

โรคกล้ามเนื้อหัวใจหนาตัวผิดปกติในคนไทย:
ลักษณะทางคลินิก ผลการตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงสะท้อนความถี่สูง และผลการรักษา



บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของวิทยานิพนธ์ตั้งแต่ปีการศึกษา 2554 ที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของวิทยานิพนธ์ ที่ส่งผ่านทางบัณฑิตวิทยาลัย

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

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2560
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

Hypertrophic cardiomyopathy in Thai patients: clinical and echocardiographic characteristics and clinical outcomes in King Chulalongkorn Memorial Hospital



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

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic Year 2017

Copyright of Chulalongkorn University



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

หัวข้อวิทยานิพนธ์

โรคกล้ามเนื้อหัวใจหน้าตัวผิดปกติในคนไทย: ลักษณะทาง
คลินิก ผลการตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงสะท้อนความถี่สูง
และผลการรักษา

โดย

นางสาวณัฐภรณ์ ทรงสิริสุข

สาขาวิชา

อายุรศาสตร์

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิง ศรีัญญา ภูวนันท์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัยเป็นส่วนหนึ่ง
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์

(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ สุทธิพงษ์ วัชรสินธุ)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ

(ศาสตราจารย์ ดร. นายแพทย์ ประวิตร อัศวานนท์)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิง ศรีัญญา ภูวนันท์)

..... กรรมการ

(อาจารย์ แพทย์หญิง นภา ปริญญานิติกุล)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย

(อาจารย์ แพทย์หญิง คุณหญิง มัลลิกา วรรณไกรโรจน์)

ณัฐกรณ์ ทรงสิริสุข : โรคกล้ามเนื้อหัวใจหนาตัวผิดปกติในคนไทย: ลักษณะทางคลินิก ผลการตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงสะท้อนความถี่สูง และผลการรักษา (Hypertrophic cardiomyopathy in Thai patients: clinical and echocardiographic characteristics and clinical outcomes in King Chulalongkorn Memorial Hospital) อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก: ผศ. พญ. ศรีัญญา ภูวนันท์, หน้า.

ภูมิหลัง : โรคกล้ามเนื้อหัวใจหนาผิดปกติเป็นภาวะที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมเป็นส่วนใหญ่ โรคนี้มีอาการแสดงและการพยากรณ์โรคที่หลากหลาย ซึ่งในประเทศไทยยังไม่มีรายงานเกี่ยวกับลักษณะทางคลินิกและการพยากรณ์โรคมามาก่อน

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษา (1) อัตราการเสียชีวิตและการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือดที่สัมพันธ์กับภาวะกล้ามเนื้อหัวใจหนาในประชากรไทย และ (2) เพื่อบรรยายลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้อหัวใจหนา

วิธีการศึกษา : เป็นการวิจัยแบบย้อนหลังในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยหรือรักษาโรคกล้ามเนื้อหัวใจหนาที่ รพ.จุฬาลงกรณ์ ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2552 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2556 การศึกษานี้มีประชากรจำนวนทั้งสิ้น 161 คน อายุเฉลี่ย 66 ± 16 ปี เพศหญิง ร้อยละ 58% ติดตามการรักษาเป็นเวลาเฉลี่ย 6.8 ปี พบว่า ผู้ป่วย 42 คน (ร้อยละ 26) เสียชีวิต โดยที่ 25 คน (ร้อยละ 16) เป็นการเสียชีวิตที่สัมพันธ์กับโรคกล้ามเนื้อหัวใจหนา อัตราการเสียชีวิตจากโรคกล้ามเนื้อหัวใจหนาเท่ากับร้อยละ 2 ต่อปี ในผู้ป่วยที่เสียชีวิตทั้งสิ้น 25 คนนี้ ได้แก่ ภาวะหัวใจวาย 13 ราย (ร้อยละ 52), การเสียชีวิตเฉียบพลัน 11 ราย (ร้อยละ 44) และโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน 1 คน (ร้อยละ 4) ตามลำดับ การเกิดภาวะแทรกซ้อนทางโรคหัวใจและหลอดเลือดที่สัมพันธ์กับโรคกล้ามเนื้อหัวใจหนา พบทั้งสิ้น 84 เหตุการณ์ ในผู้ป่วยทั้งสิ้น 65 คน โดยอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางโรคหัวใจและหลอดเลือดที่สัมพันธ์กับโรคมียาค่าเท่ากับร้อยละ 5 ต่อปี จากการวิเคราะห์ตัวแปรพหุคูณพบว่า อัตราการเต้นของหัวใจที่มากกว่า 90 ครั้งต่อนาที ($HR = 3.05(95\% CI=1.44-6.4 5); P = 0.004$) และอาการแสดงด้วยภาวะหัวใจวาย ($HR= 3.26 (95\% CI=1.40 to 7.57); P = 0.006$) เป็นปัจจัยสำคัญที่ก่อให้เกิดภาวะแทรกซ้อนทางโรคหัวใจและหลอดเลือดได้ในภายหลัง

สรุป : ลักษณะของโรคกล้ามเนื้อหัวใจหนาของคนไทยไม่ต่างจากการศึกษาในประเทศแถบเอเชียที่รายงานไว้ก่อนหน้านี้ และภาวะหัวใจวายที่มีการบีบตัวของหัวใจปกติเป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบบ่อยในผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้อหัวใจหนาในประเทศไทยและเป็นเหตุให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้มากที่สุด

ภาควิชา อายุรศาสตร์ ลายมือชื่อนิสิต

สาขาวิชา อายุรศาสตร์ ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก

ปีการศึกษา 2560

5974060030 : MAJOR MEDICINE

KEYWORDS: HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY / HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY RELATED MORTALITY

NATTAKORN SONGSIRISUK: Hypertrophic cardiomyopathy in Thai patients: clinical and echocardiographic characteristics and clinical outcomes in King Chulalongkorn Memorial Hospital. ADVISOR: ASST. PROF. SARINYA PUWANANT, M.D., pp.

Background: Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is a common genetic disorder with heterogeneous phenotypic expression, clinical manifestation, and prognosis. There has been a paucity of data about clinical course and prognosis of hypertrophic cardiomyopathy (HCM) in Thai population.

Objectives: The aims of this study were: (1) to determine the prevalence of hypertrophic cardiomyopathy (HCM) - related death and major adverse cardiovascular events (MACEs) in consecutive HCM Thai population; and (2) to describe clinical profiles in those patients.

Methods and Results: Between January 1, 2009 and December 31, 2013. Of 161 HCM patients (age, 66 ± 16 years; 58% female), 42 patients (26%) died over a median follow-up of 6.8 years. Of 42 patients, 25 (16%) had HCM-related deaths. Annual HCM-related mortality was 2%. Of 25 patients, the most common mode of death was heart failure (HF) (52%; n=13), followed by sudden cardiac death (SCD) (44%; n=11), and stroke (4%; n=1). SCD occurred in 7% of cohort (1%/year). Eighty-four MACEs occurred in 65 patients (41%), annual MACE =5%/year. By multivariate analysis, heart rate > 90 /min (HR = 3.05(95% CI=1.44-6.4 5); P = 0.004) and HF at presentation (HR= 3.26 (95% CI=1.40 to 7.57); P = 0.006) were independent predictors of MACEs.

Conclusions: HCM phenotypes were similar to those previously reported in most of Asian studies. HF with preserved ejection fraction constitutes a major cause of MACEs and/or deaths in Thai patients.

Department: Medicine

Student's Signature

Field of Study: Medicine

Advisor's Signature

Academic Year: 2017

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยฉบับนี้ สามารถลุล่วงได้เนื่องจากความเมตตากรุณาและความช่วยเหลือเป็นอย่างดีจาก อาจารย์ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิง ศรีัญญา ภูวนันท์ ซึ่งเป็นอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก ท่านได้ให้ความอนุเคราะห์ให้คำแนะนำปรึกษาอย่างดียิ่งเสมอมา ซึ่งผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณเป็นอย่างสูงไว้ ณ โอกาสนี้

ขอขอบพระคุณผู้ช่วยทุกท่าน ทั้งที่ให้ความร่วมมือในการทำการวิจัย ทั้งผู้ช่วยท่านที่ผู้วิจัยได้ใช้ประวัติการรักษาในการเก็บข้อมูล ยังผลให้ได้ข้อมูลในการศึกษาในครั้งนี้

สุดท้ายนี้กราบขอบพระคุณบิดามารดาและครอบครัวที่ให้ความช่วยเหลือและเป็นกำลังใจตลอดมา



สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	1
สารบัญรูป.....	1
บทที่ 1 ความสำคัญและที่มาของปัญหา (Background and rationale).....	1
1.1 คำถามงานวิจัย (Research question).....	2
1.2 วัตถุประสงค์ของการวิจัย(Objective).....	2
1.3 ข้อตกลงเบื้องต้น (Assumption).....	3
1.4 กรอบแนวความคิด.....	4
1.5 ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย.....	4
1.6 ปัญหาทางจริยธรรม (Ethical consideration).....	5
1.7 ข้อจำกัดทางการวิจัย (Limitation).....	5
1.8 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้จากงานวิจัย (Expected benefit and application)...	6
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	7
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	14
3.1รูปแบบการวิจัย (Research design).....	14
3.2ระเบียบวิธีการวิจัย (Research methodology).....	14
3.3 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย (Operation definition).....	15
3.4 การคำนวณขนาดตัวอย่าง และ เทคนิคในการสุ่มตัวอย่าง(Sample techniques)	15
3.5 ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย.....	17

3.6 การรวบรวมข้อมูล (Data collection).....	17
3.7 การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis).....	19
บทที่ 4 ผลวิเคราะห์ข้อมูล.....	20
บทที่ 5 อภิปรายผล สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ	37
5.1 อภิปรายผล	37
5.2 สรุปผล.....	41
5.3 เปรียบเทียบกับการศึกษาก่อนหน้านี้.....	42
5.4 ข้อดีของการศึกษา	42
5.5 ข้อดีของการศึกษา.....	42
5.6 ข้อเสนอแนะ	43
.....	44
รายการอ้างอิง	44
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์	49

สารบัญตาราง

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้อหัวใจหนา.....	21
ตารางที่ 2 ลักษณะคลื่นไฟฟ้าหัวใจ	24
ตารางที่ 3 ผลการตรวจคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจ.....	25
ตารางที่ 4 การรักษา.....	28
ตารางที่ 5 ผลการติดตามการรักษา.....	29
ตารางที่ 6 ตัวแปรที่สัมพันธ์ต่อการเกิด HCM-related death และการเกิด MACEs ทั้งหมด..	35



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

สารบัญรูป

รูปที่ 1 แสดง mode of hypertrophic cardiomyopathy related death และการเกิด major adverse cardiovascular events ในแต่ละกลุ่มช่วงอายุ.....	31
รูปที่ 2 Kaplan-Meier Curves แสดงตัวแปร 6 ตัวแปร กับ MACE-Free survival.....	34



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

บทที่ 1 ความสำคัญและที่มาของปัญหา (Background and rationale)

โรคกล้ามเนื้อหัวใจหนาผิดปกติ (Hypertrophic cardiomyopathy) เป็น โรคกลุ่มกล้ามเนื้อหัวใจผิดปกติ (cardiomyopathy) ซึ่งลักษณะสำคัญคือ มีกล้ามเนื้อหัวใจหนาโดยไม่สามารถอธิบายได้ด้วยพยาธิสรีรวิทยาที่เกิดจากเหตุอื่น¹ โดยในอเมริกาเหนือ ยุโรป เอเชียและแอฟริกา พบความชุกในการเกิดภาวะหัวใจห้องล่างซ้ายหนาในผู้ใหญ่โดยไม่สามารถอธิบายด้วยเหตุอื่นที่ประมาณ 0.02-0.23% โดยความผิดปกตินี้สามารถถ่ายทอดได้ทางพันธุกรรมแบบยีนเด่น และอีกส่วนหนึ่งยังสามารถเป็นการเกิดขึ้นเองเฉพาะคนๆ นั้น (de novo mutation) ได้² จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าโรค hypertrophic cardiomyopathy สัมพันธ์ กับการเกิดภาวะแทรกซ้อน ได้แก่ การเสียชีวิตเฉียบพลัน ภาวะหัวใจล้มเหลว และ การเกิดภาวะเส้นเลือดสมองอุดตันจากการมี atrial fibrillation³ โดยการศึกษา cohort study ในโรงพยาบาลระดับตติยภูมิในช่วงปี คศ. 1970-1980 พบ annual death rate ระหว่าง 2-4% ในผู้ใหญ่ และ 4.2-5.9% ในผู้ป่วยเด็ก ในภายหลัง ไม่กี่สิบปีที่ผ่านมาการศึกษาและเข้าใจโรคนี้มากขึ้นพบ disease-related mortality เพียง 1.3-1.4% ต่อปี⁴ สำหรับการรักษาผู้ป่วย hypertrophic cardiomyopathy ต้องรักษาทั้ง อาการและพิจารณาการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากโรคด้วยเช่นกัน ไม่ว่าจะเป็นการ รักษา left ventricular outflow tract obstruction, heart failure และ atrial arrhythmia นอกจากนี้การประเมินโอกาสเกิดและพิจารณาป้องกันการเกิด sudden cardiac death ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ นับเป็นเรื่องสำคัญในติดตามการรักษาผู้ป่วยอีกด้วย²

อย่างไรก็ตาม ยังไม่เคยมีรายงานการศึกษาข้อมูลของ hypertrophic cardiomyopathy ในคนไทยมาก่อน ผู้วิจัยจึงต้องการศึกษาถึง ลักษณะทางคลินิก ผล การตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงสะท้อนความถี่สูง และผลการรักษาของผู้ป่วยในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เพื่อนำข้อมูลไปใช้ประโยชน์ในการดูแลรักษาผู้ป่วยต่อไป

1.1 คำถามงานวิจัย (Research question)

คำถามหลัก (Primary research question)

ผู้ป่วย hypertrophic cardiomyopathy ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ มี mortality rate

เท่าไร? คำถามรอง (Secondary research question)

1. ปัจจัยที่สัมพันธ์ หรือ Predictor ของ mortality rate มีหรือไม่ อะไรบ้าง
2. อัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อน (Sudden cardiac death, ventricular arrhythmia, heart failure, heart transplant, stroke associated with atrial fibrillation, septal reductive treatment) ที่เกี่ยวข้องกับโรค HCM เป็นเท่าไร
3. ลักษณะทางคลินิก และลักษณะทางคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจ หรือภาพคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า hypertrophic cardiomyopathy ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์เป็นอย่างไร
4. การรักษาผู้ป่วย hypertrophic cardiomyopathy มีผลการรักษาเป็นอย่างไร

1.2 วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objective)

วัตถุประสงค์หลัก (PRIMARY OBJECTIVE)

- เพื่อศึกษาอัตราการเสียชีวิตและภาวะแทรกซ้อน (Ventricular arrhythmia, Heart failure, heart transplant, stroke associated with atrial fibrillation, septal reductive treatment) ที่เกี่ยวข้องกันของผู้ป่วย hypertrophic cardiomyopathy ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

วัตถุประสงค์รอง (SECONDARY OBJECTIVES)

- เพื่อศึกษาถึงปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเสียชีวิตและการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่เกี่ยวข้องกันของผู้ป่วย hypertrophic cardiomyopathy ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
- เพื่อศึกษาลักษณะทางคลินิก ผลการรักษาและภาวะแทรกซ้อนที่เกี่ยวข้องกันของผู้ป่วย hypertrophic cardiomyopathy ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

1.3 ข้อตกลงเบื้องต้น (Assumption)

Hypertrophic cardiomyopathy คือ การมีผนังกล้ามเนื้อหัวใจห้องซ้าย ล่าง ในช่วงของ end- diastolic phase ที่หนามากกว่าหรือเท่ากับ 15 มิลลิเมตร ตั้งแต่ 1 segment ขึ้นไป ใช้การวินิจฉัยจากการทำ echocardiography, cardiac magnetic resonance imaging (CMR) หรือ computed tomography (CT) โดยที่ไม่สามารถอธิบายได้ด้วยพยาธิสรีรวิทยา ที่เกิดจากเหตุอื่นที่เป็น LV pressure overload ได้แก่ ความดันโลหิตสูง เรื้อรัง, การมีไตวายเรื้อรัง, severe aortic stenosis หรือการมี infiltrative diseases เช่น cardiac amyloidosis

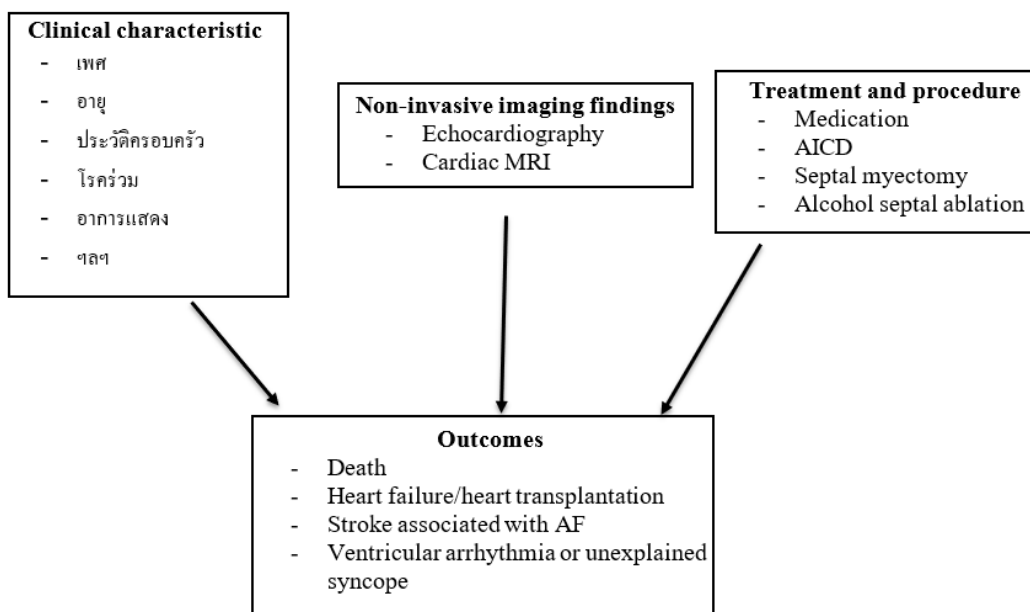
Hypertrophic cardiomyopathy related mortality ได้แก่ การเกิด sudden death, การเสียชีวิตจาก ventricular arrhythmia, heart failure และ stroke ที่สัมพันธ์กับ atrial fibrillation

Heart failure ได้แก่ ภาวะหัวใจล้มเหลว โดยใช้การวินิจฉัยตาม Framingham criteria

Stroke associated with atrial fibrillation ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีภาวะหลอดเลือดสมองอุดตันร่วมกับตัวพบหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด atrial fibrillation

Major cardiovascular events ได้แก่ การเกิด sudden death, heart failure/heart transplantation หรือ stroke ที่สัมพันธ์กับ atrial fibrillation

1.4 กรอบแนวความคิด



1.5 ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย

- สืบค้นชื่อผู้ป่วย Hypertrophic cardiomyopathy จากระหัสโรค (ICD10) จากศูนย์เวชระเบียนผู้ป่วยโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โดยเป็นผู้ป่วยที่มารับการรักษาตั้งแต่เดือนมกราคม 2552 ถึง เดือนธันวาคม 2556 ทั้งการวินิจฉัยโรคหลักและโรคร่วม
- สืบค้นเวชระเบียน เพื่อบันทึกข้อมูลผู้ป่วย ที่เข้าตามเกณฑ์การคัดเลือกของ Inclusion criteria และ Exclusion criteria
- เก็บรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยในรูปแบบบันทึกข้อมูลวิจัย ข้อมูลเพศ, อายุ, ส่วนสูง, น้ำหนัก, ค่าความดันโลหิต ประวัติภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ, ข้อมูลผลตรวจ Echocardiogram, ข้อมูลผลการตรวจเอกซเรย์คลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าของหัวใจ (ถ้ามี), การรักษา และผลการรักษา ได้แก่ การเสียชีวิต, ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ, ภาวะหัวใจวาย, การปลูกถ่ายเปลี่ยนหัวใจ, การเกิดภาวะหลอดเลือดสมองอุดตัน
- วิเคราะห์ผล หาอัตราการเสียชีวิตและการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือด และวิเคราะห์หาปัจจัยที่ทำให้เกิดการเสียชีวิตและการเกิดภาวะแทรกซ้อน

1.6 ปัญหาทางจริยธรรม (Ethical consideration)

งานวิจัยนี้จะทำการขออนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรม ในการทำการวิจัย โดยทำการเก็บรวบรวมข้อมูลย้อนหลังของผู้ป่วยจากเวชระเบียน ซึ่งไม่มีการทำหัตถการกับผู้ป่วย ไม่มีผลต่อการรักษาหรือปรับยาในระหว่างการศึกษา หากไม่มีข้อมูลในเวชระเบียนจะทำการติดต่อผู้ป่วยโดยมีการขออนุญาตและยินยอมจากผู้ป่วยหรือญาติ ทั้งนี้ข้อมูลทั้งหมดของผู้ป่วยทุกรายจะถูกเก็บเป็นความลับและไม่มีการเปิดเผยชื่อของผู้ป่วย เพื่อเป็นไปตามหลักสิทธิของผู้ป่วย การวิจัยนี้คาดว่าจะเกิดประโยชน์โดยรวมแก่ผู้ป่วยในอนาคต

1. หลักความเคารพบุคคล (Respect for person) โดยมีการอธิบายหลักการ วัตถุประสงค์ ขั้นตอนการวิจัย ประโยชน์และความเสี่ยงที่ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับ รวมทั้งเปิดโอกาสให้ผู้เข้าร่วมวิจัยได้ซักถามข้อสงสัย จึงขอความยินยอมจากผู้ป่วยในการให้ข้อมูลการรักษา หากไม่มีข้อมูลและผลการรักษาในเวชระเบียน
2. หลักการให้ประโยชน์ ไม่ก่อให้เกิดอันตราย (Beneficence/ nonmaleficence) การวิจัยนี้ไม่มีผลต่อการปรับการรักษาของแพทย์ที่ทำการรักษาหลักของผู้ป่วย ไม่มีผลกระทบต่อการศึกษาของผู้ป่วย จึงไม่เกิดโทษใดๆต่อผู้ป่วย และการศึกษาี้คาดว่าจะเกิดประโยชน์โดยรวมแก่ผู้ป่วยอีกด้วย
3. หลักความยุติธรรม (Justice) มีหลักการเลือกผู้ป่วยโดยสืบค้นชื่อผู้ป่วย hypertrophic cardiomyopathy จากรหัส โรค (ICD10) จากศูนย์เวชระเบียนผู้ป่วยโดยการเก็บข้อมูลผู้ป่วยทุกคน ด้วยหลักการคัดเข้า และคัดออกที่ชัดเจน

1.7 ข้อจำกัดทางการวิจัย (Limitation)

- การศึกษานี้เป็นการศึกษา Retrospective study มีการเก็บข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนที่มีการบันทึกไว้ ทำให้การเก็บข้อมูลนั้นอาจมีปัญหาเรื่องความสมบูรณ์ของข้อมูลในแต่ละราย ทำให้ข้อมูลที่ได้นั้นอาจจะมีไม่ครบถ้วน
- ข้อจำกัดของการวิจัยนี้ คือ เนื่องจากเป็นการเก็บข้อมูลย้อนหลังอาจมีการขาดข้อมูลบางอย่างและอาจมีการขาดการรักษาต่อเนื่อง ซึ่งผู้วิจัยแก้ไขโดยจะทำการติดต่อผู้ป่วยหรือญาติเพื่อให้ข้อมูลการวิจัย และขอความยินยอมในการเข้าร่วมงานวิจัยเพื่อขอประวัติการรักษาในส่วนที่ขาดไป

- ขอประวัติผลการรักษา หากไม่สามารถติดตามผลการรักษาและการเกิดภาวะแทรกซ้อนได้จะต้อง Exclude ผู้ป่วยออกจากการศึกษา

1.8 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย (Expected benefit and application)

ทำให้ทราบถึงอัตราการเสียชีวิต ลักษณะทางคลินิกผลการรักษาและภาวะแทรกซ้อน และปัจจัยที่เกี่ยวข้องกันของผู้ป่วย hypertrophic cardiomyopathy ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์



บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

โรคกล้ามเนื้อหัวใจหนาผิดปกติ (Hypertrophic cardiomyopathy) เป็นโรคกลุ่ม cardiomyopathy ซึ่งลักษณะสำคัญคือ มีกล้ามเนื้อหัวใจหนาโดยที่ไม่สามารถอธิบายได้ด้วยพยาธิสรีรวิทยาที่เกิดจากเหตุอื่น¹ โดยในอเมริกาเหนือ ยุโรป เอเชียและแอฟริกา พบความชุกในการเกิดภาวะหัวใจห้องล่างซ้ายหนาในผู้ใหญ่โดยไม่สามารถอธิบายด้วยเหตุอื่นที่ประมาณ 0.02-0.23% โดยความผิดปกตินี้สามารถถ่ายทอดได้ทางพันธุกรรมแบบยีนเด่น และอีกส่วนหนึ่งยังสามารถเป็นการเกิดขึ้นเองเฉพาะคนๆ นั้น (de novo mutation) ได้²

คำจำกัดความของ hypertrophic cardiomyopathy ในผู้ใหญ่ คือ การมีผนังกล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างซ้ายที่หนามากกว่าหรือเท่ากับ 15 มิลลิเมตร ตั้งแต่ 1 segment ขึ้นไป โดยใช้การวินิจฉัยจากการทำ echocardiography, cardiac magnetic resonance imaging (CMR) หรือ computed tomography (CT) โดยที่ไม่สามารถอธิบายได้ด้วยพยาธิสรีรวิทยาที่เกิดจากเหตุอื่น หากมีประวัติคนในครอบครัวที่เป็น first-degree relative กับผู้ป่วย ใช้การวินิจฉัยที่ความหนามากกว่าหรือเท่ากับ 13 มิลลิเมตร²

การตรวจประเมินผู้ป่วย hypertrophic cardiomyopathy ได้แก่⁴

1. ประวัติ :

- อาการเจ็บแน่นหน้าอก จากการมี ischemia หรือ LVOT (left ventricular outflow tract) obstruction
- อาการเหนื่อย หรือ exercise intolerance จากการมี diastolic dysfunction, LVOT obstruction, mitral regurgitation หรือ systolic impairment
- อาการใจสั่น จาก supraventricular arrhythmia หรือ ventricular arrhythmia
- อาการวูบหรือหมดสติ จาก LVOT obstruction, abnormal vascular responses, supraventricular arrhythmia, ventricular arrhythmia โดยภาวะหมดสติที่ไม่ทราบสาเหตุนั้นจัดเป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิด sudden cardiac death

2. การตรวจร่างกาย

- signs ของ LVOT obstruction, mitral regurgitation และ atrial fibrillation

3. ประวัติครอบครัว

- อย่างน้อย 3 generations โดยเจาะจงในเรื่องของการเกิด sudden cardiac death, cerebrovascular accident (โดยเฉพาะช่วงอายุน้อยกว่า 50 ปี) และ heart failure

4. 12 lead EKG

- Pathological Q waves และ/หรือ T-wave flattening/inversion ใน lateral และ/หรือ inferior leads
- P-wave changes ซึ่งบ่งถึง LA dilatation, left-axis deviation และ LBBB
- Shortened PR intervals และ slurring ของ upstroke ของ QRS complex อาจพบได้ โดยที่ไม่มี accessory pathways
- Isolated voltage criteria for LVH
- Persistent atrial fibrillation

5. Echocardiography

- Transthoracic : แนะนำให้ทำเพื่อ screening examinations/baseline, ระหว่างติดตามการรักษา และหลังจากการมี onset of new symptoms โดย 2D study ประเมิน LV wall thickness ที่ different levels, systolic และ diastolic function, left atrium, mitral valve, LV outflow tract, และ RV (right ventricular) involvement
- Transoesophageal : เพื่อประเมิน mitral valve apparatus ถ้ามี intrinsic valve abnormalities หรือ วางแผนที่จะทำ septal reduction
- Intraoperative guidance ในการทำ surgical myectomy

6. Rhythm monitoring

- 24-48 hours holter monitoring กรณี prognosis assessment
- การมี nonsustained VT จัดเป็น risk factor ของ sudden cardiac death
- Paroxysmal atrial fibrillation สัมพันธ์กับการเพิ่ม risk ของ thromboembolism
- Loop recorder/longer-term monitoring อาจพิจารณาในกลุ่ม symptomatic case

7. Cardiac MRI

- เมื่อ ECG และผล echocardiography ไม่ไปด้วยกัน
- หาดำแหน่ง segmental hypertrophy โดยเฉพาะบริเวณ anterolateral wall
- ประเมินตำแหน่ง LV apex ช่วยวินิจฉัย distal/apical HCM และ thin-walled apical aneurysms.
- ประเมิน RV involvement
- วินิจฉัย phenotypic mimics
- บอก extent of tissue necrosis, scarring, และ LV mass regression หลังจาก alcohol septal ablation

การตรวจวินิจฉัย hypertrophic cardiomyopathy ^{5,6} โดยวิธี echocardiography หรือ Cardiac MRI สามารถแบ่งลักษณะของการหนาตัวของกล้ามเนื้อหัวใจได้ดังนี้

- Symmetrical (concentric) hypertrophy: มีการหนาตัวของกล้ามเนื้อหัวใจทั้งหัวใจห้องล่าง
- Asymmetrical septal hypertrophy
 - Reverse curvature septum HCM: มีการหนาตัวของกล้ามเนื้อหัวใจโค้งงอเข้ามาข้างส่วนของ left ventricular cavity
 - Sigmoid septum HCM: ผนังส่วน septum หนาตัวลักษณะโค้งงอ ทำให้ left ventricular cavity มีลักษณะคล้ายรูปไข่
 - Neutral septum HCM : septum อยู่แนวตรงโดยไม่มีลักษณะโค้งงอหรืองอเข้ามาข้าง left ventricular cavity
- Apical hypertrophy: มีการหนาตัวของกล้ามเนื้อหัวใจในส่วนของ apical distribution
- Mid-ventricular HCM: มีการหนาตัวของกล้ามเนื้อหัวใจในส่วนของ mid-ventricular level

การรักษาอาการและภาวะแทรกซ้อนผู้ป่วย hypertrophic cardiomyopathy ได้แก่ ²

1. LVOT obstruction โดยการมี LVOT obstruction หมายถึงการมี peak instantaneous Doppler LV outflow tract gradient มากกว่าหรือเท่ากับ 30 mmHg แต่โดยปกติค่าของการให้ invasive treatment มักพิจารณาที่มากกว่าหรือเท่ากับ 50 mm Hg
 - การรักษาโดยใช้ยาได้แก่ Beta-blockers, verapamil หรือ disopyramide
 - การรักษาแบบ invasive treatment ในการลด LVOT obstruction ได้แก่ ventricular septal myectomy และ septal alcohol ablation
2. Left ventricular mid-cavity obstruction และ apical aneurysm
 - Left ventricular mid-cavity obstruction: high dose β -blockers, verapamil หรือ diltiazem
3. Heart failure
 - Heart failure with preserved LV ejection fraction ($\geq 50\%$) และไม่มีลักษณะของ LVOT obstruction พิจารณาให้ beta-blockers, verapamil หรือ diltiazem และ low dose diuretics

- Heart failure with reduced LV ejection fraction (<50%) พิจารณาให้ ACE inhibitor, beta-blockers และ low dose diuretics
- Cardiac resynchronization therapy พิจารณาใน maximum LVOTG <30 mm Hg, drug refractory symptoms, NYHA functional Class II–IV, LVEF <50% และ LBBB ที่มี QRS duration >120 ms.
- Cardiac transplantation พิจารณาใน LVEF <50% ร่วมกับ NYHA functional Class III–IV symptoms โดยที่ได้ optimal medical therapy หรือมี intractable ventricular arrhythmia ส่วนในผู้ป่วย normal LVEF (≥50%) ที่มี severe drug refractory symptoms (NYHA functional Class III–IV) ซึ่งเกิดจาก diastolic dysfunction.

4. Atrial tachyarrhythmia

- พิจารณาให้ oral anticoagulation ได้แก่ VKA (target INR 2.0–3.0) ในผู้ป่วยที่มี AF และ atrial flutter เพื่อป้องกันการเกิด thromboembolism
- ในผู้ป่วยที่เป็น recent-onset AF พยายามทำให้กลับสู่ sinus rhythm โดยพิจารณา DC หรือ pharmacological cardioversion ด้วย amiodarone
- beta-blockers, verapamil หรือ diltiazem เพื่อ control ventricular rate ใน permanent หรือ persistent AF

5. Sudden cardiac death

- Clinical risk assessment
- Prevention of sudden cardiac death โดย implantable cardioverter defibrillators (ICD) ในผู้ป่วยที่รอดชีวิตจากการเกิด VT/VF หรือผู้ป่วยที่มี risk ต่อการเกิด sudden cardiac death สูง

Hee-Hwa Ho และคณะ⁷ ได้ศึกษาถึง clinical characteristics และ longterm outcome ของ hypertrophic cardiomyopathy ในผู้ป่วยชาวจีน จำนวน 118 คน ในปี คศ. 1973 ถึง 2002 พบว่า

- อายุเฉลี่ยที่ตรวจพบอาการ เท่ากับ 54 ± 18 ปี
- ช่วงเวลาติดตามการรักษาเฉลี่ย 5.8 ± 4.3 ปี (ช่วงเวลาตั้งแต่ 1 ถึง 29 ปี) พบ major cardiovascular events ที่สัมพันธ์กับ hypertrophic cardiomyopathy (cardiovascular death, potentially fatal cardiac arrhythmia, และ

- refractory heart failure requiring cardiac transplantation หรือ percutaneous alcohol septal ablation) 19 คน (16%) ผู้ป่วยเสียชีวิต 9 คน
- Annual cardiovascular mortality เท่ากับ 1.6%
 - 55 คน (47%) มี cardiovascular complications related to hypertrophic cardiomyopathy เกิดขึ้น โดยที่พบ atrial fibrillation มากที่สุด (35%, n = 41)
 - ชนิดของ hypertrophic cardiomyopathy ที่พบมากที่สุดได้แก่ apical variant (41%, n = 49).
 - ใน multivariate analysis พบว่าเพศหญิงเป็น independent predictor ของ major cardiovascular events related to hypertrophic cardiomyopathy (hazard ratio 5.86; 95% confidence interval: 1.77 to 7.21; $P = 0.007$).
 - จากการศึกษา สรุปว่า Hypertrophic cardiomyopathy ในผู้ป่วยชาวจีนมักมาด้วย late onset of presentation ส่วนใหญ่พบเป็น apical form และพบ adverse clinical outcome ในผู้ป่วยเพศหญิง ซึ่งมีความแตกต่างกันใน phenotypical pattern เมื่อเทียบกับคนไข้ผิวขาว

Cheng-Han Lee และคณะ^๑ ได้ศึกษาผู้ป่วย hypertrophic cardiomyopathy ในไต้หวัน จำนวน 163 คน (ชาย, 52%) ในปี ค.ศ. 1990 ถึง 2005 พบว่า

- ช่วงเวลาติดตามการรักษาเฉลี่ย 5.3 ± 4.1 ปี
- ความชุกในการพบ apical hypertrophic cardiomyopathy ในเพศชายเพิ่มเป็น 3 เท่า (23.8% vs. 8.9%, $p = 0.03$), เริ่ม initial evaluation ที่อายุน้อยกว่า (57.2 ± 12.9 vs. 64.8 ± 11.3 , $p < 0.001$), และความชุกของการพบ hypertrophic obstructive cardiomyopathy มากกว่า (33.3% vs. 63.3%, $p < 0.001$) เมื่อเทียบกับเพศหญิง
- ผู้ป่วย 58 คน (35.6%) เกิด cardiovascular events โดยที่พบ pulmonary edema และ paroxysmal atrial fibrillation มากที่สุด (19.7% และ 12.3% ตามลำดับ)
- Annual cardiovascular mortality rate เท่ากับ 0.8%
- ใน multivariate analysis พบว่า left ventricular outflow obstruction [odds ratio (OR): 4.92, $p = 0.001$], atrial fibrillation (OR: 3.53, $p = 0.014$), และ เพศหญิง (OR: 2.99, $p = 0.043$) เป็น independent predictors of mortality.

- โดยสรุป Hypertrophic cardiomyopathy ไม่ได้เพิ่ม cardiovascular mortality rate อย่างมีนัยสำคัญ แต่เกิด cardiovascular events ได้ 1 ใน 3 ของผู้ป่วย hypertrophic cardiomyopathy และพบความชุกที่มากขึ้นในการมี left ventricular outflow obstruction โดยเฉพาะในกลุ่มหญิงสูงอายุ โดยที่การมี Left ventricular outflow obstruction, atrial fibrillation และเพศหญิงเป็น predictors ของ mortality

Masataka Yoshinaga และคณะ⁹ ทำการศึกษา prospective multicenter observational study ผู้ป่วย 42 คนในประเทศญี่ปุ่น โดย primary end-point คือ major adverse cardiac events (MACE) ได้แก่ death, non-fatal stroke, การนอนโรงพยาบาล เนื่องจาก congestive heart failure (CHF) หรือมี sustained ventricular tachycardia/fibrillation จากการศึกษาพบว่า

- MACE-free survival ในช่วง 5-year follow-up period เท่ากับ 76% ตาม Kaplan–Meier analysis
- HCM-related death จำนวน 3 คน (7%), SCD 2 คน (5%), การนอนโรงพยาบาล เนื่องจาก CHF 3 คน (7%), sustained VT 1 คน (2%) ในผู้ป่วยที่ใส่ ICD และ terminated ด้วย antitachycardia pacing ของ ICD
- ผู้ป่วย HCM ที่มี left ventricular outflow obstruction (HOCM) มี MACE-free survival rate ที่ต่ำกว่า กลุ่มที่ไม่มี HOCM หรือ dilated-HCM (dHCM) เพียงเล็กน้อย (71% vs 81%, log-rank $P = 0.581$)
- ผู้ป่วย dHCM มี MACE-free survival rate ที่ต่ำกว่า HOCM หรือ dHCM อย่างชัดเจน (33% versus 81%, log-rank $P = 0.029$)

Barry J. Maron และคณะ¹⁰ ได้ศึกษาผู้ป่วย hypertrophic cardiomyopathy ในประเทศสหรัฐอเมริกา จำนวน 277 คน ศึกษาถึง mortality และ clinical course พบว่า

- ช่วงเวลาติดตามการรักษาเฉลี่ย 8.1 ± 6.6 ปี
- มีผู้ป่วยเสียชีวิต 45 คน โดยที่ 29 คนการเสียชีวิตเกี่ยวข้องกับ HCM แต่อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วย 8 คนเสียชีวิตเมื่ออายุมากกว่า 75 ปี โดย Annual HCM mortality rate เท่ากับ 1.3% (0.7% ใน sudden cardiac death).
- ผู้ป่วย 192 คน (69%) ไม่มีหรือมีอาการน้อย และ 69 คน (25%) มีอาการหรือเกิด HCM-related death

- การพบ advanced symptoms เมื่อได้รับการวินิจฉัย การเกิด atrial fibrillation ที่สัมพันธ์กับการเกิด stroke, การพบ basal outflow obstruction อย่างน้อย 30 mmHg และการพบ left ventricular wall thickness ที่หนามากกว่า 25 mm จัดเป็น clinically important independent predictors ของ HCM mortality.

Barry J. Maron และคณะ¹¹ ได้ศึกษาผู้ป่วย hypertrophic cardiomyopathy ในประเทศสหรัฐอเมริกา จำนวน 744 คน ศึกษาถึง mortality และ clinical course พบว่า

- HCM-related death 86 คน (12%) ในช่วงเวลา 8 ± 7 ปี (mean \pm SD).
- สาเหตุของการเสียชีวิต ได้แก่ (1) การเสียชีวิตเฉียบพลัน (51%; อายุ, 45 ± 20 ปี); (2) progressive heart failure (36%; อายุ, 56 ± 19 ปี); และ (3) HCM-related stroke ที่สัมพันธ์กับ atrial fibrillation (13%; อายุ, 73 ± 14 ปี).
- Sudden death พบมากสุดในกลุ่มผู้ป่วยอายุน้อย ขณะที่ heart failure และ stroke-related deaths พบได้บ่อยในผู้ป่วยวัยกลางคนขึ้นไป
- ไม่พบนัยสำคัญทางสถิติในเรื่องของ sudden death หรือ heart failure-related death กับช่วงอายุ ($P=0.06$ และ 0.5 ตามลำดับ) แต่พบ stroke-related deaths ได้มากกว่าเมื่ออายุมากขึ้น ($P=0.002$)
- ผู้ป่วย 45 คนเสียชีวิตเฉียบพลัน ผู้ป่วยส่วนมาก (71%) ไม่มีอาการหรือมีอาการเพียงเล็กน้อย และ 7 คน (16%) มีอาการตั้งแต่ปานกลางถึงมากในช่วงเวลาที่เสียชีวิต

Barry J. Maron ³ ได้ศึกษา systematic review ของ hypertrophic cardiomyopathy จากข้อมูลตั้งแต่ปี คศ.1966 -2000 พบว่า

- Annual mortality rate ประมาณ 1%
- ในกลุ่มผู้ป่วยที่มี mortality หรือ morbidity ที่สูงขึ้น มักสัมพันธ์กับการเกิด sudden death, progressive heart failure, และ atrial fibrillation ร่วมกับ embolic stroke

อย่างไรก็ตาม ยังไม่เคยมีรายงานการศึกษาข้อมูลของ hypertrophic cardiomyopathy ในคนไทยและประเทศในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้มาก่อน

บทที่3 วิธีดำเนินการวิจัย

3.1รูปแบบการวิจัย (Research design)

การศึกษาย้อนหลัง (Retrospective study)

3.2ระเบียบวิธีการวิจัย (Research methodology)

ประชากร (Population) และตัวอย่าง (Sample)

- ประชากร (Population) คือ ผู้ป่วยไทยที่เป็น hypertrophic cardiomyopathy
- ตัวอย่างประชากร (Sample population) คือ ผู้ป่วยที่เป็น hypertrophic cardiomyopathy ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ที่ได้รับการวินิจฉัยหรือมาตรวจติดตามการรักษาที่แผนกผู้ป่วยนอกโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่ เดือนมกราคม 2552 ถึง เดือนธันวาคม 2556

กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามศึกษา (Inclusion criteria)

- ผู้ป่วยไทยที่เป็น hypertrophic cardiomyopathy ที่ได้รับการวินิจฉัยหรือมารับการตรวจรักษาในช่วงเดือนมกราคม 2552 ถึงเดือนธันวาคม 2556 โดยการวินิจฉัย hypertrophic cardiomyopathy ได้จากการทำ echocardiography, cardiac magnetic resonance imaging (CMR) หรือ computed tomography (CT)
- อายุมากกว่าเท่ากับ 15 ปี

กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

- ผู้ป่วยที่มีผนังกล้ามเนื้อหัวใจหนาที่สามารถอธิบายได้จากสาเหตุอื่นที่เป็น LV pressure overload ได้แก่ ความดันโลหิตสูงเรื้อรัง, การมีไตวายเรื้อรัง, severe aortic stenosis หรือการมี infiltrative diseases เช่น cardiac amyloidosis
- ผู้ป่วยที่ตามข้อมูลในอดีตแล้วไม่ครบ และไม่สามารถนำมาวิเคราะห์ ข้อมูลทางสถิติต่อได้

3.3 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย (Operation definition)

Hypertrophic cardiomyopathy คือ การมีผนังกล้ามเนื้อหัวใจห้องซ้าย ล่าง ในช่วงของ end- diastolic phase ที่หนามากกว่าหรือเท่ากับ 15 มิลลิเมตร ตั้งแต่ 1 segment ขึ้นไป ใช้การวินิจฉัยจากการทำ echocardiography, cardiac magnetic resonance imaging (CMR) หรือ computed tomography (CT) โดยที่ไม่สามารถอธิบายได้ด้วยพยาธิสรีรวิทยา ที่เกิดจากเหตุอื่นที่เป็น LV pressure overload ได้แก่ ความดันโลหิตสูง เรื้อรัง, การมีไตวายเรื้อรัง, severe aortic stenosis หรือการมี infiltrative diseases เช่น cardiac amyloidosis

Hypertrophic cardiomyopathy related mortality ได้แก่ การเกิด sudden death, การเสียชีวิตจาก ventricular arrhythmia, heart failure และ stroke ที่สัมพันธ์กับ atrial fibrillation

Heart failure ได้แก่ ภาวะหัวใจล้มเหลว โดยใช้การวินิจฉัยตาม Framingham criteria

Stroke associated with atrial fibrillation ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีภาวะหลอดเลือดสมองอุดตันร่วมกับตัวพบหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด atrial fibrillation

Major cardiovascular events ได้แก่ การเกิด sudden death, heart failure/heart transplantation หรือ stroke ที่สัมพันธ์กับ atrial fibrillation

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

3.4 การคำนวณขนาดตัวอย่าง และ เทคนิคในการสุ่มตัวอย่าง(Sample techniques)

- **Target population** คือ ผู้ป่วยไทยที่เป็น hypertrophic cardiomyopathy
- **Sample population** คือ ผู้ป่วยไทยที่เป็น hypertrophic ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ที่ได้รับการวินิจฉัยหรือมาตรวจติดตามการรักษาในช่วง เดือนมกราคม 2552 ถึงเดือนธันวาคม 2559

ขนาดตัวอย่าง (Sample size determination)

คำนวณขนาดตัวอย่างศึกษา อ้างอิงจากการศึกษาก่อนหน้านี้จาก Yoshinaga M et al 2015⁹

$$n = \frac{Z^2 PQ}{(\Delta d)^2}$$

N = ขนาดของกลุ่มตัวอย่างที่ต้องการ

Z = ค่า Z ที่ระดับความเชื่อมั่นหรือระดับนัยสำคัญ

- ระดับความเชื่อมั่น 95% หรือระดับนัยสำคัญ 0.05 มีค่า Z = 1.96

d = acceptable error

- โดยกำหนดให้ acceptable error มีค่าเท่ากับ 5%

Q = 1-P

P = อัตราการเสียชีวิต

จากการศึกษาก่อนหน้าอ้างอิงจาก Yoshinaga M et al 2015⁹ พบการเสียชีวิต = 7%

$$n = \frac{Z^2 PQ}{(\Delta d)^2}$$

$$n = \frac{(1.96)^2 (0.07)(0.93)}{(0.05)^2}$$

$$n = 100$$

จากการคำนวณ จะได้จำนวน ประชากรรวม 100 คน

3.5 ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย

- สืบค้นชื่อผู้ป่วย hypertrophic cardiomyopathy จากรหัส โรค (ICD10) จาก ศูนย์เวชระเบียนผู้ป่วย โดยเป็นผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยหรือมาตรวจรักษา ตั้งแต่ เดือนมกราคม 2552 ถึง เดือนธันวาคม 2556 ทั้งการวินิจฉัยโรคหลักและโรคร่วม
- สืบค้นเวชระเบียน เพื่อบันทึกข้อมูลผู้ป่วย ที่เข้าตามเกณฑ์การคัดเลือกของ Inclusion criteria และ Exclusion criteria
- เก็บรวบรวมข้อมูลผู้ป่วย ตั้งแต่ได้รับการวินิจฉัยหรือติดตามการรักษาจนถึงเดือน ธันวาคม 2559 เก็บรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยในแบบบันทึกข้อมูลวิจัย ข้อมูลเพศ, อายุ, ส่วนสูง, น้ำหนัก, ค่าความดันโลหิต ประวัติภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ, ข้อมูลผลตรวจ Echocardiogram, ข้อมูลผลการตรวจเอกซเรย์คลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าของหัวใจ (ถ้ามี), การรักษา และผลการรักษา ได้แก่ การเสียชีวิต, ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ, ภาวะหัวใจวาย, การปลูกถ่ายเปลี่ยนหัวใจ, การเกิดภาวะหลอดเลือดสมองอุดตัน
- วิเคราะห์ผล หาอัตราการเสียชีวิตและการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือด และวิเคราะห์หาปัจจัยที่ทำให้เกิดการเสียชีวิตและการเกิดภาวะแทรกซ้อน

3.6 การรวบรวมข้อมูล (Data collection)

- เก็บรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยจากเวชระเบียนผู้ป่วยนอกและเวชระเบียนผู้ป่วยใน ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการต่างๆ ผ่านทางระบบคอมพิวเตอร์ของโรงพยาบาล โดยใช้แบบบันทึกข้อมูล โดยผู้เก็บข้อมูลและผู้บันทึกข้อมูล คือผู้ดำเนินการวิจัย
- ผู้ป่วย hypertrophic cardiomyopathy ที่เข้าร่วมการวิจัย ต้องได้รับการวินิจฉัย hypertrophic cardiomyopathy จากการตรวจ echocardiography, cardiac magnetic resonance imaging (CMR) หรือ computed tomography (CT) โดยพบลักษณะ การมีผนังกล้ามเนื้อหัวใจห้องซ้ายล่างในช่วงของ end- diastolic phase ที่หนามากกว่าหรือเท่ากับ 15 มิลลิเมตร ตั้งแต่ 1 segment ขึ้นไปใช้ โดยที่ไม่สามารถอธิบายได้ ด้วยพยาธิสรีรวิทยาที่เกิดจากเหตุอื่นที่เป็น LV pressure

overload ได้แก่ ความดันโลหิตสูงเรื้อรัง, การมีไตวายเรื้อรัง, severe aortic stenosis หรือการมี infiltrative diseases เช่น cardiac amyloidosis

- การวินิจฉัย left ventricular hypertrophy (LVH) จาก electrocardiography (ECG) ตาม on Cornell voltage or Sokolow-Lyon criteria ¹²
- การตรวจภาพคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจ (echocardiogram) ใช้เครื่องอัลตราซาวด์ Vivid 7 GE-Vingmed (Milwaukee, WI) และ IE-33 Philips (Philips Medical System, Andover, Mass) โดยที่เก็บภาพใน EchoPAC และ QLAB software เพื่อใช้ในการวิเคราะห์ผลอีกครั้ง โดยการวิเคราะห์ตรวจค่าต่างๆ อิงตามหลักของ cardiac chamber quantification ตาม ASE recommendation ¹³
- การวินิจฉัย asymmetrical septal hypertrophy จากการมี septal to free wall ratio ≥ 1.3 และการวินิจฉัย apical HCM จากการมีขนาดตัวของกล้ามเนื้อหัวใจบริเวณส่วนของ apex
- การวินิจฉัย หลอดเลือดสมองอุดตัน คือ มีประวัติความผิดปกติทางระบบประสาทเฉียบพลัน (sudden focal neurological deficit) ร่วมกับการตรวจร่างกาย และการตรวจเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง (CT Brain) หรือเอ็กซเรย์คลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าสมอง (MRI Brain) ที่ให้การวินิจฉัย หลอดเลือดสมองอุดตัน และไม่มีพยาธิสภาพอื่นในสมองที่ทำให้เกิดความผิดปกตินั้น ทั้งที่มีอาการคงอยู่นานกว่าหรือเท่ากับ 24 ชั่วโมง หรือน้อยกว่า 24 ชั่วโมง (Transient ischemic attack)
- การวินิจฉัย ภาวะหัวใจล้มเหลว (heart failure) ใช้เกณฑ์การวินิจฉัยตาม Framingham criteria
- เก็บข้อมูลการเกิด hypertrophic cardiomyopathy related mortality ได้แก่ การเกิด sudden death, การเสียชีวิตจาก ventricular arrhythmia, heart failure และ stroke ที่สัมพันธ์กับ atrial fibrillation
- เก็บข้อมูลการเกิด major cardiovascular events ได้แก่ การเกิด sudden death, heart failure/heart transplantation หรือ stroke ที่สัมพันธ์กับ atrial fibrillation

3.7 การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis)

- ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ที่ได้เป็นข้อมูลเชิงคุณภาพ เช่น เพศ ชนิดของ hypertrophic cardiomyopathy, การมีประวัติครอบครัวที่เป็นโรค, ประวัติการหมดสติ, การมี atrial fibrillation การมี LVH ใน ECG ลิ้นหัวใจอื่นผิดปกติร่วม, ข้อมูลการใช้ยา แสดงข้อมูลเป็นจำนวนและร้อยละ (percentage)
- ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ที่ได้เป็นข้อมูลเชิงปริมาณ เช่น อายุ, ส่วนสูง, น้ำหนัก, ข้อมูล LVEF, LA dimension, LAVI, ค่าผลเลือดทางห้องปฏิบัติการ ที่มีการแจกแจงปกติ แสดงข้อมูลด้วยค่าเฉลี่ย mean และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน , ถ้ามีการแจกแจงแบบไม่ปกติ จะแสดงข้อมูลด้วย Median (Min/ Max)
- ทดสอบความแตกต่างระหว่างกลุ่ม โดยใช้วิธีการทางสถิติในการวิเคราะห์ด้วย Chi-square test และ Fisher's exact test
- การวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ของตัวแปรกับการเกิดเหตุการณ์ที่สนใจโดยใช้ univariate และ multivariate analysis โดย cox-proportional hazard method โดยค่า $P < 0.05$ ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ
- เหตุการณ์ที่สนใจใช้ Kaplan-Meier analysis โดยความแตกต่างระหว่าง survival curve ใช้ log-rank test ซึ่งค่า $P < 0.05$ ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ
- ผู้วิจัยทำการวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรม SPSS version 20 และ Excel

บทที่ 4 ผลวิเคราะห์ข้อมูล

ผลการศึกษาจากการเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วย มีผู้ป่วยคนไทยที่เป็นโรค hypertrophic cardiomyopathy 161 ราย มีระยะเวลาติดตามการรักษา median follow-up เท่ากับ 6.8 ปี ผู้ป่วยที่ทำการศึกษามีอายุเฉลี่ย 66 ± 16 ปี อายุน้อยกว่า 20-29 ปี จำนวน 4 คน (3%) อายุ 30-39 ปี จำนวน 5 คน (3%) อายุ 40-49 ปี จำนวน 19 คน (12%) อายุ 50-59 ปี จำนวน 21 คน (13%) อายุ 60-69 ปี จำนวน 36 คน (22%) อายุ 70-79 ปี จำนวน 41 คน (25%) อายุ 80-89 ปี จำนวน 32 คน (20%) อายุ ≥ 90 ปี จำนวน 3 คน (2%) อายุเฉลี่ยที่เริ่มแสดงอาการของโรคเท่ากับ 58 ± 17 ปี ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง 93 คน (58%) มีโรคร่วมเป็นความดันโลหิตสูง 86 คน (53%), เบาหวาน 39 คน (24%), หลอดเลือดหัวใจตีบ 21 คน (13%) และโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตัน 15 คน (9%) ผู้ป่วยที่มีประวัติคนในครอบครัวเป็น hypertrophic cardiomyopathy 17 คน (12%) ผู้ป่วยที่มีประวัติคนในครอบครัวเสียชีวิตเฉียบพลัน 13 คน (9%) ผู้ป่วยทั้งหมดมีอาการแสดงของโรคที่หลากหลาย ได้แก่ ไม่มีอาการมาก่อนแต่ตรวจร่างกายพบความผิดปกติ 20 คน (12%) ไม่มีอาการมาก่อนแต่พบความผิดปกติจากการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ 27 คน (17%) มีอาการเหนื่อยขณะออกกำลังกาย 40 คน (25%) อาการใจสั่น 11 คน (7%) อาการเจ็บหน้าอก 33 คน (21%) อาการเป็นลมหมดสติ 8 คน (5%) อาการหัวใจวาย 15 คน (9%) และ อาการหลอดเลือดในสมองตีบ 7 คน (4%) มีค่าเฉลี่ยอัตราการเต้นของชีพจร 72 ± 14 ครั้งต่อนาที, ค่าความดันโลหิตตัวบน 130 ± 18 มิลลิเมตรปรอท ค่าความดันโลหิตตัวล่าง 75 ± 12 มิลลิเมตรปรอท มีส่วนสูงเฉลี่ย 159 ± 9 เซนติเมตร น้ำหนักเฉลี่ย 64 ± 14 กิโลกรัม มี New York Heart Association Functional Classification (NYHA) ได้แก่ NYHA class I 58 คน (36%), NYHA II 82 คน (51%), NYHA III 20 คน (12%), NYHA IV 1 คน (1%) ดังตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้อหัวใจหนา

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้อหัวใจหนา

Characteristic	Number(%) or Mean±SD
	Total N=161
Age (years)	66 ± 16
Age stratified by decade (years) [n (%)]	
- <20	0 (0%)
- 20-29	4 (3%)
- 30-39	5 (3%)
- 40-49	19 (12%)
- 50-59	21 (13%)
- 60-69	36 (22%)
- 70-79	41 (25%)
- 80-89	32 (20%)
- ≥ 90	3 (2%)
Age at presentation (years)	58 ± 17
Female [n (%)]	93 (58%)
Comorbidity [n (%)]	
- Hypertension	86 (53%)
- Diabetes mellitus	39 (24%)
- Coronary artery disease	21 (13%)

Characteristic	Number(%) or Mean±SD
	Total N=161
- Cerebrovascular disease	15 (9%)
Family history of HCM [n (%)]	17 (11%)
Family history of sudden cardiac death[n (%)]	13 (8%)
Clinical presentation [n (%)]	
- No symptom but abnormal murmur	20 (12%)
- No symptom but abnormal ECG	27 (17%)
- Dyspnea on exertion	40 (25%)
- Palpitation	11 (7%)
- Chest pain	33 (21%)
- Syncope	8 (5%)
- Heart failure	15 (9%)
- Stroke	7 (4%)
Vital sign	
- HR (bpm)	72 ± 14
- SBP (mmHg)	130 ± 18
- DBP(mmHg)	75± 12

Characteristic	Number(%) or Mean \pm SD
	Total N=161
- Weight (Kg)	64 \pm 14
- Height (cm)	159 \pm 9
- BMI (kg/m ²)	25 \pm 5
- BSA (m ²)	1.64 \pm 0.2
New York Heart Association Functional classification (NYHA)	
- NYHA I	58 (36%)
- NYHA II	82 (50.9%)
- NYHA III	20 (12.4%)
- NYHA IV	1 (0.6%)

จากผลการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจของผู้ป่วย hypertrophic cardiomyopathy พบ sinus rhythm จำนวน 147 คน (91%) atrial fibrillation 12 (8%) และ pacemaker rhythm จำนวน 2 คน (1%) ผู้ป่วยมี left ventricular hypertrophy จากคลื่นไฟฟ้าหัวใจจำนวน 2 คน (57%) ดังตารางที่ 2 ลักษณะคลื่นไฟฟ้าหัวใจ

ตารางที่ 2 ลักษณะคลื่นไฟฟ้าหัวใจ

Electrocardiography findings	Number(%) or Mean±SD
Total N=161	
Rhythm	
- Sinus	147 (91%)
- Atrial fibrillation	12 (8%)
- Pacemaker	2 (1%)
LVH in ECG	92 (57%)

ผู้ป่วย hypertrophic cardiomyopathy ทุกคนได้รับการตรวจคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจจากการศึกษาพบ hypertrophic cardiomyopathy ชนิด asymmetrical septal hypertrophy มากที่สุดเท่ากับ 81 คน (50%) pure apical type 27 คน (17%) apical type with mid LV involvement 24 คน (14%) concentric type 26 คน (16%) localized type 2 คน (2%) และ pure mid type 1 คน (1%) ส่วน subtype morphology พบ sigmoid subtype 19 คน (12%) reverse curvature subtype 52 คน (32%) apical subtype 46 คน (29%) และ neutral subtype 43 (27%) ค่าเฉลี่ยของ interventricular septal thickness เท่ากับ 18 ± 6 มิลลิเมตร ค่าเฉลี่ยของ posterior wall thickness เท่ากับ 13 ± 4 มิลลิเมตร ผู้ป่วยที่มี abnormal papillary muscle เท่ากับ 36 คน (22%) ผู้ป่วยที่มี resting systolic anterior motion เท่ากับ 77 คน (48%) ผู้ป่วยที่มี significant LVOT gradient (มากกว่า 30 มิลลิเมตร) เท่ากับ 38 คน (24%) ผู้ป่วยมีความรุนแรงของลิ้นหัวใจไมตรัลรั่ว ระดับ no/trivial 53 คน (33%), mild 77 คน (48%), moderate 20 คน (12%), moderate to severe 1 คน (1%) และ Severe 9 คน (6%) ผู้ป่วยมี

ความรุนแรงของลิ้นหัวใจไตรคัสปิดรั่ว ระดับ no/trivial 69 คน (43%), mild 77 คน (48%), moderate 10 คน (6%), moderate to severe 3 คน (2%) และ Severe 1 คน (1%) ค่าเฉลี่ย left ventricular end-diastolic diameter เท่ากับ 43 ± 8 มิลลิเมตร ค่าเฉลี่ย left ventricular end-systolic diameter เท่ากับ 25 ± 7 มิลลิเมตร ค่าเฉลี่ยขนาด left atrium เท่ากับ 40 ± 9 มิลลิเมตร ค่าเฉลี่ย left atrial volume index เท่ากับ 25 ± 7 มิลลิเมตรต่อตารางเมตร ค่าเฉลี่ย right atrial volume index เท่ากับ 22 ± 11 มิลลิเมตรต่อตารางเมตร ค่าเฉลี่ย pulmonary artery เท่ากับ 23 ± 15 มิลลิเมตร ค่าเฉลี่ย medial E/e' เท่ากับ 17 ± 8 มิลลิเมตร ค่าเฉลี่ยของ right ventricular systolic pressure เท่ากับ 37 ± 11 มิลลิเมตรปรอท ค่าเฉลี่ยของ mean pulmonary artery pressure เท่ากับ 23 ± 7 มิลลิเมตรปรอท ผู้ป่วยที่มี right ventricular hypertrophy เท่ากับ 96 คน (60%) ผู้ป่วยที่มี right ventricular outflow tract obstruction เท่ากับ 22 คน (14%) ดังตารางที่ 3 ผลการตรวจคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจ

ตารางที่ 3 ผลการตรวจคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจ

Echocardiographic findings	Number(%) or Mean \pm SD
	Total N=161
Type	66 ± 16
- Asymmetrical septal hypertrophy	81 (50%)
- Pure apical	27 (17%)
- Apical with mid LV involvement	24 (14%)
- Concentric	26 (16%)
- Localized	2 (2%)
- Pure mid	1 (1%)
Subtype	
- Sigmoid	19 (12%)
- Reverse curvature	52 (32%)

Echocardiographic findings	Number(%) or Mean \pm SD
	Total N=161
- Apical	46 (29%)
- Neutral	43 (27%)
Interventricular septal thickness (mm)	18 \pm 6
Posterior wall thickness (mm)	13 \pm 4
Abnormal papillary muscle [n (%)]	36 (22%)
Resting systolic anterior motion [n (%)]	77 (48%)
Significant LVOT gradient (>30 mmHg) [n (%)]	38 (24%)
Mitral regurgitation	
- No/trivial	53 (33%)
- Mild	77 (48%)
- Moderate	20 (12%)
- Moderate to severe	1 (1%)
- Severe	9 (6%)
Tricuspid regurgitation	
- No/trivial	69 (43%)
- Mild	77 (48%)
- Moderate	10 (6%)
- Moderate to severe	3 (2%)

Echocardiographic findings	Number(%) or Mean \pm SD Total N=161
- Severe	1 (1%)
LVEDD (mm)	43 \pm 8
LVESD (mm)	25 \pm 7
LA size (mm)	40 \pm 9
LAVI (mL/m ²)	37 \pm 18
RAVI (mL/m ²)	22 \pm 11
LVEF (%)	74 \pm 10
PA diameter (mm)	23 \pm 5
E/e' (cm/sec)	17 \pm 8
RVSP (mmHg)	37 \pm 11
mPAP (mmHg)	23 \pm 7
Right ventricular hypertrophy	96 (60%)
RVOT obstruction	22 (14%)

ข้อมูลการรักษา พบว่ามีผู้ป่วยได้รับ beta blocker 119 คน (74%), calcium channel blocker 19 คน (12%), amiodarone 14 คน (9%) และ anticoagulant 40 คน (25%) มีผู้ป่วยทั้งสิ้น 24 คน (15%) ได้รับการใส่ cardiac implantable electronic device ได้แก่ ICD 14 คน (9%), CRT-D 2 คน (1%) และ pacemaker 8 คน (5%) มีผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยการทำ septal myectomy 10 คน (6%) และได้รับการรักษาด้วยการทำ alcohol septal ablation 1 คน (1%) ดังตารางที่ 4 การรักษา

ตารางที่ 4 การรักษา

Treatment	Number(%) or Mean \pm SD
Total N=161	
Medication	
- Beta blocker	119 (74%)
- Calcium channel blocker	19 (12%)
- Amiodarone	14 (9%)
- Anticoagulant	40 (25%)
Cardiac implantable electronic device [n (%)]	
- ICD	14 (9%)
- CRT-D	2 (1%)
- Pacemaker	8 (5%)
Septal myectomy [n (%)]	10 (6%)
Alcohol septal ablation [n (%)]	1 (1%)

ผลการศึกษาการเสียชีวิตทั้งหมดและการเสียชีวิตที่สัมพันธ์กับภาวะ hypertrophic cardiomyopathy

จากการศึกษาติดตามผู้ป่วย hypertrophic cardiomyopathy ทั้งหมด 161 ระยะเวลาติดตามการรักษา median follow-up เท่ากับ 6.8 ปี มีผู้ป่วย 16 ราย (10%) เกิด new onset atrial fibrillation ผู้ป่วยเกิด heart failure 40 ราย (25%) ผู้ป่วยได้รับ heart transplantation 2 คน (1%) ผู้ป่วยเกิดภาวะ ischemic stroke 22 คน (14%) ผู้ป่วยเกิด ventricular arrhythmia 11 คน (7%) ผู้ป่วยเกิด syncope 20 คน (12%) มีผู้ป่วยเสียชีวิต 42 คน (26%) โดยเสียชีวิตจาก sudden cardiac death 11 คน (7%), เสียชีวิตจาก heart failure 13 คน (8%), เสียชีวิตจาก ischemic stroke 1 คน (1%), เสียชีวิตจาก malignancy 6 คน (4%), เสียชีวิตจาก infection 3 คน (2%) และจากสาเหตุอื่นๆ จำนวน 8 คน (5%) ดังตารางที่ 5 ผลการติดตามการรักษา

สาเหตุการเสียชีวิตที่สัมพันธ์กับภาวะ hypertrophic cardiomyopathy ที่พบมากที่สุดได้แก่ heart failure (13 ราย, 52%) ตามด้วย sudden cardiac death (11 ราย, 44%) และ stroke (1 ราย, 4%) ตามลำดับ โดยอัตราการเสียชีวิตที่สัมพันธ์กับภาวะ hypertrophic cardiomyopathy เท่ากับ ร้อยละ 2 ต่อปี อัตราการเกิด sudden cardiac death เท่ากับร้อยละ 1 ต่อปี

ตารางที่ 5 ผลการติดตามการรักษา

Outcomes	Number(%) or Mean \pm SD
	Total N=161
New onset atrial fibrillation	16 (10%)
Heart failure	40 (25%)
Heart transplantation	2 (1%)
Stroke	22 (14%)
Ventricular arrhythmia	11 (7%)

Outcomes	Number(%) or Mean \pm SD
	Total N=161
Syncope	20 (12%)
Death	42 (26%)
cause of death	
- Sudden cardiac death	11 (7%)
- Heart failure	13 (8%)
- Stroke	1 (1%)
- Malignancy	6 (4%)
- Infection	3 (2%)
- Other	8 (5%)

อายุและการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่สัมพันธ์กับภาวะ hypertrophic cardiomyopathy

อายุเฉลี่ยที่เสียชีวิตเท่ากับ 72 ± 16 (27-90) ปี การเกิด sudden cardiac death พบในช่วงอายุตั้งแต่ 40 ปีเป็นต้นไป และพบมากขึ้นในกลุ่มผู้สูงอายุ (อายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป) ดังรูปที่ 1 รูปแสดง mode of hypertrophic cardiomyopathy related death และการเกิด major adverse cardiovascular events ในแต่ละกลุ่มช่วงอายุ

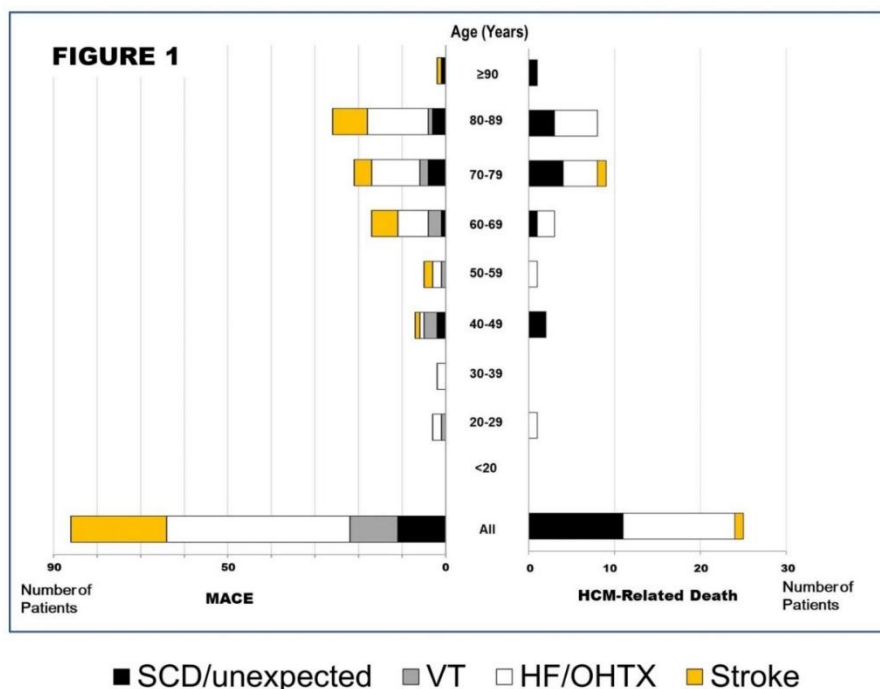
ในการศึกษานี้มีผู้ป่วย 8 คนที่อายุน้อยกว่า 35 ปี ในกลุ่มนี้พบการเกิด HCM-related death เท่ากับ 1 คน (11%) โดยผู้ป่วยอายุ 27 ปี เสียชีวิตเนื่องจากภาวะ heart failure โดยมีค่า left ventricular ejection fraction (LVEF) เท่ากับ 32% และไม่สามารถทำ heart transplantation ได้ทัน นอกจากนี้การศึกษานี้ไม่พบผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 35 ปี เกิดภาวะ sudden

cardiac death แต่อย่างไรก็ตาม ในกลุ่มผู้ป่วยเหล่านี้ มีผู้ป่วย 1 คนที่เกิด ventricular arrhythmia ซึ่งตรวจพบจากการใส่ ICD และในกลุ่มผู้ป่วย 11 ที่เกิด sudden cardiac death นั้น ผู้ป่วยทุกคนมีค่า left ventricular ejection fraction (LVEF) มากกว่า 32% โดย 2 คน (18%) มี coronary artery disease ร่วมด้วย ผู้ป่วย 1 คน (9%) รับประทาน amiodarone และไม่มีผู้ป่วยคนใดเลยที่ได้รับการใส่ ICD

ภาวะ heart failure-related death เกิดได้ในหลายช่วงอายุ (27- 89 ปี) โดยค่ากลางของ left ventricular ejection fraction ในผู้ป่วยที่เสียชีวิตจากภาวะ heart failure เท่ากับ 71% (32-88%) ผู้ป่วยจำนวน 13 คนเสียชีวิตจาก heart failure โดยพบว่า ผู้ป่วย 2 คน (15%) มี left ventricular ejection fraction น้อยกว่า 50% และ 6 คน (46%) มี obstructive physiology โดยที่ค่า left ventricular outflow tract gradient มากกว่าหรือเท่ากับ 30 มิลลิเมตรปรอท ในกลุ่มผู้ป่วยที่เสียชีวิตจาก heart failure นี้มีค่าเฉลี่ยของ mitral E/e' เท่ากับ 22 ± 8 ค่าเฉลี่ยของ left atrial volume index เท่ากับ 38 ± 14 มิลลิลิตรต่อตารางเมตร และค่าเฉลี่ย septal thickness เท่ากับ 19 ± 5 มิลลิเมตร

ภาวะ stroke-related death พบ 1 คน จากการศึกษาซึ่งผู้ป่วยอายุ 76 ปี ที่มี atrial fibrillation with rapid ventricular response โดยผู้ป่วยรายนี้ไม่ได้รับ anticoagulant เมื่อเกิด stroke

รูปที่ 1 แสดง mode of hypertrophic cardiomyopathy related death และการเกิด major adverse cardiovascular events ในแต่ละกลุ่มช่วงอายุ



NYHA classification และการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่สัมพันธ์กับภาวะ hypertrophic cardiomyopathy

จากผู้ป่วยทั้งหมด 161 คน ผู้ป่วย 21 คน (13%) มี NYHA class III-IV โดยพบว่า NYHA class ไม่สัมพันธ์กับการเกิด HCM-related death หรือ mode of death ($p=NS$) มีผู้ป่วย 19 คน (79%) ที่อยู่ในกลุ่ม NYHA class II เกิด HCM-related death

ประวัติการเกิด sudden cardiac death และ hypertrophic cardiomyopathy ในครอบครัว และการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่สัมพันธ์กับภาวะ hypertrophic cardiomyopathy

จากผู้ป่วย HCM-related death 25 คน มีผู้ป่วย 3 คน (12%) ที่มีประวัติ hypertrophic cardiomyopathy ในครอบครัว และ 2 คน (8%) มีประวัติ sudden cardiac death ในครอบครัว ในกลุ่มผู้ป่วย 11 คนที่เกิด sudden cardiac death นั้น มีเพียง 1 คนที่มีประวัติในครอบครัวเป็น hypertrophic cardiomyopathy หรือการเกิด sudden cardiac death ภายในครอบครัวมาก่อน แต่อย่างไรก็ตามจากการศึกษานี้ ทั้งประวัติ sudden cardiac death และการมี hypertrophic cardiomyopathy ในครอบครัวไม่ได้เป็นปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิด HCM-related death

ชนิดของ hypertrophic cardiomyopathy และผลการตรวจคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจ และการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่สัมพันธ์กับภาวะ hypertrophic cardiomyopathy

จากการศึกษานี้พบ hypertrophic cardiomyopathy ชนิด asymmetrical septal hypertrophy type มากที่สุดเท่ากับ 81 คน (50%), apical type 51 คน (31%), concentric type 26 คน (16%), localized type 2 คน (2%) และ pure mid type 1 คน (1%) ตามลำดับ พบว่า HCM phenotype ไม่สัมพันธ์กับ HCM-related death และ mode of death โดยค่าเฉลี่ยของ maximal septal thickness ในผู้ป่วยกลุ่มนี้มีค่าเท่ากับ 18 ± 6 มิลลิเมตร พบมี significant resting LVOT gradient (มากกว่าหรือเท่ากับ 30 มิลลิเมตรปรอท) 38 คน (24%) ค่าเฉลี่ย left ventricular ejection fraction เท่ากับ $74 \pm 10\%$ มีผู้ป่วย 6 คน (4%) ที่มีค่า left ventricular ejection fraction น้อยกว่า 50% มีผู้ป่วย 32 คน (22%) มี abnormal papillary muscles อย่างไรก็ตามจากการศึกษานี้ยังไม่พบ echocardiographic parameter ที่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดการเสียชีวิตจากภาวะ hypertrophic cardiomyopathy (ค่า septal thickness 18.4 ± 5.6 กับ 18.5 ± 5.2 มิลลิเมตร, ค่า resting LVOT gradient 50 ± 32 กับ 48 ± 35 มิลลิเมตรปรอท, ค่า left ventricular ejection fraction 70 ± 13 กับ $74 \pm 10\%$, การพบ abnormal papillary muscle 17% กับ 15% โดยที่ค่า p-value ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

ประวัติการรักษาและการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่สัมพันธ์กับภาวะ hypertrophic cardiomyopathy

จากการศึกษาผู้ป่วยทั้งหมด 161 คน มีผู้ป่วยได้รับ beta blocker 119 คน (74%), calcium channel blocker 19 คน (12%), amiodarone 14 คน (9%) มีผู้ป่วยทั้งสิ้น 16 คน (10%) ได้รับการใส่ defibrillation และจาก 161 คนนี้มีผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยการทำ septal myectomy 10 คน (6%) และได้การรักษาด้วยการทำ alcohol septal ablation 1 คน (1%) ในระหว่างที่ติดตามการรักษา แต่อย่างไรก็ตามยังไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างการรักษาโดยการใส่ยา การใส่เครื่อง defibrillator หรือการทำ septal reductive treatment ต่อการเกิดการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่สัมพันธ์กับภาวะ hypertrophic cardiomyopathy นอกจากนี้แล้วโรคประจำตัว ได้แก่ เบาหวาน ความดันโลหิตสูง และ coronary artery disease ไม่มีความสัมพันธ์กับการเสียชีวิตที่สัมพันธ์กับภาวะ hypertrophic cardiomyopathy

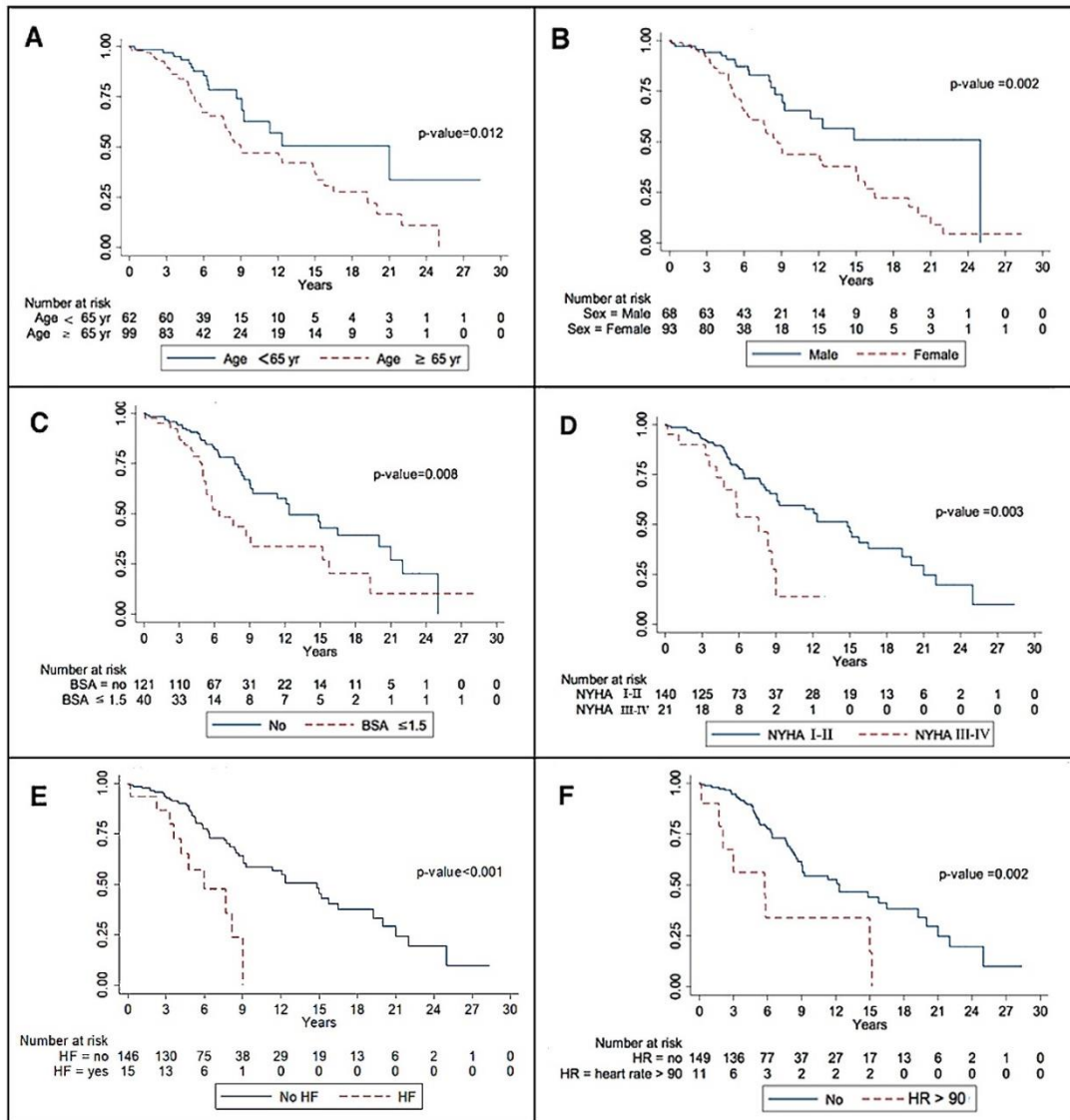
การเกิด Major Cardiovascular Events (MACEs)

จากการติดตามการรักษา โดยค่า median follow-up กับ 6.8 ปี พบการเกิด MACEs ทั้งสิ้น 84 เหตุการณ์ (52%) ในผู้ป่วยทั้งสิ้น 65 คน (41% ของประชากรทั้งหมด) โดยที่ 40 เหตุการณ์ (25%) เป็นการเกิด fatal และ non fatal heart failure ซึ่งรวมถึงผู้ป่วย 2 คนที่ได้รับการทำ heart transplantation ด้วย นอกจากนี้พบ sudden cardiac death และ nonfatal ventricular arrhythmia ทั้งสิ้น 22 เหตุการณ์ (14%) และอีก 22 เหตุการณ์ (14%) ได้แก่ การเกิด fatal และ nonfatal stroke โดยจากการศึกษานี้พบอัตราการเกิด MACE เท่ากับร้อยละ 5 ต่อปี

การศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการเกิด MACEs

จาก Kaplan-Meier analysis พบว่า MACEs พบได้มากขึ้นในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปี ค่า (HR= 2.01 (95% CI=1.15 to 3.5); P = 0.014), ผู้ป่วยเพศหญิง (HR= 2.3 (95% CI=1.36 to 3.98); P = 0.002), ค่า body surface area น้อยกว่าหรือเท่ากับ 1.5 ตารางเมตร (HR = 2.0 (95% CI=1.18 to 3.29); P = 0.009), NYHA class III-IV (HR: 2.6 (95% CI=1.36 to 4.97); P = 0.004), การมี heart failure เป็นอาการแสดงของโรค (HR= 3.4 (95% CI=1.71 to 6.93); P = 0.001), และค่าอัตราการเต้นของชีพจรมากกว่า 90 ครั้งต่อนาที (HR = 3.0 (95% CI=1.18 to 3.29); P = 0.006) ตามลำดับ ดังแสดงในรูปที่ 2 Kaplan-Meier Curves แสดงตัวแปร 6 ตัวแปร กับ MACE-Free survival

รูปที่ 2 Kaplan-Meier Curves แสดงตัวแปร 6 ตัวแปร กับ MACE-Free survival



จากการวิเคราะห์หัตถ์ตัวแปร พบว่า อัตราการเต้นของหัวใจที่มากกว่า 90 ครั้งต่อนาที (HR = 3.05 (95% CI=1.44-6.4 5); P = 0.004) และการมี heart failure เป็นอาการแสดงของโรค (HR= 3.26 (95% CI=1.40 to 7.57); P = 0.006) เป็นปัจจัยที่สัมพันธ์ต่อการเกิด MACEs ดังแสดงในตารางที่ 6

ตารางที่ 6 ตัวแปรที่สัมพันธ์ต่อการเกิด HCM-related death และการเกิด MACEs ทั้งหมด

Variables	HCM-Related Death		MACEs			
	Univariate Analysis		Univariate Analysis		Multivariate Analysis	
	Hazard Ratio	p Value	Hazard Ratio	p Value	Hazard Ratio	p Value
Age \geq 65 years	0.78	0.66	2.01	0.01*	1.56	0.26
Female	1.24	0.65	2.33	<0.01*	1.47	0.25
BSA \leq 1.5 m ²	2.03	0.11	1.97	0.01*	1.56	0.15
NYHA III-IV	1.36	0.58	3.00	<0.01*	1.48	0.31
Heart rate > 90/min	2.56	0.07	3.05	<0.01*	2.29	0.04**
Family History of SCD	0.88	0.73	1.03	0.94		
AF on ECG	1.83	0.28	2.05	0.05		
Heart failure at presentation	1.32	0.59	3.44	<0.01*	3.26	<0.01**
Maximal septal thickness \geq 25 mm	1.15	0.80	0.97	0.94		
LVEF < 60%	0.60	0.36	1.75	0.12		
Septal reductive therapy	0.58	0.59	1.12	0.65		

AF = atrial fibrillation; BSA = body surface area; ECG = electrocardiography ; LVEF = left ventricular ejection fraction; MR = mitral regurgitation; NYHA = New York Heart Association; SCD = sudden cardiac death

การเกิด sudden cardiac death และ Nonfatal ventricular arrhythmia

ในผู้ป่วย 161 คน พบ sudden cardiac death หรือ nonfatal ventricular arrhythmia ทั้งสิ้น 22 คน (14% จากประชากรทั้งหมด) โดยการเกิด ventricular arrhythmia พบในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอายุน้อยมากขึ้น (ช่วงอายุที่ 20-29 ปี) เมื่อเทียบกับการเกิด sudden cardiac death ดังรูปที่ 1 นอกจากนี้แล้ว ในกลุ่มผู้ป่วยทั้ง 22 คนนี้ มีผู้ป่วย 7 คน (32%) ได้รับความปลอดภัย และผู้ป่วย 9 คน (41%) ได้รับการใส่ ICD

การเกิด fatal และ nonfatal heart failure

จากการศึกษาพบการเกิด fatal และ nonfatal heart failure พบในผู้ป่วยทั้งสิ้น 40 คน (25% จากประชากรทั้งหมดในการศึกษา) โดยกลุ่มอายุของการเกิด fatal และ nonfatal heart failure นั้นคล้ายคลึงกับการเกิด heart failure-related death โดยเกิดได้หลายช่วงอายุ (20-89 ปี)

และจากผู้ป่วยที่เกิด heart failure ทั้ง 40 คนนี้ พบว่ามีผู้ป่วย 13 คน (33%) ที่เกิด heart failure-related death

การเกิด fatal และ nonfatal stroke

การเกิด fatal และ nonfatal stroke พบในผู้ป่วยทั้งสิ้น 22 คน (14% ของประชากรในการศึกษา) โดยจาก 22 คนที่เกิด stroke นี้ มีผู้ป่วย 1 คน (5%) ที่เสียชีวิตจาก stroke นอกจากนี้ยังพบว่าการเกิด stroke พบได้บ่อยในคนไข้ที่มีอายุตั้งแต่ 60 ปี เป็นต้นไป ดังแสดงในรูปที่ 1



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

บทที่ 5 อภิปรายผล สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ

5.1 อภิปรายผล

การศึกษานี้ เป็นการศึกษาถึงลักษณะทางคลินิก ผลการตรวจคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจ และผลการรักษาและกายภาพกรรมโรคในภาวะ hypertrophic cardiomyopathy ในประชากรไทย ซึ่งไม่เคยมีรายงานการศึกษาเช่นนี้มาก่อนในประเทศไทยและประเทศในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ ใน การศึกษานี้เป็นการศึกษาผู้ป่วยในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ซึ่งเป็นโรงพยาบาลตติยภูมิของประเทศ ไทยและประชากรในการศึกษาส่วนใหญ่เป็นกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุ

ผลการศึกษาที่สำคัญของการศึกษานี้ได้แก่

- 1) การศึกษานี้พบอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยเท่ากับ 26% ในการศึกษานี้ โดย 60% ของ ผู้ป่วยที่เสียชีวิตเป็นการเสียชีวิตที่ไม่สัมพันธ์กับภาวะ hypertrophic cardiomyopathy
- 2) การศึกษานี้พบการเสียชีวิตที่สัมพันธ์กับภาวะ hypertrophic cardiomyopathy เท่ากับ 16% ของประชากรทั้งหมด โดยอัตราการเสียชีวิตที่สัมพันธ์กับภาวะ hypertrophic cardiomyopathy คิดเป็นร้อยละ 2 ต่อปี
- 3) การศึกษานี้พบการเสียชีวิตจาก sudden cardiac death เท่ากับ 7% ของประชากร ทั้งหมด โดยอัตราการเสียชีวิตจาก sudden cardiac death คิดเป็นร้อยละ 1 ต่อปี
- 4) การศึกษานี้พบการเกิด MACE เท่ากับ 41% ของประชากรทั้งหมด โดยอัตราการเกิด MACE คิดเป็นร้อยละ 5 ต่อปี
- 5) สาเหตุของการเสียชีวิตที่พบมากที่สุดในการศึกษานี้ ได้แก่ heart failure with preserve ejection fraction
- 6) ผู้ป่วยประมาณหนึ่งในสามของการศึกษานี้ เสียชีวิตจาก heart failure ในระยะเวลา ติดตามอาการเฉลี่ยที่ 6.8 ปี
- 7) Phenotypic expression ของ hypertrophic cardiomyopathy ที่พบมากที่สุดในการ การศึกษานี้คือ asymmetrical septal hypertrophy และ non-obstructive type
- 8) Apical hypertrophic cardiomyopathy พบได้ประมาณหนึ่งในสามของการศึกษานี้

ประชากรในการศึกษา

ประชากรในการศึกษานี้เป็นผู้ป่วยในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ซึ่งเป็นโรงพยาบาลตติยภูมิของประเทศไทย ดังนั้นประชากรในการศึกษานี้จึงมาจากกลุ่มผู้ป่วยของโรงพยาบาลตติยภูมิ แต่อย่างไรก็ตามผู้ป่วยส่วนใหญ่จากการศึกษานี้ (คิดเป็น 87%) เป็นผู้ที่ไม่ได้รับการส่งตัวเพื่อมารักษาต่อเนื่องจากโรงพยาบาลอื่น อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยของการศึกษานี้เท่ากับ 66 ± 16 ปี ซึ่งมากกว่าอายุเฉลี่ยของรายงานการศึกษาในกลุ่มคนไข้ชาวเอเชียก่อนหน้านี้ของ Kubo et al.¹⁴ และ Lee et al.⁸ และในการศึกษาของประเทศทางตะวันตกพบอายุเฉลี่ยของประชากรที่น้อยกว่า โดยในการศึกษาของโรงพยาบาลตติยภูมิของทางตะวันตก มีค่าเฉลี่ยอายุระหว่าง 30-35 ปี^{10, 15-19} ในขณะที่การศึกษาของโรงพยาบาลที่ไม่ใช่โรงพยาบาลตติยภูมิของทางตะวันตก มีค่าเฉลี่ยอายุระหว่าง 41-59 ปี^{10, 11, 20, 21} การที่การศึกษานี้มีค่าเฉลี่ยของอายุประชากรที่มากกว่าการศึกษาอื่นก่อนหน้าอาจเนื่องมาจากประชากรของการศึกษานี้ต้องมีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป ในขณะที่บางการศึกษาก่อนหน้านี้กลุ่มผู้ป่วยที่เป็นเด็กร่วมด้วย นอกจากนี้การศึกษานี้มีผู้ป่วย NYHA class III-IV ทั้งสิ้น 12% ซึ่งใกล้เคียงกับ community population -based studies ในโรงพยาบาลตติยภูมิก่อนหน้านี้ที่ Kofflard et al.¹⁸, Cecchi et al.²², McKenna et al.²³ และ Swan et al.¹⁵ ได้รายงานไว้ แต่อย่างไรก็ตามการศึกษาส่วนใหญ่ของทั้งเอเชียและประเทศตะวันตก^{7, 10, 16, 19} โดยเฉพาะกลุ่มโรงพยาบาลตติยภูมิได้รายงานว่าพบผู้ป่วยที่มี NYHA class III-IV ที่มากกว่า (18-62%) ซึ่ง patient selection และ referral bias เป็นปัจจัยหนึ่งที่ทำให้ผลการศึกษาในแต่ละกลุ่มประชากรมีความหลากหลาย

Hypertrophic cardiomyopathy phenotypes

จากการศึกษานี้ พบ asymmetrical septal hypertrophy มากที่สุด โดยพบประมาณครึ่งหนึ่งของประชากรทั้งหมด นอกจากนี้ยังพบ apical hypertrophic cardiomyopathy ทั้งที่เป็น mixed และ pure subtypes ประมาณหนึ่งในสามของประชากรทั้งหมด ซึ่งสัดส่วนของ apical hypertrophic cardiomyopathy ในการศึกษานี้ใกล้เคียงกันศึกษาก่อนหน้าของญี่ปุ่น⁹ ในส่วนของการศึกษาของจีนพบ apical hypertrophic cardiomyopathy มากกว่า (40%) ในขณะการศึกษาของเกาหลี ไต้หวัน และอเมริกา พบ apical hypertrophic cardiomyopathy น้อยกว่า คิดเป็น 24%, 12% และ 3% ตามลำดับ^{8, 24, 25} ดังนั้น apical hypertrophic cardiomyopathy จึงไม่ได้พบบ่อยแค่ในประชากรญี่ปุ่นเท่านั้น แต่ยังมีพบมากในประชากรชาติอื่นๆ ของเอเชียรวมถึงประเทศไทยอีกด้วย การศึกษานี้พบ significant LVOT obstruction 24% ของประชากรทั้งหมด ซึ่งใกล้เคียงกับรายงานก่อนหน้าของ Maron et al.¹¹ ในขณะที่ Lee et al.⁸ และ Kofflard et al.²⁶ รายงานการพบ significant LVOT obstruction ที่มากกว่า

การเสียชีวิตที่สัมพันธ์กับภาวะ hypertrophic cardiomyopathy

จากการศึกษานี้ พบอัตราการเกิด HCM-related death มีค่าเท่ากับ 16% โดย HCM-related mortality ของการศึกษานี้มีอัตราที่สูงกว่าการศึกษาก่อนหน้านี้ของอเมริกา ญี่ปุ่น ไต้หวัน และจีน^{7, 8, 10, 11, 14} แต่อย่างไรก็ตามการเกิด HCM-related death ของการศึกษานี้พบได้น้อยกว่าการศึกษา community-based study ของ Seiler et al.¹⁷ และ in-patient study ของ Romeo et al.¹⁶ ซึ่งรายงานการเกิด HCM-related death ไว้ที่ 19% และ 22% ตามลำดับ อัตราการเกิด HCM-related mortality ของการศึกษานี้มีค่าเท่ากับร้อยละ 2 ต่อปี ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาก่อนหน้านี้ของประเทศจีน⁷ แต่พบมากกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับอัตราการเสียชีวิตจากภาวะหัวใจและหลอดเลือดของ non-referral center^{11, 19-21, 27} โดยที่อัตราการเสียชีวิตจากภาวะหัวใจและหลอดเลือดของ non-referral center ของการศึกษาก่อนหน้านี้มีค่าเท่ากับ 0.6-1.3% ต่อปี^{10, 21, 22, 27, 28} ขณะที่อัตราการเสียชีวิตจากภาวะหัวใจและหลอดเลือดของ referral center ของการศึกษาก่อนหน้านี้มีค่าเท่ากับ 0.8-3.5% ต่อปี^{11, 15-17, 23, 29-31} ซึ่งความแตกต่างของการเกิดอัตราการเสียชีวิตที่สัมพันธ์กับภาวะ hypertrophic cardiomyopathy ที่แตกต่างกันในแต่ละการศึกษา เนื่องจากความแตกต่างกันของประชากรในกลุ่มที่ทำการศึกษา แนวทางการรักษาที่แตกต่างกัน และ คำจำกัดความของเหตุการณ์และการเสียชีวิตที่สัมพันธ์กับภาวะ hypertrophic cardiomyopathy

จากการศึกษานี้พบว่า สาเหตุสำคัญของการเสียชีวิตที่สัมพันธ์กับภาวะ hypertrophic cardiomyopathy ได้แก่ heart failure (52%), sudden cardiac death (44%) และ stroke (4%) ตามลำดับ ซึ่งต่างจากการศึกษาก่อนหน้าของ Maron et al.¹¹ ได้รายงานว่า sudden cardiac death เป็นสาเหตุของการเสียชีวิตที่สัมพันธ์กับ hypertrophic cardiomyopathy ที่พบมากที่สุด ซึ่งพบสูงถึง 51% ในการศึกษาก่อนหน้านี้ ซึ่งอาจเป็นไปได้ว่า ประชากรส่วนใหญ่ของศึกษานี้เป็นผู้ป่วยที่สูงอายุในขณะที่การเกิด sudden cardiac death ส่วนมากมักพบในประชากรที่อายุน้อย¹¹ ในขณะเดียวกันจากการศึกษานี้พบว่าการเสียชีวิตจาก heart failure พบในช่วงอายุที่หลากหลาย (27-89 ปี) ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาก่อนหน้านี้ของ Maron et al.¹¹ แต่อย่างไรก็ตาม ในการศึกษาของผู้ป่วยที่เสียชีวิตจาก heart failure พบมากในผู้ป่วยสูงอายุ นอกจากนี้ยังพบว่าหนึ่งในสามของผู้ป่วยที่เคยเกิด heart failure นั้น เสียชีวิตจาก heart failure โดยในกลุ่มผู้ป่วยที่เสียชีวิตด้วย heart failure นี้ 85% เป็นการเสียชีวิตที่เกิดจาก heart failure with preserved ejection fraction และมีภาวะ diastolic dysfunction ร่วมด้วย การเกิด fatal และ nonfatal embolic stroke พบ 14% ของประชากรในการศึกษานี้ และพบมากในกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุ ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาก่อนหน้าของ Maron et al.¹¹ ที่ได้รายงานว่ามักพบการเกิด stroke ในกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุเช่นกัน จากการศึกษานี้พบอัตราการเกิด

stroke ที่ต่ำคือประมาณ 0.6% ของประชากรทั้งหมด ซึ่งอาจเป็นไปได้ว่ามี subclinical atrial fibrillation ในการศึกษาก่อนหน้าซึ่งอาจจะมากกว่าการศึกษานี้ทำให้ผู้ป่วยจำนวนหนึ่งที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดหลอดเลือดในสมองอุดตันและไม่ได้รับ anticoagulant มาก่อน ทำให้มีโอกาสเกิด stroke ได้มากกว่า ซึ่งการศึกษาก่อนหน้าของ Wilke et al. พบว่าการเกิด subclinical atrial fibrillation สามารถพบได้บ่อย และพบประมาณครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยที่มีภาวะ hypertrophic cardiomyopathy ซึ่งในการศึกษานี้มีผู้ป่วยที่เป็น atrial fibrillation ตั้งแต่แรกเริ่มเท่ากับ 8% ในขณะที่การศึกษาก่อนหน้ารายงานผู้ป่วยที่มี atrial fibrillation ตั้งแต่แรกเริ่มช่วงระหว่าง 3-10% ของประชากรที่ศึกษา^{10, 14, 21, 27, 30, 32}

การเกิด sudden cardiac death

อัตราการเกิด sudden cardiac death ของผู้ป่วย hypertrophic cardiomyopathy จาก community-based study ก่อนหน้าพบน้อยกว่าหรือเท่ากับ 1% ต่อปี¹⁰ Maron et al. รายงานอัตราการเสียชีวิตจาก sudden cardiac death ในกลุ่มประชากรที่ศึกษาเท่ากับ 0.7% ต่อปี¹⁰ สำหรับการศึกษานี้พบอัตราการเกิด sudden cardiac death ในผู้ป่วย hypertrophic cardiomyopathy มีค่าเท่ากับ 1% ต่อปี ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาก่อนหน้านี้ในประเทศญี่ปุ่นของ Maki et al.³¹ ซึ่งความแตกต่างของอัตราการเกิด sudden cardiac death ในแต่ละการศึกษานั้นเนื่องมาจากความแตกต่างของประชากรในแต่ละการศึกษา, อัตราการใส่ internal cardioverter defibrillator (ICD), ลักษณะของประชากรที่ทำการศึกษา และ hypertrophic cardiomyopathy phenotypes ส่วนในการศึกษานี้พบ sudden cardiac death ทั้งสิ้น 7% ของประชากรทั้งหมด และการเกิด sudden cardiac death ของการศึกษานี้พบในผู้ป่วยช่วงอายุตั้งแต่ 40 ปีขึ้นไป โดยการไม่พบผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 35 ปีเสียชีวิตจาก sudden cardiac death อาจเป็นไปได้เนื่องจากในการศึกษานี้มีประชากรที่อายุน้อยกว่า 35 ปีเป็นจำนวนที่น้อย (8 คนจากประชากรทั้งสิ้น 161 คน) ซึ่งในผู้ป่วย 8 คนนี้มี 1 คนที่เสียชีวิตจาก heart failure with reduced ejection fraction และมีผู้ป่วย 1 คนรอดชีวิตจาก sustained ventricular tachycardia เนื่องจากผู้ป่วยได้รับการใส่ ICD มาก่อนหน้า ในผู้ป่วย sudden cardiac death ทั้งสิ้นจำนวน 11 คนนี้ พบว่าผู้ป่วย 9 คน (81%) ไม่มีอาการของโรคหรือมีอาการเพียงเล็กน้อยเท่านั้นก่อนเสียชีวิต ซึ่งคล้ายคลึงกับผลการศึกษาก่อนหน้านี้ของ Maron et al. ที่พบว่า 70% ของผู้ป่วยในการศึกษานั้นเป็น NYHA class I-II ขณะเกิด sudden cardiac death¹¹ ผู้ป่วยที่มีประวัติคนในครอบครัวเสียชีวิตเฉียบพลันพบ 9% ของผู้ป่วยทั้งหมดซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาก่อนหน้าของ Seiler และ Shapiro^{17, 28} แต่ยังคงพบน้อยกว่าการศึกษาก่อนหน้านี้ ซึ่งการพบอัตราการมีประวัติครอบครัวเป็น hypertrophic cardiomyopathy

หรือ sudden cardiac death ที่น้อยกว่าในการศึกษานี้^{14, 18, 23, 27, 31} อาจเนื่องมาจากการคัดกรองโรคในกลุ่มญาติผู้ป่วยที่เป็น hypertrophic cardiomyopathy ยังน้อยในประเทศไทย

การเกิด Major adverse cardiovascular events (MACEs)

ในการศึกษานี้พบ MACEs คิดเป็น 41% ของผู้ป่วยทั้งหมดในช่วงเวลาของการติดตามการรักษาเฉลี่ยที่ 6.8 ปี โดยพบอัตราการเกิด MACEs ทั้งสิ้นคิดเป็น 5% ต่อปี ซึ่งอัตราการเกิด MACEs ของการศึกษานี้มากกว่าการศึกษาก่อนหน้านี้ของ Yoshinaga et al., Ho et al. และ Lee et al.⁷⁻⁹ ซึ่งรายงานการเกิด MACEs ในผู้ป่วย hypertrophic cardiomyopathy ไว้ที่ 24%, 19% และ 13% ในญี่ปุ่น จีน และไต้หวัน ตามลำดับ ซึ่งความแตกต่างกันของ MACEs และอัตราการเกิด MACEs เนื่องมาจากความแตกต่างกันของประชากรที่ทำการศึกษา การรักษาก่อนหน้า และการให้คำจำกัดความของ MACEs ในแต่ละการศึกษา ซึ่งในการศึกษานี้ได้รวมการได้รับ ICD therapy สำหรับ sustained ventricular arrhythmia และการทำ heart transplantation กับผู้ป่วยมานับเป็น MACEs ด้วย

ในการศึกษานี้พบว่า ผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปี, เพศหญิง, body surface area ที่น้อยกว่าหรือเท่ากับ 1.5 ตารางเมตร, NYHA class III-IV, การมี heart failure เป็นอาการแสดงของโรค, การมีอัตราการเต้นของหัวใจขณะพักที่มากกว่า 90 ครั้งต่อนาที นับเป็นปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิด MACEs โดยมีการศึกษาก่อนหน้านี้ของ Kubo et al.¹⁴ ที่พบว่า ผู้ป่วยสูงอายุ, เพศหญิง และ NYHA class III เป็นปัจจัยที่สำคัญในการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือดที่พบในผู้ป่วย hypertrophic cardiomyopathy สำหรับการศึกษานี้ เมื่อวิเคราะห์ตัวแปรพหุตัวแปรแล้วพบว่า การมีอัตราการเต้นของหัวใจที่มากกว่า 90 ครั้งต่อนาทีเป็นปัจจัยสำคัญต่อการเกิด MACEs ซึ่งผลการศึกษานี้สนับสนุนต่อการศึกษาก่อนหน้านี้ของ Gwathmey et al.³³ ที่กล่าวไว้ว่า ภาวะที่มีการเต้นของหัวใจที่เร็วกว่าปกติทำให้เกิด calcium overload ทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของ end-diastolic calcium ion เกิด incomplete relaxation และลด active tension ในผู้ป่วยที่เป็น hypertrophic cardiomyopathy

5.2 สรุปผล

Hypertrophic cardiomyopathy ในประชากรไทย มีความรุนแรงของโรคที่น้อยกว่าการศึกษาก่อนหน้านี้ ผู้ป่วยประมาณสองในห้าของการศึกษาเกิด major adverse cardiovascular events และหนึ่งในหกของผู้ป่วยเสียชีวิตในช่วงติดตามการรักษาเฉลี่ยที่ 6.8 ปี ซึ่ง hypertrophic cardiomyopathy phenotypes ของการศึกษานี้ใกล้เคียงกับการศึกษาก่อนหน้าของประเทศในทวีปเอเชีย โดย major adverse cardiovascular events และ/หรือการเสียชีวิตของ hypertrophic cardiomyopathy ใน

ประชากรไทยเกิดจาก heart failure with preserved ejection fraction มากที่สุด และผู้ป่วยที่มีอัตราการเต้นของหัวใจในขณะพักที่มากกว่า 90 ครั้งต่อนาทีสัมพันธ์กับ poor prognosis

5.3 เปรียบเทียบกับการศึกษาก่อนหน้านี้

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกที่ทำการศึกษา hypertrophic cardiomyopathy ที่ศึกษาถึงลักษณะทางคลินิก ผลการตรวจคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจ และผลการรักษาที่ศึกษาในประเทศไทย รวมถึงเป็นการศึกษาแรกในกลุ่มประเทศเอเชียตะวันออกเฉียงใต้

หากเปรียบเทียบกับการศึกษาก่อนหน้านี้แล้ว Hypertrophic cardiomyopathy ในประชากรไทย มีความรุนแรงของโรคที่น้อยกว่าการศึกษาก่อนหน้า และ hypertrophic cardiomyopathy phenotypes ของการศึกษานี้ใกล้เคียงกับการศึกษาก่อนหน้าของประเทศในทวีปเอเชีย โดยรายละเอียดดังกล่าวไว้ในบทอภิปรายผลการศึกษา

5.4 ข้อดีของการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกที่ทำการศึกษา hypertrophic cardiomyopathy ที่ศึกษาถึงลักษณะทางคลินิก ผลการตรวจคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจ และผลการรักษาที่ศึกษาในประเทศไทย รวมถึงเป็นการศึกษาแรกในกลุ่มประเทศเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ ทำให้ทราบถึงลักษณะทางคลินิก อาการแสดงของผู้ป่วย ร่วมกับผลการรักษา และการเกิดภาวะแทรกซ้อนจาก hypertrophic cardiomyopathy เพื่อนำไปสู่การดูแลการรักษาและเฝ้าระวังการเกิดภาวะแทรกซ้อนในกลุ่มผู้ป่วยที่เป็น hypertrophic cardiomyopathy

ข้อดีของการศึกษานี้เรื่องการเก็บข้อมูลคือ การที่การศึกษานี้เป็นการศึกษาย้อนหลัง Retrospective study มีการเก็บข้อมูลจากฐานข้อมูลในคอมพิวเตอร์จากระบบข้อมูลของห้องปฏิบัติการของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ซึ่งมีระบบในการเก็บข้อมูลผู้ป่วยที่ดี ทั้งความแม่นยำและความถูกต้องครบถ้วน ทำให้ข้อมูลที่เอามาจากระบบห้องปฏิบัติการมีความน่าเชื่อถือมาก นอกจากนี้ในขณะที่รวบรวมข้อมูลยังใช้การค้นข้อมูลจากเวชระเบียนคู่กับข้อมูลจากฐานข้อมูลในคอมพิวเตอร์

5.5 ข้อด้อยของการศึกษา

การศึกษานี้มีข้อจำกัดบางประการ ได้แก่

- 1) การวินิจฉัย hypertrophic cardiomyopathy ไม่ได้ทำโดย endomyocardial biopsy ในผู้ป่วยทุกราย เนื่องมาจากการวินิจฉัยด้วยวิธีนี้เป็นวิธีที่ค่อนข้าง invasive และอาจไม่ได้รับความยินยอมจากผู้ป่วยบางราย

- 2) สาเหตุของการเสียชีวิตของผู้ป่วยการศึกษานี้ไม่ได้พิสูจน์ด้วยการชันสูตรหรือการทำ coronary angiogram ในผู้ป่วยที่เสียชีวิตทุกราย แต่อย่างไรก็ตามประมาณครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยที่เกิด HCM-related death เคยได้รับการทำ coronary angiogram มาก่อนหน้านี้อแล้ว
- 3) การตรวจวินิจฉัยด้วยวิธีภาพคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าของหัวใจไม่ได้รับการตรวจในผู้ป่วยทุกราย ทำให้ข้อมูลในเรื่องของการมี apical aneurysm หรือ scar burden ที่อาจเกี่ยวข้องกับการเกิด HCM-related death ไม่ครบถ้วนในผู้ป่วยเหล่านี้
- 4) อัตราการเกิด MACE หรือ atrial fibrillation หรือ ventricular tachycardia อาจจะพบได้ต่ำกว่าความเป็นจริงในกลามผู้ป่วยที่ไม่มี cardiac implantable electronic devices เนื่องจากยังไม่มี protocol ที่ชัดเจนในการตรวจ holter monitoring อย่างสม่ำเสมอ
- 5) การศึกษานี้อาจมี referral bias ได้ เนื่องจากเป็นการศึกษาผู้ป่วยในโรงพยาบาลซึ่งเป็น tertiary referral center ของประเทศไทย

5.6 ข้อเสนอแนะ

การศึกษานี้เป็น Retrospective study ทำให้ข้อมูลอาจไม่ครบถ้วนได้ การแก้ไขที่จะทำได้คือข้อมูลที่ครบถ้วนมากกว่าและมีความน่าเชื่อถือมากขึ้น คือการเก็บข้อมูลแบบ Prospective จาก multicenter เพื่อเป็นตัวแทนประชากรไทยที่แท้จริง

รายการอ้างอิง

1. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 2008;29(2):270-6.
2. Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2014;35(39):2733-79.
3. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. *Jama.* 2002;287(10):1308-20.
4. Sen-Chowdhry S, Jacoby D, Moon JC, McKenna WJ. Update on hypertrophic cardiomyopathy and a guide to the guidelines. *Nature reviews Cardiology.* 2016;13(11):651-75.
5. Parato VM, Antoncicchi V, Sozzi F, Marazia S, Zito A, Maiello M, et al. Echocardiographic diagnosis of the different phenotypes of hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiovascular ultrasound.* 2016;14(1):30.
6. Syed IS, Ommen SR, Breen JF, Tajik AJ. Hypertrophic cardiomyopathy: identification of morphological subtypes by echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2008;1(3):377-9.
7. Ho HH, Lee KL, Lau CP, Tse HF. Clinical characteristics of and long-term outcome in Chinese patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Med.* 2004;116(1):19-23.
8. Lee CH, Liu PY, Lin LJ, Chen JH, Tsai LM. Clinical characteristics and outcomes of hypertrophic cardiomyopathy in Taiwan--a tertiary center experience. *Clinical cardiology.* 2007;30(4):177-82.

9. Yoshinaga M, Yoshikawa D, Ishii H, Hirashiki A, Okumura T, Kubota A, et al. Clinical Characteristics and Long-Term Outcomes of Hypertrophic Cardiomyopathy. *International heart journal*. 2015;56(4):415-20.
10. Maron BJ, Casey SA, Poliac LC, Gohman TE, Almquist AK, Aeppli DM. Clinical course of hypertrophic cardiomyopathy in a regional United States cohort. *Jama*. 1999;281(7):650-5.
11. Maron BJ, Olivotto I, Spirito P, Casey SA, Bellone P, Gohman TE, et al. Epidemiology of hypertrophic cardiomyopathy-related death: revisited in a large non-referral-based patient population. *Circulation*. 2000;102(8):858-64.
12. Hancock EW, Deal BJ, Mirvis DM, Okin P, Kligfield P, Gettes LS, et al. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part V: electrocardiogram changes associated with cardiac chamber hypertrophy: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society: endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *Circulation*. 2009;119(10):e251-61.
13. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afzalpoor A, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1-39 e14.
14. Kubo T, Hirota T, Baba Y, Ochi Y, Takahashi A, Yamasaki N, et al. Patients' Characteristics and Clinical Course of Hypertrophic Cardiomyopathy in a Regional Japanese Cohort- Results From Kochi RYOMA Study. *Circ J*. 2018.
15. Swan DA, Bell B, Oakley CM, Goodwin J. Analysis of symptomatic course and prognosis and treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Br Heart J*. 1971;33(5):671-85.
16. Romeo F, Pelliccia F, Cristofani R, Martuscelli E, Reale A. Hypertrophic cardiomyopathy: is a left ventricular outflow tract gradient a major prognostic determinant? *Eur Heart J*. 1990;11(3):233-40.

17. Seiler C, Hess OM, Schoenbeck M, Turina J, Jenni R, Turina M, et al. Long-term follow-up of medical versus surgical therapy for hypertrophic cardiomyopathy: a retrospective study. *J Am Coll Cardiol*. 1991;17(3):634-42.
18. Kofflard MJ, Ten Cate FJ, van der Lee C, van Domburg RT. Hypertrophic cardiomyopathy in a large community-based population: clinical outcome and identification of risk factors for sudden cardiac death and clinical deterioration. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(6):987-93.
19. Maron BJ, Schiffrers A, Klues HG. Comparison of phenotypic expression of hypertrophic cardiomyopathy in patients from the United States and Germany. *Am J Cardiol*. 1999;83(4):626-7, a10.
20. Spirito P, Chiarella F, Carratino L, Berisso MZ, Bellotti P, Vecchio C. Clinical course and prognosis of hypertrophic cardiomyopathy in an outpatient population. *N Engl J Med*. 1989;320(12):749-55.
21. Cannan CR, Reeder GS, Bailey KR, Melton LJ, 3rd, Gersh BJ. Natural history of hypertrophic cardiomyopathy. A population-based study, 1976 through 1990. *Circulation*. 1995;92(9):2488-95.
22. Cecchi F, Olivotto I, Montereggi A, Santoro G, Dolara A, Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy in Tuscany: clinical course and outcome in an unselected regional population. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26(6):1529-36.
23. McKenna W, Deanfield J, Faruqui A, England D, Oakley C, Goodwin J. Prognosis in hypertrophic cardiomyopathy: role of age and clinical, electrocardiographic and hemodynamic features. *Am J Cardiol*. 1981;47(3):532-8.
24. Kim EK, Lee SC, Hwang JW, Chang SA, Park SJ, On YK, et al. Differences in apical and non-apical types of hypertrophic cardiomyopathy: a prospective analysis of clinical, echocardiographic, and cardiac magnetic resonance findings and outcome from 350 patients. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(6):678-86.
25. Kitaoka H, Doi Y, Casey SA, Hitomi N, Furuno T, Maron BJ. Comparison of prevalence of apical hypertrophic cardiomyopathy in Japan and the United States. *Am J Cardiol*. 2003;92(10):1183-6.

26. Kofflard MJ, Waldstein DJ, Vos J, ten Cate FJ. Prognosis in hypertrophic cardiomyopathy observed in a large clinic population. *Am J Cardiol.* 1993;72(12):939-43.
27. Kyriakidis M, Triposkiadis F, Anastasakis A, Theopistou A, Tocta R, Barbetseas J, et al. Hypertrophic cardiomyopathy in Greece: clinical course and outcome. *Chest.* 1998;114(4):1091-6.
28. Shapiro LM, Zezulka A. Hypertrophic cardiomyopathy: a common disease with a good prognosis. Five year experience of a district general hospital. *Br Heart J.* 1983;50(6):530-3.
29. Maron BJ, Savage DD, Wolfson JK, Epstein SE. Prognostic significance of 24 hour ambulatory electrocardiographic monitoring in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a prospective study. *Am J Cardiol.* 1981;48(2):252-7.
30. Koga Y, Itaya K, Toshima H. Prognosis in hypertrophic cardiomyopathy. *Am Heart J.* 1984;108(2):351-9.
31. Maki S, Ikeda H, Muro A, Yoshida N, Shibata A, Koga Y, et al. Predictors of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1998;82(6):774-8.
32. Shah PM, Adelman AG, Wigle ED, Gobel FL, Burchell HB, Hardarson T, et al. The natural (and unnatural) history of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circ Res.* 1974;35(2):suppl II:179-95.
33. Gwathmey JK, Warren SE, Briggs GM, Copelas L, Feldman MD, Phillips PJ, et al. Diastolic dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy. Effect on active force generation during systole. *The Journal of clinical investigation.* 1991;87(3):1023-31.



ภาคผนวก

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ชื่อ นางสาวณัฐกรณ์ ทรงสิริสุข

วันเดือนปีเกิด 23 ธันวาคม พ.ศ. 2528

สถานภาพ โสด

ตำแหน่งทางการศึกษาปัจจุบัน แพทย์ประจำบ้านต่อยอด สาขาอายุรศาสตร์หัวใจและหลอดเลือด ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ประวัติการศึกษาและการทำงาน

พ.ศ. 2539-2545 มัธยมศึกษา โรงเรียนเทพศิรินทร์ร่มเกล้า

พ.ศ. 2547-2552 นิสิตคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร

พ.ศ. 2553-2555 แพทย์เพิ่มพูนทักษะ โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร

พ.ศ. 2556-2558 แพทย์ประจำบ้านสาขาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

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

ปริญญาและประกาศนียบัตร

ปริญญาตรีแพทยศาสตรบัณฑิต (เกียรตินิยมอันดับหนึ่ง)

วุฒิบัตรผู้มีความชำนาญประกอบวิชาชีพเวชกรรม สาขาอายุรศาสตร์