

การใช้ฟลเคไนด์ในผู้ป่วยโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะที่มีความผิดปกติของโครงสร้างหัวใจใน
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ในช่วง 5 ปี

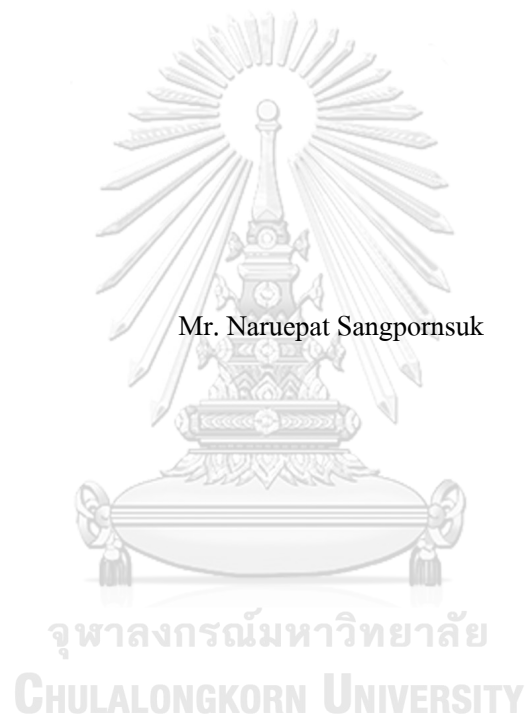


วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2563
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

Flecainide use in arrhythmic patients who have structural heart disease in King Chulalongkorn
Memorial Hospital in past 5 years



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 2020

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์

การใช้เฟลเคโนดในผู้ป่วยโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะที่มี
ความผิดปกติของโครงสร้างหัวใจในโรงพยาบาล
จุฬาลงกรณ์ในช่วง 5 ปี

โดย

นายณัฐวัฒน์ แสงพรสุข

สาขาวิชา

อายุรศาสตร์

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

อาจารย์ นายแพทย์วีรวุฒิ รุ่งประดับวงศ์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่ง
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

คณบดีคณะแพทยศาสตร์

(ศาสตราจารย์ นายแพทย์สุทธิพงษ์ วัชรสินธุ)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

ประธานกรรมการ

(รองศาสตราจารย์ ดร.นพ.ณัฐชัย ศรีสวัสดิ์)

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

(อาจารย์ นายแพทย์วีรวุฒิ รุ่งประดับวงศ์)

กรรมการ

(รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิงลลิตา วัฒนะจรรยา)

กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย

(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์สัชชนะ พุ่มพุกภัย)

นฤพัตน์ แสงพรสุข : การใช้ฟเลคาไนด์ในผู้ป่วยโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะที่มีความผิดปกติของ
โครงสร้างหัวใจในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ในช่วง 5 ปี. (Flecainide use in arrhythmic patients
who have structural heart disease in King Chulalongkorn Memorial Hospital in past 5 years) อ.ที่
ปรึกษาหลัก : อ. นพ. วรวิทย์ รุ่งประดิษฐ์วงศ์

บทนำ : ในเวชปฏิบัติปัจจุบันแนะนำการใช้ฟเลคาไนด์ในผู้ป่วยที่มีโครงสร้างหัวใจปกติ หรือ
ผิดปกติเพียงเล็กน้อยเท่านั้น โดยที่มาของการแนะนำดังกล่าวมาจากการศึกษา CAST ซึ่งเป็นการศึกษาที่ตีพิมพ์
ตั้งแต่ปีค.ศ.1989 ซึ่งเป็นการศึกษาเดียวที่แสดงให้เห็นอัตราการตายที่มากขึ้นจากการใช้ยาฟเลคาไนด์ อย่างไรก็ตาม
ตามมีการศึกษาหลายการศึกษาที่ตามมา ที่แสดงความปลอดภัยของการใช้ฟเลคาไนด์ในภาวะที่ไม่ใช่โรคหัวใจ
ขาดเลือด จึงเป็นที่มาของงานวิจัยนี้

ระเบียบวิธีการวิจัย : ผู้จัดทำวิจัย ได้เริ่มจากการคัดกรองผู้ป่วยที่ได้รับยาฟเลคาไนด์อย่างน้อย 1
โดสในช่วง 5 ปีที่ผ่านมา หลังจากนั้นได้ทำการทบทวน electronic medical record เพื่อบันทึกข้อมูลพื้นฐาน
และข้อบ่งชี้ของการให้ยาฟเลคาไนด์ ผล echocardiography ได้ถูกบันทึกและทบทวนเพื่อความถูกต้อง ผู้ป่วย
ได้รับการติดตามไป 1 ปีเพื่อประเมินอุบัติการณ์ของ ventricular arrhythmias และอัตราเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ

ผลการศึกษา : หลังจากการทำการคัดกรองผู้ป่วย 447 คนที่ได้รับยาฟเลคาไนด์อย่างน้อย 1 โดส
พบว่า มี 107 คน (23.9 เปอร์เซ็นต์) ไม่มีข้อมูล echocardiography และ 4 คนที่มีอายุน้อยกว่า 15 ปี หลังจากคัด
ผู้ป่วยดังกล่าวออกไปเหลือ 336 คน ที่นำมาศึกษา โดยพบว่า 47 คน (14 เปอร์เซ็นต์) มีความผิดปกติของ
โครงสร้างหัวใจที่นิยามโดยงานวิจัยนี้ ในกลุ่มของคนไข้ที่มีความผิดปกติของโครงสร้างหัวใจ มี 2 คนที่
เกิด VT/VF ระหว่างการตรวจติดตาม โดยทั้ง 2 คนพบว่ามี VT/VF ก่อนการได้รับยาฟเลคาไนด์อยู่แล้ว ส่วน 1
คนเสียชีวิตระหว่างการติดตามใน 1 ปี โดยพบว่าเสียชีวิตจากโรคมะเร็งไทรอยด์ระยะกระจาย

บทสรุป : สัดส่วนของผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของโครงสร้างหัวใจอยู่ 14 เปอร์เซ็นต์ โดยการศึกษา
นี้แสดงให้เห็นว่าอัตราการเกิด VT/VF ไม่ได้ต่างกันระหว่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่มที่มีความ
ผิดปกติของโครงสร้างหัวใจ กับกลุ่มโครงสร้างหัวใจปกติ ข้อจำกัดของการศึกษานี้คือข้อมูลที่ขาดหายไปของ
echocardiography

สาขาวิชา อายุรศาสตร์
ปีการศึกษา 2563

ลายมือชื่อนิติ
ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก

6270079930 : MAJOR MEDICINE

KEYWORD: structural heart, Flecainide

Naruepat Sangpornasuk : Flecainide use in arrhythmic patients who have structural heart disease in King Chulalongkorn Memorial Hospital in past 5 years. Advisor: Voravut Rungpradubvong, M.D.

Background: Current guideline recommended the flecainide use on a limited basis in normal or minimal structural heart disease. CAST study which was published in 1989 was only one study that showed increasing mortality from the long-term use of flecainide in post MI patients. But many later studies revealed its safety when use in non-ischemic heart disease patients. We conducted this study to see how many structural heart disease patients received flecainide and its outcomes.

Materials and methods: We performed samples screening by including patients who received at least one dose of flecainide in the past 5 years. We reviewed electronic medical record to record baseline characteristics and indication of flecainide use. Echocardiography results were collected and review. After 1 year, we evaluated incidence of ventricular arrhythmias and all-cause death.

Results: After screening of 447 patients who received at least a single dose of flecainide, 107 patients (23.9%) didn't have echocardiographic data and 4 patients age less than 15 year olds. From 336 patients, 47 patients (14%) have structural heart disease as defined in our protocols. In structural heart group, there were 2 patients whom VT/VF were detected during follow up but these patients also had VT/VF before receiving flecainide. There was 1 patient who was dead during 1 year-follow up period due to metastatic renal cell carcinoma.

Conclusion: From result, there was a substantial proportion of structural heart diseases patients in KCMH who received flecainide. Our retrospective cohort review showed that no patient was dead due to arrhythmia and incidence of VT/VF were not increased in structural heart patient. Limitations of our study were missing data about baseline echocardiography.

Field of Study: Medicine

Student's Signature

Academic Year: 2020

Advisor's Signature

กิตติกรรมประกาศ

ในฐานะผู้วิจัยหลัก ต้องขอขอบพระคุณทุกท่านที่มีส่วนร่วมทำให้งานวิจัยนี้สำเร็จได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งขอขอบคุณ รศ.ดร.นพ.ณัฐชัย ศรีสวัสดิ์ และ อ.นพ.วรวิทย์ รุ่งประดับวงศ์ ที่ให้คำแนะนำในการทำวิจัยตั้งแต่เริ่มต้น ขอขอบคุณ Prof. Stephen Kerr สำหรับคำแนะนำด้านสถิติที่ยอดเยี่ยม ขอขอบคุณเกษัชกร อติศักดิ์ วีรศักดิ์สันติ สำหรับการช่วยเหลือด้านข้อมูล และสุดท้ายต้องขอขอบคุณกำลังใจจากครอบครัวที่สามารถทำให้งานวิจัยสำเร็จลุล่วง

นฤพัฒน์ แสงพรสุข



สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย	ก
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	ง
กิตติกรรมประกาศ.....	จ
สารบัญ.....	ฉ
สารบัญตาราง	ช
สารบัญภาพ	ฌ
บทที่ 1 บทนำ (Introduction).....	1
1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and Rationale)	1
1.2 คำถามงานวิจัย (Research question)	2
1.3 กรอบความคิดในการวิจัย (Conceptual framework).....	2
1.4 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับการวิจัย (Expected benefits and applications)	4
1.5 ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม (Ethical considerations)	4
1.6 ข้อจำกัดของการวิจัย (Limitation).....	5
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง (review of related literature).....	6
บทที่ 3 ระเบียบวิธีการวิจัย (Materials and Methods)	18
3.1 รูปแบบการวิจัย (Research Design)	18
3.2. ระเบียบวิธีวิจัย (Research Methodology)	18
3.3 การรวบรวมข้อมูล (Data Collection)	19
3.4 วิธีการวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis).....	20
3.5 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย (Operational definitions).....	20
3.6 การบริหารงานวิจัยและตารางการปฏิบัติงาน (Administration and Time schedule).....	21

3.7 คำสำคัญ (Keyword)	22
3.8 ภาวะค่าใช้จ่าย (Budget).....	22
บทที่ 4 ผลการศึกษา (Result)	23
4.1 แผนผังการดำเนินการศึกษา (Flow chart of study)	23
3.2 ประเภทของความผิดปกติในกลุ่มที่มีโครงสร้างหัวใจผิดปกติ (Types of structural heart disease)	25
3.3 ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยในกลุ่มที่มีโครงสร้างหัวใจผิดปกติ และ กลุ่มที่มีโครงสร้างหัวใจปกติ (Baseline characteristics of patients in structural and non-structural heart disease) ..	26
3.4 ข้อบ่งชี้ในการให้ยาเฟลเคไนด์ (Indication of flecainide).....	27
3.5 อุบัติการณ์การเกิด VT/VF และ การเสียชีวิต (incidence of VT/VF and death)	28
3.7 ลักษณะของผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น chronic coronary syndrome ที่ได้รับยาเฟลเคไนด์ (Characteristic of patients who diagnosed with chronic coronary syndrome who receive flecainide)	31
บทที่ 5 การอภิปราย และ บทสรุป (Discussion and conclusion).....	36
5.1 การอภิปราย (Discussion)	36
5.2 บทสรุป (Conclusion)	38
ภาคผนวก	39
ภาคผนวก ก แบบเก็บข้อมูลผู้ป่วย (Case record form)	40
บรรณานุกรม	41
ประวัติผู้เขียน	43

สารบัญตาราง

หน้า

ตาราง 1 แสดงจังหวะการเต้นหัวใจรูปแบบต่างๆในคนที่เสียชีวิตหรือหัวใจหยุดเต้นในกลุ่มต่างๆตามการศึกษา CAST (ดัดแปลงจากตารางที่ 3 ของเอกสารอ้างอิงที่ 4).....	8
ตาราง 2 แสดงงานวิจัยที่มีการให้ยาเฟลเคไนด์ในผู้ป่วยที่ความผิดปกติของโครงสร้างหัวใจ	10
ตาราง 3 การบริหารงานวิจัยและตารางการปฏิบัติงาน (Administration and Time schedule)	21
ตาราง 4 ประเภทของความผิดปกติในกลุ่มที่มีโครงสร้างหัวใจผิดปกติ (Types of structural heart disease).....	25
ตาราง 5 ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยในกลุ่มที่มีโครงสร้างหัวใจผิดปกติ และ กลุ่มที่ไม่มีโครงสร้างหัวใจปกติ (Baseline characteristics of patients in structural and non-structural heart disease)	26
ตาราง 6 ข้อบ่งชี้ในการให้ยาเฟลเคไนด์ (Indication of flecainide).....	27
ตาราง 7 อุบัติการณ์การเกิด VT/VF และ การเสียชีวิต (incidence of VT/VF and death)	28
ตาราง 8 ลักษณะและผลของผู้ป่วยที่เกิด VT/VF หลังได้ยาเฟลเคไนด์ (Characteristic and outcomes of patient who developed VT/VF after received flecainide).....	28
ตาราง 9 ผู้ป่วยที่ใส่ CIED กับอุบัติการณ์การเกิด VT/VF	30
ตาราง 10 ลักษณะของผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น chronic coronary syndrome ที่ได้รับยาเฟลเคไนด์ (Characteristic of patients who diagnosed with chronic coronary syndrome who receive flecainide).....	31
ตาราง 11 ลักษณะพื้นฐานของกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีผล echocardiography ที่ได้รับยาเฟลเคไนด์ (Baseline characteristic of patients who didn't have echocardiographic data at baseline)	33
ตาราง 12 ความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรปัจจัยพื้นฐานกับการเกิด VT/VF (Predictor variables for their association with VT/VF).....	34

สารบัญภาพ

	หน้า
ภาพ 1 กรอบความคิดงานวิจัย	3
ภาพ 2 แสดงประเภทของหัวใจผิดปกติแต่กำเนิดตามเอกสารอ้างอิงที่ 6	12
ภาพ 3 แสดงลักษณะพื้นฐานของเด็กที่ได้รับยาเฟลเคไนด์เทียบกับยาอื่นๆ (รูปภาพจากเอกสารอ้างอิงที่ 6)	13
ภาพ 4 แสดงอุบัติการณ์การเกิด VT ก่อนและหลังการรักษา (จากเอกสารอ้างอิง 7)	14
ภาพ 5 ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยในการศึกษาตามเอกสารอ้างอิงที่ 8	16
ภาพ 6 แผนผังการดำเนินการศึกษา (Flow chart of study)	23
ภาพ 7 แผนภาพแสดงค่า odds ratio ของปัจจัยต่างๆต่อการเกิด VT/VF (Odd ratios from adjusted analysis of factors associated with VT/VF)	35

บทที่ 1

บทนำ (Introduction)

1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and Rationale)

Flecainide เป็นยาซึ่งถูกแนะนำให้ใช้ในภาวะเต้นผิดจังหวะในหลายๆกรณี แต่ในทางเวชปฏิบัติของประเทศไทยยังเป็นยาที่ใช้น้อยเมื่อเทียบกับยา amiodarone ในภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริก (atrial fibrillation) ซึ่งเป็นภาวะที่พบบ่อยในเวชปฏิบัติ ยาที่แนะนำให้ใช้เพื่อการควบคุมจังหวะให้เป็นไซนัส (rhythm control) ในช่วงแรก (acute phase) ได้แก่ ยาเฟลไคไนด์ (flecainide), propafenone, dofetilide และ IV ibutilide ซึ่งเป็นระดับการแนะนำ IA ตาม AHA guideline 2014¹ ส่วน ESC guideline 2016² ได้แนะนำให้ใช้ IV flecainide (IA), IV propafenone (IA), IV vernakalant (IA), IV ibutilide (IIaB), oral flecainide (IIaB) และ oral propafenone (IIaB) ในคนที่ไม่ได้มี structural heart disease โดยจะเห็นว่า amiodarone เป็นยาที่ไม่ได้ถูกแนะนำให้ใช้เป็น first line treatment ของทั้ง 2 guideline โดยใน AHA guideline ให้ amiodarone เป็น IIa recommendation ส่วน ESC guideline ให้ใช้ amiodarone เป็นตัวแรกในกรณีที่มี HFrEF หรือ severe aortic stenosis เท่านั้น

Flecainide ยังมีที่ใช้ในกรณีของ pre-excited atrial fibrillation ในกรณีที่รอกการจี้ไฟฟ้า (catheter ablation) หรือผู้ป่วยปฏิเสธการจี้ไฟฟ้า ส่วนภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะของห้องล่าง (ventricular arrhythmia) ยา flecainide ยังถูกแนะนำให้ใช้กรณีที่ เป็น idiopathic LVOT/aortic cusps/epicardial ventricular arrhythmia ก่อนจะจี้ไฟฟ้าหัวใจอีกด้วย ยาให้ได้ในบริบทประเทศไทยมียาให้ใช้น้อยกว่าต่างประเทศมาก โดยในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์มีเพียง oral flecainide และ oral propafenone เท่านั้น ซึ่งถึงแม้จะเป็น oral form แต่ก็มีการศึกษาว่ายานั้นมีประสิทธิภาพดีในการการเปลี่ยนจังหวะการเต้นหัวใจ (medical cardioversion) ในผู้ป่วยหัวใจห้องบนเต้นระริกที่ดีกว่า IV amiodarone รวมทั้งระยะเวลาในการเปลี่ยนกลับเป็นจังหวะไซนัสที่สั้นกว่าอีกด้วย แต่ผลจาก CAST study ทำให้ guideline ในปัจจุบันไม่แนะนำให้ใช้ยาเฟลไคไนด์ ในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของโครงสร้างหัวใจ เช่น โรคลิ้นหัวใจ (valvular heart disease), โรคเส้นเลือดหัวใจตีบ (coronary artery disease), หัวใจห้องซ้ายล่างหนาตัว (abnormal LVH), ภาวะหัวใจล้มเหลว (heart failure) โดยอ้างอิงผลการศึกษาจาก CAST study³ เพียงการศึกษาเดียวตั้งแต่ปีค.ศ. 1989 ซึ่งเป็นการศึกษาการให้ยาเฟลไคไนด์ และเอนไคไนด์ (encainide) ในการใช้ลดจำนวน PVC ในคนไข้หลังจากการเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (myocardial infarction) ซึ่งจากผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้รับยาดังกล่าว

มีการตายจากหัวใจเต้นผิดจังหวะ (arrhythmic death) มากกว่ายาหลอก (placebo) 3.6 เท่าหลังจาก การตรวจติดตามไป 10 เดือน ซึ่งด้วยอิทธิพลของการศึกษาดังกล่าว ร่วมกับการเขียนในแนวเวช ปฏิบัติ (guideline) ทำให้ในปัจจุบันมีการใช้ยาเฟลเคไนด์น้อยมากทั้งที่เป็นยาที่มีประสิทธิภาพดี และราคาถูกว่า IV amiodarone โดยต่อมามีการศึกษามากมายที่เป็นลักษณะการศึกษาย้อนหลัง (retrospective study) และ การศึกษาไปข้างหน้า (prospective study) ที่ใช้ยาเฟลเคไนด์ในโรคต่างๆ เช่น hypertrophic cardiomyopathy (HCM), arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC), congenital heart disease, tachycardia induced cardiomyopathy เป็นต้น พบว่าการใช้ flecainide ไม่สัมพันธ์กับอัตราการตายที่มากขึ้น หรือ พบว่ามีอัตราการเกิด malignant arrhythmia มากกว่ายากลุ่มอื่นๆ แต่อย่างไรก็ตาม ทำให้เป็นที่มาของการศึกษานี้เป็นการศึกษาย้อนหลังเพื่อดูว่ามีการ ใช้ยา flecainide เพื่อรักษาภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของโครงสร้าง หัวใจในตามที่เป็นข้อห้ามในแนวเวชปฏิบัติในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ภายใน 5 ปีที่ผ่านมา เป็นนอกจากนี้ยังติดตามดูเรื่องประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยาในผู้ป่วยกลุ่ม ดังกล่าว

1.2 คำถามงานวิจัย (Research question)

1.2.1 คำถามการวิจัยหลัก (Primary research question)

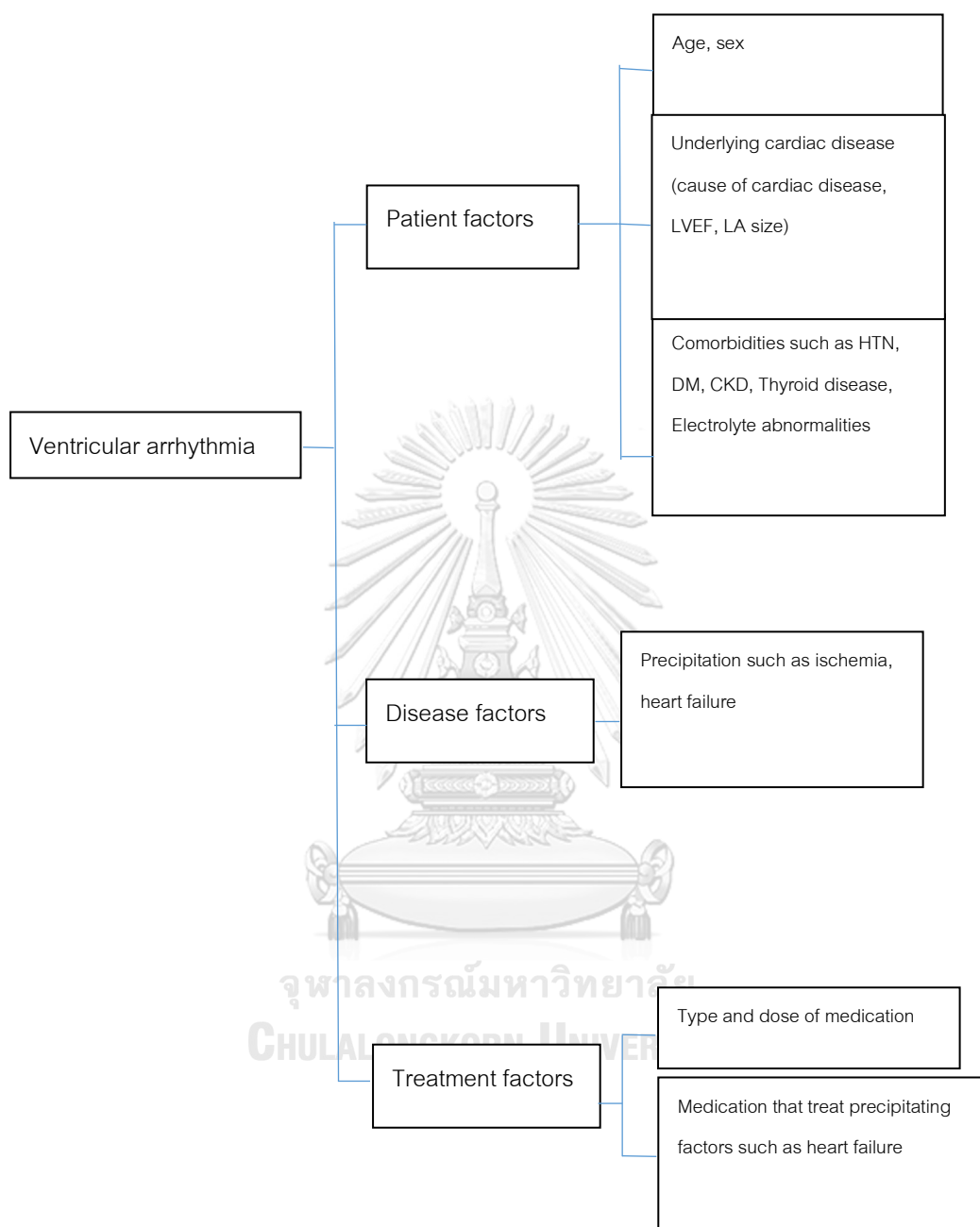
จำนวนคนไข้และประเภทของความผิดปกติของโครงสร้างหัวใจในคนไข้ที่ได้รับการใช้ เฟลเคไนด์ในการรักษาโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ภายในช่วง 5 ปีเป็น เท่าไร

1.2.2 คำถามการวิจัยรอง (Secondary research question)

อุบัติการณ์การเกิดภาวะหัวใจห้องล่างเต้นเร็วผิดปกติ (ventricular tachyarrhythmia) และอัตราการเสียชีวิตจากภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ (arrhythmic death) ระหว่างการได้ยาเฟลเค ไนด์ในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของโครงสร้างของหัวใจภายในระยะเวลา 1 ปีหลังได้รับยาเป็น เท่าไร

อัตราการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ (all cause mortality) ภายในระยะเวลา 1 ปีหลังได้รับยา เป็นเท่าไร

1.3 กรอบความคิดในการวิจัย (Conceptual framework)



ภาพ 1 กรอบความคิดงานวิจัย

1.4 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย (Expected benefits and applications)

1.4.1 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับหรือผลลัพธ์

1) เพิ่มขอบเขตของการใช้ยาเฟลเคไนด์ ในการรักษาภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ ซึ่งเป็นยาที่มีประสิทธิภาพราคาถูก

2) มีผลงานการเสนอผลงานในการประชุมระดับชาติ / ระดับนานาชาติและตีพิมพ์ในวารสารระดับชาติ/ ระดับนานาชาติ

1.4.2 การนำผลการวิจัยไปใช้

1) แพทย์ทุกคนที่สนใจสามารถทำการวิจัยต่อยอดกรณีที่งานวิจัยนี้ชี้ให้เห็นว่าการให้ยา เฟลเคไนด์ในคนไข้ที่มีความผิดปกติของ โครงสร้างหัวใจสามารถทำได้ เช่น การให้ยาระยะยาวเพื่อทำ การควบคุมจังหวะการเต้นของหัวใจ (rhythm control) ในคนไข้ที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ

1.5 ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม (Ethical considerations)

1.5.1 หลักในการเคารพในสิทธิส่วนบุคคล (Respect for autonomy of person)

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาข้อมูลย้อนหลัง ผู้วิจัยจะเคารพในการเก็บรักษาความลับของผู้ป่วยที่อยู่ในงานวิจัย โดยการศึกษาครั้งนี้จะไม่ระบุสิ่งที่สามารถเชื่อมโยงข้อมูลไปถึงตัวผู้ป่วยได้ เช่น ชื่อ-นามสกุล Hospital number เป็นต้น ข้อมูลที่ได้จากการศึกษารวมทั้งประวัติของผู้ป่วยจะถูกเก็บรักษาเป็นความลับโดยคำนึงถึงสิทธิผู้ป่วยเป็นสำคัญ และการนำเสนอผลการศึกษาก็จะเป็นภาพรวมของผู้ป่วยทั้งหมดที่เข้าร่วมการศึกษาวิจัย โดยไม่นำเสนอข้อมูลเป็นรายบุคคล รวมถึงผู้วิจัยได้ขออนุญาตจากผู้อำนวยการ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ก่อนเริ่มดำเนินการงานวิจัย

1.5.2 หลักการก่อให้เกิดประโยชน์ และไม่ก่อให้เกิดอันตราย (Beneficence/Non-maleficence)

ผู้เข้าร่วมการวิจัยจะไม่ได้รับประโยชน์ใด ๆ แต่อาจเกิดความเสียหายต่อตัวผู้เข้าร่วมการวิจัยเพียงเล็กน้อย คือความลับของผู้เข้าร่วมการวิจัยอาจถูกเปิดเผย ทั้งนี้ผู้วิจัยจะเก็บรักษาความลับของผู้เข้าร่วมการวิจัย

ส่วนประโยชน์ต่อผู้เข้าร่วมการวิจัยก็คือ ประโยชน์โดยอ้อมกรณินำผลการศึกษาไปใช้ปรับปรุงคุณภาพการรักษาในภายภาคหน้า

1.5.3 หลักความยุติธรรม (Justice)

การศึกษาวิจัยนี้มีเกณฑ์การคัดเลือกและออกชัดเจน รวมทั้งเป็นการศึกษาเพื่อความปลอดภัยของยาเฟลเคโนด์ จึงคิดว่าไม่เป็นปัญหาในเรื่องหลักความยุติธรรม เนื่องจากคนที่ไม่เข้าร่วมงานวิจัยก็สามารถเข้าถึงยาได้อยู่แล้วเนื่องจากเป็นยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ

1.6. ข้อจำกัดของการวิจัย (Limitation)

เนื่องจากงานวิจัยเป็นลักษณะการศึกษาไปข้างหน้า จึงทำให้ข้อมูลบางอย่างอาจขาดหายไป และไม่สามารถติดตามผลได้ถ้าผู้เข้าร่วมงานวิจัยไม่ได้มาตรวจที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์



บทที่ 2

บททวนวรรณกรรมงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง (review of related literature)

การศึกษาที่เป็นที่มาของการห้ามใช้ของยาเฟลเคไนด์ในคนไข้ที่มีความผิดปกติของโครงสร้างหัวใจ (structural heart disease) คือ The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST)³ ตีพิมพ์ลงวารสาร NEJM ตั้งแต่ปีค.ศ. 1991 โดยการศึกษาี้ทำเพื่อทดสอบสมมุติฐานของการลดจำนวน PVC ว่าสามารถลดการตายเฉียบพลันจากหัวใจเต้นผิดจังหวะของผู้ป่วยหลังเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายได้หรือไม่ โดยการศึกษาเริ่มนำคนเข้าศึกษาวิจัยตั้งแต่เดือนมิถุนายน ค.ศ. 1987 หลังการศึกษานำร่อง (pilot study) ที่ชื่อ CAPS พบว่ายาเฟลเคไนด์ (flecainide) เอนเคไนด์ (encainide) และ มอริซิซิน (moricizine) สามารถลด PVC ในผู้ป่วยหลังเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายได้ ซึ่งในตอนแรกงานวิจัย CAST มีแผนการนำคนเข้าศึกษาวิจัย 3 ปีจนถึงมิถุนายน ค.ศ. 1990 แต่เนื่องจากคณะกรรมการที่ดูแลเรื่องความปลอดภัยของงานวิจัยพบว่ายาไม่มีประสิทธิภาพในการลดอัตราการตายเฉียบพลัน และมีสัญญาณอันตรายจากยา 2 ตัวคือ เฟลเคไนด์ (flecainide) และ เอนเคไนด์ (encainide) จึงทำให้งานวิจัยสิ้นสุดลงตั้งแต่เดือนเมษายน ค.ศ. 1989 โดยผลสมบูรณ์ของงานวิจัยออกมาในปีค.ศ. 1991 งานวิจัยนี้นำผู้ป่วยหลังภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายจากการขาดเลือดตั้งแต่ 6 วัน จนถึง 2 ปีที่มี PVC อย่างน้อย 6 ตัวต่อชั่วโมง และผู้ป่วยต้องไม่มี PVC ที่มาติดกันตั้งแต่ 15 ตัวที่อัตราเกิน 120 ครั้ง/นาที โดยผู้ป่วยได้รับการติด ambulatory EKG อย่างน้อย 18 ชั่วโมงเพื่อดูว่าเข้าเกณฑ์ดังกล่าวหรือไม่ ผู้ป่วยต้องมีค่าการบีบตัวของหัวใจ (ejection fraction) น้อยกว่าเท่ากับ 55% ถ้าเข้าร่วมงานวิจัยภายใน 90 วันหลังภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายจากการขาดเลือด และ ต้องมีค่าการบีบตัวของหัวใจน้อยกว่าเท่ากับ 40% ถ้าเข้าร่วมงานวิจัยตั้งแต่ 90 วันเป็นต้นไปหลังภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายจากการขาดเลือด โดยถ้าผู้ป่วยมีค่าการบีบตัวของหัวใจน้อยกว่า 30% จะสุ่มเพื่อให้ยา เอนเคไนด์ หรือ มอริซิซิน แต่ถ้ามีค่าการบีบตัวของหัวใจมากกว่าเท่ากับ 30% จะสุ่มเพื่อให้ยา เฟลเคไนด์ หรือ เอนเคไนด์ โดยก่อนหน้าที่จะเข้างานวิจัยนี้ผู้ป่วยจะได้รับการทดสอบให้ยาอย่างใดอย่างหนึ่งใน 3 ตัวนี้เพื่อดูว่ายามีประสิทธิภาพในการลดจำนวน PVC ลงได้ 80% หรือ VT ได้ 90% ซึ่งผู้ป่วยที่ได้ยาแล้วมีประสิทธิภาพตามที่กำหนดจะนำมาเข้างานวิจัยหลักต่อการทำการสุ่มว่าจะได้ยาจริงหรือยาหลอก ส่วนผู้ป่วยที่ได้ยาแล้วไม่สามารถแสดงประสิทธิภาพตามที่กำหนดจะไม่ได้ถูกนำมาเข้าร่วมในงานวิจัยหลัก ส่วนผลการศึกษาหลักของงานวิจัยนี้คือ การตายหรือหัวใจหยุดเต้นที่กู้ชีพสำเร็จ (Cardiac arrest with resuscitation) ที่เกิดจากภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ โดยมีเกณฑ์ดังนี้ คือ

1. หัวใจหยุดเต้นที่มีคนเห็นเหตุการณ์ว่าเป็นแบบฉับพลันทันทีโดยไม่มีอาการนำมาก่อนหรืออาการที่ค่อยๆ แ่ลง
2. หัวใจหยุดเต้นที่มีคนเห็นเหตุการณ์และนำมาด้วยอาการที่เข้าได้กับภาวะหัวใจขาดเลือดโดยที่ไม่มีภาวะช็อกหรือหัวใจล้มเหลว
3. หัวใจหยุดเต้นที่มีคนเห็นเหตุการณ์และมีอาการของภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะนำมาก่อน เช่น อาการหน้ามืด เป็นต้น
4. หัวใจหยุดเต้นที่ไม่มีคนเห็นเหตุการณ์แต่ไม่มีสาเหตุอื่นๆอธิบายได้

โดยผลการศึกษาของ CAST พบว่าจากจำนวนผู้ป่วย 1,498 คน ได้ยาแอนเคไนด์ 432 คน ได้ยาฟเลคาไนด์ 323 คนรวมทั้งหมด 755 คน ได้ยาหลอก (placebo) 743 คน ผู้ป่วยที่ได้รับตัวยาออกฤทธิ์ (active treatment) เสียชีวิตหรือหัวใจหยุดเต้นจากทุกสาเหตุ 63 คนคิดเป็น 8.3% เทียบกับ ยาหลอก 26 คน คิดเป็น 3.5% ตามลำดับ โดยคิดเป็นอัตราเสี่ยงสัมพัทธ์ (Relative risk) 2.38 เท่า [95%CI (1.59-3.57)] ส่วนอัตราการเสียชีวิตหรือหัวใจหยุดเต้นจากภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ 43 คน คิดเป็น 5.7% ในกลุ่มที่ได้รับตัวยาออกฤทธิ์ เทียบกับ 16 คนซึ่งคิดเป็น 2.2% ในกลุ่มยาหลอก คิดเป็นอัตราเสี่ยงสัมพัทธ์ 2.6 เท่า [95% CI (1.60-4.36)] อัตราตายสัมพัทธ์จากภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ ในกลุ่มตัวยาออกฤทธิ์ เทียบกับกลุ่มยาหลอก ได้ 1.97 และ 3.38 ในกลุ่มที่ค่าการบีบตัวของหัวใจ < 30% และ $\geq 30%$ ตามลำดับ

จาก 81 คนที่เสียชีวิตหรือหัวใจหยุดเต้น แบ่งเป็น 1.กลุ่มหัวใจหยุดเต้นที่มีคนเห็นเหตุการณ์ว่าเป็นแบบฉับพลันทันทีโดยไม่มีอาการนำมาก่อน 28 คน 2.กลุ่มที่หัวใจหยุดเต้นที่มีคนเห็นเหตุการณ์และนำมาด้วยอาการ 35 คน และ 3.กลุ่มที่หัวใจหยุดเต้นที่ไม่มีคนเห็นเหตุการณ์ 18 คน โดยทั้ง 28 คนในกลุ่มที่หัวใจหยุดเต้นที่ไม่มีอาการนำมาก่อน 14 จาก 35 คนของกลุ่มที่หัวใจหยุดเต้นที่มีอาการ และ 17 จาก 18 คนในกลุ่มที่หัวใจหยุดเต้นที่ไม่มีคนเห็นเหตุการณ์ถูกจัดว่าเป็นการเสียชีวิตจากหัวใจเต้นผิดจังหวะ โดย 37 จาก 42 คนที่เสียชีวิตจากหัวใจเต้นผิดจังหวะ เสียชีวิตภายใน 1 ชม.หลังมีอาการ ในคนที่เสียชีวิตจากหัวใจเต้นผิดจังหวะทั้งหมด 59 คน คนในกลุ่มที่ได้รับตัวยาออกฤทธิ์ ทั้งหมด 43 คนพบคลื่นไฟฟ้าแรงจذبที่พบเป็น VT or VF 15 คน เป็น asystole 11 คน และ ไม่ทราบหรือไม่มีคลื่นไฟฟ้า 17 คน ส่วนในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ทั้งหมด 16 คน พบว่าคลื่นไฟฟ้าแรงจذبเป็น VT or VF 10 คน เป็น asystole 2 คน และไม่ทราบหรือไม่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจ 4 คน จะเห็นว่าในคนที่เสียชีวิตจากหัวใจเต้นผิดจังหวะในกลุ่มที่ได้รับตัวยาออกฤทธิ์ มีผู้ป่วยถึง

65% ที่แรกจับไม่พบว่าเป็น VT/VF ในทางกลับกันกลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีเพียง 37% ที่แรกจับไม่
เป็น VT/VF ดังแสดงตามตารางที่ 1

ตาราง 1 แสดงจังหวะการเต้นหัวใจรูปแบบต่างๆในคนที่เสียชีวิตหรือหัวใจหยุดเต้นในกลุ่มต่างๆ
ตามการศึกษา CAST (ดัดแปลงจากตารางที่ 3 ของเอกสารอ้างอิงที่ 4)

Rhythm	Encainide group		Flecainide group		Both groups		Mean time from onset to monitoring (minutes)
	Active drug	Placebo	Active drug	Placebo	Active drug	Placebo	
Ventricular tachycardia	3	0	0	1	3	1	13.3
Ventricular tachycardia >> ventricular fibrillation	2	1	2	0	4	1	2.2
Ventricular fibrillation	4	7	4	1	8	8	11.6
Asystole	7	1	4	1	11	2	16.2
Unknown or not monitored	13	3	4	1	17	4	

ส่วนผลของการศึกษาในแง่ผลการศึกษารอง (secondary outcome) พบว่าอัตราการเกิด tachycardia ที่ไม่ได้มาด้วยภาวะหัวใจหยุดเต้นไม่แตกต่างกัน 0.0117 เหตุการณ์/ปี ในกลุ่มที่ได้รับตัวยาออกฤทธิ์ เทียบกับ 0.0099 เหตุการณ์/ปี ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ซึ่งค่อนข้างน้อยเทียบกับจำนวนผู้ป่วยที่ตายในการศึกษานี้จากภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ ส่วนข้อมูลการศึกษาก็อันหนึ่งคือผู้ป่วยได้ยา betablocker ในการศึกษานี้ 27% เท่ากันทั้ง 2 กลุ่มซึ่งถือว่าน้อยมากเนื่องจากการศึกษานี้ตั้งใจเอาคนไข้ที่ค่าการบีบตัวของหัวใจต่ำ (low ejection fraction) เข้าการศึกษาเป็นหลัก และกลับได้ยาที่เป็นข้อห้าม อย่าง verapamil และ diltiazem รวมกัน 39% ในกลุ่มที่ได้รับยาออกฤทธิ์ และ 38% ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ซึ่งทำให้การศึกษานี้มาอ้างอิงกับภาวะในปัจจุบันไม่ได้เท่าที่ควร โดยสรุปจากการศึกษาข้างต้นพบว่าผู้ป่วยที่มีการทำงานของหัวใจห้องซ้ายล่างผิดปกติหลังจากกล้ามเนื้อหัวใจตายจากการขาดเลือด การใช้ยาเฟลเคไนด์ และ เอนเคไนด์ ในระยะยาวเพิ่มอัตราการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุรวมถึงจากภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ

ต่อมา guideline ต่างๆทั้ง AHA and ESC guideline ตั้งแต่ปี 2006 จึงแนะนำให้หลีกเลี่ยงการใช้ยา antiarrhythmic class IC ในกลุ่มคนไข้ที่มี Heart failure, CAD, Severe LVH ซึ่งข้อมูลมาจาก CAST study เพียงอันเดียว แต่เนื่องจากยาเฟลเคไนด์ เป็นยาที่มีประโยชน์อย่างมากในการรักษาภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะในหลายๆชนิด จึงมีการนำมาใช้ในคนไข้ที่มีความผิดปกติของโครงสร้างหัวใจอยู่เรื่อยๆ จึงมีงานวิจัยที่เป็นลักษณะทั้ง retrospective and prospective study ที่ดูเกี่ยวกับเรื่องการใช้ยาเฟลเคไนด์ใน คนไข้ที่มีความผิดปกติของโครงสร้างหัวใจ สรุปได้ตามตารางที่ 2

ตาราง 2 แสดงงานวิจัยที่มีการให้ยาเฟลคาอีนในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของโครงสร้างหัวใจ

Trials	Type of study	Patient characteristics and follow up	Result
Haruki S et al. (2015)	Retrospective cohort study	HOCM (LV wall thickness mean 20.4 mm) N = 15 Follow up 8.9 years	LVPG declined from 79.8 ± 36.6 to 39.2 ± 36.7 mmHg ($p = 0.003$). No significant adverse affect (malignant arrhythmia)
Cunningham T et al. (2015)	Retrospective cohort study	Multiple type of congenital heart disease N = 229 Follow up 8 years	No significant difference in cardiac arrest and death between flecainide and other antiarrhythmic drugs.
Ermakov S et al. (2017)	Case series (Prospective)	ARVC on metoprolol/sotalol with AICD N = 8 Follow up 35.5 months	Decrease burden VT during follow up in 7 patients (another 1 patient had same burden of VT)

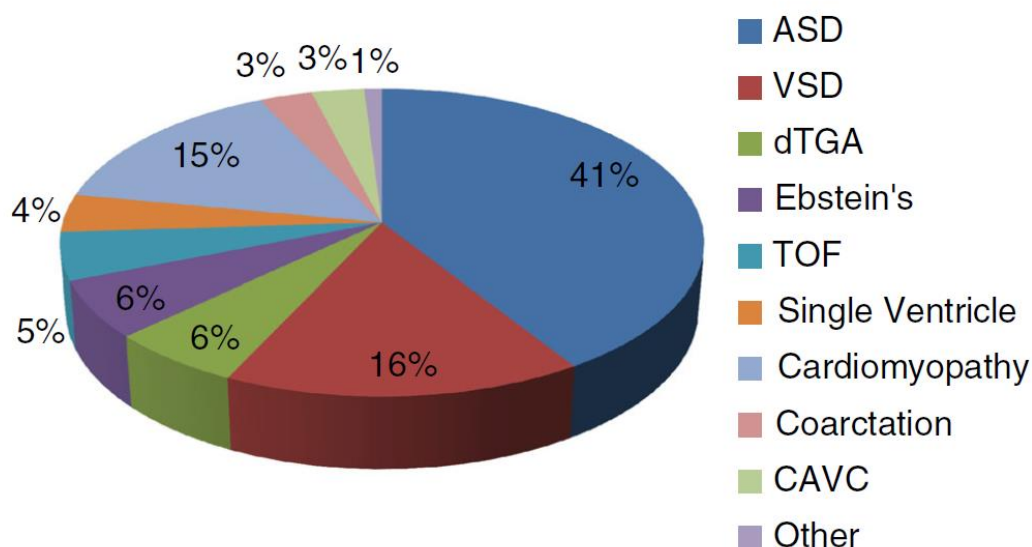
Hyman MC et al. (2018)	Retrospective cohort study	PVC induced cardiomyopathy, no CAD (mean LVEF 37%) N = 13 Follow up 3.8 years	PVC burden decrease from 36.2% to 10.0% (P =0.001). No sustained VT or death.
------------------------	----------------------------	---	---

การศึกษาแรก⁴ ชื่อ “Effects of flecainide on left ventricular pressure gradient and symptoms in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a comparison of flecainide and disopyramide” ซึ่งตีพิมพ์ในวารสาร Heart vessels ปีค.ศ. 2015 เป็นการศึกษาชนิดย้อนหลัง (retrospective study) ซึ่งศึกษากลุ่มคนไข้ HCM ตั้งแต่ปีค.ศ. 1980 to 2006 ที่ “Tokyo Women’s Medical University Hospital” ประเทศญี่ปุ่น โดยศึกษาเฉพาะผู้ป่วยที่มีการเพิ่มขึ้นของ Left ventricular pressure gradient (LVPG) ในขณะพักซึ่งมีทั้งหมด 164 คน โดยพบว่าคนไข้ 15 คนคิดเป็น 9.1% ได้รับการรักษาด้วยยาเฟลเคไนด์ชนิดกิน (oral flecainide) ส่วน 33 คนคิดเป็น 20.1% ได้รับการรักษาด้วย disopyramide โดยการศึกษาต้องการดูเรื่องผลของยาทั้ง 2 ตัวต่อ LVPG เป็นหลักแต่มีการเก็บข้อมูลเรื่องการเกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะ (arrhythmia) ด้วย โดยผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยาเฟลเคไนด์ได้รับยาเฉลี่ย 127±53 มก./วัน อายุเฉลี่ย 61.7 ปี ทุกคนได้รับยากลุ่ม betablocker ร่วมด้วย และค่าความหนาของหัวใจ (LV wall thickness) เฉลี่ย 20.4 มม. ซึ่งจากการศึกษาที่ติดตามในกลุ่มยาเฟลเคไนด์เฉลี่ย 8.86 ปี ไม่พบภาวะที่เป็นผลกระทบด้านลบ (adverse effect) ที่สำคัญของการใช้ยาเฟลเคไนด์ ใน HOCM โดยเฉพาะที่กังวลกันคือเรื่องหัวใจเต้นผิดจังหวะร้ายแรง (malignant arrhythmia) แต่อย่างไรก็ตามการศึกษานี้มีคนไข้ HOCM ที่ได้ยาเฟลเคไนด์เพียง 15 คนเท่านั้น

การศึกษาที่สองเป็นการศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกา ในชื่อการศึกษา “Flecainide Use in Children with Cardiomyopathy or Structural Heart Disease” เนื่องด้วยยาเฟลเคไนด์เป็นยาที่ปลอดภัยในเด็กที่ใช้สำหรับรักษา supraventricular arrhythmia ที่ใช้มาอย่างยาวนาน จนกระทั่งผลการศึกษาของ CAST study ออกมาเมื่อปีค.ศ. 1991 ทำให้หลายคนเริ่มกังวลในการใช้กับเด็กที่มีโครงสร้างหัวใจผิดปกติ จนเป็นที่มาของการศึกษานี้เพื่อต้องการดูแนวโน้มการใช้ยาเฟลเคไนด์ที่เปลี่ยนแปลงไป กับอัตราการตายหรือหัวใจหยุดเต้นที่อาจเกิดจากการใช้ยาเฟลเคไนด์ โดย

การศึกษานี้เป็นลักษณะการศึกษาย้อนหลัง โดยนำข้อมูลจาก pediatric health information system (PHIS) ซึ่งเป็นฐานข้อมูลที่รวบรวมข้อมูลจากโรงพยาบาลเด็กตติยภูมิที่ไม่แสวงหาผลกำไรจำนวน 43 โรงพยาบาลในประเทศสหรัฐอเมริกา งานวิจัยนี้เก็บข้อมูลตั้งแต่ปีค.ศ.2004-2011 ในเด็กที่มีโรคหัวใจพิการแต่กำเนิด (Congenital heart disease) หรือโรคกล้ามเนื้อหัวใจผิดปกติ (Cardiomyopathy) ที่ได้รับยาป้องกันหัวใจเต้นผิดจังหวะ (antiarrhythmic drug) เพื่อรักษาภาวะ supraventricular arrhythmia ในระหว่างการนอนโรงพยาบาล โดยทำการศึกษาเพื่อเทียบอัตราการตายหรือหัวใจหยุดเต้นในกลุ่มยาเฟลเคไนด์เมื่อเทียบกับการใช้ยาป้องกันหัวใจเต้นผิดจังหวะตัวอื่นๆ การศึกษานี้รวบรวมข้อมูลได้จากผู้ป่วยเด็ก 3,544 คน อายุเฉลี่ย 73 วัน (IQR 1 วัน-4.4 ปี) ในจำนวนนี้ 229 คน (6.5%) ใช้ยาเฟลเคไนด์ ส่วนยาตัวอื่นๆที่ใช้ คือ propranolol, digoxin, amiodarone, sotalol, atenolol, metoprolol, propafenone, nadolol, และ mexilitine โดยการศึกษานี้พบว่าแพทย์สั่งใช้ยาเฟลเคไนด์มากขึ้นเรื่อยๆโดยคิดเป็นสัดส่วน 4.7% ในปี 2004 จนเป็น 8.7% ในปี 2011 โดยจากจำนวนผู้ป่วย 229 คนที่มีการใช้ยาเฟลเคไนด์ สามารถแสดงสัดส่วนของโรคหัวใจชนิดต่างๆตามรูปภาพที่ 2 โดย cardiomyopathy เกือบทั้งหมดเป็น dilated cardiomyopathy มีเพียง 1 รายที่เป็น hypertrophic cardiomyopathy

Types of Heart Disease



ภาพ 2 แสดงประเภทของหัวใจผิดปกติแต่กำเนิดตามเอกสารอ้างอิงที่ 6

เด็กที่ได้รับยาเฟลเคไนด์มีอายุน้อยกว่า อาศัยในโรงพยาบาลนานกว่า และมี single ventricle physiology น้อยกว่าเด็กที่ได้รับยาชนิดอื่นๆ ส่วนลักษณะพื้นฐานอื่นๆมีลักษณะไม่ต่างกัน ตามตารางตามรูปภาพที่ 3

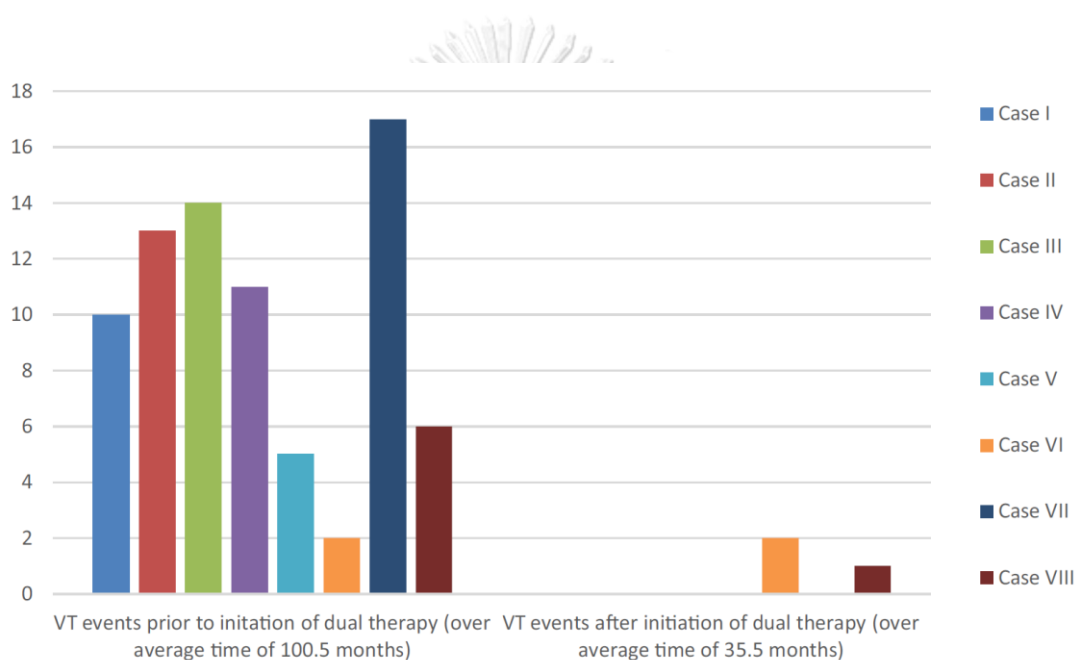
Variable	Flecainide (n = 229)	Other AA (n = 3,315)	p value
Age, years	0.04 (0–18.4)	0.24 (0–18.9)	<0.01
Male	140 (61.1)	1979 (59.7)	0.66
Length of Stay, days	18 (1–205)	14 (1–510)	<0.01
SVT	110 (48)	1712 (51.6)	0.29
Afib/flutter	99 (43)	1481 (44)	0.69
Cardiomyopathy	35 (15.3)	381 (11.5)	0.12
CHD	209 (91.3)	3073 (92.7)	0.44
Single ventricle	9 (3.9)	345 (10.4)	<0.01
Cardiac arrest	7 (3.0)	53 (1.6)	0.31
Death	10 (4.3)	116 (3.5)	0.28

ภาพ 3 แสดงลักษณะพื้นฐานของเด็กที่ได้รับยาเฟลเคไนด์เทียบกับยาอื่นๆ (รูปภาพจากเอกสารอ้างอิงที่ 6)



จากจำนวนเด็กทั้งหมด 3,544 คน พบว่ามีภาวะหัวใจหยุดเต้น 60 คน (1.7%) และ เสียชีวิตจากทุกสาเหตุ 126 คน (3.6%) โดยในผู้ป่วยที่ได้รับยาเฟลเคไนด์พบว่ามีภาวะหัวใจหยุดเต้น 3% และ เสียชีวิตจากทุกสาเหตุ 4.3% และจากการทำการวิเคราะห์แบบ multivariable analysis เมื่อเปรียบเทียบผู้ที่ได้ยาเฟลเคไนด์ กับยาป้องกันหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดอื่นๆ พบว่าอัตราการพบหัวใจหยุดเต้น (OR 1.5, 95 % CI 0.67–3.5; p = 0.31) และอัตราการตาย (OR 1.5, 95 % CI 0.69–3.4; p = 0.28) ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ และเมื่อทำการวิเคราะห์เฉพาะผู้ป่วยที่มี cardiomyopathy พบว่าอัตราการเกิดหัวใจหยุดเต้น และ อัตราตายไม่แตกต่างกันเช่นกัน (p = 0.46) และ (p = 0.72) ตามลำดับ โดยผลการสรุปจากการศึกษานี้พบว่าการใช้ยาเฟลเคไนด์ เป็นอีกทางเลือกที่ปลอดภัยในการใช้รักษาภาวะ supraventricular arrhythmia ในผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะหัวใจพิการแต่กำเนิด หรือภาวะกล้ามเนื้อหัวใจผิดปกติ โดยข้อมูลแสดงดังรูปภาพที่ 3

การศึกษา⁶ถัดมาเป็นการใช้ยาฟลเคไนด์ในผู้ป่วย arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC) ตีพิมพ์ในวารสาร heart rhythm ปีค.ศ. 2017 โดยเป็นการศึกษาในลักษณะ case series โดยนำผู้ป่วย ARVC ที่ใส่ AICD และรักษาเรื่อง ventricular arrhythmia ด้วยวิธีมาตรฐานคือ การจี้หัวใจด้วยสายสวน (catheter ablation) ร่วมกับยา sotalol/metoprolol โดยในการศึกษานี้พบว่าการใช้ยาฟลเคไนด์ ไปเป็นการรักษา combination พบว่าสามารถลดอัตราการเกิด ventricular arrhythmia ลงได้ใน 6 คนจาก 8 คนที่ไม่มี VT กลับมาอีกในช่วงติดตามไป 35.5 เดือน ของการศึกษิตามรูปภาพที่ 4 ในการศึกษานี้ไม่ได้กล่าวถึงอัตราเสียชีวิต ร่วมกับทุกคนมีเครื่อง AICD อยู่แล้ว



ภาพ 4 แสดงอุบัติการณ์การเกิด VT ก่อนและหลังการรักษา (จากเอกสารอ้างอิง 7)

ต่อมามีการศึกษา⁷ในหัวข้อ “Class IC antiarrhythmic drugs for suspected premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy” ตีพิมพ์ในวารสาร heart rhythm ปีค.ศ. 2018 โดยเป็นลักษณะการศึกษาแบบย้อนหลังที่ทำในโรงพยาบาล “Hospital of University of Pennsylvania” โดยผู้ทำการวิจัยทำการค้นหาข้อมูลในเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ (electronic medical records) พบผู้ป่วยจำนวน 20 รายที่สงสัย PVC induced cardiomyopathy อายุเฉลี่ย 48 ปี ส่วนใหญ่ไม่มีโรคประจำตัว และไม่มีผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจ (Coronary artery disease) และ 95% ของผู้ป่วยได้ทำ cardiac stress testing หรือ coronary angiography ก่อนเริ่มยาใน class IC มีการใช้

ยา beta-blockers ร่วมด้วย 90% และ angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers ร่วมด้วย 75% ค่าเฉลี่ย LVEF 37% ส่วนลักษณะทาง MRI พบว่ามีพังผืด (scar) 7 คนและปริมาณพังผืดทั้งหมดน้อยกว่า 5% ของกล้ามเนื้อหัวใจ ส่วนลักษณะพื้นฐานต่างๆเพิ่มเติม ดังแสดงในรูปภาพที่ 5



Clinical characteristics	
Male	11 (55.0)
Age (yrs)	48.0 ± 3.7
Body mass index (kg/m ²)	30.6 ± 1.2
Atrial fibrillation	4 (20.0)
Diabetes	5 (25.0)
Hypertension	8 (40.0)
Hyperlipidemia	8 (40.0)
Obstructive sleep apnea	4 (20.0)
Chronic obstructive pulmonary disease or asthma	2 (10.0)
Malignancy	3 (15.0)
Serum creatinine (mg/dL)	0.9 ± 0.1
Coronary artery disease	0 (0)
Beta-blocker	18 (90.0)
Calcium channel blocker	3 (15.0)
ACE-I/ARB	15 (75.0)
Electrocardiographic characteristics	
Left bundle PVC morphology	7* (38.9)
PVC burden (%)	36.2 ± 3.5
No. of failed previous ablations	1.3 ± 0.2
No. of failed Class III AADs	0.8 ± 0.2
Implantable cardioverter-defibrillator	4 (20.0)
Wearable defibrillator	2 (10.0)
Imaging characteristics	
Left ventricular ejection fraction (%)	37.4 ± 2.0
≥Moderate mitral regurgitation	5 (25)
Septal thickness (mm)	1.1 ± 0.2
Left ventricular end-diastolic dimension (cm)	5.6 ± 0.7
Regional wall-motion abnormality	3 (15.0)
Cardiac MRI performed	17 (85.0)
Myocardial delayed enhancement	7 (41.2)

ภาพ 5 ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยในการศึกษาตามเอกสารอ้างอิงที่ 8

โดยคนที่ได้รับยาเฟลเคไนด์ทั้งหมด 13 คน ได้ปริมาณเฉลี่ย 88.5 mg วันละ 2 ครั้ง และ โพรพาฟีโนน (propafenone) 7 คน ระยะเวลาของการรักษาทั้งหมด 3.8 ปี โดยการรักษาสามารถลดปริมาณ PVC จาก 36.2% เป็น 10.0% ($p < 0.001$) ค่าเฉลี่ย LVEF เพิ่มจาก 37.4% เป็น 49.0% ($P < 0.001$) โดยผลการรักษาไม่แตกต่างกันระหว่างยาเฟลเคไนด์ และยาโพรพาฟีโนน ผู้ป่วย 4 คนในการรักษาด้วยเฟลเคไนด์ และ 4 คนในกลุ่มโพรพาฟีโนน หยุดใช้ยาด้วยเหตุผลหลักคือ "ไม่ได้ผลในการลดจำนวน PVC ไม่มีผู้ป่วยคนไหนเสียชีวิตระหว่างการติดตามการรักษารวมทั้งการเกิด sustained ventricular arrhythmias โดยผู้จัดทำการวิจัยนี้ได้ทำการอภิปรายเกี่ยวกับผลการศึกษาที่ขัดแย้งกับ CAST study ถึงกรณีเกี่ยวกับการเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้นจากภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะใน CAST study น่าจะเป็นจากการที่ภาวะขาดเลือด (ischemia) มากกว่าที่จะเป็นจากพังผืด (scar) ในหัวใจ ทำให้การใช้ใน non ischemic cardiomyopathy ดูสมเหตุสมผล



บทที่ 3

ระเบียบวิธีการวิจัย (Materials and Methods)

3.1 รูปแบบการวิจัย (Research Design)

Single center, retrospective cohort study

3.2. ระเบียบวิธีวิจัย (Research Methodology)

การวิจัยนี้เป็นการทำการศึกษาแบบย้อนหลังในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

3.2.1 ประชากรที่ศึกษา

ประชากรเป้าหมาย (Population) คือ ผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 15 ปีที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ ที่มีความผิดปกติของโครงสร้างหัวใจทุกคนที่ได้รับยาฟเลคาอิด

ประชากรตัวอย่าง (Sample population) คือ ผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 15 ปีที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ ที่ได้รับยาฟเลคาอิด ที่รักษาอยู่และติดตามกับโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

3.2.2 เกณฑ์การคัดเลือกเข้ามาศึกษา (Inclusion criteria)

1. ผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 15 ปีที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ
2. ได้รับยาฟเลคาอิดอย่างน้อย 1 ครั้ง ตั้งแต่ วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2559 ถึง 30 พฤศจิกายน พ.ศ. 2563

3.2.3 เกณฑ์การตัดออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

1. คนไข้ที่เป็น acute coronary syndrome และ/หรือ มีประวัติกล้ามเนื้อหัวใจตาย (Myocardial infarction) ภายใน 2 ปี
2. คนไข้ที่มีภาวะ cardiogenic shock ที่ได้ vasopressor/inotrope
3. มีภาวะการทำงานของไตบกพร่อง (eGFR < 35%)
4. มีภาวะการทำงานของตับบกพร่อง (child pugh B หรือ C)

3.2.4 จำนวนผู้ป่วยที่จะนำเข้าการศึกษาวิจัย

ผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 15 ปีที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ ทุกคนที่ได้ยาเฟลเคไนด์เพื่อรักษา ของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2559 ถึง 30 พฤศจิกายน พ.ศ.2563 โดยผ่านเกณฑ์การคัดเลือกเข้าศึกษา และเกณฑ์การตัดออกจากการศึกษา

3.2.5 การคำนวณขนาดตัวอย่าง (Sample size determination)

ขนาดตัวอย่าง 726 คนซึ่งเป็นจำนวนคนไข้ที่ได้รับยาเฟลเคไนด์ทั้งหมดในช่วง 5 ปี เพื่อนำมาคัดกรองหาจำนวนผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของโครงสร้างหัวใจ

3.2.6 ระยะเวลาการติดตาม (Follow up time)

ติดตามผู้ป่วยไปเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 1 เดือนหลังได้รับยาเฟลเคไนด์ครั้งแรกจนถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ.2564

3.3 การรวบรวมข้อมูล (Data Collection)

3.3.1 วิธีการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาชนิด Single center, retrospective cohort study โดยจะเก็บข้อมูลดังต่อไปนี้

- 1) ประวัติข้อมูลส่วนตัว เช่น เพศ อายุ โรคประจำตัว โดยเฉพาะโรคประจำตัวเกี่ยวกับโรคหัวใจ น้ำหนัก ส่วนสูง เป็นต้น
- 2) ทบทวนผลการตรวจภาพหัวใจโดยคลื่นเสียงความถี่สูง (Echocardiography) ของผู้ป่วย
- 3) ผลหลังจากให้ยาเฟลเคไนด์ เช่น การเกิด ventricular arrhythmia อัตราการตาย ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล เป็นต้น

3.3.2 ขั้นตอนการเก็บข้อมูลผู้ป่วย

- 1) ผู้วิจัยขออนุญาตการเก็บข้อมูลในโรงพยาบาลจากผู้อำนวยการโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ กับยื่นเรื่องการดำเนินงานวิจัยผ่านคณะกรรมการจริยธรรมงานวิจัย เพื่อให้อนุมัติเกี่ยวกับการทำงานวิจัยในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

- 2) ผู้วิจัยดำเนินการเก็บข้อมูลของผู้ป่วยตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2559 ถึง 30 พฤศจิกายน พ.ศ.2563
- 3) บันทึกข้อมูลของผู้ป่วยลงในแบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย (case record form)
- 4) ประมวลผลข้อมูลหลังสิ้นสุดงานวิจัย

3.4 วิธีการวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis)

การแสดงผลจะรายงานเป็นค่าเฉลี่ยหรือค่ามัธยฐานสำหรับ Continuous variables และ รายงานเป็นจำนวนจริงและร้อยละสำหรับ Categorical variables

3.5 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย (Operational definitions)

Atrial tachyarrhythmias คือ ภาวะ atrial tachycardia, atrial flutter และ atrial fibrillation

Atrial fibrillation วินิจฉัยโดย standard EKG 12 leads ที่มีลักษณะดังต่อไปนี้

1. P wave มีลักษณะไม่ชัดเจน ไม่สม่ำเสมอ มักจะสังเกตได้ง่ายใน lead II และ V1
2. ความถี่ของ P wave เกินกว่า 350 ครั้งต่อนาที

โดยนับทั้ง paroxysmal, persistent, long standing persistent และ permanent atrial fibrillation

Atrial flutter วินิจฉัยโดย standard EKG 12 leads ที่มีลักษณะดังต่อไปนี้

1. P wave มีลักษณะชัดเจนและสม่ำเสมอ สังเกตได้ง่ายใน lead II และ V1
2. ความถี่ของ P wave อยู่ระหว่าง 250 ถึง 350 ครั้งต่อนาที
3. ส่วนใหญ่ไม่พบ Isoelectric line ระหว่าง P wave คูคล้ายฟันเลื่อยใน lead II, III, aVF

Atrial tachycardia วินิจฉัยโดย standard EKG 12 leads ที่มีลักษณะดังต่อไปนี้

1. P wave มีลักษณะชัดเจนและสม่ำเสมอ สังเกตได้ง่ายใน lead II และ V1
2. ความถี่ของ P wave อยู่ระหว่าง 150 ถึง 250 ครั้งต่อนาที
3. พบ Isoelectric line ระหว่าง P wave

Ventricular arrhythmias คือ VT และ VF ที่เป็นมากกว่า 30 วินาที หรือ มีอาการทางคลินิก

Arrhythmic death คือ การตายหรือหัวใจหยุดเต้นที่กู้ชีพสำเร็จ (Cardiac arrest with resuscitation) ที่เกิดจากภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ โดยมีเกณฑ์ดังนี้ คือ

1. หัวใจหยุดเต้นที่มีคนเห็นเหตุการณ์ว่าเป็นแบบฉับพลันทันทีโดยไม่มีอาการนำมาก่อน หรืออาการที่ค่อยๆ แย่ลง
2. หัวใจหยุดเต้นที่มีคนเห็นเหตุการณ์และนำมาด้วยอาการที่เข้าได้กับภาวะหัวใจขาดเลือด โดยที่ไม่มีภาวะช็อกหรือหัวใจล้มเหลว
3. หัวใจหยุดเต้นที่มีคนเห็นเหตุการณ์และมีอาการของภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะนำมาก่อน เช่น อาการหน้ามืด เป็นต้น

Structural heart disease กล่าวรวมถึงคนไข้ที่มีภาวะดังต่อไปนี้

1. Left ventricular ejection fraction < 50% ที่มีหรือไม่มี regional wall motion abnormalities ก็ได้
2. Significant severe valvular abnormalities ทั้ง stenosis และ regurgitation
3. Significant left ventricular hypertrophy โดย left ventricular wall thickness หนา มากกว่าเท่ากับ 14 mm
4. Known case chronic coronary syndrome ทั้งที่เคยมีประวัติ myocardial infarction หรือไม่มีก็ได้ แต่ต้องมีการ document ของการมีภาวะหัวใจขาดเลือด (myocardial ischemia) โดยการตรวจต่างๆ ได้แก่ EST, Stress echocardiography, MIBI, Stress Cardiac MRI และ/หรือ Coronary angiography ที่มี coronary artery stenosis ตั้งแต่ 50% ขึ้นไป
5. มีประวัติเกี่ยวกับ congenital heart disease ต่างๆ เช่น ASD, VSD, PDA ทั้งที่แก้ไขแล้ว หรือยังไม่แก้ไข
6. มีประวัติเกี่ยวกับการทำ cardiac surgery เช่น CABG หรือ valve surgery เป็นต้น
7. HFpEF ที่วินิจฉัยโดยอายุรแพทย์โรคหัวใจ

3.6 การบริหารงานวิจัยและตารางการปฏิบัติงาน (Administration and Time schedule)

ตาราง 3 การบริหารงานวิจัยและตารางการปฏิบัติงาน (Administration and Time schedule)

วัตถุประสงค์	แผนงานวิจัย	ระยะเวลา			ชื่อนักวิจัย ที่รับผิดชอบ
		เดือนที่ 1-6	เดือนที่ 7-18	เดือนที่ 19-24	
1.ศึกษาหาข้อมูลเกี่ยวกับภาวะ	1.1 ค้นคว้าและรวบรวมเอกสารที่เกี่ยวข้อง 1.2 ยื่นเรื่องขออนุมัติเกี่ยวกับจริยธรรมการวิจัย	↔			ผู้วิจัยหลัก และ อาจารย์ที่ปรึกษา
2.รวบรวมและบันทึกข้อมูล	2.1 รวบรวมข้อมูล และบันทึกลง case record form		↔		ผู้วิจัยหลัก และ อาจารย์ที่ปรึกษา
3.สรุปผลการศึกษา	3.1 รวบรวมข้อมูลที่ได้จากการศึกษา 3.2 วิเคราะห์ผลการศึกษา 3.3 เขียนรายงานการวิจัย			↔	ผู้วิจัยหลัก และ อาจารย์ที่ปรึกษา

3.7 คำสำคัญ (Keyword)

Flecainide, structural heart disease

3.8 ภาวะค่าใช้จ่าย (Budget)

20,000 บาท

บทที่ 4 ผลการศึกษา (Result)

4.1 แผนผังการดำเนินการศึกษา (Flow chart of study)

หลังจากคัดกรองผู้ป่วยจำนวน 447 คนที่ได้รับยาเฟลเคโนด้อย่างน้อย 1 โดสในช่วงตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ.2559 ถึง 30 พฤศจิกายน พ.ศ.2563 ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ พบว่า 4 คนถูกตัดออกจากการศึกษาเนื่องจากอายุน้อยกว่า 15 ปี และ 107 คนถูกตัดออกจากการศึกษาเนื่องจากข้อมูล echocardiography ไม่ครบถ้วน เมื่อได้ข้อมูลของคนไข้ครบ 336 คน เราพบว่ามีผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของโครงสร้างหัวใจจำนวน 47 คน คิดเป็น 14 เปอร์เซ็นต์ หลังจากนั้นติดตามผู้ป่วยไป 1 ปีพบว่าสามารถติดตามได้ครบ 1 ปี จำนวน 319 คน โดยแบ่งเป็นกลุ่มที่มีโครงสร้างหัวใจผิดปกติจำนวน 41 คน และ กลุ่มที่มีโครงสร้างหัวใจปกติ 278 คน โดยแสดงได้ตามรูปภาพที่ 6

ภาพ 6 แผนผังการดำเนินการศึกษา (Flow chart of study)

ผู้ป่วยที่ได้รับยาเฟลเคโนด้อย่างน้อย 1 โดสในช่วงตั้งแต่วันที่
1 มกราคม พ.ศ.2559 ถึง 30 พฤศจิกายน พ.ศ.2563 ใน
โรงพยาบาล 447 คน



ตัดผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 15 ปีจำนวน 4 คน ทำให้เหลือผู้ป่วย
เข้าการศึกษา 443 คน



ตัดผู้ป่วยที่ไม่มีข้อมูล หรือข้อมูลไม่สมบูรณ์ของ
echocardiography จำนวน 107 คน ทำให้เหลือคนเข้าการศึกษา
336 คน



ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของ โครงสร้าง
หัวใจจำนวน 47 คน

ผู้ป่วยที่โครงสร้างหัวใจปกติ
จำนวน 289 คน



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของ โครงสร้าง
หัวใจที่มีเวลาตรวจติดตามได้ครบ 1
ปี จำนวน 43 คน

ผู้ป่วยที่โครงสร้างหัวใจปกติที่มี
เวลาตรวจติดตามได้ครบ 1 ปี
จำนวน 276 คน

3.2 ประเภทของความผิดปกติในกลุ่มที่มีโครงสร้างหัวใจผิดปกติ (Types of structural heart disease)

จากผู้ป่วย 47 คนในกลุ่มที่มีโครงสร้างหัวใจผิดปกติตามนิยามของการวิจัยนี้ พบว่ากลุ่มที่ 1 มี 13 คนคิดเป็น 28 เปอร์เซ็นต์ เป็นกลุ่มที่มีผนัง left ventricle หนามากกว่าเท่ากับ 14 มิลลิเมตร ต่อมากลุ่มที่ 2 มี 12 คนคิดเป็น 26 เปอร์เซ็นต์ เป็นกลุ่มที่มี impaired LV systolic function โดยมี left ventricular ejection fraction น้อยกว่า 50 เปอร์เซ็นต์ กลุ่มที่ 3 มีจำนวน 7 คนคิดเป็น 15 เปอร์เซ็นต์ เป็นกลุ่มที่มีประวัติการผ่าตัดหัวใจ (history of cardiac surgery) กลุ่มที่ 4 มีจำนวน 5 คนคิดเป็น 11 เปอร์เซ็นต์ เป็นกลุ่มที่ถูกวินิจฉัยเป็น chronic coronary syndrome กลุ่มที่ 5 มีจำนวน 4 คน คิดเป็น 9 เปอร์เซ็นต์ เป็นกลุ่มที่มีภาวะลิ้นหัวใจผิดปกติรุนแรง (severe valvular heart disease) กลุ่มที่ 6 มีจำนวน 3 คนคิดเป็น 7 เปอร์เซ็นต์ คือกลุ่ม heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) กลุ่มที่ 7 มีจำนวน 1 คนคิดเป็น 2 เปอร์เซ็นต์ คือกลุ่มที่มี Impaired RV systolic function และกลุ่มที่ 8 มีจำนวน 1 คนคิดเป็น 2 เปอร์เซ็นต์ คือกลุ่มที่มีหัวใจผิดปกติตั้งแต่กำเนิด (Congenital heart disease) ซึ่งสามารถแสดงได้ดังตารางที่ 4

ตาราง 4 ประเภทของความผิดปกติในกลุ่มที่มีโครงสร้างหัวใจผิดปกติ (Types of structural heart disease)

Structural heart disease	Number
Increased LV wall thickness (≥ 14 mm)	13 (28%)
Impaired LV systolic function (LVEF $< 50\%$)	12 (26%)
History of cardiac surgery	7 (15%)
Chronic coronary syndrome	5 (11%)
Severe valvular heart disease	4 (9%)
HFpEF	3 (7%)
Impaired RV systolic function	1 (2%)
Congenital heart disease	1 (2%)
Total	47 (100%)

3.3 ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยในกลุ่มที่มีโครงสร้างหัวใจผิดปกติ และ กลุ่มที่มีโครงสร้างหัวใจปกติ (Baseline characteristics of patients in structural and non-structural heart disease)

ในกลุ่มที่มีโครงสร้างหัวใจผิดปกติพบว่าอายุเฉลี่ย 63 ปี เทียบกับอายุ 57 ปีในกลุ่มที่มีโครงสร้างหัวใจปกติพบว่าแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.01$) เมื่อไปดูที่สัดส่วนของเพศชายในกลุ่มที่มีโครงสร้างหัวใจผิดปกติ คิดเป็น 55 เปอร์เซ็นต์ เทียบกับ 40 เปอร์เซ็นต์ ในกลุ่มที่มีโครงสร้างหัวใจปกติ พบว่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ในด้านโรคประจำตัวของผู้ป่วย พบว่าสัดส่วนของโรคความดันโลหิตสูงในกลุ่มที่มีโครงสร้างหัวใจผิดปกติคิดเป็น 38 เปอร์เซ็นต์ เมื่อเทียบกับ 26 เปอร์เซ็นต์ในกลุ่มที่มีโครงสร้างหัวใจปกติ พบว่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.079$) สัดส่วนของโรคเบาหวานในกลุ่มที่มีโครงสร้างหัวใจผิดปกติ คิดเป็น 28 เปอร์เซ็นต์ ซึ่งมากกว่ากลุ่มที่มีโครงสร้างหัวใจปกติที่มีสัดส่วนโรคเบาหวาน 7 เปอร์เซ็นต์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.001$) สำหรับโรคไขมันในเลือดสูงพบว่าทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยพบ 30 เปอร์เซ็นต์ และ 23 เปอร์เซ็นต์ ในกลุ่มที่มีโครงสร้างหัวใจผิดปกติ และ ปกติตามลำดับ สัดส่วนของโรคไตเรื้อรังพบว่าในกลุ่มโครงสร้างหัวใจปกติมี 8.5 เปอร์เซ็นต์ ซึ่งมากกว่ากลุ่มที่มีโครงสร้างหัวใจปกติที่มีเพียง 1.7 เปอร์เซ็นต์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.008$) สำหรับโรคมะเร็งพบว่ามี 2.1 เปอร์เซ็นต์ในกลุ่มที่มีโครงสร้างหัวใจผิดปกติ และ 4.1 เปอร์เซ็นต์ในกลุ่มที่มีโครงสร้างหัวใจปกติ ซึ่งไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผู้ป่วยที่ได้รับการใส่เครื่อง Cardiac implantable electronic device (CIED) พบว่ามี 12.8 เปอร์เซ็นต์ในกลุ่มที่มีโครงสร้างหัวใจผิดปกติ และ 7.3 เปอร์เซ็นต์ในกลุ่มที่มีโครงสร้างหัวใจปกติ โดยไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยข้อมูลแสดงในตารางที่ 5\

ตาราง 5 ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยในกลุ่มที่มีโครงสร้างหัวใจผิดปกติ และ กลุ่มที่มีโครงสร้างหัวใจปกติ (Baseline characteristics of patients in structural and non-structural heart disease)

Demographic data	Structural heart disease (N = 47)	Non-structural heart disease (N = 289)	P value
------------------	-----------------------------------	--	---------

Age (Mean ± SD)	63 ± 18	56 ± 17	0.01
Male	26 (55%)	117 (40%)	0.051
HTN	18 (38%)	75 (26%)	0.079
DM	13 (28%)	21 (7%)	<0.001
DLP	14 (30%)	66 (23%)	0.47
CKD	4 (8.5%)	5 (1.7%)	0.008
Cancer	1 (2.1%)	12 (4.1%)	0.504
On CIED	6 (12.8%)	21 (7.3%)	0.198

3.4 ข้อบ่งชี้ในการให้ยาเฟลเคไนด์ (Indication of flecainide)

ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีโรคหัวใจผิดปกติ พบว่ามีการให้เฟลเคไนด์ ด้วยเรื่อง supraventricular arrhythmias 35 คน คิดเป็น 74 เปอร์เซ็นต์ และให้ด้วยเรื่อง ventricular arrhythmias จำนวน 12 คน คิดเป็น 26 เปอร์เซ็นต์ ส่วนในกลุ่มที่โครงสร้างหัวใจปกติ พบว่าให้ยาเฟลเคไนด์ ด้วยเรื่อง supraventricular arrhythmias 181 คน คิดเป็น 62.4 เปอร์เซ็นต์ ให้ด้วยเรื่อง ventricular arrhythmias จำนวน 105 คน คิดเป็น 36.2 เปอร์เซ็นต์ และ ให้เพื่อช่วยในการวินิจฉัย Brugada syndrome จำนวน 3 คนคิดเป็น 1.4 เปอร์เซ็นต์ ซึ่งทั้งสามข้อบ่งชี้ สัดส่วนในการให้ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยแสดงตามตารางที่ 6

ตาราง 6 ข้อบ่งชี้ในการให้ยาเฟลเคไนด์ (Indication of flecainide)

Indications	Structural heart disease (N = 47)	Non-structural heart disease (N = 289)	P value
Atrial tachyarrhythmias, SVT, PACs	35 (74%)	181 (62.4%)	0.116
Ventricular tachyarrhythmias, PVCs	12 (26%)	105 (36.2%)	0.116
Brugada ECG diagnostic test	0	3 (1.4%)	0.483

3.5 อุบัติการณ์การเกิด VT/VF และ การเสียชีวิต (incidence of VT/VF and death)

ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของโครงสร้างหัวใจพบว่าผู้ป่วยที่ติดตามจนครบ 1 ปีได้ทั้งหมด 43 คน โดยพบว่าเกิด VT/VF หลังจากการให้ยาเฟลเคไนด์ทั้งหมด 2 คน คิดเป็น 4.7 เปอร์เซ็นต์ โดยทั้งสองคนมี VT/VF ตั้งแต่ก่อนเริ่มให้ยาเฟลเคไนด์อยู่แล้ว และไม่มีใครเสียชีวิตจากภาวะ VT/VF ที่เกิดขึ้น ส่วนในกลุ่มผู้ที่มีโครงสร้างหัวใจปกติพบว่าผู้ป่วยที่ติดตามจนครบ 276 คน โดยพบว่าเกิด VT/VF หลังจากการให้ยาเฟลเคไนด์ 3 คน คิดเป็น 1.1 เปอร์เซ็นต์ ซึ่งทั้ง 3 รายมี VT/VF เกิดตั้งแต่ก่อนเริ่มยาแล้วทั้งสิ้น โดยเมื่อคำนวณทางสถิติพบว่า อุบัติการณ์การเกิด VT/VF ไม่ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่าง 2 กลุ่ม ดังแสดงตามตารางที่ 7 ส่วนรายละเอียดผู้ป่วยแต่ละคนที่เกิด VT/VF หลังการให้ยาเฟลเคไนด์ในทั้ง 2 กลุ่มแสดงในตารางที่ 8

อัตราการตายหลังจากการตรวจติดตามไป 1 ปีพบว่า ในกลุ่มที่มีความผิดปกติของโครงสร้างหัวใจมีผู้เสียชีวิต 1 คน คิดเป็น 2.3 เปอร์เซ็นต์ โดยสาเหตุการเสียชีวิต เป็นจากมะเร็งไทรอยด์กระจาย ส่วนในกลุ่มที่มีโครงสร้างหัวใจปกติพบว่าผู้ป่วยเสียชีวิต 2 คน คิดเป็น 0.7 เปอร์เซ็นต์ โดยสาเหตุการเสียชีวิตมาจากโรคมะเร็งต่อมไทรอยด์และ โรค idiopathic pulmonary fibrosis

ตาราง 7 อุบัติการณ์การเกิด VT/VF และ การเสียชีวิต (incidence of VT/VF and death)

Outcomes	Structural heart disease (N = 43)	Non-structural heart disease (N = 276)	P value
VT/VF (1 year follow up)	2 (4.7%)	3 (1.1%)	0.172
Death (1 year follow up)	1 (2.3%)	2 (0.7%)	0.336

ตาราง 8 ลักษณะและผลของผู้ป่วยที่เกิด VT/VF หลังได้ยาเฟลเคไนด์ (Characteristic and outcomes of patient who developed VT/VF after received flecainide)

Structural heart group			
Demographic data	Echocardiographic data	Indication of treatment	Result
A 18-year-old male Underlying disease : DCM	LVEF 37% with global wall hypokinesia.	He had multiple episodes of polymorphic VT and was admitted for medications adjustment	After flecainide 25 mg single dose, no decrease in episodes of VT
A 70-year-old male Underlying disease : ARVC s/p AICD 6/61	LVEF 64% with severe RV dilatation and impaired RV systolic function.	He had multiple episodes of monomorphic VT.	After flecainide 200 mg/d was started 4/61, no VT/VF occurred until 10/61, AICD interrogation found 3 episodes of VT
Non structural heart group			
A 21-year-old female Underlying disease : Long QT type 3 (SCN5 mutation) s/p AICD	LVEF 60%, LV wall 7 mm	She had recurrent polymorphic VT before started flecainide.	After titration flecainide to 200 mg/d, VF still occurred and terminated with AICD shock.
A 16-year-old Male Underlying disease : CPVT (RYR2 mutation) s/p AICD	LVEF 64% LV wall 10 mm	He had recurrent polymorphic VT during exercise stress test.	After flecainide was prescribed, he initially had less VT episodes in 6 months. At 9

			months, 2 VF episodes occurred with appropriate shock.
A 64-year-old female Underlying disease : none	LVEF 50% with no RWMA. LV wall 10 mm	She had recurrent monomorphic VT.	After flecainide was started, she had less episodes of monomorphic VT. RFA was done to cure her disease.

3.6 ผู้ป่วยที่มีเครื่อง cardiac implantable electronic device ที่ได้รับยาฟเลคาอิดกับการเกิด VT/VF

ในงานวิจัยของเราพบว่ามีผู้ป่วยหลายคนที่ไม่ใส่เครื่อง cardiac implantable electronic device ซึ่งข้อสำคัญที่ทำให้ผู้วิจัยนำข้อมูลส่วนนี้มาวิเคราะห์ ก็คือ ผู้ป่วยที่ไม่ใส่เครื่อง CIED สามารถมีบันทึกคลื่นไฟฟ้าหัวใจได้ตลอด 24 ชั่วโมงทำให้การวิเคราะห์ เรื่อง VT/VF มีความเชื่อถือได้มากขึ้น โดยผู้ที่ไม่ใส่เครื่อง CIED มี 6 คนในกลุ่มที่มีโครงสร้างหัวใจผิดปกติ มีอุบัติการณ์การเกิด VT/VF 1 คนคิดเป็น 16.7 เปอร์เซ็นต์ ส่วนมี 21 คนในกลุ่มที่มีโครงสร้างหัวใจปกติ โดยอุบัติการณ์เกิด VT/VF 2 คนคิดเป็น 9.5 เปอร์เซ็นต์ โดยเมื่อรวมผู้ที่ใส่ CIED ทั้งหมดพบว่ามีคนใส่ CIED ทั้งหมด 27 คน โดยเป็นกลุ่มที่เกิด VT/VF ทั้งหมด 3 คน คิดเป็น 11.1 เปอร์เซ็นต์ ส่วนผู้ป่วยที่ไม่ใส่ CIED ทั้งหมด 292 คนที่เกิด VT/VF 3 คนคิดเป็น 1 เปอร์เซ็นต์ พบว่าต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 9 โดยผู้ป่วยที่เกิด VT/VF 3 คนเกิดในกลุ่มที่ on AICD ทั้งหมด โดยไม่มีการเกิด VT/VF ในกลุ่ม permanent pacemaker

ตาราง 9 ผู้ป่วยที่ใส่ CIED กับอุบัติการณ์การเกิด VT/VF

Outcomes	CIED (N = 27)	No CIED (N = 292)	P value
VT/VF	3 (11.1%)	3 (1.0%)	0.009

3.7 ลักษณะของผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น chronic coronary syndrome ที่ได้รับยาเฟลเคไนด์ (Characteristic of patients who diagnosed with chronic coronary syndrome who receive flecainide)

ในการศึกษาของเราได้พบว่ามีกรณีให้ยาเฟลเคไนด์ในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น chronic coronary syndrome ทั้งหมด 5 คน คิดเป็น 11 เปอร์เซ็นต์ โดยเป็นผู้ป่วยทั้งที่ได้รับการ revascularization และยังไม่ได้ทำ ซึ่งสามารถแสดงได้ตามตารางที่ 9

ตาราง 10 ลักษณะของผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น chronic coronary syndrome ที่ได้รับยาเฟลเคไนด์ (Characteristic of patients who diagnosed with chronic coronary syndrome who receive flecainide)

Demographic data	CAD diagnosis	Flecainide treatment
A 71-year-old male Underlying disease : Atrial flutter s/p RFA (10/7/56) then develop paroxysmal AF	Symptom : Angina on exertion Investigation : Dobutamine stress echo positive (16/7/61) CAG (9/7/61) : pLAD 90% stenosis >> PCI with DES	Receive flecainide 200 mg/d for AF until PCI and discontinue after PCI. No VT/VF occurred.
A 80-year-old male Underlying disease : paroxysmal AF s/p RFA, HTN, IFG	Symptom : Dysnea on exertion EKG (27/3/61) : Normal sinus rhythm with pathologic q wave in lead II, III, aVF Investigation : MIBI (3/9/2561) : A large area of severe-degree partially reversible defect at apical part of lateral wall, mid to basal part of anterolateral, inferolateral and inferior walls.	Received flecainide 100 mg/d prn for AF symptom since 2560 and discontinue after CAD diagnosis. No VT/VF occurred.

	<p>Echo (27/9/61) : EF 47% with inferoposterior wall hypokinesia.</p> <p>CAG (17/10/61) : TVD, 100% stenosis at dLAD, 100% stenosis at mLAD, 90% stenosis at PDA</p>	
<p>A 74-year-old male</p> <p>Underlying disease:</p> <p>ESRD on HD, DLP</p>	<p>Symptom : NSTEMI</p> <p>CAG (2/5/2555) : pLAD 70%,mLAD 20%,mRCA 30% s/p PCI at pLAD with DES</p> <p>Echo (9/5/2560) : EF 68%, no RWMA. Moderate MR, moderate AR and moderate TR.</p>	<p>Received flecainide 200 mg/d for PVCs treatment about 2 months (1/6/60-27/7/60)</p> <p>Stop treatment due to sinus node dysfunction.</p> <p>No VT/VF occurred.</p>
<p>A 86-year-old female</p> <p>Underlying disease:</p> <p>DLP</p>	<p>Symptom : Angina on exertion</p> <p>EST (2552): positive</p> <p>CAG (2552) : Not known result but PCI at pLAD with DES</p>	<p>Received flecainide 200 mg/d for paroxysmal AF since 2554. No VT/VF occurred.</p>
<p>A 58-year-old male</p> <p>Underlying disease:</p> <p>HTN,DM type2,DLP</p>	<p>Symptom : Angina on exertion</p> <p>EST (17/4/2562): positive at high work load</p> <p>CAG (14/5/2562): dLAD 60%stenosis, FFR positive, PCI at dLAD with DES</p>	<p>Receive flecainide 200 mg/d for PVCs treatment about 1 month (19/3/2562 – 9/4/2562) and discontinue treatment after EST revealed positive result. No VT/VF occurred</p>

3.8 ลักษณะพื้นฐานของกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีผล echocardiography ที่ได้รับยาเฟลเคไนด์ (Baseline characteristic of patients who didn't have echocardiographic data at baseline)

กลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีผล echocardiography ในผลการวิจัยของเราที่มีข้อมูลครบถ้วน และตรวจติดตามจนครบ 1 ปีมีจำนวน 58 คน โดยเมื่อนำมาเทียบกับกลุ่มที่มีผล echocardiography จำนวน

36 คนพบว่า ค่าเฉลี่ยอายุในกลุ่มที่ไม่มีผล echocardiography คือ 56 ปี ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่มีผล echocardiography ส่วนสัดส่วนเพศชาย โรคความดัน โรคเบาหวาน โรคไตเรื้อรัง โรคมะเร็ง ก็ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญเช่นกัน ส่วนผู้ป่วยที่มี CIED ใน no echo group มี 4 คนคิดเป็น 6.9% ส่วนในกลุ่ม echo group มี 27 คน คิดเป็น 8.0% ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนผลการศึกษาพบว่า ในกลุ่มที่มี echocardiography มี VT/VF 1.9% ส่วนกลุ่มที่ไม่มี echocardiography พบว่ามี 1.7% ซึ่งไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนอัตราการเสียชีวิตที่ 1 ปีก็ไม่แตกต่างกันเช่นกัน ดังแสดงในตารางที่ 11

ตาราง 11 ลักษณะพื้นฐานของกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีผล echocardiography ที่ได้รับยาฟเลคาโนด
(Baseline characteristic of patients who didn't have echocardiographic data at baseline)

Demographic data	Echo group (N = 336)	No echo group (N = 58)	P value
Age (Mean \pm SD)	57 \pm 17	56 \pm 15	0.627
Male	142 (42.3%)	29 (50.0%)	0.272
HTN	93 (27.7%)	16 (27.6%)	0.988
DM	35 (10.4%)	8 (13.8%)	0.446
DLP	79 (23.5%)	20 (34.5%)	0.075
CKD	9 (2.7%)	0 (0%)	0.207
Cancer	13 (3.9%)	3 (5.2%)	0.642
On CIED	27 (8.0%)	4 (6.9%)	0.766
Outcomes	Echo group (N = 319)	No echo group (N = 58)	P value
VT/VF (at 1 year follow up)	6 (1.9%)	1 (1.7%)	0.935
Death (at 1 year follow up)	3 (0.9%)	1 (1.7%)	0.489

3.9 ความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรปัจจัยพื้นฐานกับการเกิด VT/VF and death (Predictor variables for their association with VT/VF and death)

ทางผู้วิจัยได้หาความสัมพันธ์ของตัวแปรที่เป็น categorical variables กับการเกิด VT/VF และอัตราการเสียชีวิต ด้วย Fisher's exact test หลังจากนั้นได้ใช้ logistic regression เพื่อหา unadjusted และ adjusted odds ratios (95%CI) ของปัจจัยพื้นฐานดังกล่าว สำหรับตัวแปรที่เป็น continuous variables เราหาความสัมพันธ์ linearity กับ ค่า log ของ odds ratio เนื่องจากความสัมพันธ์ที่ได้ไม่เป็นเชิงเส้นตรง เราจึงแบ่งช่วงกลุ่มอายุเป็น quartiles โดยรวม upper 3 quartiles เข้าด้วยกันเนื่องจากค่า odds ratio และ 95%CI เท่ากัน

ปัจจัยพื้นฐานที่สัมพันธ์กับ VT/VF กล่าวคือมีค่า $P < 0.015$ ใน univariate model ได้แก่ อายุ , โครงสร้างหัวใจ และ CIED ส่วนหลังจากวิเคราะห์ด้วย multivariable model พบว่า อายุ ≤ 46 และการใส่ CIED เป็นตัวแปรอิสระที่สัมพันธ์กับการเพิ่มความเสี่ยงของการเกิด VT/VF ส่วนภาวะโครงสร้างหัวใจผิดปกติ ไม่ได้เป็นตัวแปรอิสระที่เพิ่มความเสี่ยงของการเกิด VT/VF เนื่องจากค่า $P > 0.05$ ใน multivariate model แต่อย่างไรก็ตามค่าเนื่องจากอุบัติการณ์การเกิด VT/VF ที่น้อย ทำให้ค่า 95%CI นั้นกว้าง ดังแสดงในตาราง 12 ส่วนแผนภาพแสดงค่า odds ratios และ 95%CI จาก adjusted model แสดงในรูปภาพ 7

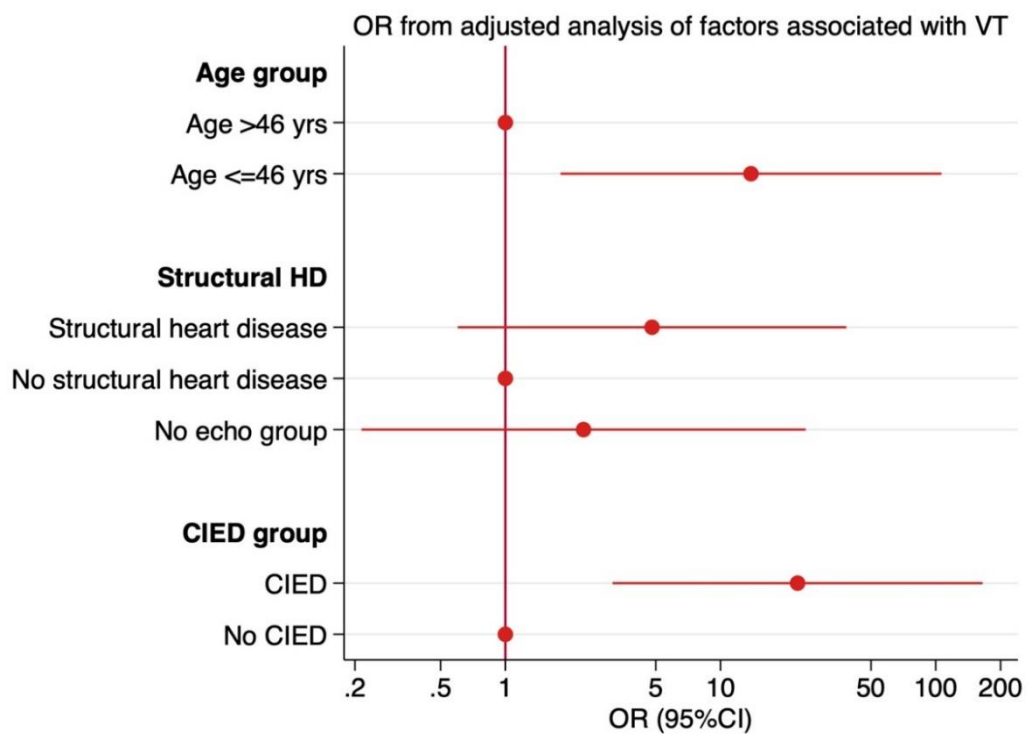
มะเร็งเป็นปัจจัยเดียวที่สัมพันธ์กับการตายโดยใช้ Fisher's exact test แต่เนื่องจากการตายที่เก็บข้อมูลมาในงานวิจัยนี้เป็นการตายจากทุกสาเหตุ และไม่มีใครเสียชีวิตจากภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ หรือโรคหัวใจ ทางผู้วิจัยจึงไม่ได้นำไปวิเคราะห์ต่อใน logistic models

ตาราง 12 ความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรปัจจัยพื้นฐานกับการเกิด VT/VF (Predictor variables for their association with VT/VF)

	Unadjusted		Adjusted	
	OR (95%CI)	P	OR (95%CI)	P
Age Group				
> 46 years	1 (ref)		1 (ref)	
≤ 46 years	5.89 (1.06 - 32.7)	0.042	13.84 (1.8 - 106.24)	0.011
Structural heart status				

Structural heart disease	4.44 (0.72 - 27.37)	0.108	4.8 (0.6 - 38.44)	0.139
No structural heart disease	1 (ref)		1 (ref)	
No echo	1.6 (0.16 - 15.63)	0.688	2.31 (0.21 - 24.85)	0.49
CIED status				
CIED	12.25 (2.36 - 63.53)	0.003	22.8 (3.15 - 165.09)	0.002
No CIED	1 (ref)		1 (ref)	

ภาพ 7 แผนภาพแสดงค่า odds ratio ของปัจจัยต่างๆต่อการเกิด VT/VF (Odd ratios from adjusted analysis of factors associated with VT/VF)



บทที่ 5

การอภิปราย และ บทสรุป (Discussion and conclusion)

5.1 การอภิปราย (Discussion)

ในเวชปฏิบัติปัจจุบัน อายุรแพทย์โรคหัวใจถูกแนะนำให้หลีกเลี่ยงการใช้ยาเฟลเคไนด์ ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของโครง

สร้างหัวใจ ซึ่งในเวชปฏิบัติได้นิยามไว้อย่างกว้างขวาง เช่น ภาวะที่มีโรคลิ้นหัวใจรุนแรง (severe valvular heart disease) โรคหัวใจล้มเหลว (heart failure) ภาวะที่มีผนัง left ventricular หนาตัวมากกว่าเท่ากับ 14 มิลลิเมตร และภาวะหัวใจขาดเลือด (chronic coronary syndrome) ซึ่งการอ้างอิงข้อมูลเหล่านี้ นำมาจากการศึกษา CAST ซึ่งเป็นการใช้เฟลเคไนด์กับผู้ป่วยที่มีภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายจากการขาดเลือดในระยะยาว ซึ่งเป็นการศึกษาเดียวที่แสดงให้เห็นว่าเฟลเคไนด์ทำให้เกิดผลเสียร้ายแรง โดยไม่มีข้อมูลที่ชัดเจนจากการศึกษาอื่นในการแสดงว่ายาเฟลเคไนด์ทำให้เกิดผลเสียในการใช้กับภาวะข้างต้น

การศึกษาของเราเป็นการศึกษาแรกในประเทศไทยที่ศึกษาข้อมูลเกี่ยวกับการให้ยาเฟลเคไนด์ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีโครงสร้างหัวใจผิดปกติ โดยการนิยามของคำว่า “โครงสร้างหัวใจผิดปกติ (Structural heart disease)” ของการศึกษาเรา ได้พยายามทำให้กว้างคล้ายกับการนิยามในเวชปฏิบัติ โดยผลการศึกษาของเราพบว่าผู้ป่วยถึง 14 เปอร์เซ็นต์ ที่มีโครงสร้างหัวใจผิดปกติ โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นโรคหัวใจที่ไม่เกี่ยวข้องกับหัวใจขาดเลือด (non-ischemic heart disease) และมีโครงสร้างหัวใจที่ผิดปกติไม่รุนแรง กล่าวคือ ผู้ป่วยที่มีผนัง left ventricle หนาที่สุด คือ 16 มิลลิเมตร และ การบีบตัวของหัวใจ (left ventricle ejection fraction) ที่น้อยที่สุด คือ 35 เปอร์เซ็นต์ ซึ่งการให้ยาเฟลเคไนด์ตามงานวิจัยของเรา แตกต่างอย่างชัดเจนกับผู้ป่วยในการศึกษา CAST ทำให้เป็นเหตุผลที่ทำให้การศึกษาของเราไม่เห็นความแตกต่างของอุบัติการณ์การเกิด VT/VF ที่เกิดขึ้น โดยระยะการติดตามของการศึกษาของเราอยู่ที่ 1 ปี เทียบกับค่าเฉลี่ย 10 เดือนในการศึกษา CAST

การศึกษาของเรายังสอดคล้องไปกับการศึกษาในอดีตในการใช้ยาเฟลเคไนด์ในภาวะ left ventricular hypertrophy และ non ischemic cardiomyopathy ว่าสามารถใช้ยาเฟลเคไนด์ได้อย่างปลอดภัย กล่าวคือ การศึกษา retrospective cohort โดย Haruki ในปีค.ศ. 2015 ได้ศึกษาการใช้ยาเฟล

เคโนด์ กับผู้ป่วย 15 คนที่เป็น hypertrophic obstructive cardiomyopathy (ค่าเฉลี่ย left ventricular wall thickness 20.4 mm) หลังจากการติดตามไป 8.9 ปี ไม่พบว่ามี malignant arrhythmia เกิดขึ้น การศึกษาของเราพบว่ามีผู้ป่วยที่มี left ventricular hypertrophy 13 คนซึ่งไม่พบว่ามีใครเลยที่มี VT/VF เกิดขึ้นหลังการได้ยาเฟลเคโนด์ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาข้างต้น ในอีกการศึกษาโดย Ermakov ในปีค.ศ.2018 ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วย 13 คนที่ถูกรวบรวมด้วยเรื่อง PVC induced cardiomyopathy (ค่าเฉลี่ย left ventricular ejection fraction 37 เปอร์เซ็นต์) และทุกคนถูกทำการทดสอบเพื่อตัดผู้ป่วยที่เป็นโรคเส้นเลือดหัวใจออก โดยผลการศึกษาพบว่าไม่พบ sustained ventricular tachycardia หรือ การเสียชีวิตหลังจากการตรวจติดตามไปนานถึง 3.8 ปี โดยการศึกษาของเราที่พบว่าผู้ป่วยที่มี impaired left ventricular systolic function 12 คน มีคนที่เกิด VT/VF 1 คน โดยผู้ป่วยรายนั้นมี VT เกิดตั้งแต่ก่อนได้รับยาแล้ว และได้รับยาเฟลเคโนด์เพียง 25 มิลลิกรัมเพียง 1 โดส ซึ่งการเกิด VT/VF หลังได้ยาอาจจะไม่ได้เกิดจากผลของยาเฟลเคโนด์ก็เป็นได้

งานวิจัยนี้ยังได้แสดงผลของการให้ยาในคนที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น chronic coronary syndrome จำนวน 5 คน ซึ่งภาวะนี้ถือเป็นภาวะที่มีข้อมูลสัมพันธ์กับการศึกษา CAST มากที่สุด กล่าวคือ เกี่ยวกับ coronary artery disease โดยในการศึกษานี้พบว่ามีผู้ป่วย 3 คนได้รับการให้ยาเฟลเคโนด์ก่อนได้รับการทำ revascularization และ ผู้ป่วย 2 คนได้รับยาเฟลเคโนด์หลังจากทำ percutaneous coronary intervention โดยจากข้อมูลทั้ง 5 คนไม่มีอุบัติการณ์ของการเกิด VT/VF เกิดขึ้น โดยเหตุผลที่ทางผู้จัดทำวิจัยคิดว่าทำให้เห็นผลต่างจากการศึกษา CAST คือ คนไข้ใน CAST เป็นผู้ป่วยที่มีกล้ามเนื้อหัวใจตายจากการขาดเลือด (post myocardial infarction) ที่เกิดขึ้นภายใน 2 ปี ร่วมกับมีภาวะ impaired left ventricular function ทำให้โดยรวมเป็นคนไข้ที่มีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดภาวะ ventricular arrhythmias มากอยู่แล้ว รวมทั้งในการศึกษา CAST ยังใช้เฟลเคโนด์ในการรักษา PVCs อีกด้วย ซึ่งต่างกับการศึกษานี้ที่ผู้ป่วยทั้งหมดเป็น chronic coronary syndrome ที่ไม่เคยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น myocardial infarction และทุกคนมี left ventricular ejection fraction ปกติ

โดยจาก logistic regression model พบว่าใน univariate model ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิด VT/VF คือ อายุ โครงสร้างหัวใจ และ CIED แต่เมื่อวิเคราะห์แบบ multivariate model พบว่าภาวะโครงสร้างหัวใจผิดปกติ ไม่ได้เป็นตัวแปรอิสระที่ชัดเจนต่อการเกิด VT/VF โดยค่า p value = 0.139 โดยค่า odds ratio คือ 4.8 (0.6 - 38.44)

ข้อจำกัดของการศึกษานี้ คือ ข้อมูลของ baseline echocardiography ที่ไม่มี หรือ มีไม่ครบถ้วน คิดเป็น 24 เปอร์เซ็นต์ ของผู้ป่วยที่คัดกรองเข้ามา อาจทำให้ตัวเลขสัดส่วนของผู้มีโครงสร้างหัวใจผิดปกติอาจสูงกว่าความเป็นจริง เนื่องจากผู้ป่วยที่ไม่มีข้อมูล echocardiography มีแนวโน้มว่าจะเป็นผู้ป่วยที่มีโครงสร้างหัวใจปกติ ที่แพทย์ผู้ดูแลการศึกษา อาจจะได้พิจารณาส่ง echocardiography ก่อนเริ่มให้ยา อีกข้อจำกัดหนึ่ง คือ การรายงานอุบัติการณ์ การเกิด VT/VF มีแนวโน้มที่จะต่ำกว่าความเป็นจริง เนื่องจากการศึกษา retrospective study การติดตามผลที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วย เช่น ผู้ป่วยอาจเกิด VT/VF แล้วไม่ได้มาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ทำให้ไม่มีการบันทึกลงใน electronic medical record

ทางผู้จัดทำคิดว่างานวิจัยนี้ถือเป็นจุดเริ่มต้นที่ดี ที่พยายามแสดงให้เห็นว่ายาเฟลเคไนด์ที่ถูกห้ามใช้อย่างแพร่หลายตามคำแนะนำของเวชปฏิบัติหลายประเทศ โดยอ้างอิงจากข้อมูลเพียงการศึกษาเดียวอาจทำให้ยาที่มีประสิทธิภาพสูง ผลข้างเคียงต่ำมีการใช้ต่ำกว่าความเป็นจริงได้ ซึ่งในบริบทประเทศไทยที่มีชนิดของยา antiarrhythmic drugs จำกัดมาก ในมุมมองของผู้ทำวิจัยคิดว่ามีผลกระทบมากทำให้เราใช้ยา broad spectrum อย่าง amiodarone มากเกินไป อย่างไรก็ตามข้อมูลจากการศึกษาของเราเพียงการศึกษาเดียวคงไม่สามารถเปลี่ยนแนวปฏิบัติได้ จึงคิดว่าควรมีการทำงานวิจัยที่เป็น prospective study โดยเริ่มจากคนไข้ที่เป็น non-ischemic heart disease เพื่อจะได้มีหลักฐานเพิ่มขึ้นเกี่ยวกับการใช้ยาเฟลเคไนด์ในผู้ป่วยเหล่านี้ต่อไป

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

5.2 บทสรุป (Conclusion)

จากผลการศึกษา สัดส่วนของผู้ป่วยที่มีโครงสร้างหัวใจผิดปกติที่ได้รับยาเฟลเคไนด์ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ใน 5 ปีที่ผ่านมา คิดเป็น 14 เปอร์เซ็นต์ โดยหลายประเภทของผู้ป่วยที่มีโครงสร้างหัวใจผิดปกติ ถูกห้ามใช้ยาเฟลเคไนด์ในเวชปฏิบัติในหลายประเทศ เช่น impaired LV systolic function, LV wall thickness ≥ 14 mm เป็นต้น อุบัติการณ์การเกิด VT/VF ในช่วง 1 ปี หลังจากการให้ยาเฟลเคไนด์ไม่แตกต่างกันมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่าง 2 กลุ่ม



ภาคผนวก ก
แบบเก็บข้อมูลผู้ป่วย (Case record form)

ข้อมูล baseline characteristic ของผู้ป่วย

1. เพศ
2. อายุ ปี
3. ประวัติโรคประจำตัวของผู้ป่วย (HTN, DM, Hx of stroke, PAD)
4. Heart disease
 Etiology
 LVEF
5. ผล echocardiogram
6. ชนิด ของ arrhythmia ที่ใช้รักษาด้วยยาเฟลเคไนด์
7. Ventricular arrhythmia
8. Cause of death
9. อาการข้างเคียงต่างๆหลังได้รับยา

บรรณานุกรม

1. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2014;130:e199-267.
2. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology* 2016;18:1609-78.
3. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *The New England journal of medicine* 1991;324:781-8.
4. Haruki S, Minami Y, Suzuki A, Hagiwara N. Effects of flecainide on left ventricular pressure gradient and symptoms in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a comparison of flecainide and disopyramide. *Heart and vessels* 2015;30:604-10.
5. Cunningham T, Uzun O, Morris R, et al. The Safety and Effectiveness of Flecainide in Children in the Current Era. *Pediatric cardiology* 2017;38:1633-8.
6. Ermakov S, Gerstenfeld EP, Svetlichnaya Y, Scheinman MM. Use of flecainide in combination antiarrhythmic therapy in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Heart rhythm* 2017;14:564-9.
7. Hyman MC, Mustin D, Supple G, et al. Class IC antiarrhythmic drugs for suspected premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy. *Heart rhythm* 2018;15:159-63.



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล	นฤพัฒน์ แสงพรสุข
วัน เดือน ปี เกิด	12 พฤศจิกายน 2533
สถานที่เกิด	1/15 ตรอกภูธรเรศ แขวงสัมพันธวงศ์ เขตสัมพันธวงศ์ กรุงเทพฯ 10100
วุฒิการศึกษา	จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ที่อยู่ปัจจุบัน	1/15 ตรอกภูธรเรศ แขวงสัมพันธวงศ์ เขตสัมพันธวงศ์ กรุงเทพฯ 10100
ผลงานตีพิมพ์	ไม่มี
รางวัลที่ได้รับ	ไม่มี



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY