

การใช้ค่า T-peak to T-end ในการพยากรณ์ผลบวกจากการทดสอบโดยใช้ยากระตุ้นแอมมาลิน  
ในผู้ป่วยที่สงสัยว่าเป็นกลุ่มอาการบรูกาดา



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต  
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์  
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
ปีการศึกษา 2564  
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

T-peak To T-end Interval For Prediction Of Positive Response To Ajmaline Challenge  
TestIn Suspected Brugada Syndrome Patients



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 2021  
Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การใช้ค่า T-peak to T-end ในการพยากรณ์ผลบวกจากการทดสอบโดยใช้ยากระตุ้นแอสมาลินในผู้ป่วยที่สงสัยว่าเป็นกลุ่มอาการบรูกาดา
โดย	น.ส.มนัญชยา ฐาปนະสุต
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์สมชาย ปรีชาวัฒน์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม	แพทย์หญิงภัทราณี ลีละพัฒนะ

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์  
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ฉันทชัย ลิทธิพันธุ์)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ  
(รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิงอรอุมา ชูติเนตร)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์สมชาย ปรีชาวัฒน์)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม  
(แพทย์หญิงภัทราณี ลีละพัฒนะ)

..... กรรมการ  
(รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิงนภา ปริญาณีติกุล)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย  
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ภัทรพงษ์ มกรเวส)

มัญญา ฐานะสุด : การใช้ค่า T-peak to T-end ในการพยากรณ์ผลบวกจากการทดสอบโดยใช้ยากระตุ้นแอมมาลินในผู้ป่วยที่สงสัยว่าเป็นกลุ่มอาการbrugada. ( T-peak To T-end Interval For Prediction Of Positive Response To Ajmaline Challenge Test In Suspected Brugada Syndrome Patients) อ.ที่ปรึกษาหลัก : ผศ. นพ.สมชาย ปรีชาวัฒน์, อ.ที่ปรึกษาร่วม : พญ.ภัทราณี ลิละพัฒนะ

ที่มา: กลุ่มอาการbrugadaวินิจฉัยโดยอาศัยคลื่นไฟฟ้าหัวใจที่มีลักษณะ coved-type ST-segment elevation บริเวณ right precordial ซึ่งอาจเกิดขึ้นเองหรือหลังได้รับยากระตุ้น ผู้ป่วยกลุ่มอาการbrugadaมีรูปแบบของคลื่นไฟฟ้าหัวใจที่เปลี่ยนแปลงได้ไม่คงที่ จึงมีการทดสอบโดยใช้ยากระตุ้นเพื่อวินิจฉัยกลุ่มอาการดังกล่าว พบว่าการกระตุ้นด้วยยาแอมมาลิน (Ajmaline challenge test) ได้ผลที่ดีกว่ายา flecainide และ procainamide ในการวินิจฉัยกลุ่มอาการbrugada แต่เนื่องจากยามีราคาแพง ทำให้การวินิจฉัยและการประเมินความชุกที่แท้จริงของผู้ป่วยกลุ่มอาการbrugadaในประเทศไทยมีข้อจำกัด ร่วมกับการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่าค่าของ T-peak to T-end จากคลื่นไฟฟ้าหัวใจที่ยาวสัมพันธ์กับการเกิดภาวะหัวใจห้องล่างเต้นผิดจังหวะรุนแรงในผู้ป่วยโรคไหลตาย

จุดประสงค์: เพื่อศึกษาค่าของ T-peak to T-end และค่าของ corrected T-peak to T-end จากการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจในการพยากรณ์ผลบวกจากการทดสอบด้วยการใช้ยากระตุ้นแอมมาลินในผู้ป่วยที่สงสัยว่าเป็นกลุ่มอาการbrugada เพื่อนำไปสู่แนวทางการคัดเลือกผู้ป่วยและแนวทางการวินิจฉัยกลุ่มอาการbrugadaที่เหมาะสมสำหรับประเทศไทย

ระเบียบวิจัย: เป็นงานวิจัยเชิงวิเคราะห์ในผู้ป่วยที่มีอายุน้อย 18 ปี ที่มีประวัติคนในครอบครัวได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นกลุ่มอาการbrugada หรือมีอาการหมดสติโดยไม่ทราบสาเหตุ (unexplained syncope) หรือมีภาวะหัวใจหยุดเต้นกะทันหัน (resuscitated sudden cardiac arrest) ร่วมกับมีลักษณะคลื่นไฟฟ้าหัวใจที่สงสัยกลุ่มอาการbrugada โดยเข้ารับการทดสอบด้วยยากระตุ้นแอมมาลินในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2561-2564 ทำการศึกษาข้อมูลอันได้แก่ ลักษณะทางคลินิก ค่าของ T-peak to T-end ค่าของ corrected T-peak to T-end ค่าของ QT ค่าของ corrected QT และค่าของ S wave duration โดยนำค่าต่าง ๆ มาประเมินกับผลจากการทดสอบโดยใช้ยากระตุ้นแอมมาลิน

ผลการศึกษา: พบว่ามีผู้ป่วย 16 ราย (เป็นเพศชายร้อยละ 93.7 อายุเฉลี่ย  $40 \pm 15$  ปี) เข้ารับการทดสอบโดยใช้ยากระตุ้นแอมมาลินด้วยข้อบ่งชี้ที่มีประวัติคนในครอบครัวได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นกลุ่มอาการbrugadaร้อยละ 37.5 มีอาการหมดสติโดยไม่ทราบสาเหตุร้อยละ 43.8 และมีภาวะหัวใจหยุดเต้นกะทันหันร้อยละ 18.8 โดยผลการทดสอบโดยใช้ยากระตุ้นแอมมาลินเป็นบวก 12 ราย (คิดเป็นร้อยละ 75) การศึกษานี้พบว่าค่าของ T-peak to T-end และค่าของ corrected T-peak to T-end ในผู้ป่วยที่สงสัยว่าเป็นกลุ่มอาการbrugadaไม่สัมพันธ์กับผลบวกจากการทดสอบโดยใช้ยากระตุ้นแอมมาลินอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (TpTe: II Neg  $96.2 \pm 8.7$  ms vs. Pos  $119.2 \pm 28.6$  ms,  $p=0.133$ , V2 Neg  $127.2 \pm 29.0$  ms vs. Pos  $112.1 \pm 19.0$  ms,  $p=0.243$ , cTpTe: II Neg  $102.5 \pm 16.0$  ms vs. Pos  $124.2 \pm 36.7$  ms,  $p=0.379$ , V2 Neg  $135.0 \pm 34.0$  ms vs. Pos  $116.2 \pm 24.0$  ms,  $p=0.239$ ) นอกจากนี้พบว่าค่าของ QT ค่าของ corrected QT และค่าของ S wave duration ในผู้ป่วยที่สงสัยว่าเป็นกลุ่มอาการbrugadaไม่สัมพันธ์กับผลบวกจากการทดสอบโดยใช้ยากระตุ้นแอมมาลินอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (QT: Neg  $412.2 \pm 35.0$  ms vs. Pos  $401.8 \pm 28.2$  ms,  $p=0.554$ , QTc: Neg  $436.2 \pm 33.0$  ms vs. Pos  $408.8 \pm 26.3$  ms,  $p=0.110$ , S: II Neg  $41.5 \pm 16.8$  ms vs. Pos  $42.0 \pm 14.1$  ms,  $p=0.954$ , V2 Neg  $43.2 \pm 13.5$  ms vs. Pos  $55.6 \pm 0.9$  ms,  $p=0.293$ ). การศึกษานี้ไม่พบผลข้างเคียงจากการใช้ยากระตุ้นแอมมาลิน

สรุป: การศึกษานี้พบว่าค่า T-peak to T-end และค่า Corrected T-peak to T-end จากคลื่นไฟฟ้าหัวใจในผู้ป่วยที่สงสัยว่าเป็นกลุ่มอาการbrugada ไม่มีความสัมพันธ์กับผลบวกจากการทดสอบโดยใช้ยากระตุ้นแอมมาลิน

สาขาวิชา           อายุรศาสตร์  
ปีการศึกษา        2564

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

# # 6370095030 : MAJOR MEDICINE

KEYWORD: Brugada Syndrome (BrS), Ajmaline, Sodium-channel blocker, T-peak to T-end Interval (TpTe),  
Electrocardiogram (ECG)

Mananchaya Thapanasuta : T-peak To T-end Interval For Prediction Of Positive Response To Ajmaline Challenge Test In Suspected Brugada Syndrome Patients. Advisor: Asst. Prof. Somchai Prechawat, Ph.D. Co-advisor: Pattraanee Leelapatana, Ph.D.

Background: Brugada syndrome(BrS) is diagnosed in patients with ST-segment elevation with coved-type morphology in the right precordial leads, occurring spontaneously or after provocative drugs. Due to electrocardiographic(ECG) inconsistency, provocative drugs are useful for unmasking BrS. Ajmaline is superior to flecainide and procainamide to provoke BrS. In Thailand, the limited use of the ajmaline challenge test restricts the diagnosis and the assessment of the true prevalence of BrS. Prolonged T-peak to T-end(TpTe) is associated with an increased risk of ventricular arrhythmia and sudden cardiac death in Brugada syndrome patients.

Objective: The study aimed to investigate the predictive value of T-peak to T-end interval and corrected T-peak to T-end interval for predicting the positive response of the ajmaline challenge test in suspected Brugada syndrome patients.

Material and Methods: We conducted a single-center, analytical study of all consented patients aged at least 18 years with a familial screening of BrS, unexplained syncope, or resuscitated sudden cardiac arrest(SCA) with suspicious Brugada pattern form, underwent indicative Ajmaline challenge test at our center. Clinical characteristics and electrocardiographic parameters were analyzed, including TpTe, corrected TpTe, QT, corrected QT(QTc) interval, and S wave duration, compared with the result of the ajmaline challenge test.

Results: Between August 2018 and December 2021, a total of 16 patients (Male 93.7%, mean age 40±15 years) underwent indicative ajmaline challenge test; familial screening 37.5%, unexplained syncope 43.8%, and resuscitated SCA 18.8%. The ajmaline challenge test showed a positive response in 12 patients (75%). The study found that TpTe and corrected TpTe interval in suspected BrS patients were not significantly associated with the positive response of the ajmaline challenge test (TpTe: II Neg 96.2±8.7 ms vs. Pos 119.2±28.6 ms, p=0.133, V2 Neg 127.2±29.0 ms vs. Pos 112.1±19.0 ms, p=0.243, cTpTe: II Neg 102.5±16.0 ms vs. Pos 124.2±36.7 ms, p=0.379, V2 Neg 135.0±34.0 ms vs. Pos 116.2±24.0 ms, p=0.239). The QT interval, the corrected QT interval, and the S wave duration in suspected BrS patients were also not significantly associated with the positive response of the test (QT: Neg 412.2±35.0 ms vs. Pos 401.8±28.2 ms, p=0.554, QTc: Neg 436.2±33.0 ms vs. Pos 408.8±26.3 ms, p=0.110, S: II Neg 41.5±16.8 ms vs. Pos 42.0±14.1 ms, p=0.954, V2 Neg 43.2±13.5 ms vs. Pos 55.6±0.9 ms, p=0.293). There was no adverse effect observed.

Conclusions: We found that the T-peak to T-end interval and corrected T-peak to T-end interval could not predict the positive response of the ajmaline challenge test in suspected Brugada syndrome patients.

Field of Study: Medicine

Academic Year: 2021

Student's Signature .....

Advisor's Signature .....

Co-advisor's Signature .....

## กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยต้องกราบขอบพระคุณผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์สมชาย ปรีชาวัฒน์ เป็นอย่างสูงไว้ ณ ที่นี้ ซึ่งอาจารย์เป็นอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก ผู้ให้ข้อชี้แนะ รวมถึงคำปรึกษาต่าง ๆ ทำให้งานวิจัยฉบับนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

ขอบพระคุณอาจารย์แพทย์หญิงภัทราณี ลิละพัฒนะ ผู้ให้คำชี้แนะและคำปรึกษาต่าง ๆ เกี่ยวกับงานวิจัย

ขอบพระคุณนางสาวชลดา ณะธง ซึ่งเป็นที่ปรึกษาด้านสถิติ สำหรับคำแนะนำและการช่วยเหลือที่ดีเยี่ยมทางด้านสถิติ รวมถึงการวิเคราะห์ข้อมูล

สุดท้ายนี้ ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณบิดา มารดา สำหรับกำลังใจที่ดีตลอดมา

มนัญชยา ฐาปนະสุต



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
CHULALONGKORN UNIVERSITY

## สารบัญ

	หน้า
.....	ค
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ค
.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	ง
กิตติกรรมประกาศ.....	จ
สารบัญ.....	ฉ
สารบัญตาราง.....	ฅ
สารบัญรูปภาพ.....	ญ
บทที่ 1 .....	1
บทนำ.....	1
1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and Rationale) .....	1
1.2 คำถามของการวิจัย (Research questions) .....	2
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objectives).....	3
1.4 สมมุติฐานของการวิจัย (Hypothesis) .....	3
1.5 คำสำคัญ (Keyword).....	4
1.6 กรอบแนวความคิดในการวิจัย (Conceptual framework).....	4
1.7 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย (Operational definition) .....	4
1.8 รูปแบบการวิจัย (Research Design).....	8
1.9 ระเบียบวิธีการวิจัย (Research Methodology) .....	8
1.10 วิธีการเข้าถึงอาสาสมัคร (Approach to participant).....	9
1.11 การรวบรวมข้อมูล (Data collection).....	10

1.12 การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis).....	12
1.13 ข้อจำกัดของการวิจัย (Limitation).....	12
1.14 ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม (Ethical considerations) .....	12
1.15 ปัญหาทางจริยธรรม.....	13
1.16 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย (Expected benefit and application)..	13
1.17 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นและมาตรการการแก้ไข (Obstacles and strategies to solve the problems) .....	13
บทที่ 2 .....	15
บททวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง .....	15
2.1 บทนำ (Introduction).....	15
2.2 พยาธิสรีระวิทยาในการเกิดโรค (Pathophysiology).....	15
2.3 ระบาดวิทยา (Epidemiology).....	16
2.4 ลักษณะทางคลินิก (Clinical manifestations).....	17
2.5 การวินิจฉัย (Diagnosis).....	17
2.6 การวินิจฉัยโดยอาศัยยากระตุ้น (Provocative drug test).....	17
2.7 การประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหัวใจห้องล่างเต้นผิดจังหวะรุนแรง (Risk stratification) .....	19
2.8 การรักษา (Treatment) .....	20
บทที่ 3 .....	21
วิธีการดำเนินการวิจัย .....	21
3.1 รูปแบบการวิจัย (Research Design).....	21
3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย (Research Methodology) .....	21
3.3 ขนาดกลุ่มตัวอย่าง (Sample size).....	22
3.4 วิธีการเข้าถึงอาสาสมัคร (Approach to participant).....	22



3.5 การรวบรวมข้อมูล (Data collection).....	23
3.6 การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis).....	25
3.7 ข้อจำกัดของการวิจัย (Limitation).....	25
3.8 ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม (Ethical considerations).....	25
3.9 ปัญหาทางจริยธรรม.....	26
บทที่ 4.....	27
ผลการวิเคราะห์ข้อมูล.....	27
4.1 ประชากรที่นำมาศึกษา.....	27
4.2 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย.....	27
4.3 ผลเปรียบเทียบลักษณะทางคลื่นไฟฟ้าหัวใจระหว่างผู้ป่วยที่ผลเป็นบวกจากการทดสอบโดยการใช้ยากระตุ้นแอสมาลินและผู้ป่วยที่ผลเป็นลบ.....	29
4.4 ผลเปรียบเทียบลักษณะคลื่นไฟฟ้าหัวใจก่อนและหลังได้รับยากระตุ้นแอสมาลิน.....	32
4.5 ผลเปรียบเทียบลักษณะคลื่นไฟฟ้าหัวใจก่อนและหลังได้รับยากระตุ้นแอสมาลินในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นกลุ่มอาการbrugada.....	34
4.6 ผลข้างเคียงจากการทดสอบ.....	35
บทที่ 5.....	37
อภิปรายผล สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ.....	37
5.1 อภิปรายผล.....	37
5.2 สรุปผลการวิจัย.....	39
5.3 ข้อเสนอแนะ.....	39
บรรณานุกรม.....	40
ประวัติผู้เขียน.....	71

## สารบัญตาราง

	หน้า
Table 1 ลักษณะประชากร .....	28
Table 2 เปรียบเทียบลักษณะทางคลื่นไฟฟ้าหัวใจระหว่างผู้ป่วยที่ผลเป็นบวกจากการทดสอบโดยการใช้อายกระตุ้นแอสมาลินและผู้ป่วยที่ผลเป็นลบ .....	30
Table 3 เปรียบเทียบลักษณะคลื่นไฟฟ้าหัวใจก่อนและหลังได้รับยากระตุ้นแอสมาลิน .....	33
Table 4 เปรียบเทียบลักษณะคลื่นไฟฟ้าหัวใจก่อนและหลังได้รับยากระตุ้นแอสมาลินในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นกลุ่มอาการบรูกาดา.....	34
Table 5 แสดงการติดตามสัญญาณชีพและคลื่นไฟฟ้าหัวใจหลังบริหารยาแอสมาลิน .....	45
Table 6 ลักษณะประชากร .....	46
Table 7 เปรียบเทียบลักษณะทางคลื่นไฟฟ้าหัวใจระหว่างผู้ป่วยที่ผลเป็นบวกจากการทดสอบโดยการใช้อายกระตุ้นแอสมาลินและผู้ป่วยที่ผลเป็นลบ .....	46
Table 8 เปรียบเทียบลักษณะคลื่นไฟฟ้าหัวใจก่อนและหลังได้รับยากระตุ้นแอสมาลิน .....	47
Table 9 เปรียบเทียบลักษณะคลื่นไฟฟ้าหัวใจก่อนและหลังได้รับยากระตุ้นแอสมาลินในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นกลุ่มอาการบรูกาดา.....	47

## สารบัญรูปภาพ

	หน้า
Figure 1 แสดงกรอบความคิดแนววิจัย .....	4
Figure 2 แสดงการวัดค่า T-peak to T-end interval จากการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ.....	5
Figure 3 แสดงการติด Brugada leads.....	6
Figure 4 แสดงคลื่นไฟฟ้าหัวใจลักษณะ Type 1 morphology หรือ coved type <sup>2</sup> .....	6
Figure 5 แสดงคลื่นไฟฟ้าหัวใจลักษณะ Type 2 morphology หรือ saddle-back type <sup>2</sup> .....	7
Figure 6 แสดงคลื่นไฟฟ้าหัวใจลักษณะ Type 3 morphology .....	7
Figure 7 แสดงลักษณะคลื่นไฟฟ้าที่ให้ผลบวกจากการทดสอบด้วยยากระตุ้นแอสมาลิน .....	11
Figure 8 แสดงลักษณะคลื่นไฟฟ้าที่ให้ผลบวกจากการทดสอบด้วยยากระตุ้นแอสมาลิน.....	24
Figure 9 แสดงผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์เข้าร่วมการศึกษา .....	27
Figure 10 แสดงค่าเฉลี่ยของค่า T-peak to T-end ในผู้ป่วยกลุ่มที่ผลการทดสอบด้วยยากระตุ้น แอสมาลินเป็นบวกและกลุ่มที่ผลการทดสอบด้วยยากระตุ้นแอสมาลินเป็นลบ .....	32
Figure 11 แสดงการเปลี่ยนแปลงของค่า corrected QT ในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นกลุ่ม อาการบรูกาดา .....	36
Figure 12 แสดงการเปลี่ยนแปลงของค่า S wave duration lead II ในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่า เป็นกลุ่มอาการบรูกาดา.....	36

# บทที่ 1

## บทนำ

### 1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and Rationale)

กลุ่มอาการbrugada (Brugada syndrome) หรือโรคไหลตายเป็นโรคทางพันธุกรรมที่มีความผิดปกติของยีนที่เกี่ยวข้องกับการสร้างและการทำงานของ cardiac ion channels ภาวะนี้เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหัวใจห้องล่างเต้นผิดจังหวะชนิดรุนแรง (ventricular tachyarrhythmias) และเสียชีวิตเฉียบพลัน (sudden cardiac death) ในผู้ป่วยที่มีสภาพหัวใจปกติ เป็นสาเหตุส่วนใหญ่ของการตายที่ไม่ทราบสาเหตุในขณะนอนหลับ (sudden unexplained death syndrome) กลุ่มอาการbrugadaวินิจฉัยโดยอาศัยคลื่นไฟฟ้าหัวใจที่มีลักษณะ coved-type ST-segment elevation ใน right precordial leads ซึ่งอาจเกิดขึ้นเอง (spontaneous Brugada type 1 ECG) หรือหลังได้รับยากระตุ้น (drug-induced Brugada type 1 ECG) อาทิ ajmaline, flecainide หรือ procainamide เป็นต้น กลุ่มอาการนี้พบในเพศชายมากกว่าเพศหญิง 8-10 เท่า อายุเฉลี่ยที่แสดงอาการครั้งแรกเท่ากับ  $41 \pm 15$  ปี ผู้ป่วยมักมาด้วยอาการหมดสติ หรือมี agonal respiration ช่วงหลังจากภาวะหัวใจหยุดเต้นกะทันหัน โดยมีการรายงานครั้งแรกที่ทวีปยุโรปในปี พ.ศ. 2535 ปัจจุบันกลุ่มอาการbrugadaพบในทุกภาคส่วนของโลก ความชุกของกลุ่มอาการbrugada เท่ากับร้อยละ 0.12-0.8 ความชุกของกลุ่มอาการbrugadaในทวีปเอเชียรวมถึงประเทศไทยสูงกว่าเมื่อเทียบกับภูมิภาคอื่น โดยความชุกในประเทศไทยเท่ากับร้อยละ  $1.8^{1-2}$

ผู้ป่วยกลุ่มอาการbrugadaมีรูปแบบของคลื่นไฟฟ้าหัวใจที่เปลี่ยนแปลงได้ไม่คงที่ กล่าวคือสามารถพบเป็นลักษณะ saddle-back type ST-segment elevation ไปจนถึง coved-type ST-segment elevation จึงมีการทดสอบโดยใช้ยากระตุ้นเพื่อใช้ในการวินิจฉัยกลุ่มอาการbrugada ปัจจุบันมีการทดสอบและให้การวินิจฉัยกลุ่มอาการbrugadaด้วยการทดสอบโดยใช้ยากระตุ้นแอมมาลีน (Ajmaline challenge test) ทางหลอดเลือดดำ ซึ่งเป็นยาต้านการเต้นหัวใจผิดจังหวะกลุ่มที่ 1 คือออกฤทธิ์โดยยับยั้งไม่ให้โซเดียมเข้าสู่เซลล์ (Class I: Sodium channel blocker) เป็นยาที่มี

<sup>1</sup> 1. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). Eur Heart J 2015;36:2793-867.

<sup>2</sup> 2. Brugada J, Campuzano O, Arbelo E, Sarquella-Brugada G, Brugada R. Present Status of Brugada Syndrome: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol 2018;72:1046-59.

ครึ่งชีวิต ( $T_{1/2}$ ) สั้น ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา และมีประสิทธิภาพที่สูงกว่าการใช้ยา fleicanide และ procainamide ในการวินิจฉัยกลุ่มอาการ บรูคาตา ความไวและความจำเพาะของการทดสอบโดยใช้ยาแอมมาลีนเท่ากับร้อยละ 80 และร้อยละ 94.4 ตามลำดับ<sup>3-4</sup> แต่เนื่องจากราคาที่แพงและยังไม่เป็นที่แพร่หลาย จึงไม่สามารถทำการทดสอบโดยใช้ยาแอมมาลีนในโรงพยาบาลส่วนใหญ่ของประเทศไทย ทำให้จำกัดการวินิจฉัยผู้ป่วยกลุ่มอาการบรูคาตาและจำกัดการประเมินความชุกที่แท้จริงของผู้ป่วยกลุ่มอาการบรูคาตาในประเทศไทย อีกทั้งยังไม่มีการศึกษาเกี่ยวกับการทดสอบด้วยยาแอมมาลีนในประเทศไทย นอกจากนี้พบว่า ค่า T-peak to T-end ความสัมพันธ์กับความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหัวใจห้องล่างเต้นผิดจังหวะชนิดรุนแรงและการเสียชีวิตที่สูงขึ้นในผู้ป่วยกลุ่มอาการบรูคาตา<sup>5</sup>

จึงเป็นที่มาของงานวิจัยนี้ที่ต้องการศึกษาความยาวของค่า T-peak to T-end interval และ corrected T-peak to T-end interval จากการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจกับผลการทดสอบโดยใช้ยากระตุ้นแอมมาลีนที่ช่วยในการพยากรณ์ผลบวกจากการทดสอบได้ เพื่อนำไปสู่แนวทางการคัดเลือกผู้ป่วยและแนวทางการวินิจฉัยผู้ป่วยกลุ่มอาการบรูคาตาที่เหมาะสมสำหรับประเทศไทย

## 1.2 คำถามของการวิจัย (Research questions)

**คำถามวิจัยหลัก (Primary research question):** คลื่นไฟฟ้าหัวใจที่ตรวจพบค่าของ T-peak to T-end และค่าของ corrected T-peak to T-end interval ที่ยาวสามารถทำนายผลบวกจากการทดสอบด้วยยาแอมมาลีนในผู้ป่วยที่สงสัยว่าเป็นกลุ่มอาการบรูคาตาได้หรือไม่

**คำถามวิจัยรอง (Secondary research questions):** 1. ค่าของ QT interval และค่าของ corrected QT interval ที่ยาวสัมพันธ์กับผลบวกจากการทดสอบโดยใช้ยากระตุ้นแอมมาลีนในผู้ป่วยที่สงสัยว่าเป็นกลุ่มอาการบรูคาตาหรือไม่ 2. ค่าของ S wave duration ที่ยาวสัมพันธ์กับ

<sup>3</sup> 3. Cheung CC, Mellor G, Deyell MW, Ensam B, Batchvarov V, Papadakis M, et al. Comparison of Ajmaline and Procainamide Provocation Tests in the Diagnosis of Brugada Syndrome. *JACC Clin Electrophysiol* 2019;5:504-12.

<sup>4</sup> 4. Wolpert C EC, Veltmann C, Antzelevitch C, Thomas GP, Spehl S, Streitner F, Kuschyk J, Schimpf R, Haase KK, Borggrefe M. Intravenous drug challenge using flecainide and ajmaline in patients with Brugada syndrome. *Heart Rhythm* 2005;2:254-60.

<sup>5</sup> 5. Tse G, Gong M, Li CKH, Leung KSK, Georgopoulos S, Bazoukis G, et al. Tpeak-Tend, Tpeak-Tend/QT ratio and Tpeak-Tend dispersion for risk stratification in Brugada Syndrome: A systematic review and meta-analysis. *J Arrhythm* 2018;34:587-97.

ผลบวกจากการทดสอบโดยการใช้อาการกระตุ้นแอสมาลินในผู้ป่วยที่สงสัยว่าเป็นกลุ่มอาการบรูกาดาหรือไม่

### 1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objectives)

1. เพื่อศึกษาว่าค่าของ T-peak to T-end และค่าของ corrected T-peak to T-end ของคลื่นไฟฟ้าหัวใจยาวสามารถทำนายผลบวกจากการทดสอบด้วยยาแอสมาลินในผู้ป่วยที่สงสัยว่าเป็นกลุ่มอาการบรูกาดาได้หรือไม่
2. เพื่อศึกษาว่าค่าของ QT และค่าของ corrected QT ของคลื่นไฟฟ้าหัวใจสามารถทำนายผลบวกจากการทดสอบด้วยยาแอสมาลินในผู้ป่วยที่สงสัยว่าเป็นกลุ่มอาการบรูกาดาได้หรือไม่
3. เพื่อศึกษาว่าค่าของ S wave duration ของคลื่นไฟฟ้าหัวใจสามารถทำนายผลบวกจากการทดสอบด้วยยาแอสมาลินในผู้ป่วยที่สงสัยว่าเป็นกลุ่มอาการบรูกาดาได้หรือไม่
4. ค่าการเปลี่ยนแปลงของ T-peak to T-end ค่าการเปลี่ยนแปลงของ corrected T-peak to T-end ค่าการเปลี่ยนแปลงของ QT ค่าการเปลี่ยนแปลงของ corrected QT และค่าการเปลี่ยนแปลงของ S wave duration หลังได้ยากระตุ้นแอสมาลินสามารถช่วยให้เข้าใจพยาธิสรีรวิทยาของการเกิดโรคของกลุ่มอาการบรูกาดาได้

### 1.4 สมมุติฐานของการวิจัย (Hypothesis)

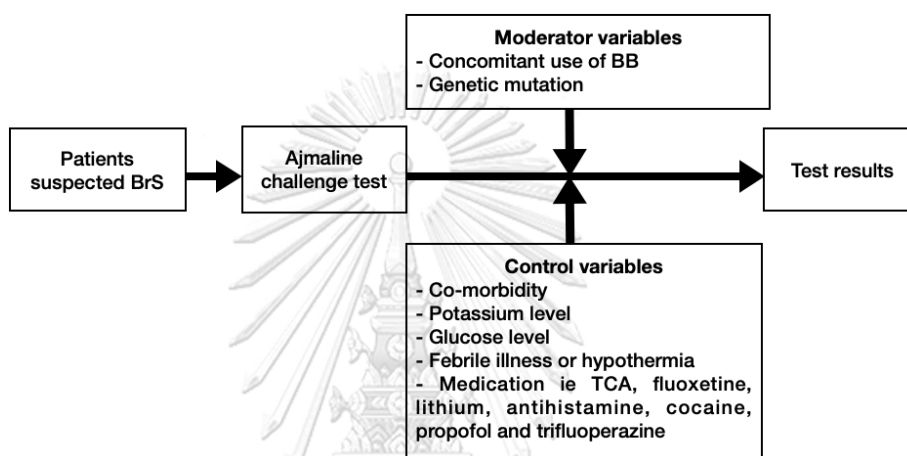
1. ค่าของ T-peak to T-end interval และค่าของ corrected T-peak to T-end interval ที่ยาวสามารถทำนายผลบวกจากการทดสอบด้วยยาแอสมาลินในผู้ป่วยที่สงสัยว่าเป็นกลุ่มอาการบรูกาดา
2. ค่าของ QT interval และค่าของ corrected QT interval ที่ยาวสามารถทำนายผลบวกจากการทดสอบด้วยยาแอสมาลินในผู้ป่วยที่สงสัยว่าเป็นกลุ่มอาการบรูกาดา
3. ค่าของ S wave duration ที่ยาวสามารถทำนายผลบวกจากการทดสอบด้วยยาแอสมาลินในผู้ป่วยที่สงสัยว่าเป็นกลุ่มอาการบรูกาดา

### 1.5 คำสำคัญ (Keyword)

Brugada Syndrome (BrS), Ajmaline, Sodium-channel blocker, Tpeak to Tend Interval (TpTe), Electrocardiogram (ECG)

### 1.6 กรอบแนวความคิดในการวิจัย (Conceptual framework)

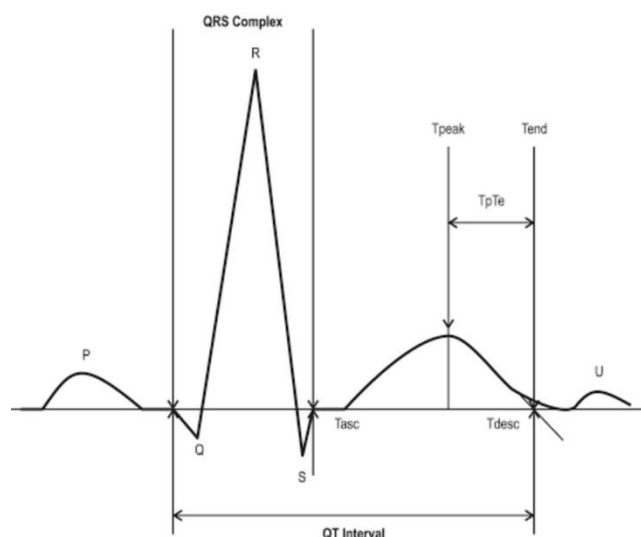
**Figure 1** แสดงกรอบแนวความคิดแนววิจัย



### 1.7 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย (Operational definition)

- T-peak to T-end interval คือ ระยะระหว่าง T-peak ซึ่งคือตำแหน่งของ T wave ที่สูงหรือต่ำที่สุดจาก isoelectric line กับ T-end ซึ่งคือจุดตัดระหว่างเส้นสัมผัส downslope ของ T wave กับ isoelectric line (tangent method) ทำการวัดที่ lead II, III, avF, V2, V5 และ V6 ดังรูปที่ 2

Figure 2 แสดงการวัดค่า T-peak to T-end interval จากการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ<sup>6</sup>

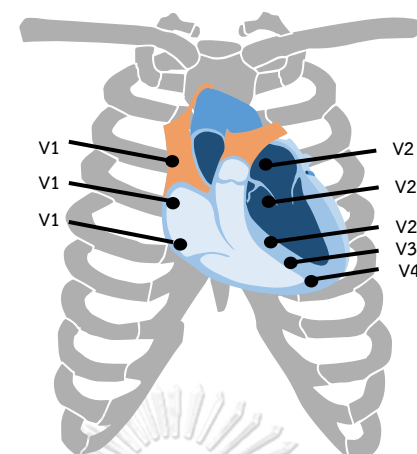


- QT interval คือระยะที่วัดจากจุดเริ่มต้นของ QRS ถึงจุดสิ้นสุดของ T wave ซึ่งคือจุดตัดระหว่างเส้นสัมผัส downslope ของ T wave กับ isoelectric line ใช้ค่าที่มากที่สุด
- S wave duration คือ ระยะตั้งแต่จุดเริ่มต้นถึงจุดสิ้นสุดของ S wave ทำการวัดที่ lead II, III, avF, V2, V5 และ V6
- การแปลผลลักษณะคลื่นไฟฟ้าหัวใจจะรายงานผลเป็นค่ามิลลิวินาที
- การคำนวณ corrected QT interval และ corrected T-peak to T-end interval จะใช้วิธี Bazett's formula
- High right intercostal leads (Brugada leads) หมายถึง การติด lead V1, V2 และ V3 ในตำแหน่งช่องว่างระหว่างซี่โครงด้านขวาช่องที่ 2 และ 3 ดังรูปที่ 3

<sup>6</sup> Rosenthal TM, Masvidal D, Abi Samra FM, Bernard ML, Khatib S, Polin GM, et al. Optimal method of measuring the T-peak to T-end interval for risk stratification in primary prevention. *Europace* 2018;20:698-705.

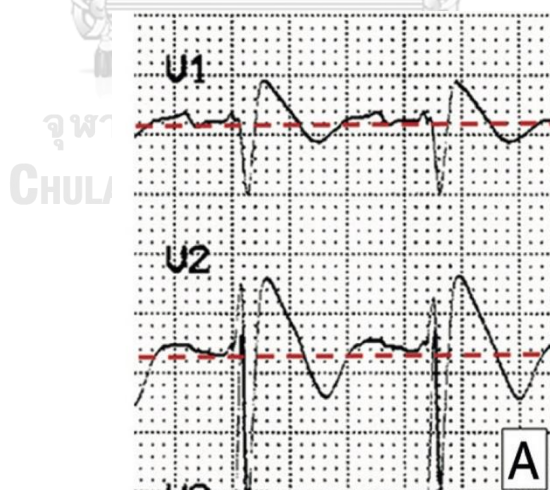


**Figure 3** แสดงการติด Brugada leads



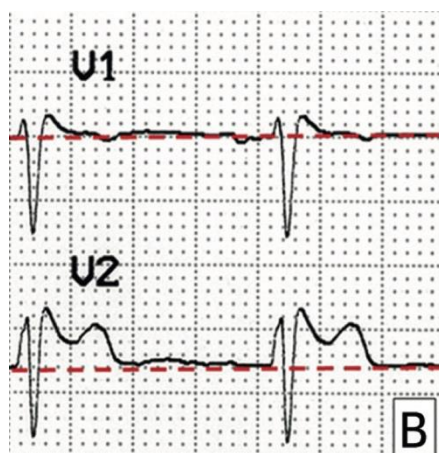
- Type 1 หรือ coved type คือ คลื่นไฟฟ้าหัวใจที่มีลักษณะ J-point elevation อย่างน้อย 2 มิลลิเมตร (0.2 มิลลิโวลต์) ตามด้วย descending ST segment และ negative T wave ในมากกว่าหรือเท่ากับ 1 lead ใน right precordial leads ดังรูปที่ 4

**Figure 4** แสดงคลื่นไฟฟ้าหัวใจลักษณะ Type 1 morphology หรือ coved type<sup>2</sup>



- Type 2 หรือ saddle-back type คือ คลื่นไฟฟ้าหัวใจที่มีลักษณะ J-point elevation อย่างน้อย 2 มิลลิเมตร ร่วมกับ positive หรือ biphasic T wave ในมากกว่าหรือเท่ากับ 1 lead ใน right precordial leads ดังรูปที่ 5

**Figure 5** แสดงคลื่นไฟฟ้าหัวใจลักษณะ Type 2 morphology หรือ saddle-back type<sup>2</sup>



- Type 3 คือ คลื่นไฟฟ้าหัวใจที่มีลักษณะ coved หรือ saddle-back โดยที่ J-point ยกตัวน้อยกว่า 2 มิลลิเมตร และ ST segment ยกตัวน้อยกว่า 1 มิลลิเมตร ในมากกว่าหรือเท่ากับ 1 lead ใน right precordial leads ดังรูปที่ 6

**Figure 6** แสดงคลื่นไฟฟ้าหัวใจลักษณะ Type 3 morphology<sup>7</sup>



- First degree relative หรือญาติสายตรง ได้แก่ บิดา มารดา พี่ น้อง และบุตร

<sup>7</sup> Enomoto K IM, Nagashima R, Kaneko T, Maruyama T, Kaji Y, Tsuda Y, Kanaya S, Fujino T, Niho Y. Effects of ajmaline on non-sodium ionic currents in guinea pig ventricular myocytes. Jpn Heart J 1995;36:465-76.

## 1.8 รูปแบบการวิจัย (Research Design)

เป็นการวิจัยเชิงวิเคราะห์ (analytic study)

## 1.9 ระเบียบวิธีการวิจัย (Research Methodology)

- **ประชากรเป้าหมาย (Target population)** ผู้ป่วยที่มีอายุอย่างน้อย 18 ปี ที่มีประวัติคนในครอบครัวได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นกลุ่มอาการbrugada หรือมีอาการหมดสติโดยไม่ทราบสาเหตุ (unexplained syncope) หรือหัวใจหยุดเต้นกระทันหัน (resuscitated sudden cardiac arrest) ร่วมกับมีลักษณะคลื่นไฟฟ้าหัวใจที่สงสัยกลุ่มอาการbrugadaแต่ยังไม่เข้ากับเกณฑ์การวินิจฉัย
- **ประชากรกลุ่ม (Sample population)** ผู้ป่วยที่มีอายุอย่างน้อย 18 ปี ที่มีประวัติคนในครอบครัวได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นกลุ่มอาการbrugada หรือมีอาการหมดสติโดยไม่ทราบสาเหตุ (unexplained syncope) หรือหัวใจหยุดเต้นกระทันหัน (resuscitated sudden cardiac arrest) ร่วมกับมีลักษณะคลื่นไฟฟ้าหัวใจที่สงสัยกลุ่มอาการbrugada และเข้ารับการทดสอบโดยใช้ยาแอสมาลินในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย
- **ประชากรกลุ่มควบคุม (Control population)** ไม่มี
- **เกณฑ์ในการคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการวิจัย (Inclusion criteria)**
  1. ผู้ป่วยที่อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี และมีอย่างน้อย 1 ข้อดังต่อไปนี้
    - 1.1 มีประวัติคนในครอบครัวได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นกลุ่มอาการbrugada
    - 1.2 มีอาการหมดสติโดยไม่ทราบสาเหตุ (unexplained syncope) หรือหัวใจหยุดเต้นกระทันหัน (resuscitated sudden cardiac arrest) ร่วมกับมีลักษณะคลื่นไฟฟ้าหัวใจที่สงสัยกลุ่มอาการbrugada
- **เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยอาสาสมัครออกจากโครงการวิจัย (Exclusion criteria)**
  1. ตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร
  2. ประวัติกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (myocardial infarction)
  3. ประวัติแพ้ยาแอสมาลิน
  4. ประวัติโรคตับ หรือค่า SGOT, SGPT มากกว่าหรือเท่ากับ 2 เท่าของค่าปกติ
  5. รับประทานยาที่สามารถก่อให้เกิดคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติที่เลียนแบบกลุ่มอาการbrugadaได้ อาทิ ยา tricyclic antidepressant, fluoxetine, lithium, antihistamine, cocaine, propofol and trifluoperazine เป็นต้น
  6. อุณหภูมิร่างกายสูงกว่า 37.8 หรือต่ำกว่า 36 องศาเซลเซียส
  7. ระดับโพแทสเซียมในเลือดต่ำกว่า 3.5 มิลลิอิควิวเลนต่อลิตร (mEq/L)

- ขนาดกลุ่มตัวอย่าง (Sample size)

อ้างอิงจากการศึกษาวิจัยเรื่อง Sodium-channel blocker challenge in the familial screening of Brugada syndrome: Safety and predictors of positivity<sup>8</sup> ที่สามารถ detect minimum difference clinically important 10 มิลลิวินาที (Experimental study: Continuous data with two independent groups)

$$n = \frac{(\sigma_1^2 + \sigma_2^2) [Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta}]^2}{(M_1 - M_2)^2}$$

- ขนาดกลุ่มตัวอย่างเท่ากับ 20 คน
- ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานในกลุ่มที่ 1 เท่ากับ 2.2
- ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานในกลุ่มที่ 2 เท่ากับ 2.8
- กำหนดระดับนัยสำคัญ (Alpha) เท่ากับ 0.05
- อำนาจการทดสอบ (Beta) เท่ากับร้อยละ 80
- ความแตกต่างของค่าเฉลี่ยเท่ากับ 10 มิลลิวินาที

### 1.10 วิธีการเข้าถึงอาสาสมัคร (Approach to participant)

ผู้ป่วยที่มีอายุน้อย 18 ปี ที่มีประวัติคนในครอบครัวได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นกลุ่มอาการบรูคาตา หรือมีอาการหมดสติโดยไม่ทราบสาเหตุ (unexplained syncope) หรือหัวใจหยุดเต้นกะทันหัน (resuscitated sudden cardiac arrest) ร่วมกับมีลักษณะคลื่นไฟฟ้าหัวใจที่สงสัยกลุ่มอาการบรูคาตา และเข้ารับการทดสอบโดยใช้ยาแอมมาลิโนในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย โดยแพทย์และทีมวิจัยจะเป็นผู้เข้าไปประเมินว่าผู้ป่วยเข้าเกณฑ์การเข้าสู่วิจัยหรือไม่

<sup>8</sup> 8. Therasse D, Sacher F, Petit B, Babuty D, Mabo P, Martins R, et al. Sodium-channel blocker challenge in the familial screening of Brugada syndrome: Safety and predictors of positivity. Heart Rhythm 2017;14:1442-8.

### 1.11 การรวบรวมข้อมูล (Data collection)

- เก็บรวบรวมข้อมูลประชากร ได้แก่ อายุ เพศ ข้อบ่งชี้ในการทดสอบโดยใช้ยากระตุ้นแอสมาลิน ประวัติการใช้ยากลุ่ม betablocker ประวัติการใส่เครื่องกระตุ้นไฟฟ้าหัวใจ และเก็บข้อมูลคลื่นไฟฟ้าหัวใจได้แก่ ค่าของ T-peak to T-end interval ค่าของ corrected T-peak to T-end interval ค่าของ QT interval ค่าของ corrected QT interval ค่าของ S wave duration ค่าของ P wave duration ค่าของ PR interval ค่าของ PQ interval ค่าของ QRS duration ค่าของ QT peak ค่าของ T wave height ค่าของ RR interval และค่าของ JT interval ก่อนและหลังการทดสอบโดยใช้ยาแอสมาลิน
- บันทึกผลการทดสอบ
- ผู้เก็บข้อมูล คือ แพทย์ผู้ดำเนินวิจัยที่ได้รับการอบรมจำนวน 2 คน
- ผู้บันทึกข้อมูล คือ ผู้ดำเนินวิจัย

### Ajmaline Challenge Protocol

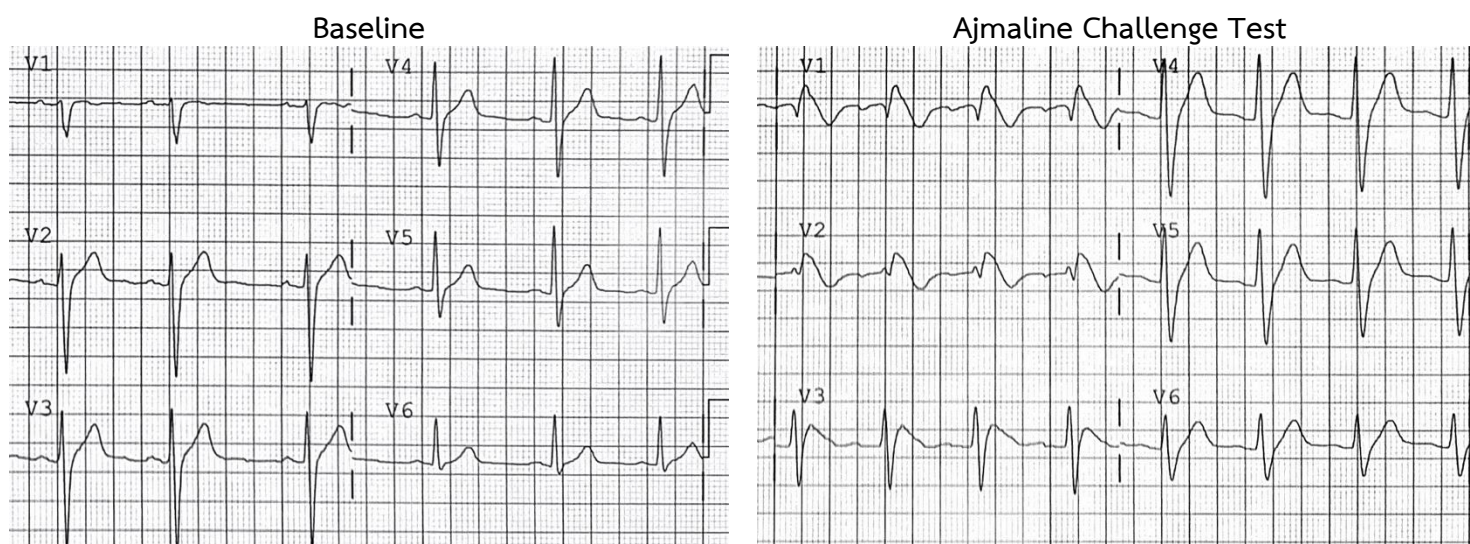
- ผู้เข้าร่วมวิจัยทุกรายต้องยินยอมเข้าร่วมการวิจัย
- ผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับการซักประวัติ ชั่งน้ำหนัก ตรวจร่างกาย
- มาตรฐานในการวินิจฉัยกลุ่มอาการบรูгадаหลังได้รับยากระตุ้น (drug-induced Brugada type 1 ECG) ชนิดยาต้านการเต้นหัวใจผิดจังหวะชนิดยับยั้งการเข้าเซลล์ของโซเดียมในโครงการวิจัยนี้ใช้ยาแอสมาลินเท่านั้นในการกระตุ้น ดังรูปที่ 1
- สถานที่ทำวิจัย คือ ห้องปฏิบัติการตรวจวินิจฉัยโรคหัวใจ (Noninvasive Cardiovascular Lab) ชั้น 4 อาคารภูมิสิริมังคลานุสรณ์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ซึ่งเป็นสถานที่ที่ผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับยาแอสมาลิน
- ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยได้รับการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบมาตรฐานและ high right intercostal leads (Brugada leads) ก่อนได้รับยาแอสมาลิน โดยใช้เครื่อง Philips PageWriter TC70 cardiograph
- ผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับยาแอสมาลินตาม Protocol of Brugada consensus conference ปี 2005 ได้แก่ 1 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมของน้ำหนักตัว (ขนาดสูงสุด 100 มิลลิกรัม) ทางหลอดเลือดดำในเวลา 10 นาที และไม่มีการได้รับยาชนิดอื่น
- ติดตามสัญญาณชีพและคลื่นไฟฟ้าหัวใจอย่างต่อเนื่องโดยใช้เครื่อง Philips PageWriter TC70 cardiograph จดบันทึกที่ 1, 5, 10, 15, 30 และ 60 นาทีหลังได้รับยาแอสมาลิน



- มีการจัดเตรียมเครื่องกระตุกไฟฟ้าหัวใจ (Defibrillator) และยา isoproterenol สำหรับการรักษาภาวะหัวใจห้องล่างเต้นผิดจังหวะรุนแรง (ventricular arrhythmia)
- หยุดการให้ยาแอสมาลินเมื่อคลื่นไฟฟ้าหัวใจปรากฏลักษณะดังต่อไปนี้ covered-type ST-segment elevation ในอย่างน้อย 1 lead ใน precordial lead, premature ventricular contraction (PVC), ventricular arrhythmia, QRS duration เพิ่มขึ้นมากกว่าร้อยละ 130 หรือ AV block ที่เพิ่มมากขึ้น
- ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยได้รับการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบมาตรฐานและ high right intercostal leads (Brugada leads) หลังได้รับยาแอสมาลิน
- หลังจากหยุดให้ยาแอสมาลินแล้ว ติดตามคลื่นไฟฟ้าหัวใจต่อเนื่องเป็นเวลาอย่างน้อย 60 นาที หรือจนกว่า ST segment กลับสู่สภาพปกติ
- บันทึกผลการทดสอบ อาการและอาการแสดงของผลข้างเคียงจากการได้รับยาแอสมาลิน
- สังเกตอาการต่อเป็นเวลา 4-6 ชั่วโมง
- ผลบวกจากการทดสอบโดยการใช้ยากระตุ้นแอสมาลินได้แก่
  1. ปรากฏ J wave amplitude ที่มากกว่า 2 มิลลิเมตรใน lead V1 หรือ V2 หรือ V3 โดยอาจมีหรือไม่มี RBBB หากคลื่นไฟฟ้าหัวใจก่อนได้รับยาแอสมาลินปกติ
  2. ปรากฏคลื่นไฟฟ้าหัวใจลักษณะ type 1 morphology หากคลื่นไฟฟ้าหัวใจก่อนได้รับยาแอสมาลินมีลักษณะ type 2 หรือ type 3 morphology ดังรูปที่ 7
- โครงการวิทยานิพนธ์ "การใช้ค่า T-peak to T-end ในการพยากรณ์ผลบวกจากการทดสอบโดยการใช้ยากระตุ้นแอสมาลินในผู้ป่วยที่สงสัยว่าเป็นกลุ่มอาการบรูกาดา" ไม่มีการตรวจทางพันธุกรรม

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
CHULALONGKORN UNIVERSITY

Figure 7 แสดงลักษณะคลื่นไฟฟ้าหัวใจที่ให้ผลบวกจากการทดสอบด้วยยากระตุ้นแอสมาลิน



### 1.12 การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis)

- นำเสนอข้อมูลทั่วไป แสดงผลในรูปแบบร้อยละ ส่วนข้อมูลต่อเนื่องแสดงผลในรูปแบบค่าเฉลี่ยเลขคณิต และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน
- ใช้การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติด้วย Fisher's exact test, independent t-test, Mann-Whitney U test, paired sample t-test และ Wilcoxon signed ranks test
- กำหนดค่า p-value < 0.05 ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ
- ใช้โปรแกรม SPSS version 24 ในการประมวลผลข้อมูล

### 1.13 ข้อจำกัดของการวิจัย (Limitation)

งานวิจัยนี้เป็นการศึกษานำร่องการวิเคราะห์ ค่าของ T-peak to T-end interval ค่าของ corrected T-peak to T-end interval โดยใช้ Bazett's formula ที่สามารถทำนายผลบวจาก การทดสอบด้วยยาแอมมาลินในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ซึ่งมีข้อจำกัดเรื่องขนาด ตัวอย่างของผู้ป่วย อย่างไรก็ตามเนื่องจากการศึกษาครั้งนี้เป็นการศึกษานำร่อง โดยจะเก็บตัวอย่าง ในช่วงปี พ.ศ. 2561-2564 ในอนาคตถ้ามีการศึกษาเพิ่มจำนวนผู้ป่วยเพิ่มเติมจะทำให้การศึกษามี ความสมบูรณ์มากยิ่งขึ้น

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

### 1.14 ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม (Ethical considerations)

1. **หลักความเคารพในบุคคล (Respect for person)** คือ โดยการขอความยินยอมจากอาสาสมัคร ให้เข้าร่วมในการวิจัย ผู้วิจัยจะเคารพและเก็บรักษาความลับของอาสาสมัคร โดยการศึกษาครั้งนี้จะไม่ ระบุ Hospital Number (HN) ในการเชื่อมโยงข้อมูลของผู้ป่วย และข้อมูลที่ได้จากการศึกษาจะได้รับ การเก็บรักษาเป็นความลับโดยคำนึงถึงสิทธิผู้ป่วยเป็นสำคัญ และการนำเสนอผลการศึกษาจะเป็น ภาพรวมของการศึกษาทั้งหมด ไม่นำเสนอข้อมูลรายบุคคล

2. **หลักการให้ประโยชน์ ไม่ก่อให้เกิดอันตราย (Beneficence/Non-maleficence)** การวิจัยนี้มี โอกาสเกิดความเสี่ยงที่รุนแรงเพียงเล็กน้อย ผู้วิจัยจะมีมาตรการติดตามสัญญาณชีพและคลื่นไฟฟ้า หัวใจอย่างต่อเนื่อง และมีการจัดเตรียมเครื่องกระตุ้นไฟฟ้าหัวใจและยาสำหรับการรักษาภาวะหัวใจ

ห้องล่างเต้นผิดจังหวะรุนแรง ผลการศึกษาจากการวิจัยนี้จะนำไปสู่แนวทางการวินิจฉัยผู้ป่วยกลุ่มอาการบรูคาดาที่เหมาะสมมากขึ้นในอนาคต

**3. หลักความยุติธรรม (Justice)** มีเกณฑ์การคัดเข้าและออกชัดเจน มีการกระจายความเสี่ยงและผลประโยชน์อย่างเท่าเทียมกัน ผู้ป่วยจะได้รับการรักษาตามแนวทางการรักษามาตรฐานถึงแม้ไม่ได้เข้าร่วมการวิจัย

### 1.15 ปัญหาทางจริยธรรม

การศึกษานี้เป็นการศึกษาย้อนหลังและไปข้างหน้า ไม่มีการเปิดเผยข้อมูลส่วนตัวของผู้ป่วย และการนำเสนอผลการศึกษาจะเป็นภาพรวมของการศึกษาทั้งหมด ไม่ได้นำเสนอข้อมูลรายบุคคล การศึกษานี้จึงไม่มีปัญหาทางจริยธรรม

### 1.16 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย (Expected benefit and application)

1. ทราบถึงความสัมพันธ์ของค่าของ T-peak to T-end interval และค่าของ corrected T-peak to T-end interval กับผลการทดสอบด้วยยาแอมมาลินในผู้ป่วยที่สงสัยว่าเป็นกลุ่มอาการบรูคาดา
2. ทราบถึงความสัมพันธ์ของค่าของ QT interval และค่าของ corrected QT interval กับผลการทดสอบโดยการใส่ยากระตุ้นแอส- มาลินในผู้ป่วยที่สงสัยว่าเป็นกลุ่มอาการบรูคาดา
3. ทราบถึงความสัมพันธ์ของค่าของ S wave duration กับผลการทดสอบโดยการใส่ยากระตุ้นแอมมาลินในผู้ป่วยที่สงสัยว่าเป็นกลุ่มอาการบรูคาดา
4. ทราบถึงการเปลี่ยนแปลงของค่า T-peak to T-end ค่า corrected T-peak to T-end ค่า QT ค่า corrected QT และค่า S wave duration หลังได้ยากระตุ้นแอมมาลิน เพื่อนำไปสู่ความเข้าใจพยาธิสรีรวิทยาของการเกิดโรคของกลุ่มอาการบรูคาดาได้

### 1.17 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นและมาตรการการแก้ไข (Obstacles and strategies to solve the problems)

#### อุปสรรคที่อาจจะเกิดขึ้น

- อาสาสมัครปฏิเสธเข้าร่วมงานวิจัย ไม่ให้ความร่วมมือ



- สถานการณ์การเฝ้าระวังโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019

#### แนวทางการแก้ไขปัญหา

- อธิบายทำความเข้าใจกับอาสาสมัครและญาติให้ดีขึ้นเข้าร่วมงานวิจัย
- ปฏิบัติตามแนวทางปฏิบัติการทำหัตถการในสถานการณ์การเฝ้าระวังโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019  
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย



## บทที่ 2

### ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

#### 2.1 บทนำ (Introduction)

กลุ่มอาการbrugada (Brugada syndrome) เป็นโรคที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบยีนเด่น (autosomal dominant) และมีการแสดงออกของยีนที่หลากหลาย (variable penetrance) มีบางส่วนที่เกิดจากยีนที่กลายพันธุ์เองในภายหลัง (sporadic) กลุ่มอาการbrugadaเกิดจากความผิดปกติของยีนที่เกี่ยวข้องกับการสร้างและการทำงานของประตูควบคุมการไหลของไฟฟ้า (ion channels) ของหัวใจ จึงถูกจัดอยู่ในกลุ่มโรคของไอออนแชนเนล (channelopathy) ภาวะนี้เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหัวใจห้องล่างเต้นผิดจังหวะชนิดรุนแรง (ventricular tachyarrhythmia) และเสียชีวิตเฉียบพลัน (sudden cardiac death) ในผู้ป่วยที่มีสภาพหัวใจปกติ<sup>1-2</sup>

มีการรายงานครั้งแรกเกี่ยวกับกลุ่มอาการbrugadaที่ทวีปยุโรปในปี พ.ศ. 2535 พบผู้ป่วยจำนวน 8 รายที่เสียชีวิตเฉียบพลันจากภาวะหัวใจห้องล่างเต้นผิดจังหวะชนิดรุนแรง<sup>1-2</sup>

#### 2.2 พยาธิสรีระวิทยาในการเกิดโรค (Pathophysiology)

ในปี พ.ศ. 2540 พบว่า กลุ่มอาการbrugadaเป็นสาเหตุของการตายที่ไม่ทราบสาเหตุในขณะนอนหลับ (sudden unexplained nocturnal death syndrome) และในปี พ.ศ. 2541 ค้นพบว่า กลุ่มอาการbrugadaมีความผิดปกติของยีน SCN5A (Sodium Voltage-Gated Channel Alpha Subunit 5) ซึ่งเกี่ยวข้องกับการสร้าง alpha subunit ของ cardiac sodium channelทำให้ประสิทธิภาพการทำงานของประตูโซเดียมด้อยลง (loss of function) มีผลต่อ Phase 0 ของ cardiac action potential ปัจจุบันพบว่าความผิดปกติของยีนชนิดอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้องกับความผิดปกติของประตูโซเดียมที่นำไปสู่การเกิดกลุ่มอาการbrugada อาทิ SCN1B SCN2B SCN3B SCN10A GPD1L SLMAP RANGRF เป็นต้น นอกจากนี้ยังพบความผิดปกติของยีนที่ควบคุมการทำงานของประตูแคลเซียม (calcium channel) ทำให้ประสิทธิภาพการทำงานของประตูแคลเซียมด้อยลง อาทิ CACNA1c CACNB2b TRPM4 เป็นต้น และความผิดปกติของยีนที่ควบคุมการทำงานของประตูโพแทสเซียม (potassium channel) อาทิ HEY2 เป็นต้น ทำให้การทำงานของประตูโพแทสเซียมมากเกินไป อาทิ ที่นำไปสู่การเกิดโรคไหลตายได้เช่นกัน<sup>1-2</sup>

กลไกทางสรีระไฟฟ้าของการเกิดโรคในกลุ่มอาการbrugadaยังเป็นที่ยกเถียงกัน ปัจจุบันมีสมมติฐานเกี่ยวกับการเกิดโรคของกลุ่มอาการbrugadaอยู่ 2 สมมติฐานหลัก ได้แก่ สมมติฐานเกี่ยวกับความผิดปกติของหัวใจระยะดีโพลาไรเซชัน (depolarization hypothesis) และสมมติฐานเกี่ยวกับความผิดปกติของหัวใจระยะรีโพลาไรเซชัน (repolarization hypothesis) โดยสมมติฐานเกี่ยวกับความผิดปกติของหัวใจระยะดีโพลาไรเซชันเชื่อว่า กลุ่มอาการbrugadaเกิดจากความผิดปกติทางโครงสร้างของหัวใจห้องล่างขวาและนำไปสู่การนำสัญญาณไฟฟ้าที่ช้าลงในบริเวณดังกล่าว หลักฐานสนับสนุนแนวคิดดังกล่าวคือ มีการศึกษาที่พบความผิดปกติของห้องหัวใจล่างขวาจากการตรวจหัวใจด้วยเครื่องสร้างภาพด้วยสนามแม่เหล็ก (cardiovascular magnetic resonance imaging) <sup>9,10,11</sup> ในขณะที่ทฤษฎีเกี่ยวกับความผิดปกติของหัวใจระยะรีโพลาไรเซชันเชื่อว่า กลุ่มอาการดังกล่าวเกิดจาก transmural dispersion ของระยะรีโพลาไรเซชันระหว่างชั้นเยื่อบุหัวใจ (endocardium) กับชั้นเยื่อหุ้มหัวใจ (epicardium) ของ right ventricular outflow tract<sup>7</sup>

### 2.3 ระบาดวิทยา (Epidemiology)

ความชุกของกลุ่มอาการbrugadaเท่ากับร้อยละ 0.12-0.8 ความชุกของกลุ่มอาการbrugada ในภูมิภาคเอเชียตะวันออกเฉียงใต้รวมถึงประเทศไทยสูงกว่าเมื่อเทียบกับภูมิภาคอื่น โดยความชุกในญี่ปุ่นเท่ากับร้อยละ 1.4 ส่วนความชุกในประเทศไทยเท่ากับร้อยละ 1.8<sup>12</sup> กลุ่ม อย่างไรก็ตาม คาดว่าความชุกนี้ต่ำกว่าความชุกที่แท้จริง เนื่องจากผู้ป่วยบางส่วนไม่มีอาการหรือเสียชีวิตเฉียบพลัน รวมถึงผู้ป่วยบางส่วนไม่เข้าถึงการตรวจวินิจฉัย อาการนี้พบในเพศชายมากกว่าเพศหญิง 8-10 เท่า ซึ่งคาดว่า เป็นผลมาจากปริมาณประจุโพแทสเซียมชนิด transient outward current หรือ  $I_{to}$  บริเวณ right

<sup>9</sup> 9. Gray B, Gnanappa GK, Bagnall RD, Femia G, Yeates L, Ingles J, et al. Relations between right ventricular morphology and clinical, electrical and genetic parameters in Brugada Syndrome. PLoS One 2018;13:e0195594.

<sup>10</sup> 10. Wilde AA, Antzelevitch C, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Brugada P, et al. Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome: consensus report. Circulation 2002;106:2514-9.

<sup>11</sup> 11. Bastiaenen R, Cox AT, Castelletti S, Wijeyeratne YD, Colbeck N, Pakroo N, et al. Late gadolinium enhancement in Brugada syndrome: A marker for subtle underlying cardiomyopathy? Heart Rhythm 2017;14:583-9.

<sup>12</sup> 12. Makarawate P, Chaosuwannakit N, Ruamcharoen Y, Panthongviriyakul A, Pongchaiyakul C, Tharaksa P, et al. Prevalence and associated factors of early repolarization pattern in healthy young northeastern Thai men: A correlation study with Brugada electrocardiography. J Arrhythm 2015;31:215-20.

ventricular outflow tract ที่มากกว่าในเพศชาย<sup>13</sup> และเป็นผลจากปริมาณฮอร์โมนเทสโทสเตอโรน (testosterone) ที่สูงกว่าในเพศชาย อายุเฉลี่ยที่เกิดอาการครั้งแรกเท่ากับ  $41 \pm 15$  ปี<sup>1-2</sup>

## 2.4 ลักษณะทางคลินิก (Clinical manifestations)

อาการของกลุ่มอาการบรูคาตามักมาด้วยอาการหมดสติหรือหัวใจหยุดเต้นกะทันหัน (resuscitated sudden cardiac death) ร้อยละ 17-42 นอกจากนี้ยังมีอาการ agonal respiration ช่วงหลังจากภาวะหัวใจห้องล่างเต้นผิดจังหวะชนิดรุนแรง โดยภาวะหัวใจห้องล่างเต้นผิดจังหวะชนิดรุนแรงมักเกิดขณะนอนหลับ จึงเรียกโรคนี้ในประเทศไทยว่าโรคไหลตาย (ตายขณะนอนหลับไหล) เนื่องจากสัมพันธ์กับภาวะ vagal tone ที่สูงขึ้น นอกจากนี้ยังพบว่าอาการของกลุ่มอาการบรูคาตาสัมพันธ์กับภาวะใช้อีกด้วย<sup>1-2</sup>

## 2.5 การวินิจฉัย (Diagnosis)

การวินิจฉัยกลุ่มอาการบรูคาตาอาศัยคลื่นไฟฟ้าหัวใจที่มีลักษณะ coved type ST-segment elevation มากกว่าหรือเท่ากับ 2 มิลลิเมตร ตามด้วย negative T wave ในมากกว่าหรือเท่ากับ 1 lead ใน right precordial leads ซึ่งอาจเกิดขึ้นเอง (spontaneous Brugada type 1 ECG) หรือหลังได้รับยากระตุ้น (drug-induced Brugada type 1 ECG) ชนิดยาต้านการเต้นหัวใจผิดจังหวะชนิดยับยั้งการเข้าเซลล์ของโซเดียม (sodium channel blocker) อาทิ ajmaline fleicanide หรือ procainamide เป็นต้น

## 2.6 การวินิจฉัยโดยอาศัยยากระตุ้น (Provocative drug test)

เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มอาการบรูคาตามีรูปแบบของคลื่นไฟฟ้าหัวใจที่สามารถเปลี่ยนแปลงได้ไม่คงที่ กล่าวคือ สามารถพบคลื่นไฟฟ้าหัวใจปกติ ลักษณะ saddleback-type ST-segment elevation ไปจนถึง coved-type ST-segment elevation จึงมีการทดสอบโดยใช้ยากระตุ้นเพื่อใช้ในการวินิจฉัยกลุ่มอาการบรูคาตา

ปัจจุบันมีการทดสอบและให้การวินิจฉัยกลุ่มอาการบรูคาตาด้วยการทดสอบโดยการให้ยากระตุ้นแอมมาลีน (ajmaline challenge test) ทางหลอดเลือดดำ ยาแอมมาลีนเป็นยาต้านการเต้น

<sup>13</sup> 13. 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;106:2004-11.

หัวใจผิดจังหวะกลุ่มที่ 1 คือออกฤทธิ์โดยยับยั้งไม่ให้โซเดียมเข้าสู่เซลล์ (Class I Sodium channel blocker) เป็นยาที่มีครึ่งชีวิตสั้น ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา และจากการศึกษาของนายแพทย์ Cheung et al และคณะ และของนายแพทย์ Wolpert และคณะ พบว่า ยาแอมมาลิโนมีประสิทธิภาพที่สูงกว่าการใช้ยา flecainide และ procainamide ในการวินิจฉัยกลุ่มอาการบรูกาตา<sup>3-4</sup>

นายแพทย์ Sascha R. และคณะ ได้ศึกษาเกี่ยวกับความปลอดภัยและแนวทางการบริหารยาแอมมาลิโนในการวินิจฉัยกลุ่มอาการบรูกาตาในผู้ป่วยจำนวน 158 ราย พบว่าการแบ่งให้ยาแอมมาลิโนทางหลอดเลือดดำขนาด 10 มิลลิกรัมทุก 2 นาที จนครบ 1 มิลลิกรัมต่อ กิโลกรัมของน้ำหนักตัวมีความปลอดภัยและสามารถใช้ในการวินิจฉัยกลุ่มอาการบรูกาตา<sup>14</sup>

การศึกษาของนายแพทย์ Giulio และคณะ พบว่าเกิดภาวะหัวใจห้องล่างเต้นผิดจังหวะรุนแรงในระหว่างการทดสอบด้วยยาแอมมาลิโนในผู้ป่วยที่สงสัยเป็นโรคกลุ่มอาการบรูกาตา ผู้ป่วยจำนวน 9 รายจากการทดสอบในผู้ป่วยทั้งหมด 503 ราย (คิดเป็นร้อยละ 1.8) โดยมี 2 รายไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยการกระตุ้นไฟฟ้าหัวใจครั้งแรกและมี 1 รายที่เกิด refractory ventricular fibrillation และต้องได้รับการรักษาด้วยเครื่องหัวใจและปอดเทียม (extracorporeal membrane oxygenation หรือ ECMO) อย่างไรก็ตามไม่มีรายงานผู้เสียชีวิต<sup>15</sup>

จากการศึกษาของนายแพทย์ Dylan และคณะ ได้ศึกษาการใช้ยาต้านการเต้นหัวใจผิดจังหวะชนิดยับยั้งการเข้าเซลล์ของโซเดียมในการทดสอบผู้ป่วยที่มีประวัติคนในครอบครัวได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นกลุ่มอาการบรูกาตา จำนวน 672 คนจาก 137 ครอบครัว พบว่า ค่าความกว้างของ S wave ใน lead II (OR 3.11, 95%CI 2.12-4.58), lead III (OR 2.75, 95%CI 1.78-4.25) หรือ lead V5 (OR 3.71, 95%CI 2.54-5.44) มีความสัมพันธ์กับผลการทดสอบที่เป็นบวก และมีผู้ป่วยจำนวน 11 ราย คิดเป็นร้อยละ 1.6 เกิดผลข้างเคียง ได้แก่ ventricular arrhythmia จำนวน 10 ราย และ atrial flutter จำนวน 1 ราย ไม่มีรายงานผู้เสียชีวิตจากการทดสอบดังกล่าว<sup>8</sup>

จากการศึกษาของนายแพทย์ Christian และคณะ ศึกษาความปลอดภัยและผลการตอบสนองต่อการได้รับยาแอมมาลิโนทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยจำนวน 677 ราย พบว่า ยาแอมมาลิโนมีความปลอดภัยในการวินิจฉัยกลุ่มอาการบรูกาตา มีผู้ป่วย 1 ราย คิดเป็นร้อยละ 0.15 เกิด

<sup>14</sup> 14. Rolf S. The ajmaline challenge in Brugada syndrome: Diagnostic impact, safety, and recommended protocol. *European Heart Journal* 2003;24:1104-12.

<sup>15</sup> 15. Conte G, Sieira J, Sarkozy A, de Asmundis C, Di Giovanni G, Chierchia GB, et al. Life-threatening ventricular arrhythmias during ajmaline challenge in patients with Brugada syndrome: incidence, clinical features, and prognosis. *Heart Rhythm* 2013;10:1869-74.

ventricular fibrillation 1 ราย ซึ่งได้รับการรักษาอย่างปลอดภัยด้วยการกระตุ้นหัวใจหนึ่งครั้ง นอกจากนี้ผลการศึกษาพบว่า เพศชาย ประวัติคนในครอบครัวได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นกลุ่มอาการ บรูгада ประวัติหัวใจหยุดเต้นเฉียบพลัน, first degree AV block, คลื่นไฟฟ้าลักษณะ saddleback, right bundle branch block สัมพันธ์กับผลการทดสอบที่เป็นบวก<sup>16</sup>

จากการศึกษาของนายแพทย์ Jean และคณะ พบว่าลักษณะของคลื่นไฟฟ้าหัวใจที่สามารถ ทำนายผลการตอบสนองต่อยาต้านการเต้นหัวใจผิดจังหวะชนิดที่ยับยั้งการเข้าเซลล์ของโซเดียม ใน ผู้ป่วยจำนวน 103 ราย พบว่า การยกตัวของ J wave ที่มากกว่า 0.16 มิลลิโวลต์ใน lead V2 เป็นตัว ทำนายการตอบสนองต่อยาต้านการเต้นหัวใจผิดจังหวะชนิดที่ยับยั้งการเข้าเซลล์ของโซเดียม โดยความ ไวเท่ากับร้อยละ 40 และความจำเพาะเท่ากับร้อยละ 100<sup>17</sup>

## 2.7 การประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหัวใจห้องล่างเต้นผิดจังหวะรุนแรง (Risk stratification)

จากการศึกษาของนายแพทย์ภัทรพงษ์ และคณะ พบว่าที่ 17 เดือน เกิดภาวะหัวใจห้อง ล่างเต้นผิดจังหวะชนิดรุนแรงซ้ำร้อยละ 32 ในผู้ป่วยกลุ่มอาการบรูгадаที่ได้รับการรักษาด้วยเครื่อง กระตุกไฟฟ้าหัวใจอัตโนมัติ (automatic implantable cardioverter defibrillator)<sup>12</sup>

จากการทบทวนวารสารทางการแพทย์อย่างเป็นระบบ (systematic review) และ การวิเคราะห์ห่อภิมาณ (metanalysis) ของนายแพทย์ Tse และคณะ พบว่าค่าของ T-peak to T-end (ค่าเฉลี่ยเท่ากับ 98.9 มิลลิวินาที) มีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหัวใจห้องล่างเต้นผิด จังหวะชนิดรุนแรงและการเสียชีวิตที่สูงขึ้นในผู้ป่วยกลุ่มอาการบรูгада<sup>5</sup>

จากการศึกษาของนายแพทย์ Kaneko และคณะ พบว่า early repolarization และ J wave ใน limb leads มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะหัวใจห้องล่างเต้นผิดจังหวะชนิดรุนแรง<sup>18</sup>

<sup>16</sup> 16. Veltmann C, Wolpert C, Sacher F, Mabo P, Schimpf R, Streitner F, et al. Response to intravenous ajmaline: a retrospective analysis of 677 ajmaline challenges. *Europace* 2009;11:1345-52.

<sup>17</sup> 17. Hermida JS, Denjoy I, Jarry G, Jandaud S, Bertrand C, Delonca J. Electrocardiographic predictors of Brugada type response during Na channel blockade challenge. *Ibid.* 2005;7:447-53.

<sup>18</sup> 18. 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. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;7:1122-8.

## 2.8 การรักษา (Treatment)

คำแนะนำเกี่ยวกับการปฏิบัติตัวในผู้ป่วยกลุ่มอาการบรูกาดา ได้แก่ หลีกเลี่ยงยาที่สามารถก่อให้เกิดคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติที่เลียนแบบกลุ่มอาการบรูกาดาได้ (Brugada aggravating drugs) อาทิยา tricyclic antidepressant cocaine เป็นต้น หลีกเลี่ยงการดื่มแอลกอฮอล์ รวมถึงหลีกเลี่ยงภาวะไข้<sup>19</sup>

ปัจจุบันการฝังเครื่องกระตุ้นไฟฟ้าหัวใจอัตโนมัติเป็นการรักษาเดียวที่มีประสิทธิภาพในการป้องกันการเสียชีวิตเฉียบพลันในผู้ป่วยกลุ่มอาการบรูกาดาที่มีอาการ ภาวะแทรกซ้อนจากการใส่เครื่องกระตุ้นไฟฟ้าหัวใจอัตโนมัติ อาทิ ภาวะติดเชื้ ภาวะหลอดเลือดดำอุดตัน (venous thrombosis) เครื่องกระตุ้นไฟฟ้าไม่เหมาะสม (inappropriate therapy) เป็นต้น อย่างไรก็ตาม เครื่องกระตุ้นไฟฟ้าหัวใจอัตโนมัติไม่สามารถป้องกันการเกิดภาวะภาวะหัวใจห้องล่างเต้นผิดจังหวะชนิดรุนแรงได้ และในผู้ป่วยกลุ่มอาการบรูกาดาที่เกิดภาวะหัวใจห้องล่างเต้นผิดจังหวะชนิด VT storm พิจารณารักษาด้วยยา Isoproterenol หรือยาควินิดีน (quinidine) หรือจี้ไฟฟ้าหัวใจด้วยคลื่นวิทยุ (radiofrequency ablation)<sup>19</sup>

นอกจากนี้ญาติสายตรงของผู้ป่วยกลุ่มอาการบรูกาดา (first degree relative) ควรได้รับการปรึกษาทางพันธุศาสตร์ (genetic counseling) อีกด้วย<sup>19</sup>

<sup>19</sup> 19. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2018;138:e272-e391.

## บทที่ 3

### วิธีการดำเนินการวิจัย

#### 3.1 รูปแบบการวิจัย (Research Design)

เป็นการวิจัยเชิงวิเคราะห์ (analytic study)

#### 3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย (Research Methodology)

- **ประชากรเป้าหมาย (Target population)** ผู้ป่วยที่มีอายุอย่างน้อย 18 ปี ที่มีประวัติคนในครอบครัวได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นกลุ่มอาการบรูคาตา หรือมีอาการหมดสติโดยไม่ทราบสาเหตุ (unexplained syncope) หรือหัวใจหยุดเต้นกระทันหัน (resuscitated sudden cardiac arrest) ร่วมกับมีลักษณะคลื่นไฟฟ้าหัวใจที่สงสัยกลุ่มอาการบรูคาตาแต่ยังไม่เข้าเกณฑ์การวินิจฉัย
- **ประชากรกลุ่ม (Sample population)** ผู้ป่วยที่มีอายุอย่างน้อย 18 ปี ที่มีประวัติคนในครอบครัวได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นกลุ่มอาการบรูคาตา หรือมีอาการหมดสติโดยไม่ทราบสาเหตุ (unexplained syncope) หรือหัวใจหยุดเต้นกระทันหัน (resuscitated sudden cardiac arrest) ร่วมกับมีลักษณะคลื่นไฟฟ้าหัวใจที่สงสัยกลุ่มอาการบรูคาตา และเข้ารับการทดสอบโดยใช้ยาแอสมาลินในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย
- **ประชากรกลุ่มควบคุม (Control population)** ไม่มี
- **เกณฑ์ในการคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการวิจัย (Inclusion criteria)**
  1. ผู้ป่วยที่อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี และมีอย่างน้อย 1 ข้อดังต่อไปนี้
    - 1.1 มีประวัติคนในครอบครัวได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นกลุ่มอาการบรูคาตา
    - 1.2 มีอาการหมดสติโดยไม่ทราบสาเหตุ (unexplained syncope) หรือหัวใจหยุดเต้นกระทันหัน (resuscitated sudden cardiac arrest) ร่วมกับมีลักษณะคลื่นไฟฟ้าหัวใจที่สงสัยกลุ่มอาการบรูคาตา
- **เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยอาสาสมัครออกจากโครงการวิจัย (Exclusion criteria)**
  1. ตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร
  2. ประวัติกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (myocardial infarction)
  3. ประวัติแพ้ยาแอสมาลิน
  4. ประวัติโรคตับ หรือค่า SGOT, SGPT มากกว่าหรือเท่ากับ 2 เท่าของค่าปกติ
  5. รับประทานยาที่สามารถก่อให้เกิดคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติที่เลียนแบบกลุ่มอาการบรูคาตาได้



อาทียา tricyclic antidepressant, fluoxetine, lithium, antihistamine, cocaine, propofol and trifluoperazine เป็นต้น

6. อุณหภูมิร่างกายสูงกว่า 37.8 หรือต่ำกว่า 36 องศาเซลเซียส

7. ระดับโพแทสเซียมในเลือดต่ำกว่า 3.5 มิลลิอิกวาเลนท์ต่อลิตร (mEq/L)

### 3.3 ขนาดกลุ่มตัวอย่าง (Sample size)

อ้างอิงจากการศึกษาวิจัยเรื่อง Sodium-channel blocker challenge in the familial screening of Brugada syndrome: Safety and predictors of positivity ที่สามารถ detect minimum difference clinically important 10 มิลลิวินาที (Experimental study: Continuous data with two independent groups)

$$n = \frac{(\sigma_1^2 + \sigma_2^2) [Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta}]^2}{(M_1 - M_2)^2}$$

- ขนาดกลุ่มตัวอย่างเท่ากับ 20 คน
- ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานในกลุ่มที่ 1 เท่ากับ 2.2
- ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานในกลุ่มที่ 2 เท่ากับ 2.8
- กำหนดระดับนัยสำคัญ (Alpha) เท่ากับ 0.05
- อำนาจการทดสอบ (Beta) เท่ากับร้อยละ 80
- ความแตกต่างของค่าเฉลี่ยเท่ากับ 10 มิลลิวินาที

### 3.4 วิธีการเข้าถึงอาสาสมัคร (Approach to participant)

ผู้ป่วยที่มีอายุน้อย 18 ปี ที่มีประวัติคนในครอบครัวได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นกลุ่มอาการบรูคาตา หรือมีอาการหมดสติโดยไม่ทราบสาเหตุ (unexplained syncope) หรือหัวใจหยุดเต้นกะทันหัน (resuscitated sudden cardiac arrest) ร่วมกับมีลักษณะคลื่นไฟฟ้าหัวใจที่สงสัยกลุ่มอาการบรูคาตา และเข้ารับการทดสอบโดยใช้ยาแอมมาลิโนในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย โดยแพทย์และทีมวิจัยจะเป็นผู้เข้าไปประเมินว่าผู้ป่วยเข้าเกณฑ์การเข้าสู่วิจัยหรือไม่

### 3.5 การรวบรวมข้อมูล (Data collection)

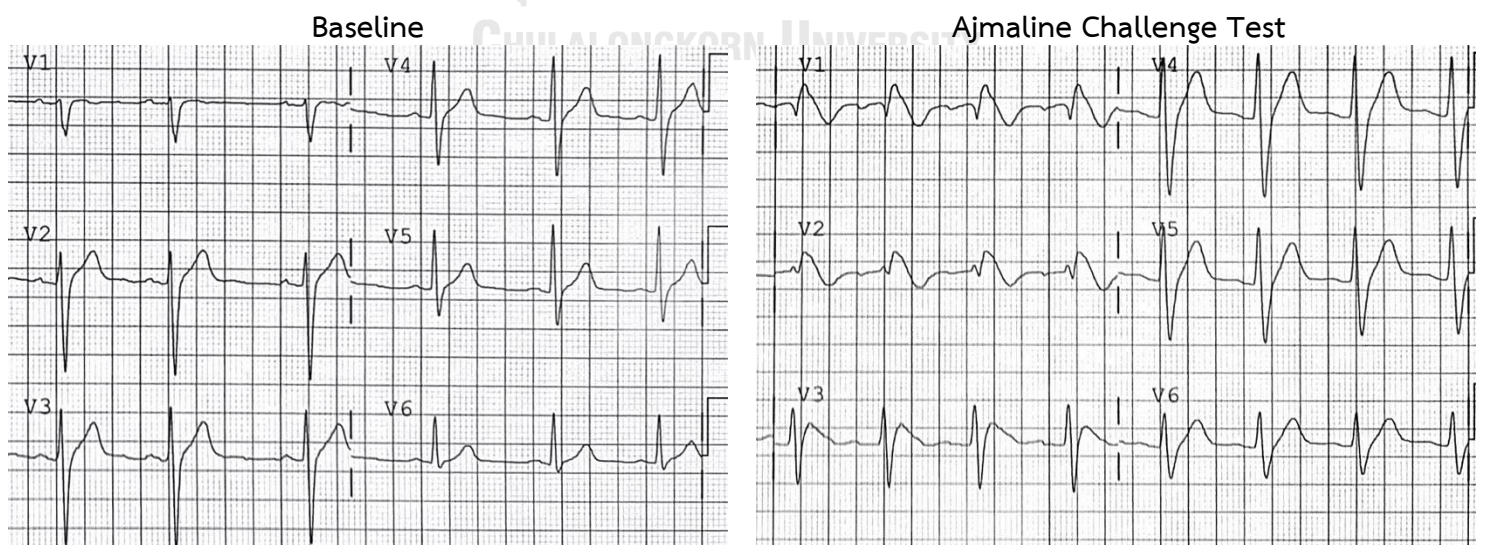
- เก็บรวบรวมข้อมูลประชากร ได้แก่ อายุ เพศ ข้อบ่งชี้ในการทดสอบโดยใช้ยากระตุ้นแอสมาลิน ประวัติการใช้ยากลุ่ม betablocker ประวัติการใส่เครื่องกระตุ้นไฟฟ้าหัวใจ และเก็บข้อมูลคลื่นไฟฟ้าหัวใจได้แก่ ค่าของ T-peak to T-end interval ค่าของ corrected T-peak to T-end interval ค่าของ QT interval ค่าของ corrected QT interval ค่าของ S wave duration ค่าของ P wave duration ค่าของ PR interval ค่าของ PQ interval ค่าของ QRS duration ค่าของ QT peak ค่าของ T wave height ค่าของ RR interval และค่าของ JT interval ก่อนและหลังการทดสอบโดยใช้ยาแอสมาลิน
- บันทึกผลการทดสอบ
- ผู้เก็บข้อมูล คือ แพทย์ผู้ดำเนินวิจัยที่ได้รับการอบรมจำนวน 2 คน
- ผู้บันทึกข้อมูล คือ ผู้ดำเนินวิจัย

### Ajmaline Challenge Protocol

- ผู้เข้าร่วมวิจัยทุกรายต้องยินยอมเข้าร่วมการวิจัย
- ผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับการซักประวัติ ชั่งน้ำหนัก ตรวจร่างกาย
- มาตรฐานในการวินิจฉัยกลุ่มอาการบรูгадаหลังได้รับยากระตุ้น (drug-induced Brugada type 1 ECG) ชนิดยาต้านการเต้นหัวใจผิดจังหวะชนิดยับยั้งการเข้าเซลล์ของโซเดียมในโครงการวิจัยนี้ใช้ยาแอสมาลินเท่านั้นในการกระตุ้น ดังรูปที่ 1
- สถานที่ทำวิจัย คือ ห้องปฏิบัติการตรวจวินิจฉัยโรคหัวใจ (Noninvasive Cardiovascular Lab) ชั้น 4 อาคารภูมิสิริมังคลานุสรณ์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ซึ่งเป็นสถานที่ที่ผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับยาแอสมาลิน
- ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยได้รับการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบมาตรฐานและ high right intercostal leads (Brugada leads) ก่อนได้รับยาแอสมาลิน โดยใช้เครื่อง Philips PageWriter TC70 cardiograph
- ผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับยาแอสมาลินตาม Protocol of Brugada consensus conference ปี 2005 ได้แก่ 1 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมของน้ำหนักตัว (ขนาดสูงสุด 100 มิลลิกรัม) ทางหลอดเลือดดำในเวลา 10 นาที และไม่มีการได้รับยาชนิดอื่น
- ติดตามสัญญาณชีพและคลื่นไฟฟ้าหัวใจอย่างต่อเนื่องโดยใช้เครื่อง Philips PageWriter TC70 cardiograph จดบันทึกที่ 1, 5, 10, 15, 30 และ 60 นาทีหลังได้รับยาแอสมาลิน

- มีการจัดเตรียมเครื่องกระตุกไฟฟ้าหัวใจ (Defibrillator) และยา isoproterenol สำหรับการรักษาภาวะหัวใจห้องล่างเต้นผิดจังหวะรุนแรง (ventricular arrhythmia)
- หยุดการให้ยาแอสมาลินเมื่อคลื่นไฟฟ้าหัวใจปรากฏลักษณะดังต่อไปนี้ covered-type ST-segment elevation ในอย่างน้อย 1 lead ใน precordial lead, premature ventricular contraction (PVC), ventricular arrhythmia, QRS duration เพิ่มขึ้นมากกว่าร้อยละ 130 หรือ AV block ที่เพิ่มมากขึ้น
- ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยได้รับการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบมาตรฐานและ high right intercostal leads (Brugada leads) หลังได้รับยาแอสมาลิน
- หลังจากหยุดให้ยาแอสมาลินแล้ว ติดตามคลื่นไฟฟ้าหัวใจต่อเนื่องเป็นเวลาอย่างน้อย 60 นาที หรือจนกว่า ST segment กลับสู่สภาพปกติ
- บันทึกผลการทดสอบ อาการและอาการแสดงของผลข้างเคียงจากการได้รับยาแอสมาลิน
- สังเกตอาการต่อเป็นเวลา 4-6 ชั่วโมง
- ผลบวกจากการทดสอบโดยการใช้ยากระตุ้นแอสมาลิน ได้แก่
  1. ปรากฏ J wave amplitude ที่มากกว่า 2 มิลลิเมตรใน lead V1 หรือ V2 หรือ V3 โดยอาจมีหรือไม่มี RBBB หากคลื่นไฟฟ้าหัวใจก่อนได้รับยาแอสมาลินปกติ
  2. ปรากฏคลื่นไฟฟ้าหัวใจลักษณะ type 1 morphology หากคลื่นไฟฟ้าหัวใจก่อนได้รับยาแอสมาลินมีลักษณะ type 2 หรือ type 3 morphology ดังรูปที่ 7

Figure 8 แสดงลักษณะคลื่นไฟฟ้าหัวใจที่ให้ผลบวกจากการทดสอบด้วยยากระตุ้นแอสมาลิน



### 3.6 การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis)

- นำเสนอข้อมูลทั่วไป แสดงผลในรูปแบบร้อยละ ส่วนข้อมูลต่อเนื่องแสดงผลในรูปแบบค่าเฉลี่ยเลขคณิต และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน
- ใช้การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติด้วย Fisher's exact test, independent t-test, Mann-Whitney U test, paired sample t-test และ Wilcoxon signed ranks test
- กำหนดค่า p-value < 0.05 ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ
- ใช้โปรแกรม SPSS version 24 ในการประมวลผลข้อมูล

### 3.7 ข้อจำกัดของการวิจัย (Limitation)

งานวิจัยนี้เป็นการศึกษานำร่องการวิเคราะห์ ค่าของ T-peak to T-end interval ค่าของ corrected T-peak to T-end interval โดยใช้ Bazett's formula ที่สามารถทำนายผลบวจาก การทดสอบด้วยยาแอมมาลินในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ซึ่งมีข้อจำกัดเรื่องขนาด ตัวอย่างของผู้ป่วย อย่างไรก็ตามเนื่องจากการศึกษาครั้งนี้เป็นการศึกษานำร่อง โดยจะเก็บตัวอย่าง ในช่วงปี พ.ศ. 2561-2564 ในอนาคตถ้ามีการศึกษาเพิ่มจำนวนผู้ป่วยเพิ่มเติมจะทำให้การศึกษามี ความสมบูรณ์มากยิ่งขึ้น

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

### 3.8 ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม (Ethical considerations)

1. **หลักความเคารพในบุคคล (Respect for person)** คือ โดยการขอความยินยอมจากอาสาสมัคร ให้เข้าร่วมในการวิจัย ผู้วิจัยจะเคารพและเก็บรักษาความลับของอาสาสมัคร โดยการศึกษาครั้งนี้จะไม่ ระบุ Hospital Number (HN) ในการเชื่อมโยงข้อมูลของผู้ป่วย และข้อมูลที่ได้จากการศึกษาจะได้รับการ เก็บรักษาเป็นความลับโดยคำนึงถึงสิทธิผู้ป่วยเป็นสำคัญ และการนำเสนอผลการศึกษาจะเป็น ภาพรวมของการศึกษาทั้งหมด ไม่นำเสนอข้อมูลรายบุคคล

2. **หลักการให้ประโยชน์ ไม่ก่อให้เกิดอันตราย (Beneficence/Non-maleficence)** การวิจัยนี้มี โอกาสเกิดความเสี่ยงที่รุนแรงเพียงเล็กน้อย ผู้วิจัยจะมีมาตรการติดตามสัญญาณชีพและคลื่นไฟฟ้า หัวใจอย่างต่อเนื่อง และมีการจัดเตรียมเครื่องกระตุ้นไฟฟ้าหัวใจและยาสำหรับการรักษาภาวะหัวใจ

ห้องล่างต้นผัดจิ้งหะรุนแรง ผลการศึกษาจากการวิจัยนี้จะนำไปสู่แนวทางการวินิจฉัยผู้ป่วยกลุ่มอาการบรูคาคาที่เหมาะสมมากขึ้นในอนาคต

**3. หลักความยุติธรรม (Justice)** มีเกณฑ์การคัดเข้าและออกชัดเจน มีการกระจายความเสี่ยงและผลประโยชน์อย่างเท่าเทียมกัน ผู้ป่วยจะได้รับการรักษาตามแนวทางการรักษามาตรฐานถึงแม้ไม่ได้เข้าร่วมการวิจัย

### 3.9 ปัญหาทางจริยธรรม

การศึกษานี้เป็นการศึกษาย้อนหลังและไปข้างหน้า ไม่มีการเปิดเผยข้อมูลส่วนตัวของผู้ป่วย และการนำเสนอผลการศึกษาจะเป็นภาพรวมของการศึกษาทั้งหมด ไม่ได้นำเสนอข้อมูลรายบุคคล การศึกษานี้จึงไม่มีปัญหาทางจริยธรรม



## บทที่ 4

### ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

#### 4.1 ประชากรที่นำมาศึกษา

พบว่าผู้ป่วยที่มีอายุน้อย 18 ปี ที่มีประวัติคนในครอบครัวได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นกลุ่มอาการบรูคาตา หรือมีอาการหมดสติโดยไม่ทราบสาเหตุ (unexplained syncope) หรือมีภาวะหัวใจหยุดเต้นกะทันหัน (resuscitated sudden cardiac arrest) ร่วมกับมีลักษณะคลื่นไฟฟ้าหัวใจที่สงสัยกลุ่มอาการบรูคาตาเข้ารับการทดสอบด้วยยากระตุ้นแอมมาลินในโรงพยาบาลจุฬาในช่วงปี พ.ศ. 2561-2564 และผ่านเกณฑ์เข้าร่วมการศึกษา ทั้งหมด 16 ราย ดังแผนภาพที่ 8

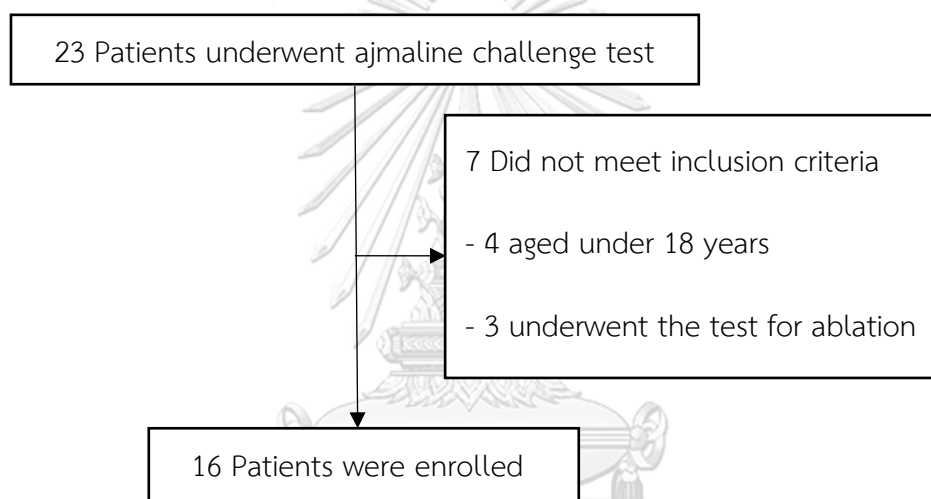


Figure 9 แสดงผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์เข้าร่วมการศึกษา

#### 4.2 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

ผู้ป่วยจำนวน 16 ราย เป็นเพศชายร้อยละ 93.75 อายุเฉลี่ย  $40 \pm 15$  ปี ได้รับการใส่เครื่องกระตุ้นไฟฟ้าหัวใจจำนวน 1 ราย (คิดเป็นร้อยละ 6.3) ตรวจพบ SCN5A mutation จำนวน 1 ราย (ร้อยละ 6.3) เข้ารับการทดสอบโดยใช้ยากระตุ้นแอมมาลินด้วยข้อบ่งชี้ที่มีประวัติคนในครอบครัวได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นกลุ่มอาการบรูคาตาร้อยละ 37.5 มีอาการหมดสติโดยไม่ทราบสาเหตुर้อยละ 43.8 และมีภาวะหัวใจหยุดเต้นกะทันหันร้อยละ 18.8 ค่าเฉลี่ยของ T-peak to T-end เท่ากับ  $113.5 \pm 26.8$  มิลลิวินาทีใน lead II,  $91.0 \pm 33.1$  มิลลิวินาทีใน lead III,  $105.0 \pm 22.5$  มิลลิวินาทีใน lead avF,  $115.9 \pm 21.9$  มิลลิวินาทีใน lead V2,  $108.4 \pm 22.1$  มิลลิวินาทีใน lead V5 และ  $108.9 \pm 19.5$  มิลลิวินาทีใน lead V6 ค่าเฉลี่ยของ corrected T-peak to T-end interval เท่ากับ

118.8±33.7 มิลลิวินาทีใน lead II, 95.6±39.7 มิลลิวินาทีใน lead III, 110.4±31.6 มิลลิวินาทีใน lead avF, 120.9±27.0 มิลลิวินาทีใน lead V2, 113.6±30.2 มิลลิวินาทีใน lead V5, and 114.3±28.5 มิลลิวินาทีใน lead V6 ค่าเฉลี่ยของ QT interval เท่ากับ 404.4±29.1 มิลลิวินาที ค่าเฉลี่ยของ corrected QT interval เท่ากับ 415.7±29.6 มิลลิวินาที ค่าเฉลี่ยของ S wave duration เท่ากับ 41.2±14.2 มิลลิวินาทีใน lead II, 37.8±19.5 มิลลิวินาทีใน lead III, 35.5±19.1 มิลลิวินาทีใน lead avF, 52.5±19.7 มิลลิวินาทีใน lead V2, 41.9±21.1 มิลลิวินาทีใน lead V5, and 37.4±21.4 มิลลิวินาทีใน lead V6 ดังแสดงในตารางที่ 1 ข้อมูลลักษณะทางคลื่นไฟฟ้าหัวใจ ระยะอื่น ๆ แสดงในตารางที่ 6

**Table 1** ลักษณะประชากร

Baseline Characteristics	N (%) or Mean±SD	Ajmaline Challenge Test		P-value
		Negative (n=4)	Positive (n=12)	
<b>Age, years</b>	40±15	34±18	42±14	0.375
<b>Male</b>	15 (93.7%)	3 (75.0%)	12 (100.0%)	0.250
<b>Indication</b>				
Familial screening of BrS	6 (37.5%)	2 (50.0%)	8 (66.7%)	0.604
Unexplained syncope	7 (43.8%)	2 (50.0%)	7 (58.3%)	1.000
Resuscitated SCA	3 (18.8%)	4 (100.0%)	9 (75.0%)	0.529
<b>Treatment</b>				
Betablocker	1 (6.3%)	3 (75.0%)	12 (100.0%)	0.250
AICD	1 (6.3%)	0 (0.0%)	1 (8.3%)	1.000
<b>SCN5A mutation</b>	1 (6.3%)	0 (0.0%)	1 (8.3%)	1.000
<b>T-peak to T-end interval, ms</b>				
II				
III	113.5±26.8	96.2±8.7	119.2±28.6	0.133
avF	91.0±33.1	88.7±22.7	91.7±36.8	0.882
V2	105.0±22.5	92.5±18.8	109.2±22.8	0.211
V5	115.9±21.9	127.2±29.0	112.1±19.0	0.243
V6	108.4±22.1	102.2±29.5	110.5±20.3	0.538



Corrected T-peak to T-end interval, ms	108.9±19.5	114.2±30.7	107.2±15.8	0.549
II				
III	118.8±33.7	102.5±16.0	124.2±36.7	0.379
avF	95.6±39.7	93.4±21.5	96.3±44.9	0.906
V2	110.4±31.6	98.8±24.8	114.3±33.6	0.415
V5	120.9±27.0	135.0±34.0	116.2±24.0	0.239
V6	113.6±30.2	108.3±32.9	115.3±30.6	0.701
	114.3±28.5	122.7±40.4	111.5±25.1	0.515
QT interval, ms	404.4±29.1	412.2±35.0	401.8±28.2	0.554
Corrected QT interval, ms	415.7±29.6	436.2±33.0	408.8±26.3	0.110
S wave duration, ms				
II	41.2±14.2	41.5±16.8	42.0±14.1	0.954
III	37.8±19.5	33.7±11.1	39.2±21.9	0.953
avF	35.5±19.1	26.5±8.7	38.5±20.9	0.521
V2	52.5±19.7	43.2±13.5	55.6±20.9	0.293
V5	41.9±21.1	31.0±8.0	45.5±23.1	0.446
V6	37.4±21.4	24.0±3.3	41.9±23.2	0.262

AICD = Automated implantable cardioverter defibrillator

CHULALONGKORN UNIVERSITY

#### 4.3 ผลเปรียบเทียบลักษณะทางคลื่นไฟฟ้าหัวใจระหว่างผู้ป่วยที่ผลเป็นบวกจากการทดสอบโดยการใช้ยากระตุ้นแอมมาลินและผู้ป่วยที่ผลเป็นลบ

ผลการทดสอบโดยการใช้ยากระตุ้นแอมมาลินเป็นบวก 12 ราย (คิดเป็นร้อยละ 75) การศึกษานี้พบว่าค่าของ T-peak to T-end และค่าของ corrected T-peak to T-end ในผู้ป่วยที่สงสัยว่าเป็นกลุ่มอาการบรูคาตาไม่สัมพันธ์กับผลบวกจากการทดสอบโดยการใช้ยากระตุ้นแอมมาลินอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (TpTe: II ผลลบ 96.2±8.7 มิลลิวินาที vs. ผลบวก 119.2±28.6 มิลลิวินาที, p=0.133, III ผลลบ 88.7±22.7 มิลลิวินาที vs. ผลบวก 91.7±36.8 มิลลิวินาที, p=0.882, avF ผลลบ 92.5±18.8 มิลลิวินาที vs. ผลบวก 109.2±22.8 มิลลิวินาที, p=0.211, V2 ผลลบ 127.2±29.0 มิลลิวินาที vs. ผลบวก 112.1±19.0 มิลลิวินาที, p=0.243, V5 ผลลบ 102.2±29.5 มิลลิวินาที vs. ผลบวก 110.5±20.3 มิลลิวินาที, p=0.538, V6 ผลลบ 114.2±30.7



มิลลิวินาที vs. ผลบวก 107.2±15.8 มิลลิวินาที,  $p=0.549$ , cTpTe: II ผลลบ 102.5±16.0 มิลลิวินาที vs. ผลบวก 124.2±36.7 มิลลิวินาที,  $p=0.379$ , III ผลลบ 93.4±21.5 มิลลิวินาที vs. ผลบวก 96.3±44.9 มิลลิวินาที, 0.906, avF ผลลบ 98.8±24.8 มิลลิวินาที vs. ผลบวก 114.3±33.6 มิลลิวินาที,  $p=0.415$ , V2 ผลลบ 135.0±34.0 มิลลิวินาที vs. ผลบวก 116.2±24.0 มิลลิวินาที,  $p=0.239$ , V5 ผลลบ 108.3±32.9 มิลลิวินาที vs. ผลบวก 115.3±30.6 มิลลิวินาที,  $p=0.701$ , V6 ผลลบ 122.7±40.4 มิลลิวินาที vs. ผลบวก 111.5±25.1 มิลลิวินาที,  $p=0.515$ )

นอกจากนี้พบว่าค่าของ QT ค่าของ corrected QT และค่าของ S wave duration ในผู้ป่วยที่สงสัยว่าเป็นกลุ่มอาการรูทาคาไม่สัมพันธ์กับผลบวกจากการทดสอบโดยใช้ยากระตุ้น แอชมาลินอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (QT: ผลลบ 412.2±35.0 มิลลิวินาที vs. ผลบวก 401.8±28.2 มิลลิวินาที,  $p=0.554$ , QTc: ผลลบ 436.2±33.0 มิลลิวินาที vs. ผลบวก 408.8±26.3 มิลลิวินาที,  $p=0.110$ , S: II ผลลบ 41.5±16.8 มิลลิวินาที vs. ผลบวก 42.0±14.1 มิลลิวินาที,  $p=0.954$ , III ผลลบ 33.7±11.1 มิลลิวินาที vs. ผลบวก 39.2±21.9 มิลลิวินาที,  $p=0.953$ , avF ผลลบ 26.5±8.7 มิลลิวินาที vs. ผลบวก 38.5±20.9 มิลลิวินาที,  $p=0.521$ , V2 ผลลบ 43.2±13.5 มิลลิวินาที vs. ผลบวก 55.6±0.9 มิลลิวินาที,  $p=0.293$ , V5 ผลลบ 31.0±8.0 มิลลิวินาที vs. ผลบวก 45.5±23.1 มิลลิวินาที,  $p=0.446$ , V6 ผลลบ 24.0±3.3 มิลลิวินาที vs. ผลบวก 41.9±23.2 มิลลิวินาที,  $p=0.262$ ) ดังแสดงในตารางที่ 2 ข้อมูลลักษณะทางคลื่นไฟฟ้าหัวใจระยะอื่น ๆ เปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่ผลเป็นบวกจากการทดสอบโดยใช้ยากระตุ้นแอชมาลินและผู้ป่วยที่ผลเป็นลบแสดงในตารางที่ 7

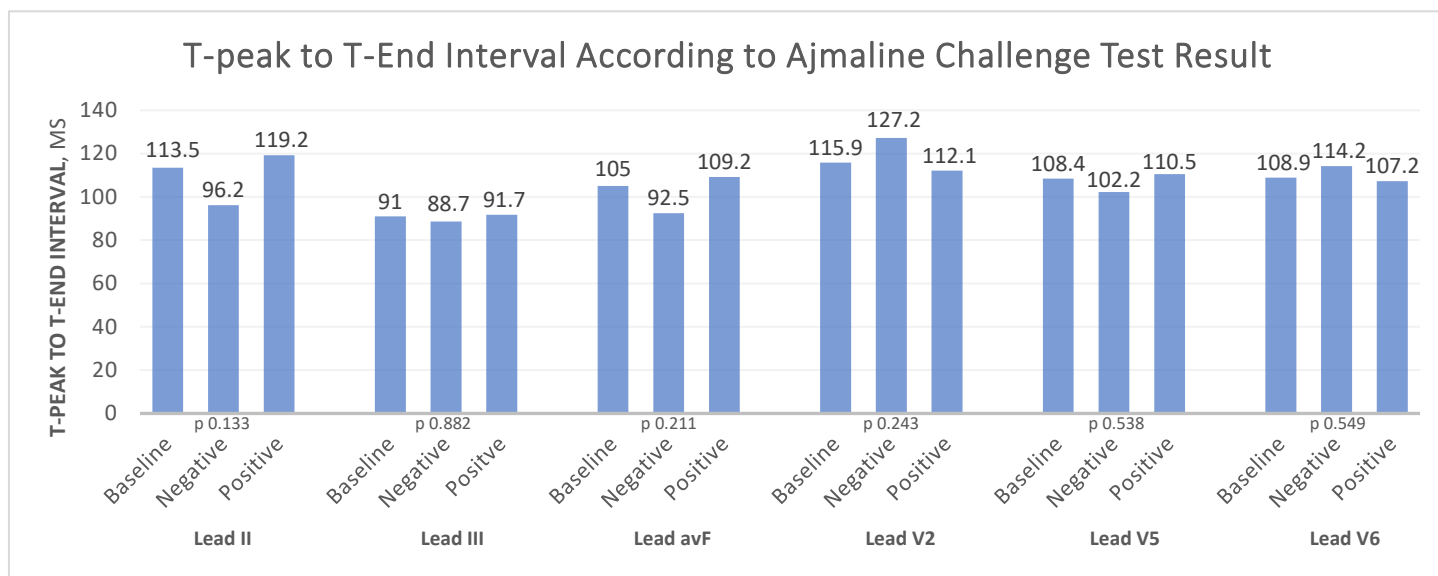
**Table 2** เปรียบเทียบลักษณะทางคลื่นไฟฟ้าหัวใจระหว่างผู้ป่วยที่ผลเป็นบวกจากการทดสอบโดยใช้ยากระตุ้นแอชมาลินและผู้ป่วยที่ผลเป็นลบ

Variables	Negative test	Positive test	p-value
	(n=4)	(n=12)	
T-peak to T-end interval, ms			
II	96.2±8.7	119.2±28.6	0.133
III	88.7±22.7	91.7±36.8	0.882
avF	92.5±18.8	109.2±22.8	0.211
V2	127.2±29.0	112.1±19.0	0.243
V5	102.2±29.5	110.5±20.3	0.538
V6	114.2±30.7	107.2±15.8	0.549

<b>Corrected T-peak to T-end interval, ms</b>	102.5±16.0	124.2±36.7	0.379
II	93.4±21.5	96.3±44.9	0.906
III	98.8±24.8	114.3±33.6	0.415
avF	135.0±34.0	116.2±24.0	0.239
V2	108.3±32.9	115.3±30.6	0.701
V5	122.7±40.4	111.5±25.1	0.515
V6			
<b>QT interval, ms</b>	412.2±35.0	401.8±28.2	0.554
<b>Corrected QT interval, ms</b>	436.2±33.0	408.8±26.3	0.110
<b>S wave duration, ms</b>			
II	41.5±16.8	42.0±14.1	0.954
III	33.7±11.1	39.2±21.9	0.953
avF	26.5±8.7	38.5±20.9	0.521
V2	43.2±13.5	55.6±20.9	0.293
V5	31.0±8.0	45.5±23.1	0.446
V6	24.0±3.3	41.9±23.2	0.262

Values were presented as mean ± SD.

**Figure 10** แสดงค่าเฉลี่ยของค่า T-peak to T-end ในผู้ป่วยกลุ่มที่ผลการทดสอบด้วยยากระตุ้นแอมมาลีนเป็นบวกและกลุ่มที่ผลการทดสอบด้วยยากระตุ้นแอมมาลีนเป็นลบ



#### 4.4 ผลเปรียบเทียบลักษณะคลื่นไฟฟ้าหัวใจก่อนและหลังได้รับยากระตุ้นแอมมาลีน

หลังได้รับยากระตุ้นแอมมาลีน พบว่า ค่าของ corrected QT และค่าของ S wave duration ใน lead II และ V5 เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (QTc: baseline  $415.7 \pm 29.6$  มิลลิวินาที vs. end of test  $465.9 \pm 34.3$  มิลลิวินาที, mean difference  $52.5 \pm 38.2$  มิลลิวินาที,  $p < 0.001$ , S: II baseline  $41.2 \pm 14.2$  มิลลิวินาที vs. end of test  $57.8 \pm 33.6$  มิลลิวินาที, mean difference  $17.5 \pm 29.3$  มิลลิวินาที,  $p = 0.037$ , V5 baseline  $41.9 \pm 21.1$  มิลลิวินาที vs. end of test  $10.5 \pm 21.1$  มิลลิวินาที, mean difference  $10.5 \pm 21.1$  มิลลิวินาที,  $p = 0.029$ ) ดังแสดงในตารางที่ 3

นอกจากนี้พบว่า ค่าของ P wave duration ค่าของ PR ค่าของ PQ ค่าของ QRS duration และค่าของ ventricular activation time เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P: baseline  $110.4 \pm 18.4$  มิลลิวินาที vs. end of test  $139.9 \pm 27.2$  มิลลิวินาที, mean difference  $28.3 \pm 32.7$  มิลลิวินาที,  $p = 0.005$ , PR: baseline  $174.9 \pm 27.8$  มิลลิวินาที vs. end of test  $201.7 \pm 24.1$  มิลลิวินาที, mean difference  $25.7 \pm 30.0$  มิลลิวินาที,  $p = 0.005$ , PQ: baseline  $171.4 \pm 24.7$  มิลลิวินาที vs. end of test  $218.4 \pm 29.9$  มิลลิวินาที, mean difference  $44.5 \pm 37.8$  มิลลิวินาที,  $p < 0.001$ , QRSd: baseline  $103.4 \pm 14.9$  มิลลิวินาที vs. end of test  $128.9 \pm 24.0$  มิลลิวินาที, mean difference  $25.8 \pm 27.1$  มิลลิวินาที,  $p = 0.002$ , VAT: baseline  $33.9 \pm 5.2$  มิลลิวินาที vs.

end of test  $41.2 \pm 6.4$  มิลลิวินาที, mean difference  $6.7 \pm 6.9$  มิลลิวินาที,  $p=0.005$ ) ส่วนค่าของ T wave height พบว่าลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (baseline  $0.4 \pm 0.1$  มิลลิโวลต์ vs. end of test  $0.3 \pm 0.1$  มิลลิโวลต์, mean difference  $-0.06 \pm 0.1$  มิลลิโวลต์,  $p=0.045$ ) ดังแสดงในตารางที่ 8

**Table 3** เปรียบเทียบลักษณะคลื่นไฟฟ้าหัวใจก่อนและหลังได้รับยากระตุ้นแอสมาลิน

Variables	Baseline	End of the test	Difference	p-value
<b>T-peak to T-end interval, ms</b>				
II	$113.5 \pm 26.8$	$114.9 \pm 22.2$	$0.13 \pm 27.5$	1.000
III	$91.0 \pm 33.1$	$88.7 \pm 35.7$	$-4.5 \pm 27.4$	0.532
avF	$105.0 \pm 22.5$	$107.5 \pm 28.9$	$3.2 \pm 33.1$	0.714
V2	$115.9 \pm 21.9$	$124.5 \pm 61.3$	$6.7 \pm 62.6$	0.687
V5	$108.4 \pm 22.1$	$115.1 \pm 19.1$	$3.5 \pm 25.9$	0.612
V6	$108.9 \pm 19.5$	$104.1 \pm 14.1$	$-1.7 \pm 23.7$	0.790
<b>Corrected T-peak to T-end interval, ms</b>				
II	$118.8 \pm 33.7$	$124.9 \pm 36.1$	$5.2 \pm 41.2$	0.561
III	$95.6 \pm 39.7$	$96.3 \pm 45.4$	$-1.3 \pm 33.2$	0.876
avF	$110.4 \pm 31.6$	$114.3 \pm 39.3$	$5.1 \pm 45.1$	0.666
V2	$120.9 \pm 27.0$	$136.3 \pm 72.5$	$13.9 \pm 72.4$	0.470
V5	$113.6 \pm 30.2$	$124.8 \pm 35.2$	$8.2 \pm 38.8$	0.428
V6	$114.3 \pm 28.5$	$113.4 \pm 33.3$	$3.1 \pm 34.7$	0.731
<b>QT interval, ms</b>	$404.4 \pm 29.1$	$415.2 \pm 29.9$	$10.6 \pm 27.6$	0.160
<b>Corrected QT interval, ms</b>	$415.7 \pm 29.6$	$465.9 \pm 34.3$	$52.5 \pm 38.2$	<0.001
<b>S wave duration, ms</b>				
II	$41.2 \pm 14.2$	$57.8 \pm 33.6$	$17.5 \pm 29.3$	0.037
III	$37.8 \pm 19.5$	$58.1 \pm 52.0$	$20.1 \pm 50.7$	0.108
avF	$35.5 \pm 19.1$	$43.1 \pm 20.3$	$7.9 \pm 14.8$	0.060
V2	$52.5 \pm 19.7$	$46.1 \pm 15.0$	$-5.8 \pm 24.5$	0.375
V5	$41.9 \pm 21.1$	$52.8 \pm 19.6$	$10.5 \pm 21.1$	0.029

V6	37.4±21.4	45.8±19.6	7.5±18.6	0.137
----	-----------	-----------	----------	-------

Values were presented as mean ± SD.

#### 4.5 ผลเปรียบเทียบลักษณะคลื่นไฟฟ้าหัวใจก่อนและหลังได้รับยากระตุ้นแอสมาลินในผู้ป่วยที่ได้รับ การวินิจฉัยว่าเป็นกลุ่มอาการบรูกาดา

ในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นกลุ่มอาการบรูกาดาจำนวน 12 ราย พบว่า ค่าของ corrected QT และค่าของ S wave duration ใน lead II หลังได้รับยากระตุ้นแอสมาลินเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (QTc: baseline  $408.8 \pm 26.3$  มิลลิวินาที vs. end of test  $465.1 \pm 38.2$  มิลลิวินาที, mean difference  $56.2 \pm 39.8$  มิลลิวินาที,  $p=0.006$ , S: II baseline  $42.0 \pm 14.1$  มิลลิวินาที vs. end of test  $64.9 \pm 34.0$  มิลลิวินาที, mean difference  $22.9 \pm 30.5$  มิลลิวินาที,  $p=0.025$ ) ดังแสดงในตารางที่ 4

นอกจากนี้พบว่า ค่าของ P wave duration ค่าของ PR ค่าของ PQ ค่าของ QRS duration และค่าของ ventricular activation time เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นกลุ่มอาการบรูกาดา (P: baseline  $114.2 \pm 17.3$  มิลลิวินาที vs. end of test  $139.8 \pm 29.8$  มิลลิวินาที, mean difference  $25.7 \pm 35.4$  มิลลิวินาที,  $p=0.029$ , PR: baseline  $180.8 \pm 23.2$  มิลลิวินาที vs. end of test  $205.2 \pm 24.4$  มิลลิวินาที, mean difference  $24.3 \pm 31.7$  มิลลิวินาที,  $p=0.022$ , PQ: baseline  $177.0 \pm 20.8$  มิลลิวินาที vs. end of test  $216.8 \pm 32.9$  มิลลิวินาที, mean difference  $39.8 \pm 35.9$  มิลลิวินาที,  $p=0.003$ , QRSd: baseline  $107.1 \pm 12.6$  มิลลิวินาที vs. end of test  $131.5 \pm 25.8$  มิลลิวินาที, mean difference  $24.4 \pm 30.3$  มิลลิวินาที,  $p=0.018$ , VAT: baseline  $34.2 \pm 5.1$  มิลลิวินาที vs. end of test  $42.2 \pm 6.6$  มิลลิวินาที, mean difference  $8.0 \pm 7.0$  มิลลิวินาที,  $p=0.002$ ) ดังแสดงในตารางที่ 9

**Table 4** เปรียบเทียบลักษณะคลื่นไฟฟ้าหัวใจก่อนและหลังได้รับยากระตุ้นแอสมาลินในผู้ป่วยที่ได้รับ การวินิจฉัยว่าเป็นกลุ่มอาการบรูกาดา

Variables	Baseline	End of the test	Difference	p-value
T-peak to T-end interval, ms				
II	$119.2 \pm 28.6$	$113.5 \pm 24.0$	$-5.7 \pm 26.2$	0.423
III	$91.7 \pm 36.8$	$92.2 \pm 37.4$	$0.5 \pm 26.5$	0.875
avF	$109.2 \pm 22.8$	$107.5 \pm 28.1$	$-1.7 \pm 33.6$	0.657

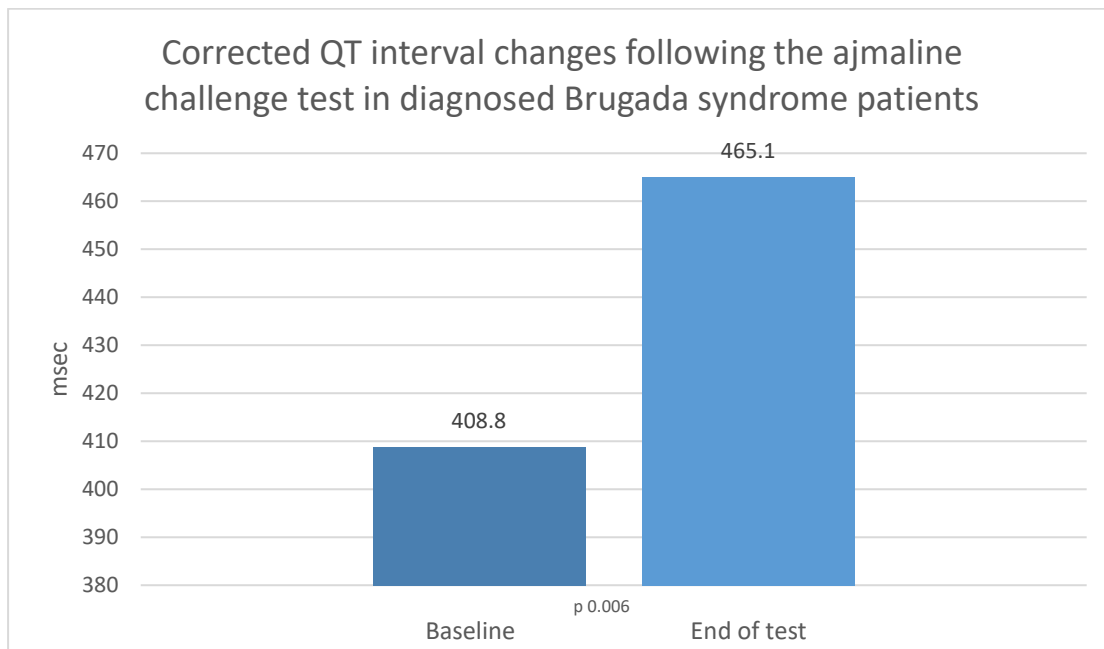
V2	112.1 ± 19.0	131.5 ± 64.3	19.4 ± 62.6	0.432
V5	110.5 ± 20.3	116.1 ± 16.7	5.6 ± 27.6	0.456
V6	107.2 ± 15.8	105.0 ± 14.6	-2.2 ± 25.1	0.844
<b>Corrected T-peak to T-end interval, ms</b>				
	124.2 ± 36.7	121.7 ± 38.9	-2.5 ± 41.0	0.875
II	96.3 ± 44.9	98.8 ± 48.3	2.6 ± 34.5	1.000
III	114.3 ± 33.6	112.1 ± 39.0	-2.2 ± 45.2	0.638
avF	116.2 ± 24.0	142.5 ± 76.7	26.3 ± 75.0	0.272
V2	115.3 ± 30.6	124.0 ± 35.2	8.7 ± 43.0	0.480
V5	111.5 ± 25.1	112.8 ± 32.7	1.3 ± 37.2	0.875
V6				
<b>QT interval, ms</b>	401.8 ± 28.2	415.8 ± 32.8	14.0 ± 27.5	0.126
<b>Corrected QT interval, ms</b>	408.8 ± 26.3	465.1 ± 38.2	56.2 ± 39.8	0.006
<b>S wave duration, ms</b>				
II	42.0 ± 14.1	64.9 ± 34.0	22.9 ± 30.5	0.025
III	39.2 ± 21.9	65.8 ± 55.7	26.7 ± 55.1	0.056
avF	38.5 ± 20.9	46.6 ± 20.9	8.1 ± 16.0	0.102
V2	55.6 ± 20.9	48.1 ± 16.2	-7.5 ± 27.3	0.362
V5	45.5 ± 23.1	56.9 ± 19.6	11.4 ± 23.7	0.071
V6	41.9 ± 23.2	48.7 ± 20.1	6.8 ± 20.3	0.241

Values were presented as mean ± SD.

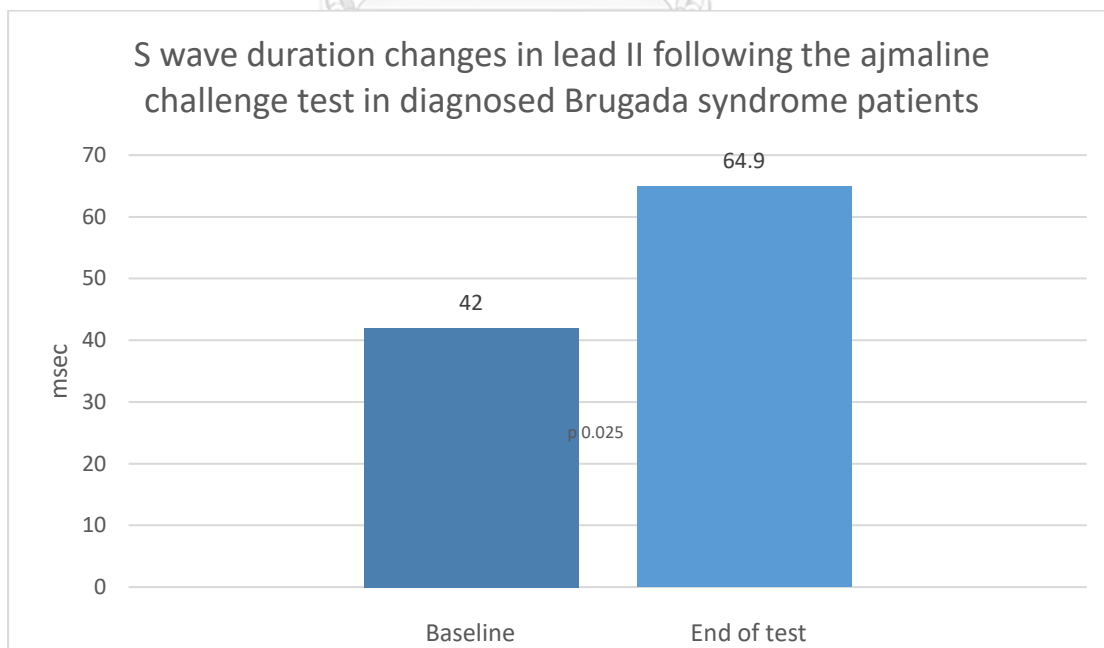
#### 4.6 ผลข้างเคียงจากการทดสอบ

ในผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาจำนวน 16 ราย ไม่พบผลข้างเคียงจากการทดสอบโดยการใส่ยากระตุ้นแอสมาลิน

**Figure 11** แสดงการเปลี่ยนแปลงของค่า corrected QT ในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นกลุ่มอาการบรูกาดา



**Figure 12** แสดงการเปลี่ยนแปลงของค่า S wave duration lead II ในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นกลุ่มอาการบรูกาดา



## บทที่ 5

### อภิปรายผล สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ

#### 5.1 อภิปรายผล

งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาเชิงวิเคราะห์แรกที่ศึกษาการทดสอบโดยใช้ยากระตุ้นแอสมาลินในผู้ป่วยที่สงสัยว่าเป็นกลุ่มอาการbrugadaในประเทศไทย จากการศึกษาก่อนหน้านี้ของนายแพทย์ Tse และคณะ พบว่า ค่าของ T-peak to T-end สัมพันธ์กับความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหัวใจห้องล่างเต้นผิดจังหวะชนิดรุนแรงและการเสียชีวิตที่สูงขึ้นในผู้ป่วยกลุ่มอาการbrugada<sup>20</sup> ผู้วิจัยจึงตั้งสมมติฐานว่า ค่าของ T-peak to T-end และค่าของ corrected T-peak to T-end ที่ยาวสามารถทำนายผลบวกจากการทดสอบด้วยยาแอสมาลินในผู้ป่วยที่สงสัยว่าเป็นกลุ่มอาการbrugadaได้ แต่การศึกษานี้พบว่า ค่าของ T-peak to T-end ค่าของ corrected T-peak to T-end รวมถึงค่าของ QT ค่าของ corrected QT และค่าของ S wave duration จากคลื่นไฟฟ้าหัวใจในผู้ป่วยที่สงสัยว่าเป็นกลุ่มอาการbrugada ไม่มีความสัมพันธ์กับผลบวกจากการทดสอบโดยใช้ยากระตุ้นแอสมาลินอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาก่อนหน้านี้ของนายแพทย์ Dylan และคณะ ที่พบว่า ค่าความกว้างของ S wave มีความสัมพันธ์กับผลการทดสอบที่เป็นบวกจากการใช้ยาต้านการเต้นหัวใจผิดจังหวะชนิดยับยั้งการเข้าเซลล์ของโซเดียมในการทดสอบผู้ป่วยที่มีประวัติคนในครอบครัวได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นกลุ่มอาการbrugada (S ใน lead V5: SCBC+  $42 \pm 19$  มิลลิวินาที, SCBC-  $28 \pm 18$  มิลลิวินาที,  $p < 0.0001$ , OR 3.71, 95%CI 2.54-5.44)<sup>21</sup> คาดว่าเป็นผลมาจากงานวิจัยนี้มีขนาดตัวอย่างน้อย ทำให้การศึกษานี้มี power น้อย (underpower) อย่างไรก็ตามการทดสอบด้วยยากระตุ้นแอสมาลินก็ยังเป็นการทดสอบหลักเพื่อวินิจฉัยผู้ป่วยที่สงสัยว่าเป็นกลุ่มอาการbrugada

การศึกษานี้พบว่า การทดสอบโดยใช้ยากระตุ้นแอสมาลินมีความปลอดภัย ไม่พบผลข้างเคียงจากการทดสอบ ซึ่งอัตราการเกิดผลข้างเคียงจากการทดสอบในการศึกษานี้ต่ำกว่าการศึกษาก่อนหน้า ซึ่งพบภาวะหัวใจห้องล่างเต้นผิดจังหวะรุนแรง (ventricular arrhythmia) ร้อยละ 0.15-1.60<sup>22,23</sup> แต่เนื่องจากการศึกษานี้มีขนาดตัวอย่างน้อย จึงควรแปลผลการศึกษาด้วยความ

<sup>20</sup> 5. Tse G, Gong M, Li CKH, Leung KSK, Georgopoulos S, Bazoukis G, et al. Tpeak-Tend, Tpeak-Tend/QT ratio and Tpeak-Tend dispersion for risk stratification in Brugada Syndrome: A systematic review and meta-analysis. J Arrhythm 2018;34:587-97.

<sup>21</sup> 8. Therasse D, Sacher F, Petit B, Babuty D, Mabo P, Martins R, et al. Sodium-channel blocker challenge in the familial screening of Brugada syndrome: Safety and predictors of positivity. Heart Rhythm 2017;14:1442-8.

<sup>22</sup> 14. Rolf S. The ajmaline challenge in Brugada syndrome: Diagnostic impact, safety, and recommended protocol. European Heart Journal 2003;24:1104-12.



ระมัดระวัง อย่างไรก็ตามผู้วิจัยสนับสนุนการทดสอบโดยการใช้ยากระตุ้นแอสมาลินในผู้ป่วยที่สงสัยกลุ่มอาการบรูกาดาในประเทศไทย ร่วมกับการตรวจติดตามคลื่นไฟฟ้าหัวใจอย่างต่อเนื่องและมีการจัดเตรียมเครื่องกระตุ้นไฟฟ้าหัวใจ (Defibrillator) และยา isoproterenol เพื่อรักษาภาวะหัวใจห้องล่างเต้นผิดจังหวะชนิดรุนแรงที่อาจเกิดขึ้นได้

นอกจากนี้การศึกษาวิจัยพบว่า ค่าของ P wave duration ค่าของ PR ค่าของ PQ ค่าของ QRS duration ค่าของventricular activation time ค่าของ S wave duration (lead II, V5) และค่าของ corrected QT interval เพิ่มขึ้นหลังได้รับยากระตุ้นแอสมาลินอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ บ่งว่ายากระตุ้นแอสมาลินมีผลต่อหัวใจทั้งในระยะดีโพลาไรเซชัน (depolarization) และระยะรีโพลาไรเซชัน (repolarization) ของหัวใจ ซึ่งแตกต่างจากแนวคิดก่อนหน้านี้ที่บ่งว่ายาแอสมาลินมีผลเฉพาะกับประตูดิโอเดียมในช่วงดีโพลาไรเซชันเท่านั้น แต่การศึกษานี้แสดงให้เห็นผลของยาแอสมาลินต่อประตูดิโอเดียมและประตูดิโอเดียมในระยะเวลารีโพลาไรเซชันอีกด้วย จากการศึกษาของนายแพทย์ Bebarova และคณะ พบว่า ยาแอสมาลินออกฤทธิ์ยับยั้งประตูดิโอเดียม ประตูดิโอเดียมชนิด L-type ( $I_{Ca-L}$ ) และประตูดิโอเดียมชนิด transient outward ( $I_{to}$ ) ในเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างขวาของหนู<sup>24,25</sup> และจากการศึกษาของนายแพทย์ Enomoto และคณะ พบว่า ยาแอสมาลินสามารถยับยั้งประตูดิโอเดียมและประตูดิโอเดียมชนิด inwardly rectifying ( $I_{K1}$ ) ในเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างของหนูตะเภาได้<sup>26</sup>

พยาธิสรีรวิทยาในการเกิดโรคของกลุ่มอาการบรูกาดายังเป็นที่ถกเถียงกันจนถึงปัจจุบัน มีทฤษฎีที่อธิบายกลไกการเกิดโรคอยู่สองทฤษฎีหลัก คือ ทฤษฎีความผิดปกติของหัวใจระยะรีโพลาไรเซชันเชื่อว่า กลุ่มอาการดังกล่าวเกิดจาก transmural dispersion ของระยะรีโพลาไรเซชันระหว่างชั้นเยื่อหัวใจ (endocardium) กับชั้นเยื่อหุ้มหัวใจ (epicardium) ของ right ventricular outflow tract<sup>27</sup> และทฤษฎีความผิดปกติของหัวใจระยะดีโพลาไรเซชันเชื่อว่า กลุ่มอาการบรูกาดาเกิดจาก

<sup>23</sup> 16. Veltmann C, Wolpert C, Sacher F, Mabo P, Schimpf R, Streitner F, et al. Response to intravenous ajmaline: a retrospective analysis of 677 ajmaline challenges. *Europace* 2009;11:1345-52.

<sup>24</sup> 20. Monasky MM, Micaglio E, D'Imperio S, Pappone C. The Mechanism of Ajmaline and Thus Brugada Syndrome: Not Only the Sodium Channel! *Front Cardiovasc Med* 2021;8:782596.

<sup>25</sup> 21. Bébarová M MP, Pásek M, Šimurdová M, Šimurda J. Effect of Ajmaline on Action Potential and Ionic Currents in Rat Ventricular Myocytes. *Gen Physiol Biophys* 2005;24:311—25.

<sup>26</sup> 7. Enomoto K IM, Nagashima R, Kaneko T, Maruyama T, Kaji Y, Tsuda Y, Kanaya S, Fujino T, Niho Y. Effects of ajmaline on non-sodium ionic currents in guinea pig ventricular myocytes. *Jpn Heart J* 1995;36:465-76.

<sup>27</sup> 11. Bastiaenen R, Cox AT, Castelletti S, Wijeyeratne YD, Colbeck N, Pakroo N, et al. Late gadolinium enhancement in Brugada syndrome: A marker for subtle underlying cardiomyopathy? *Heart Rhythm* 2017;14:583-9.

ความผิดปกติทางโครงสร้างของหัวใจห้องล่างขวาและนำไปสู่การนำสัญญาณไฟฟ้าที่ช้าลงในบริเวณดังกล่าว การศึกษานี้พบว่า ค่าของ corrected QT ซึ่งบ่งถึงระยะรีโพลารีเซชัน และค่าของ S wave duration (lead II) ซึ่งบ่งถึงระยะดีโพลารีเซชัน เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหลังได้รับยากระตุ้นแอมมาลีนในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นกลุ่มอาการบรูกาดา ผลการศึกษานี้บ่งบอกว่าผู้ป่วยกลุ่มอาการบรูกาดาที่มีความผิดปกติของหัวใจทั้งในระยะดีโพลารีเซชันและระยะรีโพลารีเซชัน

### ข้อจำกัดในงานวิจัย

ขนาดตัวอย่างเล็ก และเป็นการวิจัยเชิงวิเคราะห์ (analytic study) ไม่ใช่การทดลองแบบสุ่ม อีกทั้งเป็นการศึกษาวิจัยศูนย์เดียว (single center) ร่วมกับสถานการณ์การแพร่ระบาดของโควิด 19 ทำให้มีข้อจำกัดในการรวบรวมประชากรตัวอย่าง อย่างไรก็ตามการศึกษานี้เป็นการศึกษานำร่องเกี่ยวกับการทดสอบโดยใช้ยากระตุ้นแอมมาลีนในประเทศไทย ในอนาคตถ้ามีการศึกษาเพิ่มจำนวนผู้ป่วยเพิ่มเติมจะทำให้การศึกษามีความสมบูรณ์มากยิ่งขึ้น

### 5.2 สรุปผลการวิจัย

การศึกษานี้พบว่าค่าของ T-peak to T-end และค่าของ Corrected T-peak to T-end จากคลื่นไฟฟ้าหัวใจในผู้ป่วยที่สงสัยว่าเป็นกลุ่มอาการบรูกาดา ไม่มีความสัมพันธ์กับผลบวกจากการทดสอบโดยการให้ยากระตุ้นแอมมาลีนอย่างมีนัย สำคัญทางสถิติ

### 5.3 ข้อเสนอแนะ

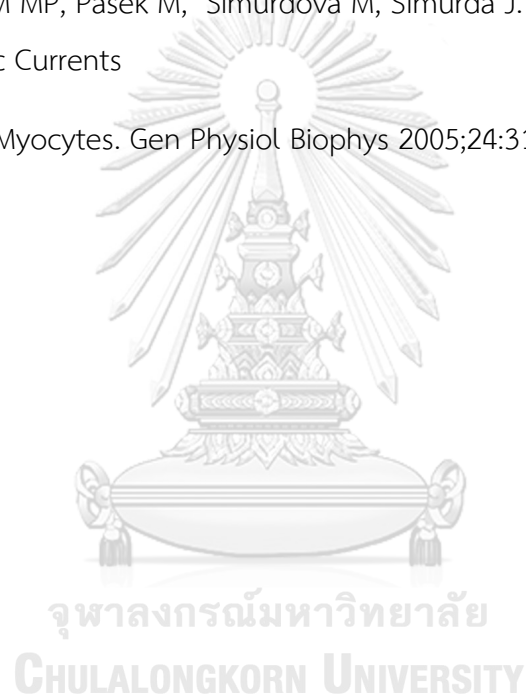
เนื่องจากการศึกษานี้ได้จำนวนประชากรที่ศึกษาน้อย ซึ่งอาจพิจารณาแก้ปัญหาด้วยการรวบรวมข้อมูลเพิ่มด้วยการเก็บข้อมูลจากหลายสถาบัน (multicenter study) ในอนาคต และผู้วิจัยวางแผนวิเคราะห์ข้อมูลเพิ่มเติมเกี่ยวกับลักษณะการเปลี่ยนแปลงของคลื่นไฟฟ้าหัวใจหลังได้รับยาแอมมาลีนในผู้ป่วยกลุ่มอาการบรูกาดา

## บรรณานุกรม

1. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J* 2015;36:2793-867.
2. Brugada J, Campuzano O, Arbelo E, Sarquella-Brugada G, Brugada R. Present Status of Brugada Syndrome: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:1046-59.
3. Cheung CC, Mellor G, Deyell MW, Ensam B, Batchvarov V, Papadakis M, et al. Comparison of Ajmaline and Procainamide Provocation Tests in the Diagnosis of Brugada Syndrome. *JACC Clin Electrophysiol* 2019;5:504-12.
4. Wolpert C EC, Veltmann C, Antzelevitch C, Thomas GP, Spehl S, Streitner F, Kuschyk J, Schimpf R, Haase KK, Borggrefe M. Intravenous drug challenge using flecainide and ajmaline in patients with Brugada syndrome. *Heart Rhythm* 2005;2:254-60.
5. Tse G, Gong M, Li CKH, Leung KSK, Georgopoulos S, Bazoukis G, et al. Tpeak-Tend, Tpeak-Tend/QT ratio and Tpeak-Tend dispersion for risk stratification in Brugada Syndrome: A systematic review and meta-analysis. *J Arrhythm* 2018;34:587-97.
6. Rosenthal TM, Masvidal D, Abi Samra FM, Bernard ML, Khatib S, Polin GM, et al. Optimal method of measuring the T-peak to T-end interval for risk stratification in primary prevention. *Europace* 2018;20:698-705.
7. Enomoto K IM, Nagashima R, Kaneko T, Maruyama T, Kaji Y, Tsuda Y, Kanaya S, Fujino T, Niho Y. Effects of ajmaline on non-sodium ionic currents in guinea pig ventricular myocytes. *Jpn Heart J* 1995;36:465-76.
8. Therasse D, Sacher F, Petit B, Babuty D, Mabo P, Martins R, et al. Sodium-channel blocker challenge in the familial screening of Brugada syndrome: Safety and predictors of positivity. *Heart Rhythm* 2017;14:1442-8.

9. Gray B, Gnanappa GK, Bagnall RD, Femia G, Yeates L, Ingles J, et al. Relations between right ventricular morphology and clinical, electrical and genetic parameters in Brugada Syndrome. *PLoS One* 2018;13:e0195594.
10. Wilde AA, Antzelevitch C, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Brugada P, et al. Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome: consensus report. *Circulation* 2002;106:2514-9.
11. Bastiaenen R, Cox AT, Castelletti S, Wijeyeratne YD, Colbeck N, Pakroo N, et al. Late gadolinium enhancement in Brugada syndrome: A marker for subtle underlying cardiomyopathy? *Heart Rhythm* 2017;14:583-9.
12. Makarawate P, Chaosuwannakit N, Ruamcharoen Y, Panthongviriyakul A, Pongchaiyakul C, Tharaksa P, et al. Prevalence and associated factors of early repolarization pattern in healthy young northeastern Thai men: A correlation study with Brugada electrocardiography. *J Arrhythm* 2015;31:215-20.
13. 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;106:2004-11.
14. Rolf S. The ajmaline challenge in Brugada syndrome: Diagnostic impact, safety, and recommended protocol. *European Heart Journal* 2003;24:1104-12.
15. Conte G, Sieira J, Sarkozy A, de Asmundis C, Di Giovanni G, Chierchia GB, et al. Life-threatening ventricular arrhythmias during ajmaline challenge in patients with Brugada syndrome: incidence, clinical features, and prognosis. *Heart Rhythm* 2013;10:1869-74.
16. Veltmann C, Wolpert C, Sacher F, Mabo P, Schimpf R, Streitner F, et al. Response to intravenous ajmaline: a retrospective analysis of 677 ajmaline challenges. *Europace* 2009;11:1345-52.
17. Hermida JS, Denjoy I, Jarry G, Jandaud S, Bertrand C, Delonca J. Electrocardiographic predictors of Brugada type response during Na channel blockade challenge. *Europace* 2005;7:447-53.
18. 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. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;7:1122-8.

19. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2018;138:e272-e391.
20. Monasky MM, Micaglio E, D'Imperio S, Pappone C. The Mechanism of Ajmaline and Thus Brugada Syndrome: Not Only the Sodium Channel! *Front Cardiovasc Med* 2021;8:782596.
21. Bébarová M MP, Pásek M, Šimurdová M, Šimurda J. Effect of Ajmaline on Action Potential and Ionic Currents in Rat Ventricular Myocytes. *Gen Physiol Biophys* 2005;24:311—25.





ภาคผนวก

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
**CHULALONGKORN UNIVERSITY**

## Ajmaline challenge test protocol

**จุดประสงค์:** เพื่อวินิจฉัยกลุ่มอาการบรูกาดา

**หลักการ:** แอชมาลีนมีผลทำให้คลื่นไฟฟ้าหัวใจส่วน QRS กว้างขึ้นในคนปกติ ส่วนในผู้ป่วยกลุ่มอาการบรูกาดา แอช- มาลีนมีผลทำให้คลื่นไฟฟ้าหัวใจปรากฏลักษณะบรูกาดา

**การเตรียมการ:** เตรียมยาแอชมาลีนขนาด 1 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมของน้ำหนักตัว (ขนาดสูงสุด 100 มิลลิกรัม) ในกระบอกฉีดยาขนาด 10 มิลลิลิตร (5 มิลลิกรัม/มิลลิลิตรในหลอดยา 10 มิลลิลิตร) ผู้ป่วยต้องยินยอมเข้ารับการทดสอบ และมีการจัดเตรียมเครื่องกระตุ้นไฟฟ้าหัวใจ (defibrillator) และยา isoproterenol

**ข้อมูลสำหรับผู้ป่วย:** การทดสอบนี้ปลอดภัย และไม่มีจุดประสงค์ในการกระตุ้นภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ การทดสอบนี้มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหัวใจห้องล่างเต้นผิดจังหวะรุนแรง (ventricular arrhythmia) หากบริหารยาเร็วเกินไป ผลข้างเคียงอื่นพบได้น้อย อาทิ รู้สึกอ่อนวูบวาบ คลื่นไส้ เป็นต้น

### Protocol:

#### ก่อนบริหารยาแอชมาลีน

ตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบมาตรฐานและ Brugada leads คือ lead V1, V2, and V3 อยู่ที่ช่องระหว่างซี่โครงที่ 2 และ 3 (รวมทั้งสิ้น 3 แผ่น) แล้วจึงให้ยาแอชมาลีนทางหลอดเลือดดำในเวลา 10 นาที (5-10 มิลลิกรัมต่อนาที)

#### หลังบริหารยาแอชมาลีน

ติดตามสัญญาณชีพและคลื่นไฟฟ้าหัวใจ

	1	5	10	15	30	60
ติดตามสัญญาณชีพ						
- อัตราการหายใจ (ครั้งต่อนาที)						
- อัตราการเต้นของหัวใจ (ครั้งต่อนาที)						
- ความดันโลหิต (มิลลิเมตรปรอท)						

ติดตามสัญญาณชีพ	1	5	10	15	30	60
- อัตราการหายใจ (ครั้งต่อนาที)						
- อัตราการเต้นของหัวใจ (ครั้งต่อนาที)						
- ความดันโลหิต (มิลลิเมตรปรอท)						

ตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ						
-V1, V2, V3 อยู่ที่ช่องระหว่างซี่โครงที่ 4						
-V1, V2, V3 อยู่ที่ช่องระหว่างซี่โครงที่ 3						
-V1, V2, V3 อยู่ที่ช่องระหว่างซี่โครงที่ 2						

Table 5 แสดงการติดตามสัญญาณชีพและคลื่นไฟฟ้าหัวใจหลังบริหารยาแอสมาลิน

หยุดการให้ยาแอสมาลินเมื่อคลื่นไฟฟ้าหัวใจปรากฏลักษณะ type 1 Brugada pattern หรือภาวะหัวใจห้องล่างเต้นผิดจังหวะชนิดรุนแรง ติดตามคลื่นไฟฟ้าหัวใจต่อเนื่องจนกว่าคลื่นไฟฟ้าหัวใจส่วน ST segment กลับสู่สภาพปกติ

หลังบริหารยาเป็นเวลา 15 นาที:

หากคลื่นไฟฟ้าหัวใจยังมีลักษณะ ST elevation ติดตามคลื่นไฟฟ้าหัวใจต่อเนื่องเป็นเวลาอย่างน้อย 60 นาที และหากคลื่นไฟฟ้าหัวใจไม่ปรากฏ ST elevation แล้ว ให้หยุดการทดสอบ

ผลบวกจากการทดสอบโดยการใช้ยากระตุ้นแอสมาลิน ได้แก่:

1. ปรากฏ J wave amplitude ที่มากกว่า 2 มิลลิเมตรใน lead V1 หรือ V2 หรือ V3 โดยอาจมีหรือไม่มี RBBB หากคลื่นไฟฟ้าหัวใจก่อนได้รับยาแอสมาลินปกติ
2. ปรากฏคลื่นไฟฟ้าหัวใจลักษณะ type 1 morphology หากคลื่นไฟฟ้าหัวใจก่อนได้รับยาแอสมาลินมีลักษณะ type 2 หรือ type 3 morphology

หากเกิดภาวะหัวใจห้องล่างเต้นผิดจังหวะชนิดรุนแรง ให้รักษาด้วยการให้ยา isoproterenol (Isuprel) และแมกนีเซียมทางหลอดเลือด



Table 6 ลักษณะประชากร

Parameters	N (%) or Mean±SD	Ajmaline Challenge Test		p-value
		Negative (n=4)	Positive (n=12)	
P wave duration, ms	110.4±18.4	99.2±19.1	114.2±17.3	0.168
PR interval, ms	174.9±27.8	157.2±36.5	180.8±23.2	0.147
PQ interval, ms	171.4±24.7	154.5±31.0	177.0±20.8	0.118
QRS duration, ms	103.4±14.9	92.5±17.9	107.1±12.6	0.091
QT peak, ms	290.7±73.9	259.2±124.8	301.2±52.1	0.599
T wave height, mV	0.4±0.1	0.3±0.1	0.4±0.1	0.169
RR interval, ms	951.2±201.4	900.7±148.2	968.0±219.3	0.581
JT interval, ms	208.2±48.9	245.7±62.4	195.7±39.0	0.075
Fragmented QRS (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-
Terminal activation duration, ms	58.7±25.9	46.2±19.2	62.9±27.2	0.395
Ventricular activation time, ms	33.9±5.2	33.0±6.4	34.2±5.1	0.952

Table 7 เปรียบเทียบลักษณะทางคลื่นไฟฟ้าหัวใจระหว่างผู้ป่วยที่ผลเป็นบวกจากการทดสอบโดยการใส่ยากระตุ้นแอสมาลินและผู้ป่วยที่ผลเป็นลบ

Variables	Negative test (n=4)	Positive test (n=12)	p-value
	P wave duration, ms	99.2±19.1	
PR interval, ms	157.2±36.5	180.8±23.2	0.147
PQ interval, ms	154.5±31.0	177.0±20.8	0.118
QRS duration, ms	92.5±17.9	107.1±12.6	0.091
QT peak, ms	259.2±124.8	301.2±52.1	0.599
T wave height, mV	0.3±0.1	0.4±0.1	0.169
RR interval, ms	900.7±148.2	968.0±219.3	0.581
JT interval, ms	245.7±62.4	195.7±39.0	0.075

Terminal activation duration, ms	46.2±19.2	62.9±27.2	0.395
Ventricular activation time, ms	33.0±6.4	34.2±5.1	0.952

Values were presented as mean ± SD.

**Table 8** เปรียบเทียบลักษณะคลื่นไฟฟ้าหัวใจก่อนและหลังได้รับยากระตุ้นแอสมาลิน

Variables	Baseline	End of the test	Difference	p-value
P wave duration, ms	110.4±18.4	139.9±27.2	28.3±32.7	0.005
PR interval, ms	174.9±27.8	201.7±24.1	25.7±30.0	0.005
PQ interval, ms	171.4±24.7	218.4±29.9	44.5±37.8	<0.001
QRS duration, ms	103.4±14.9	128.9±24.0	25.8±27.1	0.002
QT peak, ms	290.7±73.9	301.0±33.1	-3.6±45.	0.498
T wave height, mV	0.4±0.1	0.3±0.1	-0.06±0.1	0.045
RR interval, ms	951.2±201.4	1496.1±2702.9	534.8±2582.4	0.436
JT interval, ms	208.2±48.9	181.7±68.1	-28.3±55.8	0.070
Terminal activation duration, ms	58.7±25.9	87.6±49.9	27.3±46.1	0.112
Ventricular activation time, ms	33.9±5.2	41.2±6.4	6.7±6.9	0.005

Values were presented as mean ± SD.

**Table 9** เปรียบเทียบลักษณะคลื่นไฟฟ้าหัวใจก่อนและหลังได้รับยากระตุ้นแอสมาลินในผู้ป่วยที่ได้รับวินิจฉัยว่าเป็นกลุ่มอาการบรูกาดา

Variables	Baseline	End of the test	Difference	p-value
P wave duration, ms	114.2 ± 17.3	139.8 ± 29.8	25.7 ± 35.4	0.029
PR interval, ms	180.8 ± 23.2	205.2 ± 24.4	24.3 ± 31.7	0.022
PQ interval, ms	177.0 ± 20.8	216.8 ± 32.9	39.8 ± 35.9	0.003
QRS duration, ms	107.1 ± 12.6	131.5 ± 25.8	24.4 ± 30.3	0.018
QT peak, ms	301.2 ± 52.1	300.1 ± 35.1	-1.2 ± 49.2	0.224
T wave height, mV	0.39±0.13	0.34 ± 0.13	-0.05 ± 0.11	0.105
RR interval, ms	968.0±219.3	1675.9 ± 3020.0	707.9 ± 2884.9	0.413
JT interval, ms	195.7±39.0	160.2 ± 46.6	-35.5 ± 56.1	0.051

Terminal activation duration, ms	62.9 ± 27.2	93.7 ± 52.8	30.8 ± 46.2	0.071
Ventricular activation time, ms	34.2 ± 5.1	42.2 ± 6.6	8.0 ± 7.0	0.002

Values were presented as mean ± SD.



## 1. Introduction

Brugada syndrome (BrS) is a genetic disorder that affects the cardiac ion channel, mainly the sodium channel. It increases the risk of life-threatening ventricular arrhythmia and sudden cardiac death in patients with a structurally normal heart. The prevalence of Brugada syndrome is 0.36% in Europe and United States, 1.4% in Japan, and 1.8% in Thailand. The onset of symptoms typically occurs at the mean age of  $41 \pm 15$  years.

Brugada syndrome is diagnosed in patients with ST-segment elevation with coved-type morphology in the right precordial leads, occurring spontaneously or after provocative drugs. Due to electrocardiographic (ECG) inconsistency, provocative drugs could unmask Brugada syndrome. Ajmaline was superior to flecainide and procainamide to provoke BrS. Ajmaline is an intravenous class I antiarrhythmic drug with potent sodium channel blocking property. The ajmaline challenge test's sensitivity and specificity are 80% and 94.4%, respectively. In Thailand, the limited use of the ajmaline challenge test restricted the diagnosis and the assessment of the true prevalence of the disease.

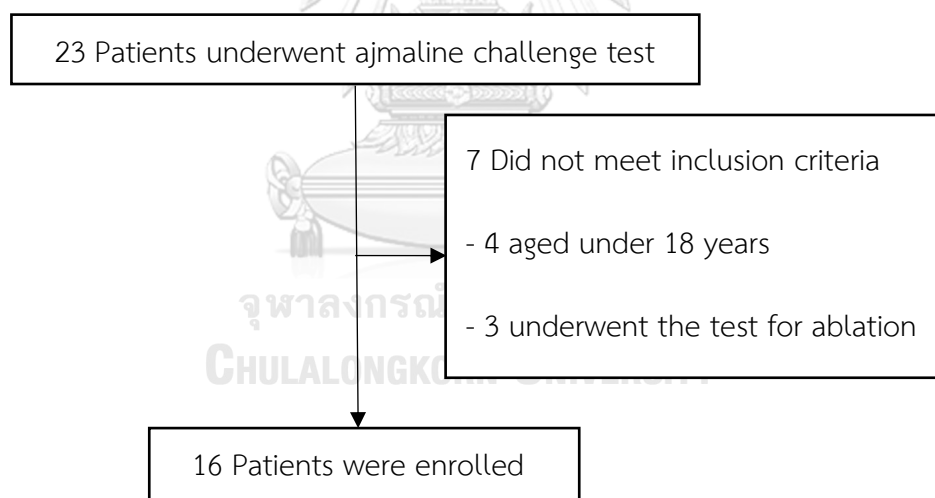
The cellular electrophysiological mechanism of the disease remains to be clarified. Prolonged T-peak to T-end (TpTe) interval is associated with an increased risk of ventricular arrhythmia and sudden cardiac death in Brugada syndrome patients. We hypothesize that T-peak to T-end interval might predict the positivity of sodium channel challenge test in suspected Brugada syndrome patients.

This study aims to identify that T-peak to T-end interval and corrected T-peak to T-end interval could predict the positive response of the ajmaline challenge test in suspected Brugada syndrome patients. Furthermore, the electrocardiographic changes following the ajmaline challenge test in diagnosed Brugada syndrome patients, which might contribute to the knowledge of the ambiguous mechanism of Brugada syndrome, were also evaluated.

## 2. Methods

### 2.1 Study population and Trial Design

This was a single-center, analytical study. The study enrolled all patients aged at least 18 years with a familial screening of Brugada syndrome, unexplained syncope, or resuscitated sudden cardiac arrest(SCA) with suspicious Brugada pattern form underwent an indicative ajmaline challenge test in King Chulalongkorn Memorial Hospital, Thailand, from August 2018 and December 2021. The study excluded pregnancy, breastfeeding, history of myocardial infarction, allergy to ajmaline, liver disease or SGOT, SGPT above two times upper limit of normal, concurrent use of tricyclic antidepressant, fluoxetine, lithium, antihistamine, cocaine, propofol, trifluoperazine, measured body temperature above 37.8 or below 36 celsius, and hypokalemia. Written informed consents were acquired from all patients.



### 2.2 Ethics

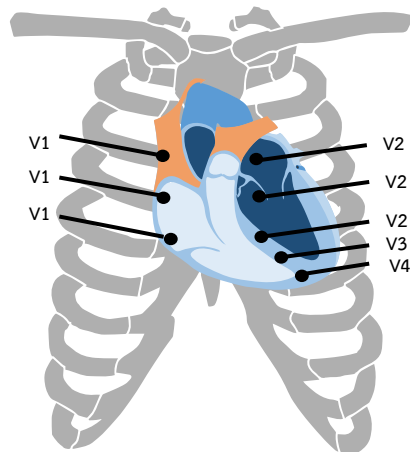
The study protocol was approved by the Institutional Review Board of the Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand no. 503/64. No commercial organization was involved in the trial.

### 2.3 Ajmaline challenge test protocol

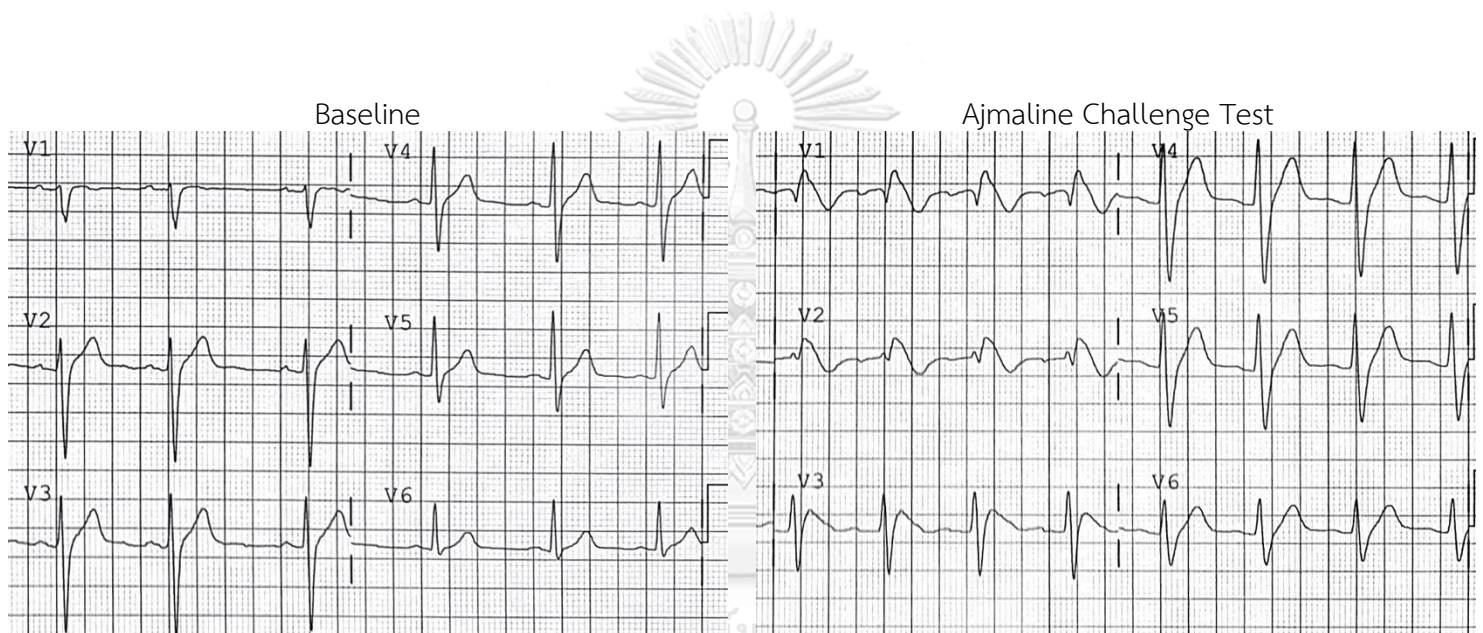
12-lead electrocardiography, using Philips PageWriter TC70 cardiograph was performed at baseline with lead V1, V2, and V3 placed at fourth intercostal space (standard position) and placed at second and third intercostal spaces (Brugada lead position) as figure 1.

During continuous 12-lead ECG monitoring, using Philips PageWriter TC70 cardiograph, all patients were administered intravenous 1 mg/kg of ajmaline in 10 minutes according to the protocol of the Brugada consensus conference. Defibrillator and isoproterenol were prompted for the treatment of ventricular arrhythmia. Intravenous ajmaline infusion was discontinued when Brugada type 1 morphology appeared in at least one right precordial lead, the occurrence of premature ventricular contractions, ventricular arrhythmias, prolongation of QRS duration more than 130 percent of baseline, or presence of higher degree atrioventricular block. 12-lead ECGs with lead V1, V2, and V3 in the standard and Brugada lead position were performed at 1, 5, 10, and 15 minutes after the ajmaline challenge. After discontinuation of ajmaline infusion, monitoring was continued for at least 60 minutes or until normalization of the ST segment. All the patients were observed for 4-6 hours after the test.

The positive result included the conversion of type 2, 3 ECG of Brugada pattern to type 1 morphology (coved type) and a J-wave amplitude of more than 2 mm in lead V1 and V2 and V3, as shown in figure 2. Clinical characteristics and electrocardiographic parameters were analyzed. The ajmaline challenge test protocol was provided in supplemental data.



**Figure 1** Demonstrate Brugada lead position.



**Figure 2** Example of a positive ajmaline challenge test in a 27-year-old male with a familial screening of Brugada syndrome.

#### 2.4 Electrocardiographic analysis

T-peak to T-end interval, Corrected T-peak to T-end interval (corrected using Bazett's formula), and S wave duration were measured in the lead II, III, avF, V2, V5, and V6. QT interval and corrected QT interval (corrected using Bazett's formula) were measured. Additional parameters were measured P wave duration, PR interval, PQ



interval, QRS duration, QT peak, T segment elevation, RR interval, JT interval, terminal activation time(TAD), and ventricular activation time(VAT) in the lead II.

The electrocardiography was performed with an amplitude of 10 mm/mV and a speed of 25 mm/s. Two independent physicians blinded to the clinical status measured ECGs. All measurements were performed using an electronic caliper, Phillips IntelliSpace ECG Program. Side effects were evaluated.

## 2.5 Statistical Analysis

Baseline clinical and electrocardiographic characteristics were presented as means and standard deviations for continuous variables and counts and percentages for categorical variables. Differences between the two groups were assessed using Fisher's exact test, independent t-test, and Mann-Whitney U test. A p-value less than 0.05 was considered statistically significant. Data were analyzed using the SPSS version 24.

## 3. Results

### 3.1 Baseline Characteristics

Between August 2018 and December 2021, a total of 16 consecutive patients underwent an indicative ajmaline challenge test in King Chulalongkorn Memorial Hospital. The mean age was  $40 \pm 15$  years. Fifteen patients (93.7%) were men. One patient (6.3%) received an implantable cardioverter-defibrillator. An SCN5A mutation was identified in one patient (6.3%). The indications for the ajmaline challenge test were familial screening 37.5%, unexplained syncope 43.8%, and resuscitated SCA 18.8%. The mean T-peak to T-end interval was II  $113.5 \pm 26.8$  ms, III  $91.0 \pm 33.1$  ms, avF  $105.0 \pm 22.5$  ms, V2  $115.9 \pm 21.9$  ms, V5  $108.4 \pm 22.1$ , and V6  $108.9 \pm 19.5$  ms. The mean corrected T-peak to T-end interval was II  $118.8 \pm 33.7$  ms, III  $95.6 \pm 39.7$  ms, avF  $110.4 \pm 31.6$  ms, V2  $120.9 \pm 27.0$  ms, V5  $113.6 \pm 30.2$ , and V6  $114.3 \pm 28.5$  ms. The mean QT interval was  $404.4 \pm 29.1$  ms. The mean corrected QT interval was  $415.7 \pm 29.6$  ms.



The mean S wave duration was II 41.2±14.2 ms, III 37.8±19.5 ms, avF 35.5±19.1 ms, V2 52.5±19.7 ms, V5 41.9±21.1 ms, and V6 37.4±21.4 ms. The patient characteristics were summarized in Table 1. Additional electrocardiographic parameters were summarized in Supplemental Table 1.

**Table 1** Baseline Characteristics

Baseline Characteristics	N (%) or Mean±SD	Ajmaline Challenge Test		P-value
		Negative (n=4)	Positive (n=12)	
Age, years	40±15	34±18	42±14	0.375
Male	15 (93.7%)	3 (75.0%)	12 (100.0%)	0.250
<b>Indication</b>				
Familial screening of BrS	6 (37.5%)	2 (50.0%)	8 (66.7%)	0.604
Unexplained syncope	7 (43.8%)	2 (50.0%)	7 (58.3%)	1.000
Resuscitated SCA	3 (18.8%)	4 (100.0%)	9 (75.0%)	0.529
<b>Treatment</b>				
Betablocker	1 (6.3%)	3 (75.0%)	12 (100.0%)	0.250
AICD	1 (6.3%)	0 (0.0%)	1 (8.3%)	1.000
<b>SCN5A mutation</b>	1 (6.3%)	0 (0.0%)	1 (8.3%)	1.000
<b>T-peak to T-end interval, ms</b>				
II	113.5±26.8	96.2±8.7	119.2±28.6	0.133
III	91.0±33.1	88.7±22.7	91.7±36.8	0.882
avF	105.0±22.5	92.5±18.8	109.2±22.8	0.211
V2	115.9±21.9	127.2±29.0	112.1±19.0	0.243
V5	108.4±22.1	102.2±29.5	110.5±20.3	0.538
V6	108.9±19.5	114.2±30.7	107.2±15.8	0.549
<b>Corrected T-peak to T-end interval, ms</b>				
II	118.8±33.7	102.5±16.0	124.2±36.7	0.379
III	95.6±39.7	93.4±21.5	96.3±44.9	0.906

avF	110.4±31.6	98.8±24.8	114.3±33.6	0.415
V2	120.9±27.0	135.0±34.0	116.2±24.0	0.239
V5	113.6±30.2	108.3±32.9	115.3±30.6	0.701
V6	114.3±28.5	122.7±40.4	111.5±25.1	0.515
<b>QT interval, ms</b>	404.4±29.1	412.2±35.0	401.8±28.2	0.554
<b>Corrected QT interval, ms</b>	415.7±29.6	436.2±33.0	408.8±26.3	0.110
<b>S wave duration, ms</b>				
II	41.2±14.2	41.5±16.8	42.0±14.1	0.954
III	37.8±19.5	33.7±11.1	39.2±21.9	0.953
avF	35.5±19.1	26.5±8.7	38.5±20.9	0.521
V2	52.5±19.7	43.2±13.5	55.6±20.9	0.293
V5	41.9±21.1	31.0±8.0	45.5±23.1	0.446
V6	37.4±21.4	24.0±3.3	41.9±23.2	0.262

AICD = Automated implantable cardioverter defibrillator

### 3.2 Electrocardiographic parameters according to ajmaline challenge test result

The ajmaline challenge test showed a positive response in 12 out of 16 patients (75%). We found that TpTe and corrected TpTe interval in suspected BrS patients were not significantly associated with the positive response of the ajmaline challenge test (TpTe: II Neg 96.2±8.7 ms vs. Pos 119.2±28.6 ms, p=0.133, III Neg 88.7±22.7 ms vs. Pos 91.7±36.8 ms, p=0.882, avF Neg 92.5±18.8 ms vs. Pos 109.2±22.8 ms, p=0.211, V2 Neg 127.2±29.0 ms vs. Pos 112.1±19.0 ms, p=0.243, V5 Neg 102.2±29.5 ms vs. Pos 110.5±20.3 ms, p=0.538, V6 Neg 114.2±30.7 ms vs. Pos 107.2±15.8 ms, p=0.549, cTpTe: II Neg 102.5±16.0 ms vs. Pos 124.2±36.7 ms, p=0.379, III Neg 93.4±21.5 ms vs. Pos 96.3±44.9 ms, p=0.906, avF Neg 98.8±24.8 ms vs. Pos 114.3±33.6 ms, p=0.415, V2 Neg 135.0±34.0 ms vs. Pos 116.2±24.0 ms, p=0.239, V5 Neg 108.3±32.9 ms vs. Pos 115.3±30.6 ms, p=0.701, V6 Neg 122.7±40.4 ms vs. Pos 111.5±25.1 ms, p=0.515).

The QT interval, the corrected QT interval, and the S wave duration in suspected BrS patients were also not significantly associated with the positive response of the test (QT: Neg 412.2±35.0 ms vs. Pos 401.8±28.2 ms, p=0.554, QTc:

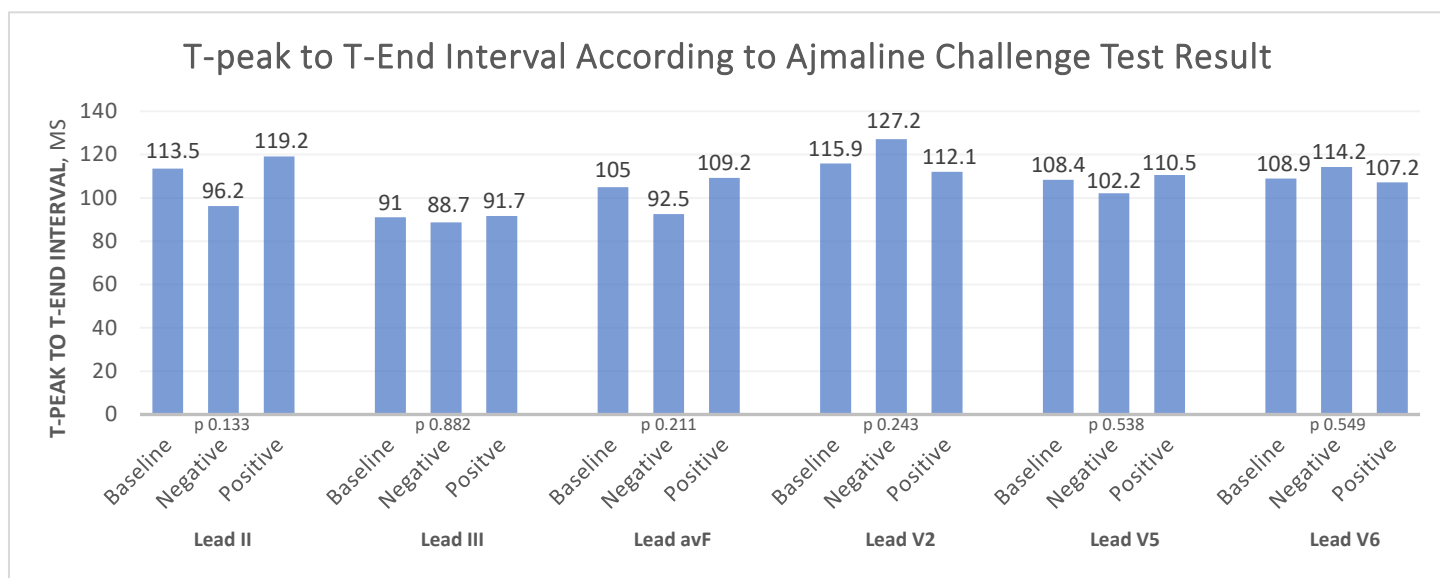
Neg  $436.2 \pm 33.0$  ms vs. Pos  $408.8 \pm 26.3$  ms,  $p=0.110$ , S: II Neg  $41.5 \pm 16.8$  ms vs. Pos  $42.0 \pm 14.1$  ms,  $p=0.954$ , III Neg  $33.7 \pm 11.1$  ms vs. Pos  $39.2 \pm 21.9$  ms,  $p=0.953$ , avF Neg  $26.5 \pm 8.7$  ms vs. Pos  $38.5 \pm 20.9$  ms,  $p=0.521$ , V2 Neg  $43.2 \pm 13.5$  ms vs. Pos  $55.6 \pm 0.9$  ms,  $p=0.293$ , V5 Neg  $31.0 \pm 8.0$  ms vs. Pos  $45.5 \pm 23.1$  ms,  $p=0.446$ , V6 Neg  $24.0 \pm 3.3$  ms vs. Pos  $41.9 \pm 23.2$  ms,  $p=0.262$ ). According to the ajmaline challenge test result, the electrocardiographic parameters were summarized in Table 2. Additional electrocardiographic parameters were summarized in Supplemental Table 2.

**Table 2** Electrocardiographic parameters according to ajmaline challenge test result

Variables	Negative test (n=4)	Positive test (n=12)	p-value
<b>T-peak to T-end interval, ms</b>			
II	96.2±8.7	119.2±28.6	0.133
III	88.7±22.7	91.7±36.8	0.882
avF	92.5±18.8	109.2±22.8	0.211
V2	127.2±29.0	112.1±19.0	0.243
V5	102.2±29.5	110.5±20.3	0.538
V6	114.2±30.7	107.2±15.8	0.549
<b>Corrected T-peak to T-end interval, ms</b>			
II	102.5±16.0	124.2±36.7	0.379
III	93.4±21.5	96.3±44.9	0.906
avF	98.8±24.8	114.3±33.6	0.415
V2	135.0±34.0	116.2±24.0	0.239
V5	108.3±32.9	115.3±30.6	0.701
V6	122.7±40.4	111.5±25.1	0.515
<b>QT interval, ms</b>	412.2±35.0	401.8±28.2	0.554
<b>Corrected QT interval, ms</b>	436.2±33.0	408.8±26.3	0.110
<b>S wave duration, ms</b>			
II	41.5±16.8	42.0±14.1	0.954

III	33.7±11.1	39.2±21.9	0.953
avF	26.5±8.7	38.5±20.9	0.521
V2	43.2±13.5	55.6±20.9	0.293
V5	31.0±8.0	45.5±23.1	0.446
V6	24.0±3.3	41.9±23.2	0.262

Values were presented as mean ± SD.



**Figure 3** T-peak to T-end Interval according to ajmaline challenge test result

### 3.3 Electrocardiographic parameters at baseline and end of the test

After the ajmaline challenge test, corrected QT interval and S wave duration (lead II, V5) were significantly increased (QTc: Baseline 415.7±29.6 ms vs. End of test 465.9±34.3 ms, Mean difference 52.5±38.2 ms,  $p < 0.001$ , S: II Baseline 41.2±14.2 ms vs. End of test 57.8±33.6 ms, Mean difference 17.5±29.3 ms,  $p = 0.037$ , V5 Baseline 41.9±21.1 ms vs. End of test 10.5±21.1 ms, Mean difference 10.5±21.1 ms,  $p = 0.029$ ). The electrocardiographic parameters after the ajmaline challenge test result were summarized in Table 3.

Additionally, P wave duration, PR interval PQ interval, QRS duration, and ventricular activation time were significantly increased after the ajmaline testing (P: Baseline  $110.4 \pm 18.4$  ms vs. End of test  $139.9 \pm 27.2$  ms, Mean difference  $28.3 \pm 32.7$  ms,  $p=0.005$ , PR: Baseline  $174.9 \pm 27.8$  ms vs. End of test  $201.7 \pm 24.1$  ms, Mean difference  $25.7 \pm 30.0$  ms,  $p=0.005$ , PQ: Baseline  $171.4 \pm 24.7$  ms vs. End of test  $218.4 \pm 29.9$  ms, Mean difference  $44.5 \pm 37.8$  ms,  $p<0.001$ , QRSd: Baseline  $103.4 \pm 14.9$  ms vs. End of test  $128.9 \pm 24.0$  ms, Mean difference  $25.8 \pm 27.1$  ms,  $p=0.002$ , VAT: Baseline  $33.9 \pm 5.2$  ms vs. End of test  $41.2 \pm 6.4$  ms, Mean difference  $6.7 \pm 6.9$  ms,  $p=0.005$ ). The T wave height was significantly reduced after the test (Baseline  $0.4 \pm 0.1$  mV vs. End of test  $0.3 \pm 0.1$  mV, Mean difference  $-0.06 \pm 0.1$  mV,  $p=0.045$ ). Additional electrocardiographic parameters after the ajmaline testing were summarized in Supplemental Table 3.

**Table 3** Electrocardiographic parameters at baseline and end of the test

Variables	Baseline	End of the test	Difference	p-value
<b>T-peak to T-end interval, ms</b>				
II	$113.5 \pm 26.8$	$114.9 \pm 22.2$	$0.13 \pm 27.5$	1.000
III	$91.0 \pm 33.1$	$88.7 \pm 35.7$	$-4.5 \pm 27.4$	0.532
avF	$105.0 \pm 22.5$	$107.5 \pm 28.9$	$3.2 \pm 33.1$	0.714
V2	$115.9 \pm 21.9$	$124.5 \pm 61.3$	$6.7 \pm 62.6$	0.687
V5	$108.4 \pm 22.1$	$115.1 \pm 19.1$	$3.5 \pm 25.9$	0.612
V6	$108.9 \pm 19.5$	$104.1 \pm 14.1$	$-1.7 \pm 23.7$	0.790
<b>Corrected T-peak to T-end interval, ms</b>				
II	$118.8 \pm 33.7$	$124.9 \pm 36.1$	$5.2 \pm 41.2$	0.561
III	$95.6 \pm 39.7$	$96.3 \pm 45.4$	$-1.3 \pm 33.2$	0.876
avF	$110.4 \pm 31.6$	$114.3 \pm 39.3$	$5.1 \pm 45.1$	0.666
V2	$120.9 \pm 27.0$	$136.3 \pm 72.5$	$13.9 \pm 72.4$	0.470
V5	$113.6 \pm 30.2$	$124.8 \pm 35.2$	$8.2 \pm 38.8$	0.428
V6	$114.3 \pm 28.5$	$113.4 \pm 33.3$	$3.1 \pm 34.7$	0.731

QT interval, ms	404.4±29.1	415.2±29.9	10.6±27.6	0.160
Corrected QT interval, ms	415.7±29.6	465.9±34.3	52.5±38.2	<0.001
<b>S wave duration, ms</b>				
II	41.2±14.2	57.8±33.6	17.5±29.3	0.037
III	37.8±19.5	58.1±52.0	20.1±50.7	0.108
avF	35.5±19.1	43.1±20.3	7.9±14.8	0.060
V2	52.5±19.7	46.1±15.0	-5.8±24.5	0.375
V5	41.9±21.1	52.8±19.6	10.5±21.1	0.029
V6	37.4±21.4	45.8±19.6	7.5±18.6	0.137

Values were presented as mean ± SD.

### 3.4 Electrocardiographic changes following the ajmaline challenge test in diagnosed Brugada syndrome patients

In a total of 12 Brugada syndrome patients diagnosed with positive ajmaline challenge test, corrected QT interval and S wave duration in lead II were significantly increased following the ajmaline challenge test (QTc: Baseline  $408.8 \pm 26.3$  ms vs. End of test  $465.1 \pm 38.2$  ms, Mean difference  $56.2 \pm 39.8$  ms,  $p=0.006$ , S: II Baseline  $42.0 \pm 14.1$  ms vs. End of test  $64.9 \pm 34.0$  ms, Mean difference  $22.9 \pm 30.5$  ms,  $p=0.025$ ) as shown in Table 4.

In addition, P wave duration, PR interval PQ interval, QRS duration, and ventricular activation time were significantly increased in diagnosed Brugada syndrome patients after the ajmaline testing (P: Baseline  $114.2 \pm 17.3$  ms vs. End of test  $139.8 \pm 29.8$  ms, Mean difference  $25.7 \pm 35.4$  ms,  $p=0.029$ , PR: Baseline  $180.8 \pm 23.2$  ms vs. End of test  $205.2 \pm 24.4$  ms, Mean difference  $24.3 \pm 31.7$  ms,  $p=0.022$ , PQ: Baseline  $177.0 \pm 20.8$  ms vs. End of test  $216.8 \pm 32.9$  ms, Mean difference  $39.8 \pm 35.9$  ms,  $p=0.003$ , QRSd: Baseline  $107.1 \pm 12.6$  ms vs. End of test  $131.5 \pm 25.8$  ms, Mean difference  $24.4 \pm 30.3$  ms,  $p=0.018$ , VAT: Baseline  $34.2 \pm 5.1$  ms vs. End of test  $42.2 \pm 6.6$  ms, Mean difference  $8.0 \pm 7.0$  ms,  $p=0.002$ ). Additional

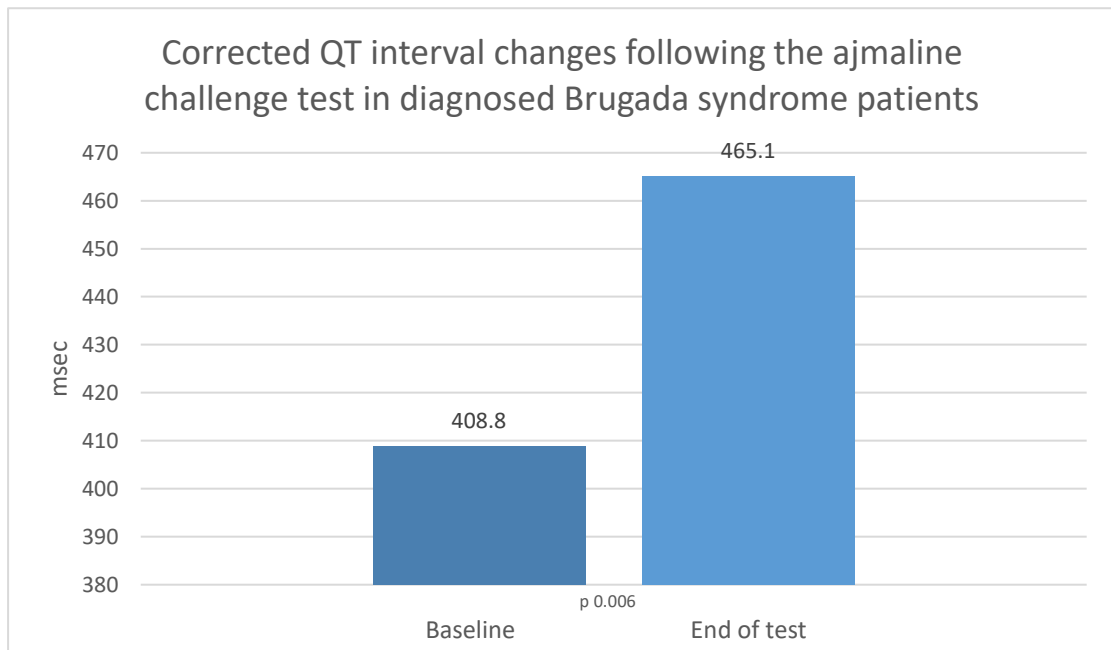
electrocardiographic parameters after the ajmaline testing were summarized in Supplemental Table 4.

**Table 4** Electrocardiographic changes after ajmaline infusion in diagnosed Brugada syndrome patients

Variables	Baseline	End of the test	Difference	p-value
<b>T-peak to T-end interval, ms</b>				
II	119.2 ± 28.6	113.5 ± 24.0	-5.7 ± 26.2	0.423
III	91.7 ± 36.8	92.2 ± 37.4	0.5 ± 26.5	0.875
avF	109.2 ± 22.8	107.5 ± 28.1	-1.7 ± 33.6	0.657
V2	112.1 ± 19.0	131.5 ± 64.3	19.4 ± 62.6	0.432
V5	110.5 ± 20.3	116.1 ± 16.7	5.6 ± 27.6	0.456
V6	107.2 ± 15.8	105.0 ± 14.6	-2.2 ± 25.1	0.844
<b>Corrected T-peak to T-end interval, ms</b>				
II	124.2 ± 36.7	121.7 ± 38.9	-2.5 ± 41.0	0.875
III	96.3 ± 44.9	98.8 ± 48.3	2.6 ± 34.5	1.000
avF	114.3 ± 33.6	112.1 ± 39.0	-2.2 ± 45.2	0.638
V2	116.2 ± 24.0	142.5 ± 76.7	26.3 ± 75.0	0.272
V5	115.3 ± 30.6	124.0 ± 35.2	8.7 ± 43.0	0.480
V6	111.5 ± 25.1	112.8 ± 32.7	1.3 ± 37.2	0.875
<b>QT interval, ms</b>	401.8 ± 28.2	415.8±32.8	14.0 ± 27.5	0.126
<b>Corrected QT interval, ms</b>	408.8 ± 26.3	465.1 ± 38.2	56.2 ± 39.8	0.006
<b>S wave duration, ms</b>				
II	42.0 ± 14.1	64.9 ± 34.0	22.9 ± 30.5	0.025
III	39.2 ± 21.9	65.8 ± 55.7	26.7 ± 55.1	0.056
avF	38.5 ± 20.9	46.6 ± 20.9	8.1 ± 16.0	0.102
V2	55.6 ± 20.9	48.1 ± 16.2	-7.5 ± 27.3	0.362
V5	45.5 ± 23.1	56.9 ± 19.6	11.4 ± 23.7	0.071

V6	41.9 ± 23.2	48.7 ± 20.1	6.8 ± 20.3	0.241
----	-------------	-------------	------------	-------

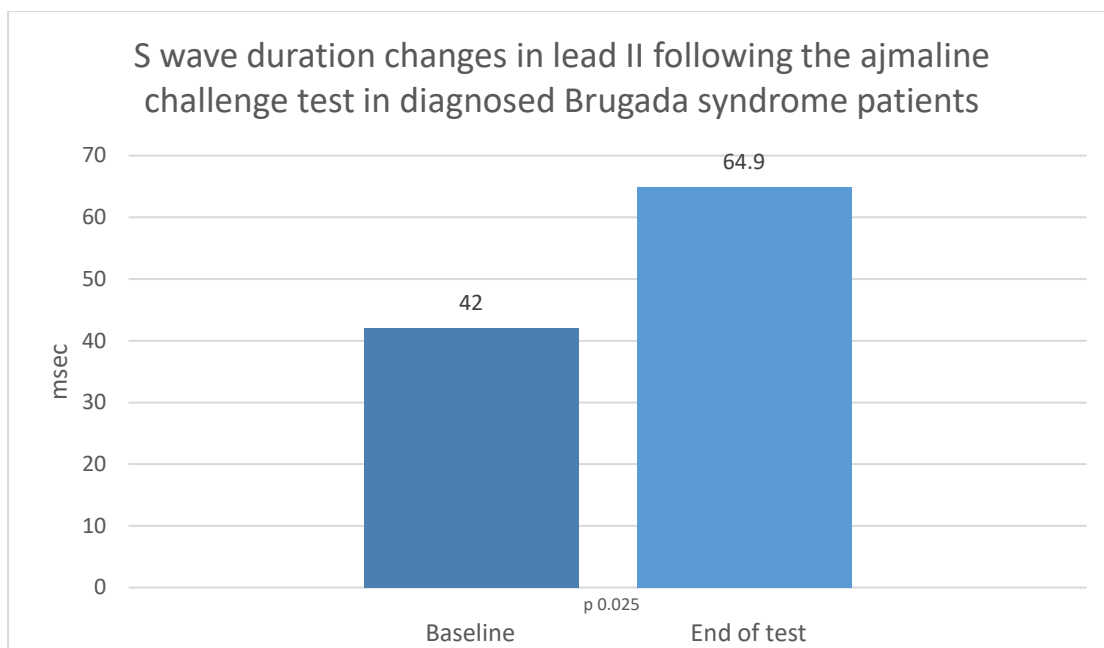
Values were presented as mean ± SD.



**Figure 4** Corrected QT interval changes after ajmaline infusion in diagnosed Brugada syndrome patients







**Figure 5** S wave duration changes in lead II after ajmaline infusion in diagnosed Brugada syndrome patients

### 3.5 Complications

Among the 16 performed ajmaline challenge tests, no serious adverse event was observed in the trial.

## 4. Discussion

Our trial is the first analytical study to demonstrate the practice of the ajmaline challenge test in suspected Brugada syndrome patients in Thailand. Prolonged T-peak to T-end interval was related to an increased risk of ventricular arrhythmia and sudden cardiac death, including appropriate ICD therapy. We hypothesized that T-peak to T-end interval could predict the positive response of the ajmaline challenge test in patients with suspicious Brugada syndrome. However, the main finding in our trial is that T-peak to T-end interval, corrected T-peak to T-end interval including QT interval corrected QT interval, and S wave duration was not

significantly related to the positivity of the ajmaline challenge test. The result is inconsistent with the result of the previous trial, identifying S wave duration as a predictor of a positive sodium channel blocker challenge in the familial screening of Brugada syndrome (S in V5: SCBC+  $42\pm 19$  ms, SCBC-  $28\pm 18$  ms,  $p < 0.0001$ , OR 3.71, 95%CI 2.54-5.44). These findings might result from the small population in the trial, leading to the underpower of the study. Consequently, the ajmaline challenge test remains the diagnostic test in clinical suspicion of the disease.

Our study demonstrated the safety of the ajmaline challenge test. There was no reported complication in the study, which the incidence is lower than those in the previous trial, reporting the development of symptomatic ventricular arrhythmias 0.15-1.60 percent. Resulting from the small population in the trial, this should be interpreted with caution. Therefore, we encourage the diagnostic use of the intravenous ajmaline challenge test under continuous ECG monitoring with prompted defibrillator and isoproterenol in clinically suspicious patients in Thailand.

We also observe the significant change of many electrocardiographic parameters after ajmaline infusion: P wave duration, PR interval, PQ interval, QRS duration, ventricular activation time, S wave duration (lead II, V5), and corrected QT interval. The electrocardiographic change implies the ajmaline affecting both depolarization and repolarization of the cardiac cycle. The result contradicts the concept that ajmaline affects only the sodium channel and notes the additional influence of ajmaline on potassium and calcium channel. A previous study investigated that ajmaline had multiple mechanisms of action, including an inhibitory effect on sodium channel ( $I_{Na}$ ), L-type calcium channel ( $I_{Ca-L}$ ), and transient outward potassium channel ( $I_{to}$ ) in rat right ventricular myocytes. Ajmaline also inhibits calcium channel ( $I_{Ca}$ ) and inwardly rectifying potassium channel ( $I_{K1}$ ) in guinea pig ventricular cardiomyocytes.

The pathophysiological mechanism behind Brugada syndrome is still debated. There are two main electrophysiological theories of the disease. The repolarization theory explains the transmural dispersion of repolarization between the

endocardium and the epicardium of the right ventricle. On the contrary, the depolarization theory focuses on structural abnormalities and delayed conduction of the right ventricle. We detect an essential increase of corrected QT interval, representing the repolarization of the cardiac cycle, and S wave duration (lead II), representing the depolarization, following the ajmaline challenge test in diagnosed Brugada syndrome patients. The result might imply that Brugada syndrome influences both depolarization and repolarization.

### **Study limitations**

Even though this pilot study provided novel data about the ajmaline challenge test in Thailand, it remains a relatively small, single-center, nonrandomized analytical study. Furthermore, because of the COVID-19 pandemics, only 80% of the initially planned sample was enrolled, limiting statistical power to demonstrate the predictivity of T-peak to T-end interval and corrected T-peak to T-end interval. However, the absence of difference might be related to the minor differences in overall electrocardiographic parameters.

### **5. Conclusions**

The study found that the T-peak to T-end interval and corrected T-peak to T-end interval could not predict the positive response of the ajmaline challenge test in suspected Brugada syndrome patients.

### **Acknowledgments**

We are grateful to patients who consent to participate in the study. We are also grateful to the Noninvasive Cardiovascular Lab of Chulalongkorn university for the help in the study.

### **Disclosures**

None.



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
**CHULALONGKORN UNIVERSITY**

### Ajmaline challenge test protocol

**Aim:** To diagnose Brugada syndrome

**Concept:** Ajmaline produces a slight widening of the QRS complex in normal subjects. Ajmaline will result in a Brugada pattern on the ECG in people with Brugada syndrome.

**Preparation:** Draw up 1 mg/kg ajmaline into a 10 ml syringe (usually 5 mg/ml in 10 ml vials). Maximum dose 100 mg. Informed consent is required. A defibrillator and isoproterenol (Isuprel) need to be available.

**Patient information:** This test is not designed to provoke arrhythmias and is safe. There is a minimal risk of ventricular arrhythmias, especially if given too fast. Rare side effects include flushing, tingling, nausea.

#### Protocol:

##### Before the injection

Perform a 12-lead ECG at baseline with lead V1, V2, and V3 in the conventional 4th ICS and then repeat with V1, V2, and V3 in the 3rd and 2nd ICS (Total of 3 ECGs). Administer the ajmaline as a slow intravenous injection aiming for 5-10 mg/minute.

##### After the injection

**Supplemental Table 1** Monitoring of vital signs and 12 lead ECGs after the ajmaline injection

Action / Minute	1	5	10	15	30	60
Monitor vital signs						
- RR (bpm)						
- HR (bpm)						
- BP (mmHg)						

Record 12 lead ECGs (Total 3 ECGS)							
-V1, V2, V3 in the 4 <sup>th</sup> ICS							
-V1, V2, V3 in the 3 <sup>rd</sup> ICS							
-V1, V2, V3 in the 2 <sup>nd</sup> ICS							

Stop the infusion if a prominent type 1 Brugada pattern appears or ventricular arrhythmias are observed. Ajmaline is deactivated quickly, and its effects wear off after a few minutes. Monitor until the ECG has normalized.

**At 15th minute after the injection:**

In persistent ST elevation, continue testing until 60 minutes. If there is no ST elevation, stop testing.

**Positive tests:**

In the case of a negative baseline ECG, 1 J-wave amplitude of > 2 mm absolute in lead V1 and/or V2 and/or V3 with or without RBBB is considered positive.

Conversion of type 2 or 3 ECG to type 1 is considered positive. An increase in the J-wave amplitude of more than 2 mm without developing 1 type configuration is also considered significant but rarely observed.

If ventricular arrhythmias are observed, treatment is with intravenous isoproterenol (Isuprel) infusion and magnesium (optional).

Supplemental Table 2 Baseline Characteristics

Parameters	N (%) or Mean±SD	Ajmaline Challenge Test		p-value
		Negative (n=4)	Positive (n=12)	
P wave duration, ms	110.4±18.4	99.2±19.1	114.2±17.3	0.168
PR interval, ms	174.9±27.8	157.2±36.5	180.8±23.2	0.147
PQ interval, ms	171.4±24.7	154.5±31.0	177.0±20.8	0.118
QRS duration, ms	103.4±14.9	92.5±17.9	107.1±12.6	0.091
QT peak, ms	290.7±73.9	259.2±124.8	301.2±52.1	0.599
T wave height, mV	0.4±0.1	0.3±0.1	0.4±0.1	0.169
RR interval, ms	951.2±201.4	900.7±148.2	968.0±219.3	0.581
JT interval, ms	208.2±48.9	245.7±62.4	195.7±39.0	0.075
Fragmented QRS (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-
Terminal activation duration, ms	58.7±25.9	46.2±19.2	62.9±27.2	0.395
Ventricular activation time, ms	33.9±5.2	33.0±6.4	34.2±5.1	0.952

Values were presented as mean ± SD.

Supplemental Table 3 Electrocardiographic parameters according to ajmaline challenge test result

Variables	Negative test	Positive test	p-value
	(n=4)	(n=12)	
P wave duration, ms	99.2±19.1	114.2±17.3	0.168
PR interval, ms	157.2±36.5	180.8±23.2	0.147
PQ interval, ms	154.5±31.0	177.0±20.8	0.118
QRS duration, ms	92.5±17.9	107.1±12.6	0.091
QT peak, ms	259.2±124.8	301.2±52.1	0.599
T wave height, mV	0.3±0.1	0.4±0.1	0.169
RR interval, ms	900.7±148.2	968.0±219.3	0.581
JT interval, ms	245.7±62.4	195.7±39.0	0.075

Terminal activation duration, ms	46.2±19.2	62.9±27.2	0.395
Ventricular activation time, ms	33.0±6.4	34.2±5.1	0.952

Values were presented as mean ± SD.

**Supplemental Table 4** Electrocardiographic parameters at baseline and end of the test

Variables	Baseline	End of the test	Difference	p-value
P wave duration, ms	110.4±18.4	139.9±27.2	28.3±32.7	0.005
PR interval, ms	174.9±27.8	201.7±24.1	25.7±30.0	0.005
PQ interval, ms	171.4±24.7	218.4±29.9	44.5±37.8	<0.001
QRS duration, ms	103.4±14.9	128.9±24.0	25.8±27.1	0.002
QT peak, ms	290.7±73.9	301.0±33.1	-3.6±45.8	0.498
T wave height, mV	0.4±0.1	0.3±0.1	-0.06±0.1	0.045
RR interval, ms	951.2±201.4	1496.1±2702.9	534.8±2582.4	0.436
JT interval, ms	208.2±48.9	181.7±68.1	-28.3±55.8	0.070
Terminal activation duration, ms	58.7±25.9	87.6±49.9	27.3±46.1	0.112
Ventricular activation time, ms	33.9±5.2	41.2±6.4	6.7±6.9	0.005

Values were presented as mean ± SD.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
CHULALONGKORN UNIVERSITY

**Supplemental Table 5** ECG changes after ajmaline infusion in diagnosed Brugada syndrome patients

Variables	Baseline	End of the test	Difference	p-value
P wave duration, ms	114.2 ± 17.3	139.8 ± 29.8	25.7 ± 35.4	0.029
PR interval, ms	180.8 ± 23.2	205.2 ± 24.4	24.3 ± 31.7	0.022
PQ interval, ms	177.0 ± 20.8	216.8 ± 32.9	39.8 ± 35.9	0.003
QRS duration, ms	107.1 ± 12.6	131.5 ± 25.8	24.4 ± 30.3	0.018
QT peak, ms	301.2 ± 52.1	300.1 ± 35.1	-1.2 ± 49.2	0.224
T wave height, mV	0.39±0.13	0.34 ± 0.13	-0.05 ± 0.11	0.105



RR interval, ms	968.0±219.3	1675.9 ± 3020.0	707.9 ± 2884.9	0.413
JT interval, ms	195.7±39.0	160.2 ± 46.6	-35.5 ± 56.1	0.051
Terminal activation duration, ms	62.9 ± 27.2	93.7 ± 52.8	30.8 ± 46.2	0.071
Ventricular activation time, ms	34.2 ± 5.1	42.2 ± 6.6	8.0 ± 7.0	0.002

Values were presented as mean ± SD.



## ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล	มนัญชยา ฐาปนະสูต
วัน เดือน ปี เกิด	3 March 1992
สถานที่เกิด	กรุงเทพมหานคร
วุฒิการศึกษา	1. แพทยศาสตรบัณฑิต (พ.บ.) คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย 2. วุฒิบัตรเพื่อแสดงความรู้ความชำนาญในการประกอบวิชาชีพเวชกรรม สาขาอายุรศาสตร์ (Diploma of the Thai Board of Internal Medicine) ว.ว.อายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
ที่อยู่ปัจจุบัน	สาขาวิชาอายุรศาสตร์โรคหัวใจและหลอดเลือด ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
รางวัลที่ได้รับ	- Certificate of Training from The Faculty of Medicine, Khon Kaen University, attended “Good Clinical Practice & Human Subject Protection Training Program 2020” (Date of issue: June 2020, Date of expire: June 2023) - Certificate of Training from The Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, attended “Good Clinical Practice & Human Subject Protection Training Program 2020” (Date of issue: June 2020, Date of expire: June 2023)