล่าว⁽⁴⁷⁾ กล่าวโดยสรุป atrial fibrillation มักพบในผู้ป่วยโรคหัวใจตายที่มีลักษณะเสี่ยงสูงอื่น ๆ ร่วมด้วย แต่ไม่ใช่ตัวแปรอิสระของ ventricular fibrillations

Spontaneous type 1 และ drug-induced Brugada EKG

มีการศึกษาที่พบว่า spontaneous type 1 EKG เพิ่มความเสี่ยงต่อ ventricular fibrillation และมีความเสี่ยงเป็น 2 เท่าเทียบกับกลุ่ม drug-induced Brugada EKG^(51, 60) FINGER study พบว่า พบอุบัติการณ์ของภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด VT/VF 0.8% ต่อปีในกลุ่ม spontaneous type 1 EKG และพบเพียง 0.4% ต่อปี ในกลุ่ม drug-induced Brugada EKG⁽⁵¹⁾ PRELUDE study รายงานว่า ไม่พบภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด VT/VF ในผู้ป่วยกลุ่ม drug-induced Brugada EKG แม้แต่คนเดียวเมื่อติดตามไป 3 ปี ไม่ว่าจะพบ indicible ventricular tachyarrhythmias จาก electrophysiology study หรือไม่ก็ตาม⁽³⁴⁾ จึงเป็นที่มาว่าปัจจุบันไม่แนะนำให้ได้รับการใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดตายที่มี drug-induced Brugada EKG โดยไม่มีอาการ แม้จะมีประวัติเสียชีวิตเฉียบพลันในครอบครัว (class III recommendation)⁽²⁶⁾

QRS fragmentation (*f*-QRS)^(34, 61)

f-QRS บ่งถึงการนำไฟฟ้าผิดปกติในช่วง ventricular depolarization งานวิจัยส่วนใหญ่ สอดคล้องกันว่า การพบ QRS fragmentation เพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะหัวใจห้องล่างเต้นผิดจังหวะ ชนิด VT/VF และเสียชีวิตเฉียบพลัน⁽⁴⁷⁾ PRELUDE study พบว่าผู้ป่วยโรคหลอดเลือดตายที่มี *f*-QRS มีความเสี่ยงต่อ ventricular fibrillation เป็น 9 เท่าของกลุ่มที่ไม่มี *f*-QRS⁽³⁴⁾ อย่างไรก็ตามคำแนะนำ และวิธีวินิจฉัย *f*-QRS แตกต่างกันไปในแต่ละงานวิจัย รวมทั้งความแตกต่างของการตั้งเครื่อง EKG (speed, band-pass filtering, amplitude) ย่อมมีผลต่อการตรวจพบ *f*-QRS ปัจจุบันยังรอการศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับการใช้ *f*-QRS มาช่วยในการประเมินความเสี่ยง

aVR sign⁽⁶²⁾

นิยามว่า R wave ≥ 3 mm หรือ R/q ≥ 0.75 ใน aVR การมีลักษณะเช่นนี้ บ่งถึงการนำไฟฟ้าบริเวณหัวใจห้องล่างขวาที่ไม่ดี (right ventricular conduction delay) มีหลายการศึกษาเกี่ยวกับ aVR sign แต่ผลการศึกษาไม่สอดคล้องกัน ยังไม่สามารถนำมาใช้ในทางปฏิบัติได้^(46, 63)

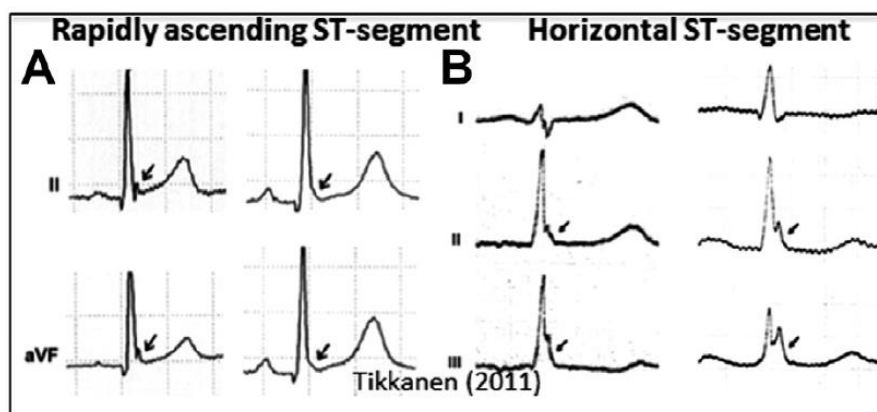
Early repolarization⁽¹¹⁾

แต่ก่อน early repolarization จัดเป็น benign condition จนกระทั่งปี 2008 มีหลาย รายงานพบว่าการมี inferior หรือ inferolateral early repolarization โดยเฉพาะ early repolarization แบบ horizontal or descending ST segment สัมพันธ์กับภาวะ ventricular arrhythmias และเสียชีวิตเฉียบพลัน^(11, 64) ประชากรทั่วไปพบความชุกของ inferior หรือ lateral early repolarization ได้ 1-13% แต่พบสูงถึง 15-70% ในผู้ป่วยที่เกิด ventricular fibrillation โดยไม่ทราบสาเหตุ⁽⁶⁵⁾

การพบ early repolarization pattern จากคลื่นไฟฟ้าหัวใจร่วมกับอาการทางคลินิก เช่น เคยมีประวัติของหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด VT/VF ถูกนิยามว่า early repolarization syndrome (ERS) ปัจจุบันพบว่า ERS และโรคไหลตายมีลักษณะหลายอย่างคล้ายคลึงกัน ที่สำคัญมีพยาธิ สรีรวิทยาการเกิดโรค (pathophysiology) เหมือนกัน ต่างกันแค่ตำแหน่งรอยโรค คือ right ventricular outflow tract (RVOT) ในโรคไหลตาย และ inferior left ventricular wall ใน early repolarization syndrome^(17, 23)

มีรายงานว่าพบ early repolarization ในผู้ป่วยโรคไหลตายมากกว่าประชากรวัยกลางคน ทั่วไป (12% และ 5% ตามลำดับ)^(12, 66, 67) อีกรายงานพบว่าความเสี่ยงของ ventricular fibrillation จะเพิ่มขึ้นถึง 4 เท่าในผู้ป่วยกลุ่มนี้^(12, 13) และความเสี่ยงจะเพิ่มเป็น 11 เท่าหากเป็น horizontal ST segment pattern⁽⁶⁷⁾ ยิ่งไปกว่านั้นการพบ early repolarization ดังกล่าวยังสัมพันธ์กับการเกิด ventricular fibrillation storms อีกด้วย⁽⁵²⁾

รูปภาพที่ 6 ลักษณะ early repolarization ในแต่ละแบบ⁽⁶⁶⁾



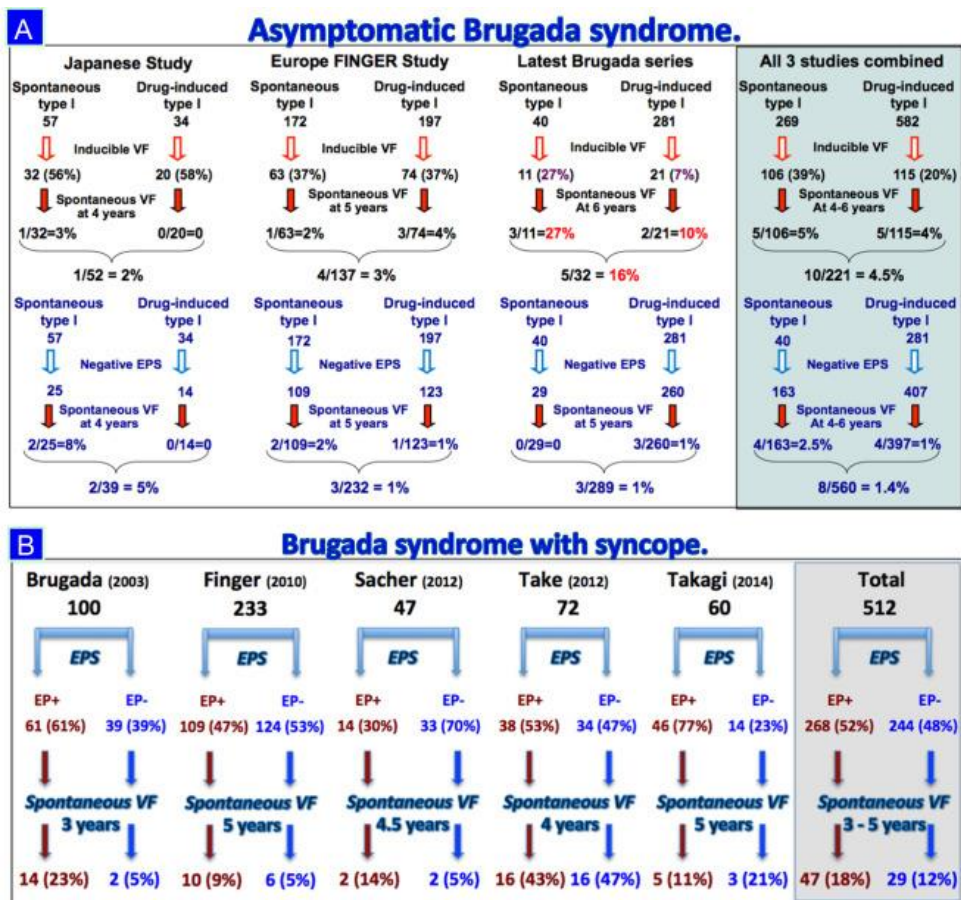
Tpeak – Tend interval

ระยะห่างระหว่างส่วนสูงสุด และส่วนปลายสุดของ T-wave (interval between the peak and the end of the T-wave, Tpeak to Tend [TpTe]) เป็นการวัดที่อนุมานถึง transmural dispersion of repolarization ของ left ventricle ถ้ายิ่งยาวยิ่งเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด reentrant ventricular tachyarrhythmias^(68, 69) หลายงานวิจัยพบว่า ถ้าค่า TpTe มาก จะเพิ่มความเสี่ยงต่อ ventricular arrhythmogenesis และการเสียชีวิตเฉียบพลัน⁽⁷⁰⁾ ระยะหลังเริ่มมีการศึกษาค่านี้ในผู้ป่วยโรคหัวใจหลาย พบว่าค่า TpTe ที่มาก สัมพันธ์กับการเกิด ventricular tachyarrhythmias และ sudden cardiac death⁽⁷¹⁻⁷³⁾ ส่วนค่า TpTe ต้องยาวเท่าใดจึงเพิ่มความเสี่ยงนั้น พบว่าผลการวิจัยมีตัวเลขไม่เท่ากัน^(71, 73) Rollin และคณะ พบว่าค่า TpTe ≥ 90 ms ใน precordial lead ใดก็ได้ มี sensitivity 72% และ specificity 80% ในการทำนาย ventricular tachyarrhythmias⁽⁷⁴⁾ Zumhagen และคณะ พบว่าค่า TpTe ≥ 77 ms หรือค่า TpTe/QT ≥ 0.205 อาจช่วยทำนาย ventricular tachyarrhythmias ได้⁽⁷³⁾

Programmed ventricular stimulation^(1, 6, 10, 34, 75, 76)

ตั้งที่กล่าวข้างต้นข้อมูลยังขัดแย้งกันว่าการพบ inducible ventricular tachyarrhythmias จาก electrophysiology study สัมพันธ์กับการเกิด spontaneous ventricular tachyarrhythmias หรือไม่⁽⁷⁵⁻⁷⁷⁾ บางการศึกษาพบว่า inducible ventricular tachyarrhythmias ช่วยทำนายการเกิด spontaneous ventricular tachyarrhythmias ในอนาคตได้^(6, 60, 77, 78) แต่การศึกษาใหญ่ๆในเวลาต่อมาได้ผลไม่ตรงกัน^(12, 34, 51) เมื่อลองวิเคราะห์ห้วงการศึกษานี้ใหญ่ๆ 3 การศึกษาเข้าด้วยกัน (รูปภาพที่ 7) พบว่าในกลุ่ม inducible ventricular tachyarrhythmias จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด spontaneous ventricular fibrillation คือ 4.5% เทียบกับ 1.4% ในกลุ่ม non-inducible เมื่อติดตามไป 4 - 6 ปี แต่เนื่องจากเปอร์เซ็นต์ในสองกลุ่มต่างกันน้อยมากข้อมูลจาก electrophysiology study เพียงอย่างเดียวจึงไม่น่าเพียงพอสำหรับการประเมินความเสี่ยงในทางปฏิบัติ

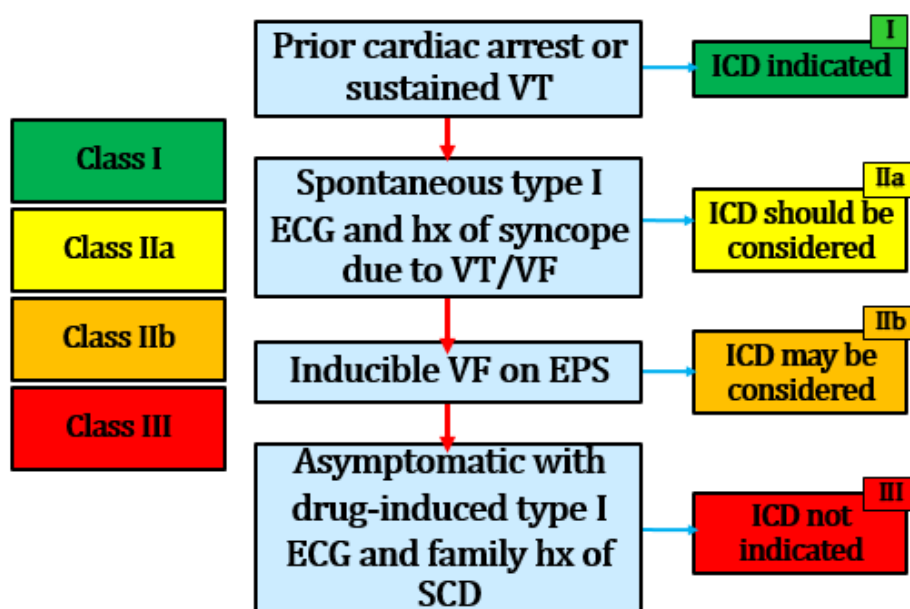
รูปภาพที่ 7 A. ข้อมูลจากงานวิจัยใหญ่ 3 งานวิจัย^(12, 26, 78) ศึกษาผู้ป่วยโรคไหลตายที่ไม่มีอาการ และทำ electrophysiology study รวม 781 ราย จากนั้นติดตามต่อเป็นเวลา 4-5 ปี B. ข้อมูลจากงานวิจัย 5 งานวิจัย ศึกษาผู้ป่วยโรคไหลตายที่เคยเป็นลมหมดสติ และทำ electrophysiology study รวม 512 ราย จากนั้นติดตามต่อเป็นเวลา 3-5 ปี (ภาพจาก Adler A, et al. Risk stratification in Brugada syndrome: Clinical characteristics, electrocardiographic parameters, and auxiliary testing. Heart Rhythm. 2016 Jan;13(1):299-310. PubMed PMID: 26341603.)



2.6 การรักษา (Treatment)⁽¹⁾

รูปภาพที่ 8 แนวทางในการพิจารณาได้รับการใส่เครื่องกระตุกหัวใจ (ICD) ในผู้ป่วยโรคไหลตาย (ภาพจาก Priori SG, et al. HRS/EHRA/APHS Expert Consensus Statement on the Diagnosis and Management of Patients with Inherited Primary Arrhythmia Syndromes:

Document endorsed by HRS, EHRA, and APHRS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPC in June 2013. *Heart Rhythm*. 2013 12//;10(12):1932-63.)



เครื่องกระตุกหัวใจ (implantable cardioverter defibrillator, ICD)⁽¹⁾

เป็นการรักษาเดียวในปัจจุบัน ที่มีข้อมูลชัดเจนว่ามีประสิทธิภาพในการป้องกันการเสียชีวิตเฉียบพลันในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจ^(7, 17, 27) อย่างไรก็ตามภาวะแทรกซ้อนที่พบได้จากการใส่ ICD ก็มี เช่น เครื่องกระตุกไม่เหมาะสม (inappropriate shocks) สาย ICD lead เลื่อนตำแหน่ง ภาวะหลอดเลือดดำอุดตัน ภาวะติดเชื้อ และภาวะทางจิตใจ^(6, 8, 13, 14) ดังนั้นการเลือกประเมินประโยชน์และโทษก่อนเลือกผู้ป่วยมารับการใส่เครื่องกระตุกหัวใจจึงมีความสำคัญเป็นอย่างมาก เพื่อให้เกิดประโยชน์สูงสุดแก่ผู้ป่วยในแต่ละราย

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

3.1 รูปแบบการวิจัย (Research Design)

เป็นการวิจัยเชิงวิเคราะห์แบบ Analytical cross-sectional study

3.2 ระเบียบวิธีวิจัย (Research Methodology)

ประชากรเป้าหมาย (Target Population)

ผู้ป่วยโรคใจหายทั้งหมดที่ถูกใส่ ICD ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ตั้งแต่ปี พ.ศ.2540 - พ.ศ. 2560

ประชากรที่ใช้ในการศึกษา (Study population)

ประชากรเป้าหมายทุกคนที่ผ่านเกณฑ์คัดเลือกเข้าร่วมงานวิจัย

เกณฑ์คัดเลือกเข้าร่วมงานวิจัย (Inclusion criteria)

ผู้ป่วยโรคใจหายที่ได้รับการวินิจฉัยตรงตามเกณฑ์ของ HRS/EHRA/APHR Expert Consensus Statement on the Diagnosis and Management of Patients with Inherited Primary Arrhythmia Syndromes 2013 และถูกใส่ ICD

3.3 ขนาดตัวอย่าง (Sample size)

จากการทบทวนวรรณกรรม ของ Jesus Castro Hevia และคณะ ได้ทำการศึกษา Tpeak-Tend and Tpeak-Tend Dispersion as Risk Factors for Ventricular Tachycardia/Ventricular Fibrillation in Patients With the Brugada Syndrome ดังนั้น ในการศึกษาคั้งนี้ใช้ค่าตัวแปร Tpeak to Tend interval ในการทำนายการเกิด VT/VF โดย Area under ROC curve =0.7861 เลือกค่า cut off ที่ ≥ 100 msec โดย Sensitivity =77.8%, Specificity =70% ดังนั้น ผู้วิจัยจึงนำค่าสถิติดังกล่าว แทนค่าในสูตรดังนี้

$$N = \frac{[Z_{\alpha/2}\sqrt{2v_1} + Z_b\sqrt{v_1 + v_2}]^2}{d^2}$$

โดยกำหนดให้ n = ขนาดตัวอย่าง

Z_α คือค่า type I error กำหนดให้ $\alpha = 5\%$; $Z_{\alpha/2} = 1.96$

Z_β คือค่า type II error กำหนดให้ $b = 20\%$; $Z_\beta = 0.84$

AUC under the alternative hypothesis = 0.50 = q_1

ROC curve under null hypothesis = 0.786 = q_2

$$Q_1 = q_1 / (2 - q_1) = 0.33$$

$$Q_2 = 2q_2^2 / (1 + q_2) = 0.69$$

$$v_1 = Q_1 + Q_2 - 2q_1^2 = 0.53$$

$$v_2 = Q_1 + Q_2 - 2q_2^2 = -0.21$$

แทนค่าในสูตร

$$N = \frac{[Z_{\alpha/2}\sqrt{2v_1} + Z_b\sqrt{v_1 + v_2}]^2}{d^2} = \frac{[1.96\sqrt{2 \cdot 0.53} + 0.84\sqrt{0.53 - 0.21}]^2}{(0.50 - 0.786)^2} = 75.15$$

ดังนั้นในการศึกษาครั้งนี้จะต้องทำการศึกษาจากขนาดตัวอย่างทั้งหมด 76 ราย เป็น
อย่างน้อย

3.4 วิธีการเข้าถึงอาสาสมัคร (Approach to participant)

เป็นผู้ป่วยในความดูแลของแพทย์อายุรศาสตร์หัวใจ หลังจากที่ผู้ป่วยนัดมาใส่ ICD ทาง
โครงการจะให้ข้อมูลข้อดีข้อเสีย และขอความยินยอมเข้าโครงการ เมื่ออาสาสมัครยินยอม ข้อมูล
ต่างๆจะถูกบันทึกไว้รวมถึงเบอร์โทรศัพท์ เมื่อต้องการติดต่ออาสาสมัครผู้วิจัยจะโทรไปแนะนำตัว
และขออนุญาตสอบถามข้อมูลเพิ่มเติม

3.5 การรวบรวมข้อมูล (Data collection)

ผู้วิจัยเป็นผู้บันทึก เก็บรวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียน และคลื่นไฟฟ้าหัวใจของผู้ป่วย โดย
ข้อมูลที่จะเก็บประกอบด้วย

1. ข้อมูลประชากร ได้แก่ เพศ, อายุ, ประวัติเสียชีวิตเฉียบพลันในครอบครัว, ประวัติเป็น
ลมหมดสติ ซึ่งแบ่งเป็น arrhythmic syncope, non-arrhythmic syncope, หรือ
unclear

2. เก็บข้อมูลจากคลื่นไฟฟ้าหัวใจ ได้แก่

- วัด PR-interval, QRS-interval, QTc-interval, TpTe interval
- หา fragmented QRS, aVR sign, early repolarization, atrial fibrillation

3. Inducible VF in electrophysiology study (EPS)

4. ข้อมูลเครื่องกระตุ้นหัวใจ ได้แก่ เครื่องกระตุ้นหัวใจชนิด หรือไม่ชนิด, เป็น appropriate หรือ inappropriate shock, appropriate shock ที่ครั้ง, inappropriate shock ที่ครั้ง

3.6 การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis and Statistics)

	การสรุปข้อมูล (Summarization of Data)	การนำเสนอ ข้อมูล (Data presentation)	การทดสอบ สมมติฐาน (Hypothesis testing)
<p>ข้อมูลทั่วไป</p> <ul style="list-style-type: none"> - เชิงคุณภาพ : เพศ, ประวัติ เสียชีวิตเฉียบพลันใน ครอบครัว, ประวัติเป็นลมหมดสติ (arrhythmic, non-arrhythmic, or unclear), fragmented QRS, aVR sign, early repolarization, atrial fibrillation, inducible VF in EPS, เครื่องชนิดหรือไม่ชนิด, เป็น appropriate shock หรือ inappropriate shock 	<ul style="list-style-type: none"> - Ration - Proportion - Percentage 	<ul style="list-style-type: none"> - Table - Bar diagram - Pie diagram 	<ul style="list-style-type: none"> - Odds ratio - Univariate and multivariate analysis

- เชิงปริมาณ : อายุ, PR-interval, QRS-interval, QTc-interval, TpTe interval, จำนวน appropriate shock, จำนวน inappropriate shock	- Mean	- Cumulative Frequency Graph	- unpaired t-test
---	--------	------------------------------	-------------------

3.7 ข้อจำกัดในการวิจัย (Study limitations)

- ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัย เป็นผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจ ICD จึงไม่ได้เป็นตัวแทนของกลุ่มประชากรทั้งหมด โดยเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจที่ไม่ได้ใส่ ICD
- ค่า T-peak to T- end ที่ได้มาจากการวัดมือ ดังนั้นเมื่อนำไปใช้อาจเกิดความผิดพลาดระหว่างผู้วัดได้ (inter- และ intraobserver reproducibility)
- เนื่องจากการเก็บข้อมูลย้อนหลังจากเวรระเบียน ข้อมูลบางส่วน โดยเฉพาะคลื่นไฟฟ้าหัวใจอาจไม่ชัด หรือสูญหาย

3.8 ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม (Ethical Consideration)

1. หลักความเคารพในบุคคล (Respect for person)

ก่อนเข้าร่วมโครงการ จะมีการให้ข้อมูลอย่างครบถ้วนถึงข้อดี และข้อเสียต่างๆ เช่น งานวิจัยนี้อาจเป็นก้าวแรกที่น่าไปสู่วิธีการปฏิบัติทางคลินิกใหม่ในอนาคต โดยข้อมูลต่างๆของอาสาสมัครจะไม่ถูกเปิดเผยว่าเป็นข้อมูลของใคร หลังจากอธิบายให้อาสาสมัครเข้าใจเป็นอย่างดีอาสาสมัครจะเป็นผู้ตัดสินใจให้ความยินยอมเข้าร่วมในการวิจัยเองอย่างอิสระด้วยตนเอง เมื่อตัดสินใจแล้วจึงให้เซ็นยินยอม และ บันทึกข้อมูล ก่อนเก็บเข้าสู่ฐานข้อมูลงานวิจัย

2. หลักการให้ประโยชน์ ไม่ก่อให้เกิดอันตราย (Beneficence/Non-maleficence)

ผู้ป่วยจะได้รับการดูแลปกติตามมาตรฐานการรักษาในปัจจุบัน โดยไม่มีความเสี่ยงเพิ่มเติมไม่ว่าจะเข้าร่วมงานวิจัยหรือไม่ และข้อมูลการรักษาของผู้ป่วยโดยในแบบบันทึกข้อมูลจะเป็นความลับ ไม่เผยแพร่ข้อมูลที่จะระบุถึงตัวผู้ป่วยออกไป

3. หลักความยุติธรรม (Justice)

มีเกณฑ์การคัดเลือกและออกข้อตัดเงิน (inclusion and exclusion criteria)

3.9 ปัญหาทางจริยธรรม (Ethical considerations)

- เป็นการศึกษาย้อนหลังที่นำมาแต่ข้อมูลดิบ ไม่มีการเปิดเผยข้อมูลส่วนตัวของผู้ป่วย และการนำเสนอผลการศึกษาจะเป็นภาพรวมของการศึกษาทั้งหมดไม่ได้นำเสนอข้อมูลรายบุคคล การศึกษานี้จึงไม่มีปัญหาทางจริยธรรม



บทที่ 4

ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

4.1 ประชากรที่นำมาศึกษา

พบว่า มีผู้ป่วยโรคไหลตายในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ที่ถูกใส่ ICD ในช่วงปีพ.ศ.2540-พ.ศ. 2560 และผ่านเกณฑ์เข้าร่วมการศึกษา ซึ่งอิงตาม HRS/EHRA/APHS Expert Consensus Statement on the Diagnosis and Management of Patients with Inherited Primary Arrhythmia Syndromes 2013 ทั้งหมด 32 ราย (ชาย 96.9%)

4.2 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย (ตารางที่ 2)

ผู้ป่วยโรคไหลตายที่ได้รับการใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจ 32 ราย (ชาย 96.9%, อายุเฉลี่ย 37 ± 12.7 ปี) เป็นผู้ที่ได้รับการใส่เครื่องเพื่อป้องกันระดับปฐมภูมิ (primary prevention) 3 ราย (9.4%) ได้รับการใส่เครื่องเนื่องจากเคยเป็นลมหมดสติ 12 ราย (37.5%) และได้รับการใส่เครื่องเนื่องจากเคยหัวใจหยุดเต้น 17 ราย (53.1%) เมื่อติดตามไป 7.3 ± 4.9 ปี พบว่ามีเครื่องกระตุ้นหัวใจช็อก 313 ครั้ง เกิดในผู้ป่วย 13 ราย (40.6%) มีผู้ป่วยที่มีประวัติเสียชีวิตเฉียบพลันในครอบครัว 11 ราย (34.4%) มีผู้ป่วยที่เป็น spontaneous type 1 ECG pattern 31 ราย (96.9%) และมีผู้ป่วยที่เคยเป็น atrial fibrillation 7 ราย (21.9%) พบลักษณะ early repolarization จากคลื่นไฟฟ้าหัวใจ 7 ราย (21.8%) โดย 5 รายพบที่ inferior leads และอีก 2 รายพบที่ lateral leads การศึกษานี้ ค่าเฉลี่ยของ T-peak to T-end คือ 96.19 ± 24.37 มิลลิวินาที มีการทำ EPS 19 รายซึ่งใน 19 รายนี้กระตุ้น VT/VF ขึ้น 17 ราย (53.1%) พบเครื่องกระตุ้นหัวใจช็อกไม่เหมาะสม 8 ราย (25%) ซึ่งสาเหตุทั้งหมดเกิดจาก supraventricular และ atrial tachyarrhythmia

ตารางที่ 2 ลักษณะประชากร	N (%) or Mean \pm SD.
Sex (male, female)	31 (96.9%), 1 (3.1%)
Age (year)	37 \pm 12.66
Indication of ICD	
Primary prevention	3 (9.4%)
Syncope	12 (37.5%)
History of SCD	17 (53.1%)
Mean follow-up period (year)	7.3 \pm 4.9
Family history of SCD	11 (34.4%)
Spontaneous type 1 ECG	31 (96.9%)
History of atrial fibrillation	7 (21.9%)
QRS (ms)	98.75 \pm 17.92
f-QRS	1 (3.1%)
Early repolarization	7 (21.8%)
Inferior leads	5 (15.6%)
Lateral leads (V5-6)	2 (6.2%)
QTc (ms)	406.59 \pm 46.84
T-peak to T-end (ms)	96.19 \pm 24.37
Inducible VT/VF during EP study	17/19 (53.1%)
Appropriate shock	13 (40.6%)
Inappropriate shock	8 (25%)

Values are n, mean \pm SD, n (%), or n/N (%). ICD=implantable cardioverter-defibrillator;
 SCD=sudden cardiac death; ECG=electrocardiogram; f-QRS=fragmented QRS;
 QTc=corrected QT; EP=Electrophysiological

4.3 ผลเปรียบเทียบปัจจัยที่ศึกษา

ตารางที่ 3 เปรียบเทียบลักษณะทางคลินิก และคลื่นไฟฟ้าหัวใจ ระหว่างผู้ป่วยที่ถูก และไม่ถูกเครื่องกระตุ้นหัวใจชนิด พบว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ถูกเครื่องกระตุ้นหัวใจชนิดมีประวัติเคยรอดชีวิตจากภาวะหัวใจหยุดเต้นจาก VT/VF เป็นจำนวนมากกว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ไม่ถูกเครื่องกระตุ้น

หัวใจช็อค (11 of 13, 84.6% vs. 6 of 19, 31.6%, crude OR = 4.85, CI = 1.27-18.48, p=0.005) และ ค่า T-peak to T-end จะยาวกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่มที่ถูกเครื่องช็อค (108.9 ± 29.2 ms vs. 87.5 ± 16.2 ms; p=0.027)

ตารางที่ 3 ลักษณะผู้ป่วยที่ถูก และไม่ถูกเครื่องกระตุกหัวใจช็อค (Univariate Analysis)

	Appropriate shock (n=13)	No Appropriate shock (n=19)	Crude OR (95% CI.)	p-value
Age	32.85 ± 12.65	39.84 ± 12.18	0.95 (0.9, 1.01)	0.131
Family history of SCD	6 (46.2%)	5 (26.3%)	1.64 (0.73, 3.68)	0.283
Indication of ICD				
Primary prevention	0 (0%)	3 (15.8%)	0 (0, 1)	0.253
SCD	11 (84.6%)	6 (31.6%)	4.85 (1.27, 18.48)	0.005*
Syncope	2 (15.4%)	10 (52.6%)	0.3 (0.08, 1.14)	0.062
SpT1 ECG	13 (100%)	18 (94.7%)	1 (0, 1)	1
f-QRS	1 (7.7%)	0 (0%)	2.58 (1.66, 4.02)	0.406
Early repolarization	5 (38.5%)	2 (10.5%)	2.23 (1.07, 4.67)	0.091
QTc	409.31 ± 59.23	404.74 ± 37.83	1.01 (0.99, 1.02)	0.783
T-peak to T-end	108.85 ± 29.17	87.53 ± 16.15	1.05 (1.01, 1.1)	0.027*
EP study				
Inducible VT/VF	5 (38.5%)	12 (63.2%)	0.29 (0.14, 0.61)	0.049*
No inducible VT/VF	2 (15.4%)	0 (0%)	3.4 (1.63, 7.1)	0.049*

Values presented as number (%) and mean ± SD. and Odds ratio (95%CI.). P-value corresponds to Logistic regression analysis. ICD=implantable cardioverter-defibrillator;

SCD=sudden cardiac death; ECG=electrocardiogram; f-QRS=fragmented QRS;

QTc=corrected QT; EP=Electrophysiological

เมื่อคำนวณโดย multivariate analysis พบว่า การมี early repolarization (adjusted OR = 17.36, CI = 1.53-196.8, p=0.021) และ การมีค่า T-peak to T-end ที่ยาว (adjusted odds ratio (OR) = 1.08, confidence interval (CI) = 1.01-1.14, p=0.016) สัมพันธ์กับการเกิดเครื่องกระตุ้นหัวใจ ซึ่งค่อนข้างมีนัยสำคัญ (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 4 ลักษณะผู้ป่วยที่ถูก และไม่ถูกเครื่องกระตุ้นหัวใจซ็อก (Multivariate Analysis)

	Crude RR (95% CI.)	p-value	Adjusted RR (95% CI.)	p-value
Early repolarization	2.23 (1.07, 4.67)	0.091	17.36 (1.53, 196.89)	0.021*
T-peak to T-end	1.05 (1.01, 1.1)	0.027*	1.08 (1.01, 1.14)	0.016*

พบว่าความยาวของค่า T-peak to T-end สัมพันธ์กับข้อบ่งชี้ในการได้รับการใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 5) โดย ค่า T-peak to T-end จะยาวที่สุดในกลุ่มที่ได้รับการใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจเนื่องจากเคยเสียชีวิตเฉียบพลันมาก่อน ตามด้วยใส่เนื่องจากเคยเป็นลมหมดสติ และ ใส่เพื่อป้องกันปฐมนุญตามลำดับ (106.5 ± 26.6 , 88.3 ± 14 , 69.3 ± 10.1 ; p=0.014 respectively)

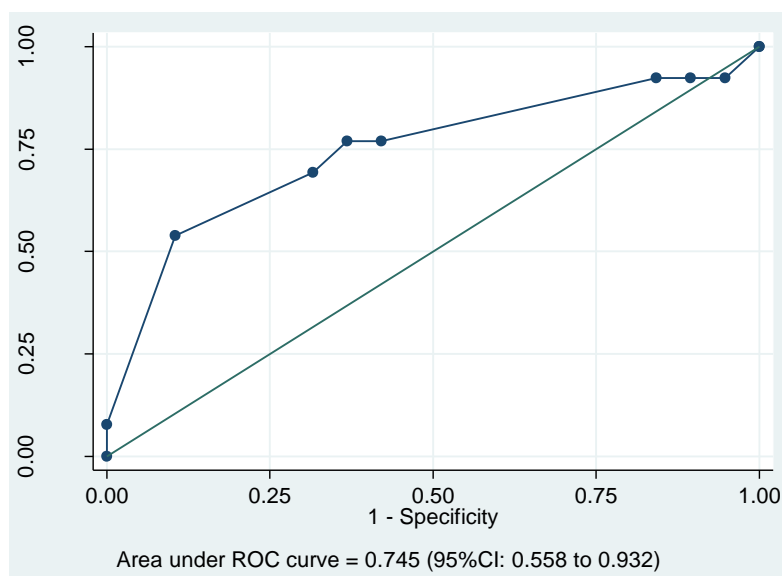
ตารางที่ 5 ความสัมพันธ์ระหว่างค่าความยาวของ T-peak to T-end และข้อบ่งชี้ในการได้รับการใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจ

	Primary prevention (n=3)	Syncope (n=12)	SCD (n=17)	p-value
T-peak to T-end (ms)	69.33 ± 10.07^a	88.33 ± 14.03	106.47 ± 26.62^a	0.014*

พบว่าค่า T-peak to T-end ที่ยาวกว่า 110 มิลลิวินาทีให้ค่า sensitivity 53.8%, specificity 89.5%, และ positive predictive value 77.8% โดยมีค่า area under the receiver operating

characteristic (ROC) curve 0.745 (95%CI = 0.558-0.932) ในการทำนายการเกิดเครื่องกระดูกหัวใจซ็อก (รูปภาพที่ 9 และ ตารางที่ 6)

รูปภาพที่ 9 T-peak to T-end receiver-operating characteristic (ROC) curve.



ตารางที่ 6 ค่า cut point ของ T-peak to T-end เพื่อทำนายการเกิดเครื่องกระดูกหัวใจซ็อก

Cut off	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	Accuracy	LR+	LR-
64	92.3%	5.3%	40.0%	50.0%	40.6%	0.97	1.46
69	92.3%	10.5%	41.4%	66.7%	43.8%	1.03	0.73
75	92.3%	15.8%	42.9%	75.0%	46.9%	1.10	0.49
85	76.9%	57.9%	55.6%	78.6%	65.6%	1.83	0.40
93	76.9%	63.2%	58.8%	80.0%	68.8%	2.09	0.37
98	69.2%	68.4%	60.0%	76.5%	68.8%	2.19	0.45
110	53.8%	89.5%	77.8%	73.9%	75.0%	5.12	0.52

บทที่ 5

อภิปรายผล สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ

5.1 อภิปรายผล

งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาว่าลักษณะทางคลินิก และคลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบใดบ้าง ที่สัมพันธ์กับการเกิดเครื่องกระตุ้นหัวใจช็อกในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจ โดยใช้การเกิดเครื่องกระตุ้นหัวใจช็อกอย่างเหมาะสม (appropriate ICD shock) เป็นตัวแทนของ sustained VT/VF หลายงานวิจัยเชิงสังเกตก่อนหน้านี้พบว่า การมีประวัติของ sustained VT/VF หรือเคยมีภาวะหัวใจหยุดเต้นเฉียบพลัน, เคยเป็นลมหมดสติจากภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด VT/VF มาก่อน, อายุ (อายุน้อยกว่า 60 ปี อาจลดความเสี่ยง), มี spontaneous type I Brugada pattern ECG, มี fragmented QRS complex, มี early repolarization, และมีค่า T-peak to T-end ที่ยาว สัมพันธ์กับการเกิด VT/VF ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจ^(1, 16)

การศึกษาของเราพบว่า เมื่อติดตามไป 7.3 ± 4.9 ปี ผู้ป่วยที่มีประวัติเคยหัวใจหยุดเต้นจาก VT/VF และ ค่า T-peak to T-end ที่ยาว สัมพันธ์กับการเกิดเครื่องกระตุ้นหัวใจช็อก นอกจากนี้งานวิจัยของเราพบว่าค่า T-peak to T-end ที่ยาวกว่า 110 มิลลิวินาทีให้ค่า sensitivity 53.8%, specificity 89.5%, และ positive predictive value 77.8% โดยมีค่า area under the receiver operating characteristic (ROC) curve 0.745 ซึ่งเป็นตัวเลขที่น่าสนใจในการทำนายการเกิดเครื่องกระตุ้นหัวใจช็อก งานวิจัยนี้พบว่า VT/VF ที่กระตุ้นขึ้นระหว่างการตรวจสรีรวิทยาไฟฟ้าหัวใจ (inducible VT/VF during EPS) ไม่สอดคล้องกับการเกิดเครื่องกระตุ้นหัวใจช็อก ซึ่งสอดคล้องกับบางรายงานก่อนหน้านี้^(34, 51, 60) อย่างไรก็ตามงานวิจัยนี้มี power ไม่พอเนื่องจากมีประชากรศึกษาในฐานข้อมูลเพียง 32 ราย ซึ่งจากการคำนวณโดยอิงตามการศึกษาเก่า⁽⁷⁹⁾ ควรจะได้จำนวนกลุ่มตัวอย่าง 76 รายเพื่อให้ได้ power 80% (type II error) แปลว่าอาจมีตัวแปรอื่นที่สัมพันธ์กับการเกิดเครื่องกระตุ้นหัวใจช็อก แต่ขนาดตัวอย่างประชากรไม่พอที่จะแสดงนัยสำคัญทางสถิติ

จุดแข็งของงานวิจัย

ผลการศึกษานี้สนับสนุนว่าผู้ป่วยโรคไหลตายที่เสี่ยงต่อการเกิดเครื่องกระตุ้นหัวใจช็อคได้แก่ ผู้ป่วยที่มีประวัติเคยหัวใจหยุดเต้นจาก VT/VF และ ผู้ป่วยที่มีค่า T-peak to T-end จากคลื่นไฟฟ้าหัวใจที่ยาว โดยเฉพาะมากกว่า 110 มิลลิวินาที ซึ่งเป็นค่าใหม่ที่ไม่มียารายงานมาก่อนในการศึกษาก่อนหน้านี้ และการค้นพบครั้งนี้ คาดว่าจะมีประโยชน์เพื่อประยุกต์ใช้ในทางคลินิกได้ เช่น เมื่อพบผู้ป่วยโรคไหลตายที่มีความเสี่ยงสูงหลายข้อ โดยเฉพาะหากมีค่า T-peak to T-end มากกว่า 110 มิลลิวินาที อาจอนุมานได้ว่าผู้ป่วยโรคไหลตายกลุ่มนี้มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิด VT/VF และ SCD นำไปสู่การพิจารณาใส่ ICD และในระยะยาวแพทย์ควรให้ความสำคัญกับผู้ป่วยเหล่านี้เป็นพิเศษระหว่างการตรวจติดตามที่แผนกผู้ป่วยนอก (outpatient visit) เช่น สอบถาม และตรวจหาหลักฐานของเครื่องกระตุ้นหัวใจช็อค ทุกครั้งที่มาพบแพทย์ เนื่องจากการโดนเครื่องกระตุ้นหัวใจช็อคทำให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยแย่ลง ยิ่งไปกว่านั้นเราอาจพิจารณาให้การรักษาด้วย antiarrhythmic drug หรือ ทำ epicardial substrate ablation หากผู้ป่วยมีลักษณะเสี่ยงสูงดังกล่าวหลายประการ พบได้ว่าเมื่ออาศัยมาตรวัดเหล่านี้ เราอาจสามารถเลือกผู้ป่วยโรคไหลตายที่เหมาะสมต่อการพิจารณาให้ยา หรือเลือกมาทำหัตถการเพิ่มเติม เพื่อป้องกันการเกิดเครื่องกระตุ้นหัวใจช็อคครั้งแรก หรือช็อคซ้ำในอนาคต

ข้อจำกัดในงานวิจัย

1. ค่า T-peak to T-end ที่ได้มาจากการวัดมือ ดังนั้นเมื่อนำไปใช้ย่อมเกิดความผิดพลาดระหว่างผู้วัดได้ (inter- และ intraobserver reproducibility)
2. การศึกษานี้มี power ไม่พอเนื่องจากขนาดตัวอย่างเล็ก จึงอาจมีตัวแปรอื่นอีกที่สัมพันธ์กับการเกิดเครื่องกระตุ้นหัวใจช็อค ในอนาคตเรายังต้องการงานวิจัยที่ดี และใหญ่ขึ้นอีกมากเพื่อยืนยันผลการศึกษาต่อไป

5.2 สรุปผล

การศึกษานี้พบว่า ประวัติเคยหัวใจหยุดเต้นจาก VT/VF และการมีค่า T-peak to T-end จากคลื่นไฟฟ้าหัวใจที่ยาว สัมพันธ์กับการเกิดเครื่องกระตุ้นหัวใจช็อคในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดตาย ยิ่งไปกว่านั้น T-peak to T-end ที่มากกว่า 110 มิลลิวินาที ให้ค่า specificity ที่สูงในการทำนายการเกิดเครื่องกระตุ้นหัวใจช็อค

5.3 ข้อเสนอแนะ

เนื่องจากการศึกษานี้ได้จำนวนประชากรที่ศึกษาไม่พอ คือ 32 ราย จากที่คำนวณว่าควรจะได้ 76 ราย เพื่อให้ได้ power 80% ซึ่งอาจพิจารณาแก้ปัญหาด้วยการรวบรวมข้อมูลเพิ่มด้วยการเก็บข้อมูลจากหลายสถาบัน (multi-center study)

การศึกษานี้เป็นการเก็บข้อมูลย้อนหลังโดยอาศัยข้อมูลจากเวชระเบียน และ คลื่นไฟฟ้าหัวใจที่มีบันทึกไว้อยู่แล้ว ซึ่งคลื่นไฟฟ้าหัวใจบางแผ่นจะไม่ชัด รวมทั้งค่า T-peak to T-end นั้นได้มาจากการวัดด้วยมือ ดังนั้นเมื่อนำไปใช้จริงย่อมเกิดความผิดพลาดระหว่างผู้วัดได้ (inter- และ intraobserver reproducibility) สำหรับการศึกษาดังกล่าว อาจพิจารณาใช้วิธีการวัดแบบอื่น เช่น อาศัยการวัดด้วยคอมพิวเตอร์ หรือ ขยายสัญญาณเครื่องตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจเพื่อให้ได้ค่าที่แม่นยำขึ้น ทั้งนี้ทั้งนั้นอาจต้องเปลี่ยนวิธีการเก็บข้อมูล เช่น เปลี่ยนเป็นวิธีศึกษาไปข้างหน้า (prospective study) ต่อไปในอนาคต

ภาคผนวก



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

รายการอ้างอิง



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

1. Antzelevitch C, Nof E. Brugada Syndrome: Recent Advances and Controversies. *Current Cardiology Reports*. 2008;10(5):376-83. PubMed PMID: PMC2614235.
2. Antzelevitch C, Pollevick GD, Cordeiro JM, Casis O, Sanguinetti MC, Aizawa Y, et al. Loss-of-Function Mutations in the Cardiac Calcium Channel Underlie a New Clinical Entity Characterized by ST-Segment Elevation, Short QT Intervals, and Sudden Cardiac Death. *Circulation*. 2007 01/15;115(4):442-9. PubMed PMID: PMC1952683.
3. Antzelevitch CB, P.; Brugada, J., et al. . The Brugada Syndrome: From Bench to Bedside. Oxford: Blackwell Futura. 2005.
4. Chen Q, Kirsch GE, Zhang D, Brugada R, Brugada J, Brugada P, et al. Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature*. 1998 03/19/print;392(6673):293-6.
5. Gourraud J-B, Barc J, Thollet A, Le Scouarnec S, Le Marec H, Schott J-J, et al. The Brugada Syndrome: A Rare Arrhythmia Disorder with Complex Inheritance. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2016;3:9. PubMed PMID: PMC4842929.
6. Conte G, Sieira J, Ciconte G, de Asmundis C, Chierchia G-B, Baltogiannis G, et al. Implantable Cardioverter-Defibrillator Therapy in Brugada Syndrome A 20-Year Single-Center Experience. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;65(9):879-88.
7. Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: A distinct clinical and electrocardiographic syndrome A multicenter report. *Journal of the American College of Cardiology*. 1992;20(6):1391-6.
8. Sacher F, Probst V, Iesaka Y, Jacon P, Laborderie J, Mizon-Gérard F, et al. Outcome After Implantation of a Cardioverter-Defibrillator in Patients With Brugada Syndrome. A Multicenter Study. 2006;114(22):2317-24.
9. Eckardt L, Probst V, Smits JPP, Bahr ES, Wolpert C, Schimpf R, et al. Long-Term Prognosis of Individuals With Right Precordial ST-Segment–Elevation Brugada Syndrome. *Circulation*. 2005;111(3):257-63.

10. Gehi AK, Duong TD, Metz LD, Gomes JA, Mehta D. Risk Stratification of Individuals with the Brugada Electrocardiogram: A Meta-Analysis. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2006;17(6):577-83.
11. Antzelevitch C. Genetic, Molecular and Cellular Mechanisms Underlying the J Wave Syndromes. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2012 04/11;76(5):1054-65. PubMed PMID: PMC3521574.
12. Kamakura S, Ohe T, Nakazawa K, Aizawa Y, Shimizu A, Horie M, et al. Long-term prognosis of probands with Brugada-pattern ST-elevation in leads V1-V3. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2009 Oct;2(5):495-503. PubMed PMID: 19843917. Epub 2009/10/22. eng.
13. Sarkozy A, Boussy T, Kourgiannides G, Chierchia GB, Richter S, De Potter T, et al. Long-term follow-up of primary prophylactic implantable cardioverter-defibrillator therapy in Brugada syndrome. *European heart journal*. 2007 Feb;28(3):334-44. PubMed PMID: 17251258. Epub 2007/01/26. eng.
14. Rosso R, Glick A, Glikson M, Wagshal A, Swissa M, Rosenhek S, et al. Outcome after implantation of cardioverter defibrillator [corrected] in patients with Brugada syndrome: a multicenter Israeli study (ISRABRU). *The Israel Medical Association journal : IMAJ*. 2008 Jun;10(6):435-9. PubMed PMID: 18669142. Epub 2008/08/02. eng.
15. Kamakura T, Wada M, Nakajima I, Ishibashi K, Miyamoto K, Okamura H, et al. Evaluation of the necessity for cardioverter-defibrillator implantation in elderly patients with Brugada syndrome. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2015 Aug;8(4):785-91. PubMed PMID: 26067668. Epub 2015/06/13. eng.
16. Antzelevitch C. Brugada Syndrome. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 2006;29(10):1130-59. PubMed PMID: PMC1978482.
17. Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Corrado D, et al. Brugada Syndrome: Report of the Second Consensus Conference.

18. Benito B, Brugada J, Brugada R, Brugada P. Brugada Syndrome. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2009;62(11):1297-315.
19. Bezzina CR, Shimizu W, Yang P, Koopmann TT, Tanck MW, Miyamoto Y, et al. Common sodium channel promoter haplotype in asian subjects underlies variability in cardiac conduction. *Circulation*. 2006 Jan 24;113(3):338-44. PubMed PMID: 16415376. Epub 2006/01/18. eng.
20. Bhar-Amato J, Nunn LM, Lambiase PD. A Review of the Mechanisms of Ventricular Arrhythmia in Brugada Syndrome. *Indian Pacing and Electrophysiology Journal*. 2010 09/05;10(9):410-25. PubMed PMID: PMC2933369.
21. Brugada P, Brugada R, Mont L, Rivero M, Geelen P, Brugada J. Natural history of Brugada syndrome: the prognostic value of programmed electrical stimulation of the heart. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2003 May;14(5):455-7. PubMed PMID: 12776858. Epub 2003/06/05. eng.
22. Douglas L. Mann M, Douglas P. Zipes, MD, Peter Libby, MD, PhD and Robert O. Bonow, MD, MS. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 2-Volume Set, 10th Edition*.
23. Hoogendijk MG. Diagnostic Dilemmas: Overlapping Features of Brugada Syndrome and Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Frontiers in Physiology*. 2012 05/23 02/16/received 04/29/accepted;3:144. PubMed PMID: PMC3358709.
24. Miyasaka Y, Tsuji H, Yamada K, Tokunaga S, Saito D, Imuro Y, et al. Prevalence and mortality of the Brugada-type electrocardiogram in one city in Japan. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;38(3):771-4.
25. Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, Pappone C, Bella PD, Giordano U, et al. Natural History of Brugada Syndrome. Insights for Risk Stratification and Management. 2002;105(11):1342-7.
26. Priori SG, Wilde AA, Horie M, Cho Y, Behr ER, Berul C, et al. HRS/EHRA/APHRS Expert Consensus Statement on the Diagnosis and Management of Patients with

Inherited Primary Arrhythmia Syndromes: Document endorsed by HRS, EHRA, and APHRS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPC in June 2013. *Heart Rhythm*. 2013 12//;10(12):1932-63.

27. Wilde AAM, Antzelevitch C, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Brugada P, et al. Proposed Diagnostic Criteria for the Brugada Syndrome. Consensus Report. 2002;106(19):2514-9.

28. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death—executive summary. <div xmlns="http://www3org/1999/xhtml">A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death) Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society</div>. 2006;27(17):2099-140.

29. Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: A distinct clinical and electrocardiographic syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. 1992 1992/11/15;20(6):1391-6.

30. Yan G-X, Antzelevitch C. Cellular Basis for the Brugada Syndrome and Other Mechanisms of Arrhythmogenesis Associated With ST-Segment Elevation. *Circulation*. 1999;100(15):1660-6.

31. Brugada R CO, Brugada P, et al. Brugada Syndrome. 2005 Mar 31 [Updated 2014 Apr 10]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1517/>.

32. Hermida J-S, Lemoine J-L, Aoun FB, Jarry G, Rey J-L, Quiret J-C. Prevalence of the Brugada syndrome in an apparently healthy population. *The American Journal of Cardiology*. 2000 7/1;86(1):91-4.
33. Donohue D, Tehrani F, Jamehdor R, Lam C, Movahed MR. The prevalence of Brugada ECG in adult patients in a large university hospital in the western United States. *The American heart hospital journal*. 2008 Winter;6(1):48-50. PubMed PMID: 18259122. Epub 2008/02/09. eng.
34. Priori SG, Gasparini M, Napolitano C, Della Bella P, Ottonelli AG, Sassone B, et al. Risk Stratification in Brugada Syndrome Results of the PRELUDE (PRogrammed ELectrical stimUlation preDICTive valuE) Registry. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;59(1):37-45.
35. Di Diego JM, Cordeiro JM, Goodrow RJ, Fish JM, Zygmunt AC, Perez GJ, et al. Ionic and cellular basis for the predominance of the Brugada syndrome phenotype in males. *Circulation*. 2002 Oct 8;106(15):2004-11. PubMed PMID: 12370227. Epub 2002/10/09. eng.
36. Nademanee K, Veerakul G, Nimmannit S, Chaowakul V, Bhuripanyo K, Likittanasombat K, et al. Arrhythmogenic marker for the sudden unexplained death syndrome in Thai men. *Circulation*. 1997 Oct 21;96(8):2595-600. PubMed PMID: 9355899. Epub 1997/11/14. eng.
37. Nademanee K. Sudden unexplained death syndrome in Southeast Asia. *Am J Cardiol*. 1997 Mar 20;79(6A):10-1. PubMed PMID: 9080856. Epub 1997/03/20. eng.
38. Catalano O, Antonaci S, Moro G, Mussida M, Frascaroli M, Baldi M, et al. Magnetic resonance investigations in Brugada syndrome reveal unexpectedly high rate of structural abnormalities. *European heart journal*. 2009 Sep;30(18):2241-8. PubMed PMID: 19561025. Epub 2009/06/30. eng.
39. van Hoorn F, Campian ME, Spijkerboer A, Blom MT, Planken RN, van Rossum AC, et al. *SCN5A* Mutations in Brugada Syndrome Are Associated with Increased Cardiac Dimensions and Reduced Contractility. *PLoS ONE*. 2012;7(8):e42037.

40. Matsuo K, Kurita T, Inagaki M, Kakishita M, Aihara N, Shimizu W, et al. The circadian pattern of the development of ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome. *European heart journal*. 1999 Mar;20(6):465-70. PubMed PMID: 10213350. Epub 1999/04/23. eng.
41. Eckardt L, Kirchhof P, Johna R, Haverkamp W, Breithardt G, Borggrefe M. Wolff-Parkinson-White syndrome associated with Brugada syndrome. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 2001 Sep;24(9 Pt 1):1423-4. PubMed PMID: 11584469. Epub 2001/10/05. eng.
42. Morita H, Kusano-Fukushima K, Nagase S, Fujimoto Y, Hisamatsu K, Fujio H, et al. Atrial fibrillation and atrial vulnerability in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Oct 16;40(8):1437-44. PubMed PMID: 12392834. Epub 2002/10/24. eng.
43. Litovsky SH, Antzelevitch C. Differences in the electrophysiological response of canine ventricular subendocardium and subepicardium to acetylcholine and isoproterenol. A direct effect of acetylcholine in ventricular myocardium. *Circulation research*. 1990 Sep;67(3):615-27. PubMed PMID: 2397572. Epub 1990/09/01. eng.
44. Antzelevitch C, Brugada R. Fever and Brugada syndrome. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 2002 Nov;25(11):1537-9. PubMed PMID: 12494608. Epub 2002/12/24. eng.
45. Smits JP, Eckardt L, Probst V, Bezzina CR, Schott JJ, Remme CA, et al. Genotype-phenotype relationship in Brugada syndrome: electrocardiographic features differentiate SCN5A-related patients from non-SCN5A-related patients. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Jul 17;40(2):350-6. PubMed PMID: 12106943. Epub 2002/07/11. eng.
46. Maury P, Rollin A, Sacher F, Gourraud JB, Raczka F, Pasquie JL, et al. Prevalence and prognostic role of various conduction disturbances in patients with the Brugada syndrome. *Am J Cardiol*. 2013 Nov 1;112(9):1384-9. PubMed PMID: 24011739. Epub 2013/09/10. eng.
47. Tokioka K, Kusano KF, Morita H, Miura D, Nishii N, Nagase S, et al. Electrocardiographic Parameters and Fatal Arrhythmic Events in Patients With Brugada

Syndrome: Combination of Depolarization and Repolarization Abnormalities. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014 5/27/;63(20):2131-8.

48. Pitzalis MV, Anaclerio M, Iacoviello M, Forleo C, Guida P, Troccoli R, et al. QT-interval prolongation in right precordial leads: an additional electrocardiographic hallmark of Brugada syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003 11/5/;42(9):1632-7.

49. Cordeiro JM, Barajas-Martinez H, Hong K, Burashnikov E, Pfeiffer R, Orsino A-M, et al. Compound Heterozygous Mutations P336L and I1660V in the Human Cardiac Sodium Channel Associated With the Brugada Syndrome. *Circulation*. 2006 10/30/;114(19):2026-33. PubMed PMID: PMC1989773.

50. Brugada J, Brugada R, Brugada P. Determinants of sudden cardiac death in individuals with the electrocardiographic pattern of Brugada syndrome and no previous cardiac arrest. *Circulation*. 2003 Dec 23/;108(25):3092-6. PubMed PMID: 14623800. Epub 2003/11/19. eng.

51. Probst V, Veltmann C, Eckardt L, Meregalli PG, Gaita F, Tan HL, et al. Long-Term Prognosis of Patients Diagnosed With Brugada Syndrome. Results From the FINGER Brugada Syndrome Registry. 2010;121(5):635-43.

52. Kaneko Y, Horie M, Niwano S, Kusano KF, Takatsuki S, Kurita T, et al. Electrical storm in patients with Brugada syndrome is associated with early repolarization. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2014 Dec;7(6):1122-8. PubMed PMID: 25221333. Epub 2014/09/16. eng.

53. Sacher F, Arsac F, Wilton SB, Derval N, Denis A, de Guillebon M, et al. Syncope in Brugada syndrome patients: prevalence, characteristics, and outcome. *Heart Rhythm*. 2012 Aug;9(8):1272-9. PubMed PMID: 22504046. Epub 2012/04/17. eng.

54. Take Y, Morita H, Toh N, Nishii N, Nagase S, Nakamura K, et al. Identification of high-risk syncope related to ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome. *Heart Rhythm*. 2012 May;9(5):752-9. PubMed PMID: 22123317. Epub 2011/11/30. eng.

55. Olde Nordkamp LR, Vink AS, Wilde AA, de Lange FJ, de Jong JS, Wieling W, et al. Syncope in Brugada syndrome: prevalence, clinical significance, and clues from

history taking to distinguish arrhythmic from nonarrhythmic causes. *Heart Rhythm*. 2015 Feb;12(2):367-75. PubMed PMID: 25311410. Epub 2014/10/15. eng.

56. Giustetto C, Drago S, Demarchi PG, Dalmaso P, Bianchi F, Masi AS, et al. Risk stratification of the patients with Brugada type electrocardiogram: a community-based prospective study. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2009 Apr;11(4):507-13. PubMed PMID: 19193676. Epub 2009/02/06. eng.

57. Benito B, Sarkozy A, Mont L, Henkens S, Berruezo A, Tamborero D, et al. Gender Differences in Clinical Manifestations of Brugada Syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008 11/4;52(19):1567-73.

58. Kusano KF, Taniyama M, Nakamura K, Miura D, Banba K, Nagase S, et al. Atrial fibrillation in patients with Brugada syndrome relationships of gene mutation, electrophysiology, and clinical backgrounds. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Mar 25;51(12):1169-75. PubMed PMID: 18355654. Epub 2008/03/22. eng.

59. Giustetto C, Cerrato N, Gribaudo E, Scrocco C, Castagno D, Richiardi E, et al. Atrial fibrillation in a large population with Brugada electrocardiographic pattern: prevalence, management, and correlation with prognosis. *Heart Rhythm*. 2014 Feb;11(2):259-65. PubMed PMID: 24513919. Epub 2014/02/12. eng.

60. Delise P, Allocca G, Marras E, Sitta N, Coro L, Berton G. [Risk stratification in Brugada syndrome]. *Giornale italiano di cardiologia (2006)*. 2011 Jun;12(6):400-7. PubMed PMID: 21691376. Epub 2011/06/22. Stratificazione del rischio nella sindrome di Brugada. ita.

61. Morita H, Kusano KF, Miura D, Nagase S, Nakamura K, Morita ST, et al. Fragmented QRS as a marker of conduction abnormality and a predictor of prognosis of Brugada syndrome. *Circulation*. 2008 Oct 21;118(17):1697-704. PubMed PMID: 18838563. Epub 2008/10/08. eng.

62. Babai Bigi MA, Aslani A, Shahrzad S. aVR sign as a risk factor for life-threatening arrhythmic events in patients with Brugada syndrome. *Heart Rhythm*. 2007 Aug;4(8):1009-12. PubMed PMID: 17675073. Epub 2007/08/07. eng.
63. Junttila MJ, Brugada P, Hong K, Lizotte E, M DEZ, Sarkozy A, et al. Differences in 12-lead electrocardiogram between symptomatic and asymptomatic Brugada syndrome patients. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008 Apr;19(4):380-3. PubMed PMID: 18081770. Epub 2007/12/18. eng.
64. Adler A, Rosso R, Viskin D, Halkin A, Viskin S. What Do We Know About the "Malignant Form" of Early Repolarization? *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(10):863-8.
65. Haruta D, Matsuo K, Tsuneto A, Ichimaru S, Hida A, Sera N, et al. Incidence and prognostic value of early repolarization pattern in the 12-lead electrocardiogram. *Circulation*. 2011 Jun 28;123(25):2931-7. PubMed PMID: 21646495. Epub 2011/06/08. eng.
66. Tikkanen JT, Anttonen O, Junttila MJ, Aro AL, Kerola T, Rissanen HA, et al. Long-Term Outcome Associated with Early Repolarization on Electrocardiography. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(26):2529-37. PubMed PMID: 19917913.
67. Takagi M, Aonuma K, Sekiguchi Y, Yokoyama Y, Aihara N, Hiraoka M. The prognostic value of early repolarization (J wave) and ST-segment morphology after J wave in Brugada syndrome: multicenter study in Japan. *Heart Rhythm*. 2013 Apr;10(4):533-9. PubMed PMID: 23274366. Epub 2013/01/01. eng.
68. Patel C, Burke JF, Patel H, Gupta P, Kowey PR, Antzelevitch C, et al. Is there a significant transmural gradient in repolarization time in the intact heart? Cellular Basis of the T Wave: A Century of Controversy. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2009;2(1):80-8. PubMed PMID: PMC2662714.
69. Antzelevitch C. Transmural dispersion of repolarization and the T wave. *Cardiovascular research*. 2001;50(3):426-31.
70. Panikkath R, Reinier K, Uy-Evanado A, Teodorescu C, Hattenhauer J, Mariani R, et al. Prolonged Tpeak-to-Tend Interval on the Resting ECG Is Associated With

Increased Risk of Sudden Cardiac Death. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2011 August 1, 2011;4(4):441-7.

71. Maury P, Sacher F, Gourraud JB, Pasquie JL, Raczka F, Bongard V, et al.

Increased Tpeak-Tend interval is highly and independently related to arrhythmic events in Brugada syndrome. *Heart Rhythm*. 2015 Dec;12(12):2469-76. PubMed PMID: 26209263. Epub 2015/07/26. eng.

72. Lambiase PD. T-peak to T-end and T-peak to T-end/QT ratio as markers of ventricular tachycardia inducibility in subjects with Brugada ECG phenotype. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2010;12(2):158-9.

73. Zumhagen S, Zeidler EM, Stallmeyer B, Ernsting M, Eckardt L, Schulze-Bahr E.

Tpeak-Tend interval and Tpeak-Tend/QT ratio in patients with Brugada syndrome. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2016 Mar 3. PubMed PMID: 26941339. Epub 2016/03/05. Eng.

74. A. Rollin PM, F. Sacher, JL. Pasquie, F. Raczka, et al. Prognostic value of increased T-peak to T-end interval in Brugada syndrome. Simple ECG parameter correlates with mortality. *European heart journal*. 2011.

75. Viskin S, Rogowski O. Asymptomatic Brugada syndrome: a cardiac ticking time-bomb? *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2007;9(9):707-10.

76. Wilde AAM, Viskin S. EP testing does not predict cardiac events in Brugada syndrome. *Heart Rhythm*.8(10):1598-600.

77. Brugada J, Brugada R, Brugada P. Electrophysiologic testing predicts events in Brugada syndrome patients. *Heart Rhythm*.8(10):1595-7.

78. Sieira J, Ciconte G, Conte G, Chierchia GB, de Asmundis C, Baltogiannis G, et al. Asymptomatic Brugada Syndrome: Clinical Characterization and Long-Term Prognosis. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2015 Oct;8(5):1144-50. PubMed PMID: 26215662. Epub 2015/07/29. eng.
79. Hevia JC, Antzelevitch C, Bárzaga FT, Sánchez MD, Balea FD, Molina RZ, et al. Tpeak-Tend and Tpeak-Tend Dispersion as Risk Factors for Ventricular Tachycardia/Ventricular Fibrillation in Patients With the Brugada Syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006 04/17;47(9):1828-34. PubMed PMID: PMC1474075.





ภาคผนวก

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ชื่อ นางสาวภัทราณี ลีละพัฒนะ

วันเดือนปีเกิด 12 กรกฎาคม พ.ศ.2531 จังหวัดกรุงเทพมหานคร

สถานภาพ โสด

ตำแหน่งทางการศึกษาปัจจุบัน แพทย์ประจำบ้านต่อยอด สาขาอายุรศาสตร์หัวใจ
และหลอดเลือด คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ประวัติการศึกษาและการทำงาน

พ.ศ.2549 - 2555 นิสิตคณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ.2555 - 2556 แพทย์เพิ่มพูนทักษะ โรงพยาบาลศูนย์สระบุรี จังหวัดสระบุรี

พ.ศ.2556 - 2559 แพทย์ประจำบ้านสาขาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
สหภาพชาติไทย

พ.ศ.2559 - ปัจจุบัน แพทย์ประจำบ้านต่อยอด สาขาอายุรศาสตร์หัวใจและหลอดเลือด
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปริญญาและประกาศนียบัตร

พ.ศ.2555 แพทยศาสตร์บัณฑิต

พ.ศ.2559 วุฒิบัตรผู้มีความรู้ความชำนาญประกอบวิชาชีพเวชกรรมสาขา
อายุรศาสตร์

สมาชิกแพทยสภา

สมาชิกราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY