ความผิดปกติของการตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงหัวใจในผู้ป่วยโควิด 19 ที่เคยได้รับการรักษาในโรงพยาบาลและมีกลุ่มอาการหลังติดเชื้อโควิด 19

นายธีรัตน์ ชาติละออง

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2565
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Echocardiogram abnormalities in previously hospitalized patients with Post-acute COVID-19 syndrome

Mr. Thirath Chatlaong

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Medicine
Department of Medicine
FACULTY OF MEDICINE
Chulalongkorn University
Academic Year 2022

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	ความผิดปกติของการตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงหัวใจในผู้ป่วยโควิด 19 ที่เคยได้รับการรักษาในโรงพยาบาลและมีกลุ่มอาการหลังติดเชื้อโควิด 19
โดย	นายธีรัตน์ ชาติละออง
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	ดร. แพทย์หญิงสุดารัตน์ สถิตธรรมนิตย์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม	รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิงสมนพร บุณยะรัตเวช สองเมือง แพทย์หญิงปัทมา ต.วรพานิช

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้นับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ฉันชาย สิทธิพันธุ์)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ
(รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิงรัชต์ธร ปัญจประทีป)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(ดร. แพทย์หญิงสุดารัตน์ สถิตธรรมนิตย์)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม
(รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิงสมนพร บุณยะรัตเวช สองเมือง)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม
(แพทย์หญิงปัทมา ต.วรพานิช)

..... กรรมการ
(ดร. นายแพทย์ชัยภัทร ชุณหรัศมิ์)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(แพทย์หญิงพรวลี ปรปักษ์ขาม)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ธีรัตน์ ชาติละออง : ความผิดปกติของการตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงหัวใจในผู้ป่วยโควิด 19 ที่เคยได้รับการรักษาในโรงพยาบาลและมีกลุ่มอาการหลังติดเชื้อโควิด 19. (Echocardiogram abnormalities in previously hospitalized patients with Post-acute COVID-19 syndrome) อ.ที่ปรึกษาหลัก : ดร. พญ.สุดารัตน์ สถิตธรรมนิตย์, อ.ที่ปรึกษาร่วม : รศ. พญ.สมนพร บุณยะรัตเวช สองเมือง,พญ.ปัทมา ต.วรพานิช

ความเป็นมา : จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าผู้ป่วย Post-acute COVID-19 syndrome มีการตรวจพบความผิดปกติของคลื่นเสียงความถี่สูงหัวใจได้ถึง 1 ใน 3 แต่การศึกษายังมีจำนวนค่อนข้างน้อย อีกทั้งยังไม่มีการศึกษาที่มีการติดตามดูเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ของหัวใจและหลอดเลือด

วัตถุประสงค์การวิจัย : การศึกษานี้มีเพื่อศึกษาหาความชุกของความผิดปกติของหัวใจในผู้ป่วย Post-acute COVID-19 syndrome และทำการติดตามดูเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ของหัวใจและหลอดเลือดที่ 3 เดือนและ 6 เดือน

วิธีการวิจัย : รูปแบบการวิจัยเป็น prospective cohort study ศึกษาในผู้ป่วย Post-acute COVID-19 syndrome จำนวน 81 คนที่เคยเข้ารับการรักษาเป็นผู้ป่วยในที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์และยังมีอาการของ Post-acute COVID-19 syndrome ผู้ป่วยได้รับการตรวจหาความผิดปกติของหัวใจโดยคลื่นความถี่สูงหัวใจที่ 2 เดือนหลังออกจากโรงพยาบาล โดยศึกษา left ventricular global longitudinal strain (LV-GLS) และ right ventricular free wall longitudinal strain (RV-FWLS) รวมถึง parameter อื่นๆที่สำคัญ นอกจากนี้ยังมีการเก็บข้อมูลที่อาจเป็นปัจจัยในการตรวจพบความผิดปกติทางหัวใจ และติดตามดูเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ของหัวใจและหลอดเลือดที่ 3 และ 6 เดือน

ผลการวิจัย : จำนวนประชากรทั้งหมด 81 คน อายุเฉลี่ยอยู่ที่ 65 ปี เป็นเพศหญิง 54 คน (66%) โรคประจำตัวส่วนใหญ่ที่พบคือความดันโลหิตสูง 34 คน (42%) เบาหวาน 20 คน (24%) ความรุนแรงของโรค COVID-19 ส่วนใหญ่อยู่ที่ระดับรุนแรงน้อย เป็นจำนวน 59 คน (72%) และรุนแรงปานกลาง 21 คน (25%) อาการของ Post-acute COVID-19 syndrome ของผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่พบคือ อ่อนเพลีย 32 คน (39.5%) อาการหอบเหนื่อย 32 คน (39.5%) จากการติดตามที่ 3 เดือน พบผู้ป่วยที่ยังมีอาการหลงเหลืออยู่ 31 คน (39.7%) และเมื่อติดตามที่ 6 เดือน พบผู้ป่วยที่ยังมีอาการหลงเหลืออยู่ 26 คน (33.8%) ผู้ป่วยได้รับการทำ Echocardiogram เฉลี่ยอยู่ที่ 62 วันนับจากวันที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล ผลตรวจพบความผิดปกติของค่า Longitudinal strain 18 คน (22.22%) โดยพบความผิดปกติของ LV-GLS 8 คน (9.87%) พบความผิดปกติของ RV-FWLS 12 คน (14.8%) พบค่ามัธยฐานของ LVEF อยู่ที่ 68% และไม่พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์เลยที่ 3 และ 6 เดือน

สรุปผลการวิจัย : จากการศึกษานี้พบว่าอุบัติการณ์ในการตรวจพบความผิดปกติของหัวใจด้วยการตรวจ echocardiogram พบได้ไม่มากในผู้ป่วย Post-acute COVID-19 syndrome นอกจากนี้ยังไม่พบ เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ของหัวใจและหลอดเลือดที่ 3 และ 6 เดือน ในผู้ป่วยรายใดเลย จากผลการศึกษานี้อาจจะช่วยลดการตรวจทางด้านหัวใจที่ไม่จำเป็นในผู้ป่วยที่ยังมีอาการอยู่ได้อีกด้วย

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

สาขาวิชา อายุรศาสตร์
ปีการศึกษา 2565

ลายมือชื่อนิสิต .....
ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก .....
ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาร่วม .....
ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาร่วม .....

6470034830 : MAJOR MEDICINE
KEYWORD:

Thirath Chatlaong : Echocardiogram abnormalities in previously hospitalized patients with Post-acute COVID-19 syndrome. Advisor: Sudarat Satitthummanid Co-advisor: SAMONPORN BOONYARATAVEJ SONGMUANG, Pattama Torvorapanit

Background : Limited data show that approximately 30% of Post-acute COVID-19 syndrome patients have abnormal echocardiograms. Nevertheless, no data to date study about the correlation with major adverse cardiac event (MACE) outcome.

Objective : To find the prevalence and predictors of abnormal echocardiograms in patients with Post-acute COVID-19 syndrome and to determine MACE in the third and sixth months.

Method : Prospective cohort study enrolled 81 patients with Post-acute COVID-19 syndrome who were previously hospitalized as COVID-19 patients. Echocardiograms were performed two months after admission. Left ventricular global longitudinal strain (LV-GLS) and right ventricular free wall longitudinal strain (RV-FWLS), along with other parameters, were measured. The study also followed up for MACE in the third and sixth months.

Result : A total of 81 patients were enrolled. Fifty-five patients (66%) were female, and the median age was 65. Twenty patients (24%) had diabetes, and 34 (42%) had hypertension. According to the WHO covid severity classification, 59 patients (72%) had mild severity, and 21 patients (25%) had moderate severity. The most reported symptoms of Post-acute COVID-19 syndrome were fatigue (39.5%) and dyspnea (39.5%). In the third and sixth-month follow-ups, there were reports of persistent symptoms at 39.7% and 33.8%, respectively. The echocardiographic parameters showed a mean LVEF of 68%. The reduced longitudinal strain was found in 18 patients (22.22%). RV-FWLS was reduced in 12 patients (14.8%), LV-GLS was reduced in 8 patients (9.87%), and both RV-FWLS and LV-GLS were reduced in 2 patients (2.46%). No patients experienced MACE outcomes in the third and sixth months of follow-ups.

Conclusion : The prevalence of subclinical LV and RV dysfunction in Post-acute COVID-19 infection with low cardiovascular risk was lower than previous studies in general post COVID-19 infection. Interestingly, there were no short-term MACE outcome. The extensive cardiac investigation in Post-acute COVID-19 syndrome with low cardiovascular risk might not be necessary.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

Field of Study:	Medicine	Student's Signature .....
Academic Year:	2022	Advisor's Signature .....
		Co-advisor's Signature .....
		Co-advisor's Signature .....

กิตติกรรมประกาศ

ข้าพเจ้าขอขอบพระคุณผู้มีส่วนเกี่ยวข้องทุกท่านที่ทำให้งานวิจัยฉบับนี้สำเร็จไปได้ด้วยดี

ขอบพระคุณ อ.ดร.พญ.สุดารัตน์ สถิตธรรมนิตย์ อาจารย์ประจำภาควิชาสาขาอายุรศาสตร์โรคหัวใจและหลอดเลือดสำหรับการเป็นผู้ปรึกษาหลักในงานวิจัยชิ้นนี้ อาจารย์คอยช่วยเป็นที่ปรึกษาให้คำแนะนำในการคิดหัวข้อและวิธีการวิจัย อีกทั้งยังคอยตรวจแก้งานวิจัย อาจารย์คอยเป็นที่ปรึกษาที่สำคัญตลอดการวิจัย

ขอบพระคุณ พญ.ปัทมา ต.วรพานิช อาจารย์ประจำภาควิชาอายุรศาสตร์โรคติดเชื้อสำหรับการเป็นที่ปรึกษาวิจัยร่วมและคอยกรุณาส่งข้อมูลผู้ป่วยให้แก่ข้าพเจ้า

ขอบพระคุณ ผศ.พญ.สมนพร บุณยรัตเวช สองเมือง หัวหน้าภาควิชาอายุรศาสตร์โรคหัวใจและหลอดเลือดที่ให้ความกรุณามาเป็นที่ปรึกษาวิจัยร่วม คอยให้คำแนะนำ และให้ความกรุณาในการใช้สถานที่เพื่อทำการตรวจ echocardiogram กับผู้ป่วย

ขอบพระคุณพยาบาลและเจ้าหน้าที่ห้องตรวจ Noninvasive ทุกท่านที่คอยอำนวยความสะดวกและช่วยเหลือข้าพเจ้าในการทำการตรวจผู้ป่วยและช่วยในการนัดหมายผู้ป่วย

สุดท้ายข้าพเจ้าขอขอบคุณครอบครัวของข้าพเจ้า ขอบคุณภรรยาและบุตรชายของข้าพเจ้าที่คอยกำลังใจในการทำงานตลอดจนบิดามารดาที่คอยช่วยเหลือข้าพเจ้าเสมอมา

ธีรัตน์ ชาติละออง

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

สารบัญ

หน้า

..... ค

บทคัดย่อภาษาไทย ..... ค

..... ง

บทคัดย่อภาษาอังกฤษ ..... ง

กิตติกรรมประกาศ ..... จ

สารบัญ ..... ฉ

สารบัญตาราง ..... ฌ

สารบัญรูปภาพ ..... ญ

บทที่ 1 บทนำ 1

1.1 ชื่อเรื่อง (Title) 1

1.2 ความสำคัญและที่มาของปัญหา (Background and Rationale) 1

1.3 คำถามของการวิจัย (Research Questions) 3

1.3.1 คำถามหลัก 3

1.3.2 คำถามรอง 3

1.4 วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objectives) 3

1.4.1 วัตถุประสงค์หลัก 3

1.4.2 วัตถุประสงค์รอง 3

1.5 สมมติฐาน (Hypothesis) 3

1.6 คำสำคัญ (Keywords) 4

1.7 กรอบแนวความคิดการวิจัย (Conceptual Framework) 4

1.8 นิยามเชิงปฏิบัติการ (Operational Definition) 4

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

1.9 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้จากงานวิจัย (Expected Benefit and Application) 5
1.10 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้น (Obstacles) 5
1.11 แนวทางแก้ไข (Solutions) 6
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง (Review of Related Literatures) 7
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย (Research Methodology) 16
3.1 รูปแบบการวิจัย (Research Design) 16
3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย 16
3.2.1 ประชากร (Population) 16
3.2.2 เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการวิจัย (Inclusion criteria) 16
3.2.3 เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครออกจากโครงการวิจัย (Exclusion criteria) 16
3.2.4 Primary outcome 17
3.2.5 Secondary outcome 17
3.3 ขนาดประชากร (Sample Size) 17
3.4 การรวบรวมข้อมูล (Data Collection) 17
3.5 การวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติที่ใช้วิเคราะห์ (Data Analysis and Statistics) 18
3.5.1 Descriptive analysis 18
3.5.2 Primary outcome analysis 19
3.5.3 Secondary outcome analysis 19
3.6 ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม (Ethical Considerations) 19
3.6.1 หลักความเคารพในบุคคล (Respect for person) 19
3.6.2 หลักการให้ประโยชน์ ไม่ก่อให้เกิดอันตราย (Beneficence/Non-maleficence) 19
3.6.3 หลักความยุติธรรม (Justice) 19
3.7 ข้อตกลงเบื้องต้น (Assumption) 19
3.8 ข้อจำกัด (Limitations) 20

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

3.9 ผู้ป่วยขาดการติดตาม (Loss to follow-up) 20
3.10 Consort Diagram 21
บทที่ 4 ผลการศึกษา (Results) 22
บทที่ 5 อภิปรายและสรุปผล (Discussion and Conclusion) 27
5.1 อภิปราย (Discussion) 27
5.2 สรุปผล (Conclusion) 30
บรรณานุกรม 35
ประวัติผู้เขียน 40

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

สารบัญตาราง

หน้า

ตารางที่ 1 สรุปการศึกษาในอดีตที่เกี่ยวข้องกับหัวข้อการวิจัย 14

ตารางที่ 2 ลักษณะพื้นฐานประชากร 23

ตารางที่ 3 ปัจจัยที่ส่งผลต่อการตรวจพบความผิดปกติของ GLS ในผู้ป่วย Post-acute COVID-19 syndrome 25

ตารางที่ 4 ปัจจัยที่ส่งผลต่อการตรวจพบความผิดปกติของ LV-GLS ในผู้ป่วย Post-acute COVID-19 syndrome 31

ตารางที่ 5 ปัจจัยที่ส่งผลต่อการตรวจพบความผิดปกติของ RV-FWLS ในผู้ป่วย Post-acute COVID-19 syndrome 33

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

สารบัญรูปภาพ

หน้า

รูปภาพที่ 1 กรอบแนวความคิดการวิจัย 4

รูปภาพที่ 2 Consort Diagram..... 21

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

บทที่ 1
บทนำ

1.1 ชื่อเรื่อง (Title)

(ภาษาไทย) ความผิดปกติของการตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงหัวใจในผู้ป่วยโควิดที่เคยได้รับการรักษาในโรงพยาบาลและมีกลุ่มอาการหลังติดเชื้อโควิด 19

(ภาษาอังกฤษ) Echocardiogram abnormalities in previously hospitalized patients with Post-acute COVID-19 syndrome

1.2 ความสำคัญและที่มาของปัญหา (Background and Rationale)

ในสถานการณ์ระบาดของเชื้อ COVID-19 ทั่วโลกเริ่มมีการรายงานกลุ่มอาการของผู้ป่วยที่ยังมีอาการหลงเหลืออยู่หลังการติดเชื้อเกิน 4 สัปดาห์ โดยเรียกอาการเหล่านี้ว่า Post-acute COVID-19 syndrome ซึ่งจากการศึกษาพบว่าพบอาการเหล่านี้ได้ตั้งแต่ 30-80% แล้วแต่การศึกษา และยังไม่ทราบถึงผลกระทบในระยะยาว และถึงแม้สถานการณ์ COVID-19 ในปัจจุบันจะดูรุนแรงน้อยลงแต่การแพร่ระบาดของเชื้อก็ยังคง ในปัจจุบันได้มีการเปลี่ยนสายพันธ์ของเชื้อ และความรุนแรงของโรคก็ลดน้อยลง นอกจากนี้ผู้ป่วยส่วนใหญ่ก็ยังได้รับวัคซีนป้องกันโรคแล้วอีกด้วย แต่อย่างไรก็ตามอาการของกลุ่ม Post acute COVID-19 ก็ยังมีรายงานอยู่อย่างต่อเนื่อง

อาการส่วนใหญ่ที่ตรวจพบแบ่งได้ตามระบบ ได้แก่ ระบบหัวใจและหลอดเลือด ระบบทางเดินหายใจ ระบบเม็ดเลือด ระบบประสาท ระบบไตและทางเดินปัสสาวะ ระบบต่อมไร้ท่อ ระบบทางเดินอาหาร ระบบผิวหนัง โดยอาการของระบบหัวใจและหลอดเลือดที่มีรายงาน ได้แก่ อาการอ่อนเพลีย อาการเหนื่อยและอาการเจ็บหน้าอก

มีการศึกษาพบว่าผู้ป่วย Post-acute COVID-19 syndrome มีการตรวจพบความผิดปกติของคลื่นเสียงความถี่สูงหัวใจ (echocardiogram) ได้ถึง 1 ใน 3 โดยพบความผิดปกติได้ทั้งหัวใจฝั่งซ้าย (left ventricular function) และหัวใจฝั่งขวา (right ventricular function)

สำหรับพยาธิสรีรวิทยา การเกิดความผิดปกติทางระบบหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วย Post-acute COVID-19 syndrome เชื่อว่าเกิดจาก 4 กลไกหลัก ได้แก่ 1. Direct viral invasion 2. Down regulation of angiotensin converting enzyme 2 receptor 3. Inflammation and immunologic response affecting myocardium, pericardium, and conducting system 4.

Long term sequelae eg. Increased cardio-metabolic demand, myocardial fibrosis or scarring, arrhythmia, tachycardia, autonomic dysfunction

การศึกษาในช่วงแรกที่ใช้การตรวจหัวใจด้วยคลื่นรังสีแม่เหล็กไฟฟ้า (cardiac magnetic resonance imaging) พบความชุกของการทำงานผิดปกติของหลอดเลือดหัวใจด้านซ้ายโดยไม่แสดงอาการ (subclinical left ventricular dysfunction) ในผู้ป่วยหลังการติดเชื้อจาก COVID-19 ค่อนข้างสูง[1-3] ถึงแม้ว่าการตรวจหัวใจด้วยคลื่นรังสีแม่เหล็กไฟฟ้า (cardiac magnetic resonance imaging) จะถือเป็นมาตรฐานทองคำ (gold standard) ในการวินิจฉัยหาความผิดปกติของการทำงานของหัวใจ แต่ก็มีข้อจำกัดของความพร้อมใช้งานของเครื่องมือ (availability) และความเหมาะสมในการตรวจวินิจฉัย (feasibility) จึงมีความพยายามในการหาเครื่องมือที่ง่ายกว่าในการหาความผิดปกติของการทำงานของหัวใจเพื่อที่จะหาความชุกที่แท้จริงของความผิดปกติ โดยต้องเป็นเครื่องมือที่มีความไว มีความแม่นยำเพียงพอและสามารถทำได้ในโรงพยาบาลทั่วไป ซึ่งการตรวจโดยคลื่นเสียงความถี่สูงหัวใจโดยวิธีที่เรียกว่า global longitudinal strain (GLS) เป็นวิธีที่ได้จากการใช้เทคโนโลยีการตรวจวัดแบบสองมิติโดยใช้เทคนิค speckle tracking echocardiography (STE) ซึ่งเป็นวิธีการตรวจการตรวจสอบการทำงานของหัวใจที่มีความไวในการตรวจพบความผิดปกติของการทำงานของหัวใจฝั่งซ้าย (left ventricular function) ที่ไวกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับค่า ejection fraction (EF)[4]

จากการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่าการลดลงของค่า longitudinal strain โดย echocardiogram เป็นวิธีที่มีความไวสูงในการตรวจพบความผิดปกติ อีกทั้งยังพบว่ามีการเปลี่ยนแปลงของค่า longitudinal strain ก่อนที่จะมีการเปลี่ยนแปลงของ left ventricular ejection fraction (LVEF) และจากการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่าผู้ป่วยหลังการติดเชื้อ COVID-19 มักไม่ค่อยเจอการลดลงของ LVEF แต่สามารถตรวจพบความผิดปกติของค่า longitudinal strain ได้ถึงประมาณ 1 ใน 3 [5-7] โดย left ventricular global longitudinal strain (LV-GLS) จะเป็นตัวบ่งถึงการทำงานของหัวใจฝั่งซ้าย และ right ventricular free wall longitudinal strain (RVFWLS) จะเป็นตัวบ่งถึงการทำงานของหัวใจฝั่งขวา แต่การศึกษาในเฉพาะผู้ป่วย Post-acute COVID-19 syndrome ยังมีค่อนข้างจำกัด

ในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาที่บอกถึงผลที่ตามมาของกลุ่มอาการ Post-acute COVID-19 syndrome กับการตรวจพบความผิดปกติของระบบหัวใจและหลอดเลือด การศึกษานี้จะเป็นการศึกษาแรกที่มีการดูการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ของหัวใจและหลอดเลือดที่ 3 และ 6 เดือน ซึ่งจะได้นำความรู้ตรงนี้ไปต่อยอดและอาจทำให้เราเข้าใจผู้ป่วยในกลุ่มนี้มากขึ้น เพื่อที่เราจะได้หาแนวทางป้องกันและแนวทางการรักษาต่อไปในอนาคต

1.3 คำถามของการวิจัย (Research Questions)

1.3.1 คำถามหลัก

- ความชุกของการตรวจพบความผิดปกติของหัวใจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงในผู้ป่วยโควิด 19 ที่เคยเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลและมีกลุ่มอาการ Post-acute COVID-19 syndrome เป็นเท่าไร

1.3.2 คำถามรอง

- การตรวจพบความผิดปกติของหัวใจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงสามารถทำนายการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ของหัวใจและหลอดเลือดได้หรือไม่
- ปัจจัยใดบ้างที่เป็น risk factor ในการตรวจพบ echocardiogram abnormalities ในผู้ป่วย Post-acute COVID-19 syndrome

1.4 วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objectives)

1.4.1 วัตถุประสงค์หลัก

- เพื่อหาความชุกของความผิดปกติของหัวใจโดยการตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงในผู้ป่วยโควิด 19 ที่เคยเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลและมีกลุ่มอาการ Post-acute COVID-19 syndrome

1.4.2 วัตถุประสงค์รอง

- เพื่อหาว่าการตรวจพบความผิดปกติของหัวใจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงจะทำให้เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ของหัวใจและหลอดเลือดได้ในอนาคต
- เพื่อหา risk factor ในการตรวจพบ echocardiogram abnormalities ในผู้ป่วย Post-acute COVID-19 syndrome

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

1.5 สมมติฐาน (Hypothesis)

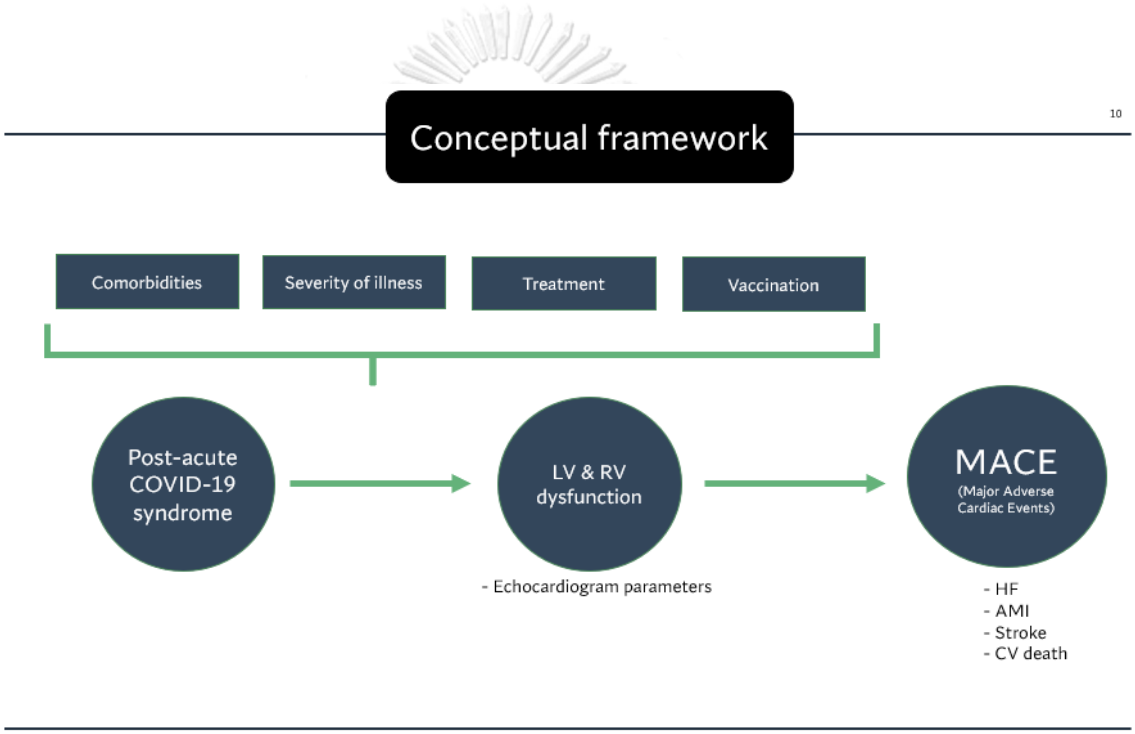
- Null hypothesis (H_0) : ความชุกของความผิดปกติของหัวใจโดยการตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงในผู้ป่วยโควิด 19 ที่เคยเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลและมีกลุ่มอาการ Post-acute COVID-19 syndrome อยู่ที่ 25-35%
- Alternative hypothesis (H_1) : ความชุกของความผิดปกติของหัวใจโดยการตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงในผู้ป่วยโควิด 19 ที่เคยเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลและมีกลุ่มอาการ Post-acute COVID-19 syndrome ไม่อยู่ในช่วง 25-35%
- H_0: $\mu_1 = \mu_2$

- $H_1 : \mu_1 \neq \mu_2$

1.6 คำสำคัญ (Keywords)

- Post-acute COVID-19 syndrome
- COVID-19 recovered patients
- Cardiovascular system

1.7 กรอบแนวความคิดการวิจัย (Conceptual Framework)



รูปภาพที่ 1 กรอบแนวความคิดการวิจัย

1.8 นิยามเชิงปฏิบัติการ (Operational Definition)

- Post-acute COVID-19 syndrome : ผู้ป่วยที่มีอาการหลังการติดเชื้อโควิด 19 โดยมีอาการหลังการติดเชื้อ 4 สัปดาห์นับตั้งแต่เริ่มมีอาการ โดยอาการอาจจะเป็นต่อเนื่องหรือเป็นอาการที่เกิดขึ้นใหม่หรือเป็นอาการที่เกิดจากภาวะแทรกซ้อนของการติดเชื้อก็ได้ โดยอาการเกิดได้ในหลายระบบของร่างกาย ได้แก่ ระบบหัวใจและหลอดเลือด ระบบการหายใจ ระบบทั่วไป ระบบผิวหนัง ระบบไต ระบบเลือด ระบบประสาท ระบบต่อมไร้ท่อหรือระบบทางเดินอาหาร

- Major Adverse Cardiac Events : อัตราการนอนโรงพยาบาลด้วยภาวะหัวใจล้มเหลว อัตราการเกิดหลอดเลือดสมอง อัตราการเกิดหลอดเลือดหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันและอัตราการเสียชีวิตด้วยภาวะที่เกี่ยวข้องกับโรคหัวใจและหลอดเลือด
- Left ventricular ejection fraction (LVEF) : การประเมินการทำงานของหัวใจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงหัวใจด้วยวิธี biplane method
- Left ventricular global longitudinal strain (LV-GLS) การประเมินโดยใช้ 2-dimension echocardiogram ในท่ามาตรฐาน 3 ท่า ได้แก่ apical two chamber, apical three chamber, apical four chamber โดยนิยามว่าค่าปกติต้องมีค่ามากกว่า -18%
- Right ventricular free wall longitudinal strain (RVFWLS) โดยนิยามว่าค่าปกติต้องมีค่ามากกว่า - 23%
- Tissue Doppler E/e' ratio (E/e') โดยนิยามค่าปกติคือ ≤ 14
- Tricuspid regurgitation velocity (TRV) โดยนิยามค่าปกติคือ ≤ 2.8 m/sec
- Right ventricular systolic pressure (RVSP) โดยนิยามค่าปกติคือ < 36 mmHg
- Tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) โดยนิยามค่าปกติคือ ≥ 17 mm
- Right ventricular fraction area change (RV FAC) โดยนิยามค่าปกติคือ ≥ 35%
- LV stroke volume index (SVI) โดยนิยามค่าปกติคือ ≥ 35 mL/m2

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

1.9 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้จากงานวิจัย (Expected Benefit and Application)

เพื่อหาแนวทางหรือแนวปฏิบัติในการตรวจเพิ่มเติมในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย Post-acute COVID-19 syndrome ต่อไปในอนาคต

1.10 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้น (Obstacles)

- อาจไม่สามารถติดต่อผู้ป่วยบางรายได้ หรือบางรายอาจมีความไม่สะดวกหรือปฏิเสธที่จะมาเข้าร่วมการวิจัย
- จำนวนผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครอาจมีไม่มากพอ

1.11 แนวทางแก้ไข (Solutions)

- อธิบายให้ผู้ป่วยเข้าใจถึงความสำคัญของงานวิจัย รายละเอียดการเก็บข้อมูล รวมถึงประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับเมื่อผู้ป่วยเข้าร่วมงานวิจัย

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

บทที่ 2
ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง (Review of Related Literatures)

ทำการหาข้อมูลในฐานข้อมูล PUBMED โดยใช้ KEYWORD สำคัญคือ 1. Post-acute COVID-19 syndrome Or 2. COVID-19 recoverd patient And 3. Cardiovascular หลังจากนั้นจึงเลือกงานวิจัยที่มีการประเมินด้วย echocardiogram ในผู้ป่วย Post-acute COVID-19 syndrome ซึ่งจะพบงานวิจัยที่เกี่ยวข้องทั้งหมด 3 งาน ดังแสดงในตารางข้างล่าง

มีรายงานเบื้องต้นเกี่ยวกับผลเสียหลังการติดเชื้อ COVID-19 ซึ่งเป็นภาวะโรคที่เกิดขึ้นหลังจากการติดเชื้อโควิด โดยมีการศึกษาจากสหรัฐอเมริกา ยุโรปและจีน เพื่อรายงานผลลัพธ์สำหรับผู้รอดชีวิตหลังได้รับการนอนโรงพยาบาลเพื่อรักษาโควิด พบว่ามีอาการระยะยาวหลังการติดเชื้อโควิดและภาวะโรคเรื้อรังหรือภาวะโควิดหลังได้รับการรักษา โดยจากการติดตามพบอาการตามระบบต่างๆ ดังต่อไปนี้

<u>ระบบปอดและทางเดินหายใจ</u>

อาการหายใจไม่สะดวก (dyspnea) ลดความสามารถในการออกกำลังกายและภาวะออกซิเจนต่ำ (hypoxia) เป็นอาการและอาการแสดงที่พบได้บ่อย

การลดลงของ diffusion capacity ของการทำงานของปอด พบลักษณะการทำงานของปอดแบบ restrictive physiology และมีการเปลี่ยนแปลงทางภาพถ่ายปอดในลักษณะที่เป็นกระจกฝ้า (ground-glass opacities) หรือผังผืด (fibrotic change) สิ่งเหล่านี้เป็นสิ่งที่ตรวจพบจากการติดตามผู้ป่วยที่รอดชีวิตจากการติดเชื้อ COVID-19

การตรวจติดตามการทำงานของปอดว่าดีขึ้นหรือไม่ อาจทำได้จากการประเมินออกซิเจนปลายนิ้วที่บ้าน (home pulse oximetry) การทดสอบการเดิน 6 นาที (6-minute walk test) การตรวจฟังก์ชันปอด (pulmonary function test) การตรวจทรวงอกด้วยเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ความละเอียดสูง (high-resolution computer tomography) และการตรวจเส้นเลือดปอดด้วยเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ CT pulmonary angiogram ขึ้นกับความเหมาะสมตามอาการทางด้านคลินิกของผู้ป่วยแต่ละราย

<u>ระบบโลหิตวิทยา</u>

การเกิดภาวะอุดกั้นเลือดและแข็งตัวในเลือด (thromboembolic events) มักพบได้น้อยกว่า 5% ในผู้ป่วย Post-acute COVID-19 syndrome

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ระยะเวลาของสภาวะการกระตุ้นการอักเสบมากเกิน (hyperinflammatory state) หลังการการติดเชื้อ SARS-CoV-2 นั้นยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด

อาจพิจารณาใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานกลุ่มใหม่ (direct oral anticoagulant, DOAC) หรือเฮปารินโมเลกุลต่ำ (low-molecular-weight heparin, LMWH) สำหรับการป้องกันการอุดตันเลือดต่อไปในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงที่จะเกิดลิ่มเลือดอุดตัน หลังจากพิจารณาความเสี่ยงประโยชน์ในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการอุดตันเลือด เช่น ผู้ป่วยที่ยังไม่สามารถเคลื่อนไหวร่างกายเองได้ ผู้ป่วยที่มีระดับ d-dimer ที่สูงอยู่ตลอดเวลา (มากกว่าสองเท่าของค่ามาตรฐานสูงสุด) และโรคร่วมที่เป็นปัจจัยเสี่ยงสูงอื่น ๆ เช่น มะเร็ง

<u>ระบบหัวใจและหลอดเลือด</u>

อาการประกอบด้วย อาการใจสั่น (palpitations) หายใจหอบ (dyspnea) และเจ็บหน้าอก (chest pain)

ผลเสียในระยะยาวอาจรวมถึงการต้องการการใช้พลังงานเมตาโบลิกของหัวใจเพิ่มขึ้น (cardiometabolic demand) การตรวจพบพังผืด (fibrosis) หรือ รอยแผลเป็น (scar) ในกล้ามเนื้อหัวใจซึ่งสามารถตรวจพบได้ผ่านการตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าของหัวใจ (cardiac magnetic resonance imaging) หัวใจเต้นผิดจังหวะ (arrhythmias) หัวใจเต้นเร็ว (tachycardia) และภาวะความผิดปกติทางอัตโนมัติ (autonomic dysfunction)

ผู้ป่วยที่มีอาการคงอยู่ของระบบหัวใจและหลอดเลือดอาจต้องได้รับการตรวจติดตามต่อด้วยการตรวจติดตามอาการทางคลินิก ตรวจการบันทึกคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (electrocardiography) และตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงหัวใจ (echocardiogram)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

<u>ระบบประสาทและจิตเวช</u>

ความผิดปกติที่คงอยู่อาจรวมถึงอาการเหนื่อยล้า ปวดกล้ามเนื้อ ปวดหัว อาการไม่สมดุลของระบบประสาทอัตโนมัติ และความผิดปกติในการคิด (brain fog)

โรควิตกกังวล โรคซึมเศร้า โรคนอนไม่หลับ และโรค post-traumatic stress disorder (PTSD) มีรายงานว่าพบประมาณ 30-40% ของผู้รอดชีวิตจาก COVID-19 ซึ่งเป็นจำนวนคล้ายคลึงกับผู้รอดชีวิตจากโคโรนาไวรัสสายพันธ์อื่น ๆ

กลไกการเกิดโรคของระบบประสาทจิตเวชนั้นมีหลากหลายกลไก และเกี่ยวข้องกับการผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน การอักเสบ การอุดกั้นของหลอดเลือดขนาดเล็ก และอาจเป็นผลข้างเคียงจากการใช้ยาระหว่างการรักษาและอาจจะเป็นผลกระทบทางจิตสังคมจากการติดเชื้อ

ระบบไต

ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน (acute kidney injury) มักจะมีค่าไตดีขึ้นหลังจากหายจากการติดเชื้อ COVID-19 แต่มีรายงานว่าผู้ป่วยบางส่วนมีการทำงานของไต (eGFR) ที่ลดลงในจากการติดตามที่ 6 เดือน

ภาวะไตเสื่อมจาก COVID หรือ COVID-associated nephropathy (COVAN) เป็นภาวะไตเสื่อมที่ส่วนใหญ่เจอในผู้ป่วยที่มีเชื้อชาติแอฟริกัน

ผู้รอดชีวิตจาก COVID-19 ที่มียังคงมีค่าไตที่ผิดปกติอาจได้รับประโยชน์จากการติดตามในคลินิกไตวายเฉียบพลันที่มีการตรวจติดตามค่าไตอย่างใกล้ชิดและตรวจอย่างสม่ำเสมอ

ระบบต่อมไร้ท่อ

ผลกระทบต่อระบบต่อมไร้ท่ออาจรวมถึงการตรวจพบเบาหวานที่เป็นใหม่หรือการควบคุมเบาหวานที่มีอยู่แล้วได้แย่ลง การอักเสบของไทรอยด์ (subacute thyroiditis) และการลดลงของสารประกอบแร่ในกระดูก (bone demineralization)

ผู้ป่วยที่มีการวินิจฉัยโรคเบาหวานใหม่โดยไม่มีปัจจัยเสี่ยงสำหรับโรคเบาหวานชนิดที่ 2 อยู่เดิม ผู้ป่วยที่สงสัยสงสัยว่ามีภาวะ hypothyroid-pituitary-adrenal axis suppression หรือมีภาวะไทรอยด์เป็นพิษ ควรส่งผู้ป่วยไปพบแพทย์เฉพาะทางระบบต่อมไรท่อ

ระบบทางเดินอาหารและตับ

การขับเชื้อไวรัส COVID-19 ออกทางอุจจาระอาจดำเนินต่อไป ถึงแม้ว่าจะตรวจไม่พบเชื้อไวรัสโดยการทำ nasopharyngeal swab แล้วก็ตาม

เชื้อ COVID-19 สามารถเปลี่ยนแปลงเชื้อจุลินทรีย์ในลำไส้ (gut microbiome) ได้ โดยอาจเพิ่มเชื้อจุลินทรีย์ก่อโรคและลดจำนวนเชื้อจุลินทรีย์ที่เป็นประโยชน์

ระบบผิวหนัง

ผมร่วง (hair loss) เป็นภาวะที่พบได้บ่อยที่สุดของอาการทางระบบผิวหนัง และมีรายงานว่าพบถึงประมาณ 20% ของผู้ป่วยที่รอดชีวิตจาก COVID-19

ภาวะ multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C)

เกณฑ์การวินิจฉัย : อายุต่ำกว่า 21 ปี พบว่ามีไข้ มีตัวบ่งชี้การอักเสบสูง มีผลเสียต่อหลายอวัยวะ ตรวจพบการติดเชื้อ SARS-CoV-2 และได้กำจัดการวินิจฉัยที่เป็นไปได้อื่น ๆ ออกไปแล้ว

โดยปกติผู้ป่วยเป็นเด็กอายุมากกว่า 7 ปีและเป็นผู้ที่มีเชื้อชาติแอฟริกัน แอฟริกาแคริบเบียน หรือฮิสแปนิก

โดยอาการส่วนใหญ่จะอยู่ในระบบภาวะหัวใจและหลอดเลือด ได้แก่ หลอดเลือดหัวใจขยาย (coronary aneurysm) และความผิดปกติทางระบบประสาท เช่น ปวดหัว อัมพาต เบาหวาน และชัก

ในปัจจุบันมีรายงานการพบภาวะอาการหลังการติดเชื้อโควิด 19 อย่างต่อเนื่อง การศึกษา cohort study จากโรงพยาบาล 38 แห่งในรัฐมิชิแกนประเทศสหรัฐอเมริกา[8] โดยมีผู้ป่วยทั้งหมด 1250 ราย ติดตามอาการหลังออกจากโรงพยาบาลที่ 60 วันพบว่ามีผู้ป่วยถึง 32.6% ที่ยังมีอาการหลังติดเชื้อโควิด 19 โดยอาการที่พบมากที่สุดคืออาการเหนื่อย โดยพบในผู้ป่วย 22.9% และยังมีการศึกษาทางฝั่งทวีปยุโรปในประเทศอิตาลี[8] ที่พบอาการหลังการติดเชื้อโควิด 19 โดยมีรายงานการพบถึง 87.4% ที่ 60 วัน

ในส่วนของอาการทางระบบหัวใจและหลอดเลือดพบได้บ่อยในผู้ป่วยติดเชื้อโควิด 19 โดยพบว่าการติดเชื้อในระยะแรกพบการเพิ่มขึ้นของค่า cardiac troponin ถึง 8-28%[5] ซึ่งแสดงถึงการบาดเจ็บของกล้ามเนื้อหัวใจ ส่วนการศึกษาต่อผลกระทบของหัวใจในผู้ป่วยที่มีภาวะหลังการติดเชื้อโควิด 19 เริ่มมีการศึกษามากขึ้น แต่ยังมีค่อนข้างจำกัด

จากรายงานของภาวะอาการหลังติดเชื้อโควิด 19 ในทวีปยุโรปก็พบว่ามีความใกล้เคียงกับรายงานในประเทศสหรัฐอเมริกา พบว่าการศึกษาในประเทศอิตาลี[9] พบอาการคงอยู่หลังการติดเชื้อโควิด 19 อยู่ที่ 87.4% จากผู้ป่วย 143 คนที่ได้รับการจำหน่ายหลังการนอนโรงพยาบาลด้วยการติดเชื้อโควิด 19 โดยระยะเวลาเฉลี่ยของการติดตามคือ 60 วันหลังจากมีอาการครั้งแรก โดยพบว่าผู้ป่วยมีอาการอ่อนเพลียอยู่ที่ 53.1% มีอาการเหนื่อยอยู่ที่ 43.3% มีอาการปวดข้ออยู่ที่ 27.3% มีอาการเจ็บหน้าอกอยู่ที่ 21.7% ซึ่งอาการเหล่านี้เป็นอาการที่พบมากที่สุด นอกจากนี้ยังพบว่า 55% ของผู้ป่วยมีอาการอย่างน้อยถึง 3 อาการของอาการเหล่านี้ และพบว่า 44.1% ของผู้ป่วยในการศึกษานี้มีการลดลงของคุณภาพชีวิตจากการประเมินด้วย EuroQol อีกการศึกษาหนึ่งที่ทำในประเทศฝรั่งเศสศึกษาในผู้ป่วย 150 คนที่รอดชีวิตจากการติดเชื้อโควิด 19 พบว่าที่ 60 วันหลังการติดตาม มีผู้ป่วยถึง 2 ใน 3 ที่ยังคงมีอาการคงอยู่หลังการติดเชื้อ และพบว่า 1 ใน 3 ของผู้ป่วยรู้สึกว่ามีอาการมากกว่าตอนที่ยังติดเชื้อโควิด 19[10] อีกทั้งการศึกษาอื่น ๆ ทั้งที่ศึกษาในสหราชอาณาจักรผู้ป่วย 110 รายที่รอดชีวิตจากการติดเชื้อโควิด 19 ติดตามที่ 8 ถึง 12 สัปดาห์หลังการติดเชื้อ[11] หรือการศึกษาผู้ป่วยจากประเทศสเปน 277 รายติดตามที่ 10 ถึง 14 สัปดาห์[12] หรือการศึกษาแบบสำรวจ 100 ราย ในสหราชอาณาจักรที่ 4 ถึง 8 สัปดาห์[13] หรือการศึกษาผู้ป่วย 183 รายในสหรัฐอเมริกาติดตามที่ 35 วันหลังออกจากโรงพยาบาล[14] หรือการศึกษาผู้ป่วย 120 รายในประเทศฝรั่งเศส ติดตามอาการที่ 100 วัน[15] พบว่าจากการศึกษาเหล่านี้รายงานอาการของอาการ อ่อนเพลีย หอบเหนื่อย และอาการทาง

ประสาทจิตเวชเช่น PTSD กังวล ซึมเศร้า นอนไม่หลับ โดยพบอาการเหล่านี้ประมาณ 30% ของผู้ป่วย

ในการศึกษา cohort ที่มีการติดตามจากเมืองอู่ฮั่นในประเทศจีน ได้ประเมินผลที่ตามมาของโรค COVID-19 ของผู้ป่วยจำนวน 1,733 ราย หลังจากผ่านไป 6 เดือน นับตั้งแต่เริ่มมีอาการ โดยการศึกษานี้มีชื่อว่า The post-acute COVID-19 Chinese study[16] การศึกษาใช้แบบสอบถาม การตรวจร่างกาย การทดสอบการเดิน 6 นาที (6-minute walk test) การตรวจเลือด และในบางกรณีมีการทดสอบสมรรถภาพปอด (pulmonary function test) computed tomography ความละเอียดสูงของทรวงอก และการตรวจอัลตราซาวด์เพื่อประเมินการเสียหายของอวัยวะหลังการติดเชื้อ COVID-19 ระยะเฝ้าโรค ผู้ป่วยส่วนใหญ่ 76% รายงานว่ามีอย่างน้อยหนึ่งอาการ คล้ายกับการศึกษาอื่นๆ ได้แก่ อาการเหนื่อยล้า อ่อนเพลียซึ่งเป็นอาการที่รายงานมากที่สุดถึง 63% ตามด้วยการนอนไม่หลับที่ 26% และความวิตกกังวล/ซึมเศร้าที่ 23%

การวิจัยเหล่านี้ให้ข้อมูลเบื้องต้นเพื่อช่วยในการระบุกลุ่มผู้ที่มีความเสี่ยงสูงต่อโรคหลังการติดเชื้อ COVID-19 ซึ่งได้แก่ อาการที่มีความรุนแรงขณะติดเชื้อ COVID-19 เช่น การเข้ารับการรักษาในหน่วยการเยี่ยมชมผู้ป่วยวิกฤติและ/หรือการต้องใช้เครื่องช่วยหายใจแบบสวมหน้ากากและหรือแบบการใส่ท่อช่วยหายใจในหลอดลม มีความสัมพันธ์กับการมีอาการหลังการติดเชื้อ COVID-19 เช่น หอบหืด อ่อนเพลีย อ่อนแรงและภาวะ PTSD การให้คะแนนคุณภาพชีวิตที่ต่ำ ความผิดปกติของการตรวจสมรรถภาพปอด (pulmonary function test) และภาพถ่ายทางรังสีในระยะหลัง COVID-19[11, 13, 16] นอกจากนี้ Halpin และคณะ[13]รายงานความสัมพันธ์เพิ่มเติมระหว่างการมีโรคที่เกี่ยวข้องทางเดินหายใจอยู่ก่อน การดัชนีมวลกายสูง อายุมาก และเชื้อชาติและกลุ่มเผ่าพันธุ์ Black, Asian and minority ethnic (BAME) มีความสัมพันธ์กับการมีอาการหอบเหนื่อยในการติดตามที่ 4-8 สัปดาห์ นอกจากนี้การวิจัยในการศึกษา The post-acute COVID-19 Chinese study ยังพบว่าความแตกต่างระหว่างเพศเป็นปัจจัยหนึ่ง โดยผู้หญิงมีความเป็นไปได้สูงขึ้นที่จะพบอาการอ่อนเพลีย ความวิตกกังวล และซึมเศร้าในการติดตามที่ 6 เดือนมากกว่า

การแสดงอาการของระบบหัวใจในผู้ติดเชื้อ COVID-19 ได้แก่ การอักเสบของกล้ามเนื้อหัวใจหัวใจ (myocarditis), อาการเล้นเลือดหัวใจอุดตันฉับพลัน (acute coronary syndrome) อาการหัวใจเต้นผิดจังหวะ (cardiac arrhythmias), อาการหัวใจล้มเหลว (heart failure), ภาวะช็อกที่เกิดจากหัวใจ (cardiogenic shock) และการเกิดลิ่มเลือดอุดกั้นของเส้นเลือดดำ (venous thromboembolism)[17, 18] โดยการบาดเจ็บในหัวใจที่เกิดขึ้นฉับพลัน (acute cardiac injury) ที่นิยามโดยมีการเพิ่มขึ้นของค่าโทรโปนิน (troponin) รายงานว่าพบในผู้ป่วย COVID-19 ระหว่าง 8-28% และเกี่ยวข้องกับผลลัพธ์ที่ไม่ดีของการรักษา[18-21] นอกจากนี้ยังมีการพบภาวะความผิดปกติทางหัวใจที่ไม่แสดงอาการ (subclinical myocardial dysfunction) จากการติดเชื้อ COVID-19 เช่นกัน

[22, 23] อย่างไรก็ตามข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับการมีภาวะผิดปกติของกล้ามเนื้อหัวใจในผู้ป่วยหลังติดเชื้อ COVID-19 ยังมีค่อนข้างน้อย

การศึกษาในช่วงแรกที่ใช้การตรวจหัวใจด้วยคลื่นรังสีแม่เหล็กไฟฟ้า (cardiac magnetic resonance imaging) พบความชุกของการทำงานผิดปกติของหลอดเลือดหัวใจด้านซ้ายโดยไม่แสดงอาการ (subclinical left ventricular dysfunction) ในผู้ป่วยหลังการติดเชื้อจาก COVID-19 ค่อนข้างสูง ถึงแม้ว่าการตรวจหัวใจด้วยคลื่นรังสีแม่เหล็กไฟฟ้า (cardiac magnetic resonance imaging) จะถือเป็นมาตรฐานทองคำ (gold standard) ในการวินิจฉัยหาความผิดปกติของการทำงานของหัวใจ แต่ก็มีข้อจำกัดของความพร้อมใช้งานของเครื่องมือ (availability) ความเหมาะสมในการตรวจวินิจฉัย (feasibility) จึงมีความพยายามในการหาเครื่องมือที่ง่ายกว่าในการหาความผิดปกติของการทำงานของหัวใจ เพื่อที่จะหาความชุกที่แท้จริงของความผิดปกติ โดยต้องเป็นเครื่องมือที่มีความไว และมีความแม่นยำเพียงพอและสามารถทำได้ในโรงพยาบาลทั่วไป ซึ่งการตรวจโดยคลื่นเสียงความถี่สูงหัวใจโดยวิธีที่เรียกว่า global longitudinal strain (GLS) เป็นวิธีที่ได้จากการใช้เทคโนโลยีการตรวจวัดแบบสองมิติโดยใช้เทคนิค speckle tracking echocardiography (STE) ซึ่งเป็นวิธีการตรวจการตรวจสอบการทำงานของหัวใจที่มีความไวในการตรวจพบความผิดปกติของการทำงานของหัวใจฝั่งซ้าย (left ventricular function) ที่ไวกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับค่า ejection fraction (EF)

การศึกษาของ Sudhunshu และคณะ[5] ได้ทำการศึกษาโดยการทำ left ventricular global longitudinal strain ในผู้ป่วยหลังติดเชื้อโควิด 19 จำนวน 134 คนที่ 30 ถึง 45 วัน ผู้ป่วยมีอายุเฉลี่ย 51.2 +/- 12.4 ปี โดย 85 คน คิดเป็น 63.4% ของผู้ป่วยเป็นเพศชาย โดยผู้ป่วยมีโรคร่วมคือความดันโลหิตสูง 37 ราย (27.6%) และเบาหวาน 23 ราย (17.2%) โดยผู้ป่วย 121 ราย (90.3%) เป็นผู้ป่วยที่แสดงอาการขณะติดเชื้อ COVID-19 โดยแบ่งระดับความรุนแรงตาม the National Institute of Health (NIH) criteria เป็นอาการน้อย 61 คน (45.5%) อาการปานกลาง 50 คน (37.3%) และอาการรุนแรง 10 คน (7.5%) โดยอาการส่วนใหญ่ช่วงติดเชื้อ COVID-19 คือ ไข้ 95 ราย (70.8%) ไอ 73 ราย (54.4%) และเหนื่อย 51 ราย (38.1%) ในการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยมีอาการของการติดเชื้อหลังโควิด 19 ที่ 62 คน (46.2%) โดยเป็นอาการใจสั่น 29 คน (21.6%) อาการหอบเหนื่อย 23 คน (17.2%) และอาการอ่อนเพลีย 18 คน (13.4%) ผู้ได้รับการทำ echocardiogram เฉลี่ยอยู่ที่ 36.4 +/- 4.6 วัน และผลการศึกษาพบความผิดปกติของหัวใจด้วย echocardiogram โดยพบความผิดปกติของของ left ventricular global longitudinal strain ถึง 40 คน (29.9%) โดยพบค่าเฉลี่ยของ left ventricular global longitudinal strain ของทั้งการศึกษาอยู่ที่ -19.7 +/- 4.6% โดยค่าเฉลี่ยในกลุ่มที่ลดลงของค่า left ventricular global longitudinal strain อยู่ที่ -14.1 +/- 3.3% และค่าเฉลี่ยในกลุ่ม left ventricular global longitudinal strain ปกติอยู่ที่ -21.1 +/-

1.4% ซึ่งมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p<0.0001) พบความผิดปกติของการคลายตัวของหัวใจ (diastolic dysfunction) ที่ 38 ราย (28.3%) โดยที่มีความผิดของ grade I diastolic dysfunction ที่ 32 คน (23.8%) พบ grade II diastolic dysfunction ที่ 5 คน (3.7%) พบ grade III diastolic dysfunction ที่ 1 คน (0.7%) พบการทำงานของหัวใจฝั่งขวาที่ลดลง (right ventricular dysfunction) นิยามโดยค่า tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) ที่น้อยกว่า 17 มิลลิเมตร และ RV S' velocity ที่น้อยกว่า 9.5 เซนติเมตรต่อวินาที โดยพบที่ 14 คน (10.4%)

การศึกษาของ Savas และคณะ[6] ได้ทำการศึกษาโดยการทำ left ventricular global longitudinal strain ในผู้ป่วยหลังการติดเชื้อโควิด 19 จำนวน 74 คน โดยผู้ป่วยถูกแบ่งเป็น 2 กลุ่มตามระดับ troponin level ช่วงที่นอนโรงพยาบาลโดยแบ่งเป็นกลุ่มที่มี myocardial injury และ ไม่มี myocardial injury ผู้ป่วยได้รับการตรวจ echocardiogram เฉลี่ยที่ 29.5 +/- 4.5 วันหลังออกจากโรงพยาบาล โดยผู้ป่วยเป็นเพศหญิง 45 คน (60.8%) เป็นเพศชาย 29 คน (39.2%) โดยผู้ป่วยในการศึกษามีอายุเฉลี่ย 59.9 +/- 9.7 ปี โดยในกลุ่มที่มี myocardial injury อายุเฉลี่ยอยู่ที่ 66.4 +/- 12.3 ปี และในกลุ่มที่ไม่มี myocardial injury อายุเฉลี่ยอยู่ที่ 55.9 +/- 9.7 ปี (p<0.001) โดยผู้ป่วยมีโรคร่วมคือ ความดันโลหิตสูง 18 ราย (64.3%) ในกลุ่มที่มี myocardial injury และมีความดันโลหิตสูง 14 ราย (30.4%) ในกลุ่มที่ไม่มี myocardial infarction (p=0.004) โดยในการศึกษานี้ไม่พบความแตกต่างในการตรวจพบ myocardial injury ระหว่างกลุ่มที่เป็นเบาหวาน (p=0.218) สูบบุหรี่ (p=0.265) นอกจากนี้พบว่าค่าเลือดบางตัวพบมีค่าผิดปกติในกลุ่มที่พบ myocardial injury ได้แก่ ระดับน้ำตาลในเลือด (p=0.049) ค่าการอักเสบ C-reactive protein (p=0.02) ค่า serum troponin (p=0.02) ค่า D-dimer (p=0.01) ค่าเม็ดเลือดขาว (p=0.014) ค่าเม็ดเลือดขาวชนิด neutrophil (p=0.07) และไม่พบความสัมพันธ์กับค่าเลือดต่อไปนี้ ค่า creatinine ค่า hemoglobin ค่า platelet ค่าเม็ดเลือดขาวชนิด lymphocyte (p>0.05) การศึกษาผลการศึกษาพบความผิดปกติของ left ventricular global longitudinal strain มากกว่า -18 ในผู้ป่วย 28 ราย (37.8%) โดยที่ 16 ราย (57.1%) อยู่ในกลุ่มที่มี myocardial injury และ 12 ราย (26.1%) อยู่ในกลุ่มที่ไม่มี myocardial injury โดยมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.014) นอกจากนี้ยังพบว่าในกลุ่มที่มี myocardial injury ดูจะมีแนวโน้มที่จะมีค่าเฉลี่ย left ventricular global longitudinal strain. ที่สูงกว่ากลุ่มที่ไม่มี myocardial injury (-17.7 +/- 2.6 vs -18.9 +/- 1.8, p=0.051) นอกจากนี้ยังพบว่าค่าระดับ troponin มีความสัมพันธ์ไปกับ left ventricular global longitudinal strain (r=0.02, p=0.045) ยังพบว่าค่า left ventricular ejection fraction ต่ำกว่าในกลุ่มที่มี myocardial injury (58.9 +/- 2.1 vs 59.9 +/- 1.7, p=0.032) และพบว่าค่า left atrial diameter ค่า interventricular septum thickness ค่า left ventricular posterior wall thickness มีค่าสูง

กว่าในกลุ่มที่มี myocardial injury เมื่อดูค่าการอักเสบพบว่า left ventricular global longitudinal strain มีความสัมพันธ์กับระดับ C-reactive protein level (r=0.39, p<0.001) ในกลุ่มผู้ป่วยที่ left ventricular global longitudinal strain >-18 จะมีระดับ C-reactive protein ที่สูงกว่า โดยเมื่อแบ่งระดับที่ >5mg/l และ <5 mg/ml (51.1 vs 96.9%, p<0.001)

การศึกษาของ Cristina และคณะ[7] ได้ทำการศึกษาหาความผิดปกติทาง echocardiogram ในผู้ป่วยที่มีภาวะ Post-acute COVID-19 syndrome ในผู้ป่วย 150 คน เป็นเพศชาย 63 คน เป็นเพศหญิง 87 คน โดยมีอายุระหว่าง 18 ถึง 55 ปี อายุเฉลี่ย 42 ปี โดยความรุนแรงของการติดเชื้อเป็นระดับน้อยที่ 111 คน (74%) ระดับปานกลาง 39 คน (26%) โดยในการศึกษานี้ไม่มีผู้ป่วยรายใดเลยที่ได้รับการนอนโรงพยาบาล ผู้ป่วยมีน้ำหนักเกิน 44 คน (32.66%) และผู้ป่วยเป็นโรคอ้วน 44 คน (29.33%) โดยผลการศึกษาพบความผิดปกติของการตรวจทางหัวใจด้วย echocardiogram 38 ราย (25.33%) โดยเมื่อศึกษา sub group analysis พบว่าผู้ป่วยที่อายุเยอะ น้ำหนักเกิน มีอาการติดเชื้อในปอดที่รุนแรง และมีค่า CRP ที่สูงมีแนวโน้มจะพบความผิดปกติทางหัวใจมากขึ้น พบว่าในกลุ่มที่มีความผิดปกติของ echocardiogram พบค่า left ventricular ejection fraction น้อยกว่า 50% และมี left ventricular global longitudinal strain <-18 ที่ 13 คน (8.66%) และพบว่ามีค่า mitral valvular plane systolic excursion (MAPSE) ลดลงที่ 11 คน นอกจากนี้ยังพบว่า 11 คน มีค่า systolic pulmonary pressure ที่สูง ร่วมกับมี right ventricular dysfunction และพบว่ามี grade III diastolic dysfunction ที่ 5 คน มี grade II diastolic dysfunction ที่ 4 คน มี grade I diastolic dysfunction 1 คน พบผู้ป่วย 6 รายมี pericardial effusion และพบผู้ป่วย 3 รายมี thickened pericardium โดยนิยามว่ามีความหนาของ pericardial มากกว่า 4 มิลลิเมตร

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ตารางที่ 1 สรุปการศึกษาในอดีตที่เกี่ยวข้องกับหัวข้อการวิจัย

Authors	Year	Place	Design	Population	Results
Sudhanshu et al.[5]	2020-2021	India	Single-center prospective	134 adults: 90% symptomatic, 45.5% mild, 37.3% mod, 7.5% severe COVID-19 illness	Subclinical LV dysfunction = 29.9%, subclinical RV dysfunction = 10.5%
Savas et al.[6]	2020	Turkey	Single-center	74 adults recovered from	Abnormal LV-GLS = 37.8%

			cross sectional	COVID-19	
Cristina et al.[7]	2020-2021	Romania	Single-center cross sectional study	150 adults with post-acute COVID-19	25.33% with significant cardiac abnormalities from echocardiogram

Abbreviations: LV-GLS = left ventricular global longitudinal strain

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

บทที่ 3
วิธีดำเนินการวิจัย (Research Methodology)

3.1 รูปแบบการวิจัย (Research Design)

Prospective cohort study

3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย

3.2.1 ประชากร (Population)

- ผู้ป่วยหลังการติดเชื้อโควิด 19 ที่รับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

3.2.2 เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการวิจัย (Inclusion criteria)

- มีอายุ 18-85 ปี
- เคยได้รับการวินิจฉัยโรคโควิด 19 ภายในระยะเวลา 1 ถึง 2 เดือน นับจากวันเข้ารับการรักษาเป็นผู้ป่วยในของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
- มีอาการของ Post-acute COVID-19 syndrome ที่เกี่ยวข้องกับระบบหัวใจและหลอดเลือดโดยมีอาการข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้ 1. เจ็บแน่นหน้าอก 2. ใจสั่น 3. เหนื่อยง่าย 4. อ่อนเพลีย 5. อาการไอ

3.2.3 เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครออกจากโครงการวิจัย (Exclusion criteria)

- ผู้ป่วยที่เป็นโรคหลอดเลือดหัวใจหรือมีภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดระหว่างนอนโรงพยาบาล
- ผู้ป่วยที่ทำการตรวจหัวใจด้วยคลื่นความถี่สูงแล้วได้ภาพที่ไม่ชัด
- ผู้ป่วยที่มีโรคหัวใจอยู่เดิม ได้แก่ โรคลิ้นหัวใจตีบหรือรั่วความรุนแรงตั้งแต่ระดับปานกลางขึ้นไป โรคหัวใจแต่กำเนิด (congenital heart disease) เช่น atrial septal defect, ventricular septal defect, patent ductus arteriosus เป็นต้น
- มีภาวะไตเสื่อมตั้งแต่ระยะที่ 4 ลงมา (eGFR<30 ml/min/1.73 m2)
- มีภาวะเบาหวานที่คุมไม่ได้ (น้ำตาลสะสม HBA1C มากกว่าเท่ากับ 8)
- เคยเป็นโรคหลอดเลือดสมอง ได้แก่ ischemic or hemorrhagic stroke หรือ transient ischemic attack
- เป็นโรคถุงลมปอดอุดกั้นเรื้อรัง (chronic obstructive pulmonary disease)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

- ผู้ป่วยที่มีความดันสูงตั้งแต่ระยะที่ 2 ขึ้นไป (SBP > 160 mmHg and/or DBP > 100 mmHg)

3.2.4 Primary outcome

- การตรวจพบความผิดปกติของ echocardiogram โดย longitudinal strain ซึ่งประกอบไปด้วย 1. left ventricular global longitudinal strain (LV-GLS) 2. right ventricular free wall longitudinal strain (RVFWLS)

3.2.5 Secondary outcome

- Major Adverse Cardiac Events (MACE) ซึ่งประกอบไปด้วย 4 ข้อได้แก่ 1. heart failure 2. acute myocardial infarction 3. stroke 4. cardiovascular death

3.3 ขนาดประชากร (Sample Size)

Estimation proportion

$$n = \frac{Z^2_{\alpha/2}\hat{p}\hat{q}}{\Delta^2}$$

p = prevalence that we want to estimate

q = 1 - p

Δ = confidence interval width

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

p = 0.3

q = 0.7

Confidence interval width = 0.1

N = 80 คน

3.4 การรวบรวมข้อมูล (Data Collection)

ผู้วิจัยจะดำเนินการรวบรวมข้อมูลของผู้ป่วยในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์โดย

1. ขอข้อมูลรายชื่อผู้ป่วยที่วินิจฉัยภาวะ COVID-19 infection ที่ได้ออกจากโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ในแต่ละวัน โดยการทำบันทึกข้อความขออนุญาตจากผู้อำนวยการโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

2. นำรายชื่อมาดูว่าสามารถเข้าการศึกษาได้หรือไม่โดย inclusion และ exclusion criteria

3. ในการรักษาตามมาตรฐาน มีการแจ้งไว้ล่วงหน้าแล้วว่าจะโทรศัพท์ติดตามอาการของผู้ป่วยเพื่อสอบถามอาการของผู้ป่วยที่ 4 สัปดาห์หากมีอาการเข้าได้กับภาวะกลุ่มอาการหลังการติดเชื้อโควิด 19 อันได้แก่ 1.อาการอ่อนเพลีย 2.ไอ 3.เหนื่อย 4.ใจสั่น 5.เจ็บหน้าอก จากนั้นจึงแจ้งเกี่ยวกับโครงการวิจัยและอธิบายให้ข้อมูลเกี่ยวกับโครงการวิจัย

4. เมื่อผู้ป่วยยินยอมเข้าร่วมงานวิจัย จึงทำการนัดผู้ป่วยมาที่แผนกหัวใจ อาคารภูมิสิริ ชั้น 4 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เพื่อขอความยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษรและจะทำการตรวจ echocardiogram ในวันนั้นโดยผู้วิจัย หากผู้ป่วยไม่ยินยอมเข้าร่วมงานวิจัย จะทำการเก็บข้อมูลโดยจะเก็บเหตุผลที่ไม่เข้าร่วมงานวิจัย โดยมีการชี้แจงกับอาสาสมัครว่า ไม่จำเป็นต้องให้เหตุผลได้ และการให้หรือไม่ให้เหตุผลนั้น ไม่มีผลต่อการดูแลรักษา

5. การตรวจ echocardiogram ทำโดยใช้เครื่อง EPIQ CVx และทำวิเคราะห์ speckle tracking doppler โดย Automated Cardiac Motion Quantification (aCMQ) QLab Cardiac Analysis ver.15.5, Phillips Healthcare Inc โดยการวิเคาะห์ข้อมูลจะทำโดยผู้วิจัยหลักเพียงผู้เดียว

6. ติดตามอาการผู้ป่วยที่ 3 และ 6 เดือนว่ายังมีอาการของ Post-acute COVID-19 syndrome หรือไม่ และประเมิน MACE outcome ตามที่ได้กล่าวไปข้างต้นโดยติดตามจากเวชระเบียนและการโทรศัพท์สอบถามข้อมูล

7. เก็บข้อมูลใน case record form จากนั้นนำมาลงใน excel sheet

8. นำข้อมูลทั้งหมดมาวิเคราะห์ โดยใช้โปรแกรม R statistic package (V4.2.2, R core team, 2022)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

3.5 การวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติที่ใช้วิเคราะห์ (Data Analysis and Statistics)

3.5.1 Descriptive analysis

- ข้อมูลที่ได้จากการศึกษาจะแสดงอยู่ในรูปค่าเฉลี่ยเลขคณิต (mean) ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (SD) ในกรณีข้อมูลเชิงปริมาณที่มีการกระจายตัวแบบปกติแสดงในรูปค่าเฉลี่ยมัธยฐาน (median) ± พิสัยระหว่างควอร์ไทล์ (IQR) ในกรณีข้อมูลกระจายตัวไม่ปกติ
- ข้อมูลเชิงกลุ่มจะแสดงในรูป proportion (n, %)
- เปรียบเทียบข้อมูลที่ได้ระหว่างกลุ่มโดยใช้ ANOVA หรือ Chi-square test

3.5.2 Primary outcome analysis

- รายงานความผิดปกติ prevalence ของ echocardiogram abnormalities เป็นเปอร์เซนต์
- รายงานข้อมูลการตรวจผลการตรวจหัวใจด้วยคลื่นความถี่สูงต่างๆ ตามความเหมาะสม

3.5.3 Secondary outcome analysis

- หาว่าปัจจัยใดบ้างที่เป็น risk factor ในการตรวจพบ echocardiogram abnormalities โดยใช้ multiple logistic regression
- การวิเคราะห์ทางสถิติทุกตัวกำหนดค่า alpha = 0.05

3.6 ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม (Ethical Considerations)

3.6.1 หลักความเคารพในบุคคล (Respect for person)

- การศึกษานี้จะต้องได้รับความยินยอมจากผู้ป่วยก่อนและผู้ป่วยจะได้รับข้อมูลก่อนเข้าร่วมวิจัยอย่างเพียงพอ และการเข้าร่วมหรือไม่เข้าร่วมจะไม่ส่งผลต่อแนวทางการรักษาของผู้ป่วย และจะดำเนินโดยเคารพสิทธิและศักดิ์ศรีของผู้ป่วย และจะมีการปกปิดข้อมูลที่จะบ่งไปถึงตัวผู้ป่วยได้

3.6.2 หลักการให้ประโยชน์ ไม่ก่อให้เกิดอันตราย (Beneficence/Non-maleficence)

- ข้อมูลที่ได้จากการศึกษาจะเกิดประโยชน์ต่ออาสาสมัครคือ อาสาสมัครจะได้รับการตรวจหาความผิดปกติของหัวใจด้วยคลื่นความถี่สูง ความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นคือ ผู้ป่วยจะถูกตรวจโดยคลื่นถี่ความเสียงสูง หัวใจอาจจะมีอาการเจ็บเล็กน้อยและไม่ก่อให้เกิดผลอันตรายที่ร้ายแรง

3.6.3 หลักความยุติธรรม (Justice)

- การศึกษามีเกณฑ์คัดเข้าและคัดออกอย่างชัดเจนและผู้ป่วยทุกคนมีโอกาสเข้าร่วมวิจัยเท่าๆ กันและได้รับการตรวจที่ไม่แตกต่างกัน

3.7 ข้อตกลงเบื้องต้น (Assumption)

การตรวจด้วยคลื่นความถี่สูงหัวใจแต่ละครั้งไม่แตกต่างกัน

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

3.8 ข้อจำกัด (Limitations)

1. การศึกษานี้เป็นการศึกษาที่ทำในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์เพียงสถาบันเดียว และผู้ป่วยทั้งหมดเป็นคนเชื้อชาติเอเชีย

2. ไม่มีผลการตรวจ echocardiogram ในช่วงที่ผู้ป่วยติดเชื้อ COVID-19 เพื่อเปรียบเทียบ เนื่องจากข้อจำกัดในช่วงของการระบาด COVID-19 และป้องกันการแพร่เชื้อ โดยเป็นการอนุมานว่าผู้ป่วยไม่มีโรคหัวใจมาก่อนโดยการซักประวัติอาการและโรคประจำตัว

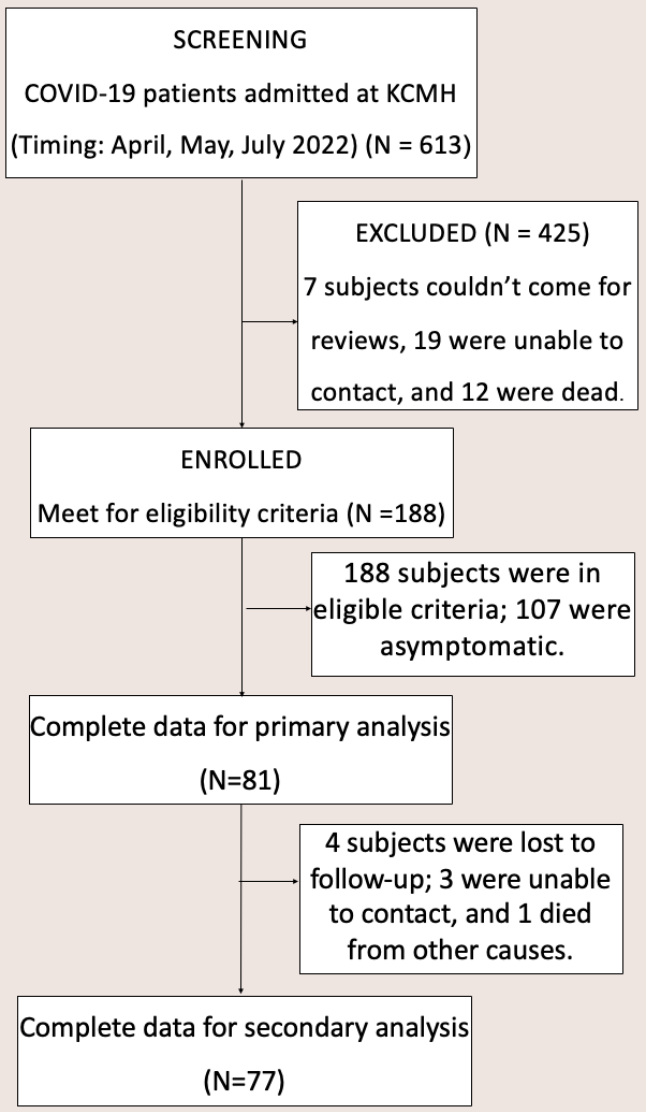
3. ขาดข้อมูลเปรียบเทียบผล echocardiogram ของผู้ป่วยที่ไม่มีอาการ เพื่อมาเปรียบเทียบเป็นกลุ่มเปรียบเทียบ (control group) เพื่อดูว่าในกลุ่มไม่มีอาการตรวจพบความผิดปกติมากน้อยเท่าไหร่

3.9 ผู้ป่วยขาดการติดตาม (Loss to follow-up)

ในการศึกษานี้มีผู้ป่วยขาดการติดตามทั้งสิ้น 4 ราย โดยติดต่อไม่ได้ 3 ราย และเสียชีวิตจากสาเหตุอื่น 1 ราย

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

3.10 Consort Diagram



รูปภาพที่ 2 Consort Diagram

บทที่ 4
ผลการศึกษา (Results)

ตารางที่ 2 แสดงลักษณะพื้นฐานประชากร จำนวนประชากรทั้งหมด 81 คน อายุเฉลี่ยอยู่ที่ 65 ปี เป็นเพศหญิง 54 คน (66%) โรคประจำตัวส่วนใหญ่ที่พบคือ ความดันโลหิตสูง 34 คน (42%) เบาหวาน 20 คน (24%) ความรุนแรงของโรค COVID-19 ส่วนใหญ่อยู่ที่ระดับรุนแรงน้อย เป็นจำนวน 59 คน (72%) รุนแรงปานกลาง 21 คน (25%) และรุนแรงมาก 1 คน (1.2%) อาการของ Post-acute COVID-19 syndrome ของผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่พบคือ อ่อนเพลีย 32 คน (39.5%) อาการหอบเหนื่อย 32 คน (39.5%) รองลงมาคืออาการไอ 19 คน (23.5%) มีผู้ป่วยเพียง 1 รายที่มีอาการใจสั่น (1.2%) และไม่มีใครมีอาการเจ็บหน้าอกเลย จากการติดตามที่ 3 เดือน พบผู้ป่วยที่ยังมีอาการหลงเหลืออยู่ 31 คน (39.7%) และเมื่อติดตามที่ 6 เดือน พบผู้ป่วยที่ยังมีอาการหลงเหลืออยู่ 26 คน (33.8%) ผู้ป่วยได้รับการทำ echocardiogram เฉลี่ยอยู่ที่ 62 วันนับจากวันที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล ผลตรวจพบความผิดปกติของค่า longitudinal strain 18 คน (22.22%) โดยพบความผิดปกติของ LV-GLS 8 คน (9.87%) พบค่ามัธยฐานของ LV-GLS อยู่ที่ -21.1% [-22.35, -19.85] พบความผิดปกติของ RVFWLS 12 คน (14.81%) พบค่ามัธยฐานของ RVFWLS อยู่ที่ -18.35% [-21.45, -17.10] พบค่ามัธยฐานของ LVEF อยู่ที่ 68% จากการติดตามเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ไม่พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์เลยที่ 3 เดือนและ 6 เดือน

ตารางที่ 3 แสดงปัจจัยที่ส่งผลต่อการตรวจพบความผิดปกติของ GLS ในผู้ป่วย Post-acute COVID-19 syndrome จากผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยเพศหญิงมีโอกาสพบความผิดปกติของค่า longitudinal strain มากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ (p = 0.047) ไม่พบความสัมพันธ์ในผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวเป็นเบาหวาน (p = 0.203) และไม่พบความสัมพันธ์กับค่าการอักเสบ interleukin-6 (p = 0.258) และ C-reactive protein (p = 0.619) สำหรับค่า parameter อื่นๆ ของ echocardiogram ที่ช่วยบ่งบอกความผิดปกติของค่า longitudinal strain พบว่าในผู้ป่วยที่มีการลดลงของค่า TAPSE ที่มากกว่า (p = 0.02) และค่า SVI ที่ต่ำกว่า (p = 0.037) สำหรับค่า echocardiogram parameter อื่นๆ ได้แก่ LVEF, LVMI, LAVI, E/e' ratio, TRV max, RVFP, RV FAC, ไม่พบความสัมพันธ์กับค่า longitudinal strain ที่ลดลง

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ตารางที่ 2 ลักษณะพื้นฐานประชากร

Variable (N=81)	
Female sex (%)	54 (66%)
Age (median [IQR])	65 [51,73]
Diabetes (%)	20 (24%)
Hypertension (%)	34 (42%)
Chronic kidney disease (%)	4 (4.9%)
Length of hospital stay (median [IQR])	5 [4,7]
Inflammatory marker (median [IQR])	
C-reactive protein (mg/dL)	17.49 [8.32, 31.60]
Interleukin-6 (pg/mL)	11.70 [5.82, 23.86]
Covid severity (%)	
Mild	59 (72%)
Moderate	21 (25%)
Severe	1 (1.2%)
Drug	
Favipiravir (%)	8 (9.9%)
Remdesivir (%)	64 (79%)
Dexamethasone (%)	5 (6.2%)
Molnupiravir (%)	1 (1.2%)
Ritonavir (%)	1 (1.2%)
Admission to echo date (Median [IQR])	62 [58, 66]
No. of patients with GLS abnormalities	31 (38.27%)
No. of patients with LV-GLS abnormalities	8 (9.87%)
No. of patient with RV-FWLS abnormalities	31 (38.27%)
Echocardiogram parameters (median [IQR])	
LV-GLS (%)	-20.9 [-22, -19.2]
RV-FWLS (%)	-26.4 [-30.1, -22.40]
LVEF (%)	68 [65, 72]

Chulalongkorn University

LVMI (g/m2)	61 [52, 75]
LAVI (ml/m2)	21.75 [18.00, 26.62]
E/e' ratio	9.5 [7.25, 12.50]
TRV max (m/s)	2.4 [2.17, 2.62]
RVSP (mmHg)	29 [23.95, 33.00]
TAPSE (cm)	21 [20, 25]
RV FAC (%)	50.5 [48.00, 55.25]
SVI (ml/m2)	37 [32.00, 43.75]
Symptoms of Post-acute COVID-19 syndrome	
Fatigue (%)	32 (39.5%)
Dyspnea (%)	32 (39.5%)
Chest pain (%)	0 (0%)
Palpitation (%)	1 (1.2%)
Cough (%)	19 (23.5%)
Persistent of symptoms at 3 month (%)	31 (39.7%)
MACE at 3 month (%)	0 (0%)
Persistent of symptoms at 6 month (%)	26 (33.8%)
MACE at 6 month (%)	0 (0%)

Chulalongkorn University

ตารางที่ 3 ปัจจัยที่ส่งผลต่อการตรวจพบความผิดปกติของ GLS ในผู้ป่วย Post-acute COVID-19 syndrome

Variable (N=81)	Normal GLS	Abnormal GLS	P value
No. of patients	63	18	
Female sex (%)	46 (73)	8 (44.4%)	0.047
Age (median [IQR])	64 [47.50, 74.50]	68.50 [57.75, 71.50]	0.524
Diabetes (%)	13 (20.6%)	7 (38.9)	0.203
Hypertension (%)	29 (46%)	5 (27.8)	0.266
Chronic kidney disease (%)	3 (4.8%)	1 (5.6%)	1.000
Length of hospital stay (median [IQR])	4 [3.50, 6.50]	5 [4, 8.25]	0.225
Inflammatory marker (median [IQR])			
C-reactive protein (mg/dL)	17.55 [7.48, 33]	15 [10.23, 25.44]	0.856
Interleukin-6 (pg/mL)	9.75 [5.49, 20.68]	16.26 [6.22, 26.56]	0.454
Covid severity (%)			0.639
Mild	47 (74.6%)	12 (66.7%)	
Moderate	15 (23,8%)	6 (33.3%)	
Severe	1 (1.6%)	0 (0%)	
Drug			
Favipiravir (%)	6 (9.5%)	2 (11.1%)	1.000
Remdesivir (%)	48 (76.2%)	16 (88.9%)	0.402
Dexamethasone (%)	4 (6.3%)	1 (5.6%)	1.000
Molnupiravir (%)	1 (1.6%)	0 (0%)	1.000
Ritonavir (%)	1 (1.6%)	0 (0%)	1.000
Admission to echo date (Median [IQR])	62 [58, 66]	60.50 [56.50, 64.50]	0.287
Echocardiogram parameters (median [IQR])			

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

LV-GLS (%)	-21.10 [-22.35, -19.85]	-18.70 [-20.48, -15.80]	<0.001
RV-FWS (%)	-28 [-30.60, -24.95]	-18.35 [-21.45, -17.10]	<0.001
LVEF (%)	69 [66, 72]	65.50 [62, 72.50]	0.129
LVMI (g/m2)	61 [51, 73]	67.50 [55.50, 79.50]	0.160
LAVI (ml/m2)	22 [18.05, 26.88]	20.75 [17.62, 24.75]	0.699
E/e' ratio	9 [7, 12.25]	11 [8, 13.43]	0.296
TRV max (m/s)	2.4 [2.16, 2.56]	2.60 [2.40, 2.80]	0.330
RVSP (mmHg)	29 [23.60, 33]	30 [25, 34]	0.785
TAPSE (cm)	22 [20, 25]	20 [18, 21]	0.015
RV FAC (%)	51 [48.62, 55.75]	45 [40.50, 51.00]	0.074
SVI (ml/m2)	39 [33, 46]	35 [30, 39]	0.037
Symptoms of Post-acute COVID-19 syndrome			
Fatigue (%)	26 (41.30%)	6 (33.3%)	0.738
Dyspnea (%)	22 (34.9%)	10 (55.6%)	0.192
Chest pain (%)	0 (0%)	0 (0%)	NA
Palpitation (%)	1 (1.6%)	0 (0%)	1.000
Cough (%)	17 (27%)	2 (11.10%)	0.277
Persistent of symptoms at 3 month (%)	22 (36.1%)	9 (52.9%)	0.328
MACE at 3 month (%)	0 (0%)	0 (0%)	NA
Persistent of symptoms at 6 month (%)	19 (31.1%)	7 (43.8%)	0.515
MACE at 6 month (%)	0 (0%)	0 (0%)	NA

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 5
อภิปรายและสรุปผล (Discussion and Conclusion)

5.1 อภิปราย (Discussion)

Post-acute COVID-19 syndrome เป็นกลุ่มอาการที่ในปัจจุบันให้ความสนใจกันมากขึ้น โดยพบความผิดปกติได้ในหลาย ๆ อวัยวะ กลุ่มอาการของ Post-acute Covid-19 syndrome วินิจฉัยจากอาการเป็นหลัก กลุ่มอาการที่พบมากที่สุดอยู่ที่ระบบหัวใจและหลอดเลือด และระบบทางเดินหายใจ โดยเชื่อว่ากลไกการเกิดโรคทางระบบหัวใจและหลอดเลือดอาจเกิดจาก (1) ไวรัสมีการรุกรานเข้าสู่หัวใจโดยตรง (2) มีการลดลงของ angiotensin converting enzyme 2 (3) ผ่านกระบวนการอักเสบและการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของร่างกายส่งผลถึงกล้ามเนื้อหัวใจ เยื่อหุ้มหัวใจ และระบบการนำไฟฟ้าในหัวใจ (4) ผลในระยะยาวต่อหัวใจจากการเพิ่มขึ้นของ cardio-metabolic demand การเกิดผังผืดหรือรอยแผลเป็นในกล้ามเนื้อหัวใจ (myocardial fibrosis or scarring) หัวใจเต้นผิดจังหวะ (arrhythmia) หรือ autonomic dysfunction[8] นอกจากนี้ยังพบหลักฐานของ subclinical left ventricular dysfunction ในผู้ป่วยที่หายจาก COVID-19 โดยสาเหตุที่เกิดจากการคงอยู่ของการอักเสบของหัวใจในรูปแบบของ peri-myocarditis และ early myocardial fibrosis[2, 3]

อาการของผู้ป่วยในการศึกษานี้พบอาการของ dyspnea และ fatigue มากที่สุด ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้[8] และจากการติดตามที่ 3 และ 6 เดือน ผู้ป่วยอาการมีคงเหลือประมาณ 30% ซึ่งจากข้อมูลนี้แสดงให้เห็นว่า ถึงแม้ผู้ป่วยในการศึกษาส่วนใหญ่จะมีอาการของ COVID-19 ไม่มาก และค่าการอักเสบไม่สูงมากนักก็ยังมีผู้ป่วยถึง 1 ใน 3 ยังมีอาการคงเหลือที่ 6 เดือน

Speckle tracking echocardiogram เป็นวิธีที่ดีกว่า 2D echocardiogram ในการประเมิน regional และ global myocardial function เนื่องจากไม่ขึ้นกับมุมและไม่ต้องการมุมที่จำเพาะของการกำหนดมุมของคลื่นเสียง (insonation)[24, 25] นอกจากนี้ speckle tracking echocardiogram ยังเป็นเทคนิคที่ตั้งเป้าหมายและสามารถทำซ้ำได้ (reproducible)[26] และอีกทั้ง speckle tracking echocardiogram ยังเป็นวิธีที่ไวกว่าและสามารถพยากรณ์ left ventricular systolic dysfunction ได้เร็วกว่าเมื่อเทียบกับ left ventricular ejection fraction[27] และการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่าการลดลงของ left ventricular global longitudinal strain ในผู้ป่วย heart failure preserved ejection fraction สัมพันธ์กับการมีพยากรณ์ของโรคทางระบบหัวใจและหลอดเลือดที่แย่กว่า[28, 29] การศึกษาก่อนหน้านี้ส่วนใหญ่ศึกษาในผู้ป่วยหลังการติดเชื้อ COVID-19

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

โดยพบความผิดปกติของ subclinical LV dysfunction ด้วย echocardiogram ประมาณ 30% และพบมากขึ้นในกลุ่มที่มีค่าอักเสบที่สูงขึ้น[5] การศึกษาที่ทำเฉพาะในผู้ป่วยที่มีกลุ่มอาการ Post-acute COVID-19 syndrome ซึ่งมีค่อนข้างจำกัด โดยตรวจพบความผิดปกติของหัวใจด้วย echocardiogram อยู่ที่ 25.33%[7] และยังไม่มีการศึกษาถึงผลทางระบบหัวใจและหลอดเลือดที่ตามมาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ จากการศึกษาก่อนหน้านี้มักไม่พบความผิดปกติของ left ventricular ejection fraction (LVEF) [2, 4-7] แต่สามารถตรวจพบความผิดปกติของ longitudinal strain ซึ่งเป็นเครื่องมือที่มีความไวมากกว่า โดยอุบัติการณ์ของการตรวจพบความผิดปกติของ GLS ของผู้ป่วยติดเชื้อ COVID-19 อยู่ที่ประมาณ 20-40% แล้วแต่การศึกษา[5-7]

ในการศึกษานี้ พบความผิดปกติของค่า longitudinal strain อยู่ที่ 22% โดยพบความผิดปกติของ RVFWLS 12 คนจาก 81 คน และ LV-GLS 8 คนจาก 81 คน ซึ่งอุบัติการณ์โดยรวมน้อยกว่ากับการศึกษาก่อนหน้า โดยทางผู้วิจัยเชื่อว่าสาเหตหนึ่งเกิดจากความรุนแรงของโควิด 19 ในปีที่ผู้วิจัยทำการศึกษาเป็นคนละสายพันธ์กับการศึกษาก่อนหน้านี้และมีความรุนแรงของโรคน้อยกว่า อีกทั้งผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับการฉีดวัคซีนเกือบทั้งหมดและส่วนใหญ่ได้วัคซีนมาแล้วอย่างน้อย 2 เข็ม ซึ่งจะเห็นได้ว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ในการศึกษามีอาการความรุนแรงของโรคอยู่ในระดับรุนแรงน้อยหรืออาจเป็นจากระยะเวลาที่ป่วยได้รับ echocardiogram ในการศึกษาอยู่ที่ 2 เดือนซึ่งช้ากว่าการศึกษาต่างๆกันหน้านี้ที่ส่วนใหญ่ทำที่ 1 เดือนจึงทำให้อาจตรวจพบความผิดปกติได้น้อยกว่า

นอกจากการตรวจพบ subclinical left ventricular dysfunction การศึกษาก่อนหน้านี้ตรวจพบ right ventricular dysfunction ที่ 10.5%[5] และจากการศึกษา การทำงานของหัวใจฝั่งขวาในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ COVID-19 พบว่ามีการโตของหัวใจฝั่งขวาถึง 1 ใน 3 ของผู้ป่วย[30, 31] ในการศึกษานี้พบความผิดปกติของหัวใจฝั่งขวาที่มากกว่าฝั่งซ้าย โดยเหตุผลน่าจะอธิบายได้จากการที่ผู้ป่วยส่วนใหญ่อยู่ในกลุ่มอาการน้อยถึงปานกลาง และค่าการอักเสบไม่สูงมาก อาการทางระบบหัวใจและหลอดเลือดจึงอาจไม่ได้เป็นผลมาจากการอักเสบของหัวใจโดยตรง แต่อาจเป็นผลมาจากความผิดปกติจากการติดเชื้อที่ส่งผลต่อปอดและส่งผลต่อมาถึงหัวใจฝั่งขวาเป็นหลัก สอดคล้องไปกับการตรวจพบการทำงานของหัวใจฝั่งขวาคือ TAPSE ที่ลดลงในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของค่า longitudinal strain

การหาว่าปัจจัยใดในการศึกษาที่อาจจะทำให้พบความผิดปกติของ longitudinal strain เพิ่มขึ้น การศึกษาก่อนหน้านี้พบว่า อายุที่มากกว่า ค่าดัชนีมวลกายที่มากกว่า โรคร่วมเช่น ความดันโลหิตสูง ระดับน้ำตาลในเลือดที่สูงกว่า เป็นปัจจัยเสี่ยงของการพบความผิดปกติของหัวใจ[6, 7] นอกจากนี้ค่าการอักเสบ (inflammatory marker) ได้แก่ C-reactive protein, interleukin-6, troponin, ferritin[5] เป็นปัจจัยเสี่ยงในการตรวจพบความผิดปกติของหัวใจ พบว่าเพศหญิงเป็นปัจจัยที่มีความเสี่ยงมากขึ้น ซึ่งทางผู้วิจัยยังหาคำอธิบายไม่ได้ เชื่อว่าอาจจะเกิดขึ้นโดยบังเอิญ (by

chance) และพบว่าการมีโรคประจำตัวเป็นเบาหวานไม่เป็นปัจจัยที่ทำให้พบความผิดปกติของ longitudinal strain มากขึ้นในการศึกษานี้ เนื่องจากในการศึกษานี้จะนำเฉพาะผู้ป่วยที่ควบคุมเบาหวานได้ดีเข้ามาในการศึกษาเท่านั้น และนอกจากนี้ยังไม่พบความสัมพันธ์ของการมีความดันโลหิตสูงกับการตรวจพบความผิดปกติของหัวใจในการศึกษานี้ได้ เนื่องจากผู้ป่วยที่มีภาวะความดันโลหิตสูงที่ควบคุมได้ยากได้ถูกคัดออกไปก่อนเนื่องจากภาวะนี้อาจจะส่งผลต่อการลดลงของค่า longitudinal strain ได้

การรุกรานของเชื้อไวรัส COVID-19 เข้าไปสู่กล้ามเนื้อหัวใจ (myocardium) ทำให้เกิดการตายของเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจและกระตุ้นให้เกิดการอักเสบ[32, 33] กระบวนการกระตุ้นภูมิคุ้มกันเป็น 1 ในกลไกที่ทำให้เกิดกระบวนการอักเสบของกล้ามเนื้อหัวใจ และกระตุ้นให้เกิดการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของร่างกาย (immune response's activation) และกระตุ้นให้เกิดการหลั่ง proinflammatory cytokines และ กระตุ้น adaptive immune response[34, 35] นอกจากนี้ความผิดปกติของเส้นเลือดขนาดเล็ก (microvascular dysfunction) และการเกิด coronary plaque rupture และ coronary thrombosis ยังเป็นสาเหตุหนึ่งของการบาดเจ็บของกล้ามเนื้อหัวใจ (myocardial injury) [36] สำหรับในการศึกษานี้กลับไม่พบว่าค่าการอักเสบ (inflammatory marker) ได้แก่ interleukin – 6 และ C- reactive protein เป็นปัจจัยเสี่ยงในการเจอความผิดปกติของ longitudinal strain เหมือนในการศึกษาก่อนหน้า[5-7] แต่จากผลของการศึกษานี้พบว่าในกลุ่มที่มีความผิดปกติของ longitudinal strain มีแนวโน้มของค่า inflammatory marker ที่สูงกว่า โดยผู้วิจัยเชื่อว่าเกิดจากจำนวนประชากรที่มีกำลังไม่มากพอในการหาความแตกต่าง ดังนั้นผู้วิจัยจึงเชื่อว่าหากมีจำนวนประชากรที่มากขึ้นอาจให้ผลที่มีนัยสำคัญทางสถิติ

การติดตามเพื่อดูเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทางระบบหัวใจและหลอดเลือด (major adverse cardiac events, MACE) ที่ 3 เดือน และ 6 เดือน ไม่พบผู้ป่วยรายใดเลยที่มีเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ทางผู้วิจัยเชื่อว่าอาจเกิดจากเหตุผล 4 ประการได้แก่ (1) ผู้ป่วยส่วนใหญ่ในการศึกษาเป็นกลุ่มที่มีอาการไม่รุนแรง (2) การติดตามอาจไม่นานพอที่ผู้ป่วยจะเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (3) ความผิดปกติส่วนใหญ่ทางระบบหัวใจและหลอดเลือดเป็นความผิดปกติระดับไม่รุนแรง (minor abnormalities) ซึ่งอาจไม่ทำให้เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์เลยก็เป็นได้ (4) จำนวนประชากรอาจน้อยเกินไป

ข้อจำกัดของงานวิจัยมีดังต่อไปนี้ (1) การศึกษานี้เป็น single-center prospective cohort study (2) ผู้ป่วยที่ได้รับการนอนโรงพยาบาลส่วนใหญ่จะเป็นผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวอยู่เดิมเช่น มะเร็ง โรคไต โรคตับ หรือผู้ป่วยที่ภูมิคุ้มกันไม่ดี ซึ่งอาจจะส่งผลต่อการตรวจพบความผิดปกติของหัวใจได้โดยผู้วิจัยได้พยายามคัดออกแล้วบางกลุ่มโรคแต่บางกลุ่มโรคเช่นมะเร็งยังถูกนำเข้ามาอยู่ในการศึกษา (3) การศึกษานี้ไม่มี echocardiogram พื้นฐานเดิมของผู้ป่วยสำหรับเปรียบเทียบ

5.2 สรุปผล (Conclusion)

จากการศึกษานี้พบว่าอุบัติการณ์ในการตรวจพบความผิดปกติของหัวใจด้วยการตรวจ echocardiogram พบได้ไม่มากในผู้ป่วย Post-acute COVID-19 syndrome นอกจากนี้ยังไม่พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ของหัวใจและหลอดเลือดที่ 3 และ 6 เดือนในผู้ป่วยรายใดเลย จากผลการศึกษานี้อาจจะช่วยลดการตรวจทางด้านหัวใจที่ไม่จำเป็นโดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่ขณะติดเชื้อโควิดมีอาการน้อยถึงปานกลาง

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ภาคผนวก

ตารางที่ 4 ปัจจัยที่ส่งผลต่อการตรวจพบความผิดปกติของ LV-GLS ในผู้ป่วย Post-acute COVID-19 syndrome

Variable (N=81)	Normal LV-GLS	Abnormal LV-GLS	P value
No. of patients	73	8	
Female sex (%)	52 (71.2%)	2 (25.0%)	0.25
Age (median [IQR])	64 [49, 73]	70 [65.75, 72.75]	0.268
Diabetes (%)	15 (20.5%)	5 (62.5)	0.029
Hypertension (%)	31 (42.5%)	3 (37.5)	1.000
Chronic kidney disease (%)	3 (4.1%)	1 (12.5)	0.857
Length of hospital stay (median [IQR])	5 [4, 7]	4 [3.75, 5.25]	0.490
Inflammatory marker (median [IQR])			
C-reactive protein (mg/dL)	16.24 [8.07, 32.30]	22.70 [14.50, 28.17]	0.705
Interleukin-6 (pg/mL)	9.78 [5.26, 22.03]	16.40 [16.26, 28.27]	0.193
Covid severity (%)			0.255
Mild	55 (75.3%)	4 (50%)	
Moderate	17 (23.3%)	4 (50%)	
Severe	1 (1.4%)	0 (0%)	
Drug			
Favipiravir (%)	7 (9.6%)	1 (12.5%)	1.000
Remdesivir (%)	57 (78.1%)	7 (87.5%)	0.870
Dexamethasone (%)	5 (6.8%)	0 (0%)	1.000
Molnupiravir (%)	1 (1.4%)	0 (0%)	1.000
Ritonavir (%)	1 (1.4%)	0 (0%)	1.000
Admission to echo date (Median [IQR])	62 [58, 67]	57.50 [54.25, 61]	0.017

Echocardiogram parameters (median [IQR])			
LV-GLS (%)	-21.10 [-22.20, -19.70]	-15.25 [-16.23, -13.95]	<0.001
RV-FWS (%)	-26.70 [-30.20, -22.80]	-23.15 [-26.78, -19.65]	0.156
LVEF (%)	69 [65, 72]	65.50 [61.75, 68]	0.178
LVMI (g/m2)	61 [51, 74]	75 [57, 86.88]	0.147
LAVI (ml/m2)	21.15 [18, 26.50]	21.75 [18.62, 28.75]	0.653
E/e' ratio	9 [7, 12.25]	11.50 [9.88, 13.43]	0.286
TRV max (m/s)	2.4 [2.14, 2.57]	2.80 [2.80, 2.80]	0.058
RVSP (mmHg)	28.80 [23.45, 33]	34.50 [34.24, 34.75]	0.081
TAPSE (cm)	22 [20, 25]	21 [19.50, 22.25]	0.529
RV FAC (%)	51 [48.12, 55.75]	41 [40.50, 41.50]	0.043
SVI (ml/m2)	37.60 [32.50, 44]	34.20 [28.50, 37.50]	0.155
Symptoms of Post-acute COVID-19 syndrome			
Fatigue (%)	29 (39.7%)	3 (37.5%)	1.000
Dyspnea (%)	28 (38.4%)	4 (50%)	0.796
Chest pain (%)	0 (0%)	0 (0%)	NA
Palpitation (%)	1 (1.4%)	0 (0%)	1.000
Cough (%)	18 (24.7%)	1 (12.5%)	0.741
Persistent of symptoms at 3 month (%)	27 (38%)	4 (57.1%)	0.561
MACE at 3 month (%)	0 (0%)	0 (0%)	NA
Persistent of symptoms at 6 month (%)	24 (33.8%)	2 (33.3%)	1.000
MACE at 6 month (%)	0 (0%)	0 (0%)	NA

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 5 ปัจจัยที่ส่งผลต่อการตรวจพบความผิดปกติของ RV-FWLS ในผู้ป่วย Post-acute COVID-19 syndrome

Variable (N=81)	Normal RV-FWSL	Abnormal RV-FWSL	P value
No. of patients	69	12	
Female sex (%)	48 (69.6)	6 (50%)	0.320
Age (median [IQR])	65 [51, 73]	68.50 [55.25, 71.25]	0.785
Diabetes (%)	17 (24.6%)	3 (25)	1.000
Hypertension (%)	32 (46.4%)	2 (16.7)	0.108
Chronic kidney disease (%)	4 (5.8%)	0 (0%)	0.894
Length of hospital stay (median [IQR])	4 [3, 6]	5.50 [4.75, 9.75]	0.058
Inflammatory marker (median [IQR])			
C-reactive protein (mg/dL)	17.55 [7.48, 33]	15 [10.23, 20.45]	0.705
Interleukin-6 (pg/mL)	11.15 [5.90, 20.68]	14.20 [5.56, 26.56]	0.742
Covid severity (%)			0.910
Mild	50 (72.5%)	9 (75%)	
Moderate	18 (26.1%)	3 (25%)	
Severe	1 (1.4%)	0 (0%)	
Drug			
Favipiravir (%)	7 (10.1%)	1 (8.3%)	1.000
Remdesivir (%)	53 (76.8%)	11 (91.7%)	0.434
Dexamethasone (%)	4 (5.8%)	1 (8.3%)	1.000
Molnupiravir (%)	1 (1.4%)	0 (0%)	1.000
Ritonavir (%)	1 (1.4%)	0 (0%)	1.000
Admission to echo date (Median [IQR])	62 [57, 66]	62 [60, 67.25]	0.549
Echocardiogram parameters (median [IQR])			

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

LV-GLS (%)	-21.10 [-22.20, -19.50]	-20.05 [-21.27, -18.90]	0.184
RV-FWS (%)	-28 [-30.50, -24.70]	-17.65 [-18.33, -16.65]	<0.001
LVEF (%)	69 [65, 72]	65.50 [62.75, 73.25]	0.709
LVMI (g/m2)	61 [51, 73]	71 [56.50, 78.50]	0.192
LAVI (ml/m2)	21.75 [18, 27.05]	21 [17.88, 24.25]	0.627
E/e' ratio	9.5 [7, 12.50]	8.75 [8, 11.88]	0.988
TRV max (m/s)	2.4 [2.18, 2.66]	2.40 [2.15, 2.50]	0.732
RVSP (mmHg)	29 [24.30, 33]	25 [21, 27.50]	0.271
TAPSE (cm)	22 [20, 25]	19 [18, 21.50]	0.016
RV FAC (%)	51 [48.25, 55.50]	48 [40.00, 52.00]	0.203
SVI (ml/m2)	37 [32.50, 44.50]	37 [30.50, 39.50]	0.248
Symptoms of Post-acute COVID-19 syndrome			
Fatigue (%)	28 (40.60%)	4 (33.3%)	0.878
Dyspnea (%)	26 (37.7%)	6 (50%)	0.627
Chest pain (%)	0 (0%)	0 (0%)	NA
Palpitation (%)	1 (1.4%)	0 (0%)	1.000
Cough (%)	17 (24.6%)	2 (16.7%)	0.816
Persistent of symptoms at 3 month (%)	26 (39.4%)	5 (41.7%)	1.000
MACE at 3 month (%)	0 (0%)	0 (0%)	NA
Persistent of symptoms at 6 month (%)	21 (32.3%)	5 (41.7%)	0.766
MACE at 6 month (%)	0 (0%)	0 (0%)	NA

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บรรณานุกรม

1. Huang Lu ZP, Tang D, et al. Cardiac involvement in patients recovered from COVID-2019 identified using magnetic resonance imaging. J Am Coll Cardiol Img 2020;13:2330-9.

2. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, Fahim M, Arendt C, Hoffmann J, et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). JAMA cardiology 2020;5:1265-73.

3. Wang H LR, Zhou Z, Jiang H, et al. Cardiac involvement in COVID-19 patients: mid-term follow up by cardiovascular magnetic resonance. J Cardiovasc Magn Reson 2021;23:14.

4. Wibowo A, Pranata R, Astuti A, Tiksnadi BB, Martanto E, Martha JW, et al. Left and right ventricular longitudinal strains are associated with poor outcome in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Journal of Intensive Care 2021;9:1-7.

5. Mahajan S, Kunal S, Shah B, Garg S, Palleda GM, Bansal A, et al. Left ventricular global longitudinal strain in COVID-19 recovered patients. Echocardiography 2021;38:1722-30.

6. Özer S, Candan L, Özyıldız AG, Turan OE. Evaluation of left ventricular global functions with speckle tracking echocardiography in patients recovered from COVID-19. The international journal of cardiovascular imaging 2021;37:2227-33.

7. Tudoran C, Tudoran M, Pop GN, Giurgi-Oncu C, Cut TG, Lazureanu VE, et al. Associations between the severity of the post-acute COVID-19 syndrome and echocardiographic abnormalities in previously healthy outpatients following infection with SARS-CoV-2. Biology 2021;10:469.

8. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. Nature medicine 2021;27:601-15.

9. Carf A, Bernabei, R., Landi, F. & Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. J Am Med Assoc 2020;324:603-5.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

10. Carvalho-Schneider Cea. Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset. Clin Microbiol Infect 2021;27:258-63.

11. Arnold DTea. Patient outcomes after hospitalisation with COVID-19 and implications for follow-up: results from a prospective UK cohort. Torax 2020;76:399-401.

12. Moreno-Pérez Oea. Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: a Mediterranean cohort study. J Infect 2021;82:378-83.

13. Halpin SJea. Post-discharge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: a cross-sectional evaluation. J Med Virol 2021;93:1013-22.

14. Jacobs LGea. Persistence of symptoms and quality of life at 35 days after hospitalization for COVID-19 infection. PLoS One 2020;15:e0243882.

15. Garrigues Eea. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. J Infect 2020;81:e4–e6.

16. Huang Cea. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. Lancet 2021;397:220-32.

17. Nishiga M WD, Han Y, Lewis DB, Wu JC. COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives. Nat Rev Cardiol 2020;17:543-58.

18. Shi S QM, Shen Bo, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. JAMA Cardiol 2020;5:802-10.

19. Chapman AR BA, Mills NL. High-sensitivity cardiac troponin can be an ally in the fight against COVID-19. Circulation 2020;141:1733-5.

20. Kunal S SS, Sharma SK, et al. Cardiovascular complications and its impact on outcomes in COVID-19. Indian Heart J 2020;72:593-8.

21. Zhou F YT, Du R, Fan G, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet 2020;395:1054-62.

22. Baycan OF BH, Atici A, et al. Evaluation of biventricular function in patients with COVID-19 using speckle tracking echocardiography. Int J Cardiovasc Imag 2021;37:135-44.

23. Huang C WY, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel

coronavirus in Wuhan. China. Lancet 2020;395:497-506.

24. Ancona R CPS, Caso P et al. Left atrium by echocardiography in clinical practice: from conventional methods to new echocardiographic techniques. Sci World J 2014.

25. Kalam K OP, Marwick TH. Prognostic implications of global LV dysfunction: a systematic review and meta analysis of global longitudinal strain and ejection fraction. Heart 2014;100:1673-80.

26. Kostakou PM KV, Tryfou ES, et al. Subclinical left ventricular dysfunction and correlation with regional strain analysis in myocarditis with normal ejection fraction. A new diagnostic criterion. Int J Cardiol 2018;259:116-21.

27. Collier P PD, Klein A. A test in context: myocardial strain measured by speckle-tracking echocardiography. J Am Coll Cardiol 2017;69:1043-56.

28. Donal E LL, Oger E et al. Importance of combined left atrial size and estimated pulmonary pressure for clinical outcome in patients presenting with heart failure with preserved ejection fraction. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2017;18:629-35.

29. Shah AM CB, Sweitzer NK et al. Prognostic importance of impaired systolic function in heart failure with preserved ejection fraction and the impact of spironolactone. Circulation 2015;132:402-14.

30. Argulian E SK, Vogel B, Narula J. Right ventricular dilation in hospitalized patients with COVID-19 Infection. J Am Coll Cardiol Img 2020;13:2459-61.

31. Li Y LH, Zhu S, et al. Prognostic value of right ventricular longitudinal strain in patients with COVID-19. J Am Coll Cardiol Img 2020;13:2287-99.

32. Akbarshakh A ME. COVID-19 and the heart. Circ Res 2020;126:1443-55.

33. Guan W-J NZ-Y, Hu Y et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. New Engl J Med 2020;382:1708-20.

34. Chen C ZY, Wang DW. SARS-CoV-2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis. Herz 2020;45:230-2.

35. Madjid M S-NP, Solomon SD et al Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: a review. JAMA Cardial 2020;5:831-40.

36. Varga Z FA, Steiger P et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-

19. Lancet Lond Engl 2020;395:1417-8.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล	ธีรัตน์ ชาติละออง
วัน เดือน ปี เกิด	6 ตุลาคม 2535
สถานที่เกิด	กรุงเทพมหานคร
วุฒิการศึกษา	- แพทยศาสตร์บัณฑิต (พ.บ.) คณะแพทย์ศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย - วุฒิบัตรเพื่อแสดงความรู้ความชำนาญในการประกอบวิชาชีพเวชกรรม สาขาอายุรศาสตร์ (วว. อายุรศาสตร์) โรงพยาบาลหาดใหญ่
ที่อยู่ปัจจุบัน	28 ซอย 23/9 ถนนงามวงศ์วาน ตำบลบางเขน อำเภอเมือง จังหวัดนนทบุรี 11000

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University