

บทที่ 2



ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

ความสัมพันธ์ระหว่างกลุ่มอาการตายเฉียบพลันโดยไม่ทราบสาเหตุ (Sudden unexplained death syndrome, SUDS) และกลุ่มอาการbrugada

Sudden Unexplained Death Syndrome(SUDS) หรือโรคไหลตายเป็นสาเหตุการตายแบบฉับพลันที่สำคัญในผู้ชายที่มีสุขภาพแข็งแรงมาก่อน United state center for disease control (CDC) (1,2) ได้ให้คำจำกัดความว่า เป็นการตายกะทันหันในผู้ที่มีอายุมากกว่า 2 ปีขึ้นไป มีสุขภาพปกติก่อนตาย โดยผู้ตายหรือบิดาหรือมารดาเกิดในประเทศเอเชียอาคเนย์ ไม่สามารถหาสาเหตุอธิบายการตายได้จากการชันสูตรศพ เกรียง ตั้งสง่าและคณะ(2,5) ทำการศึกษาในคนไทยอีสานที่อยู่ในประเทศพบอัตราตาย 38 คนต่อประชากร 1 แสนคน เกือบทั้งหมดเป็นเพศชายในปี พ.ศ. 2532

SUDS ในคนเอเชียที่อพยพไปอยู่ในประเทศสหรัฐ พบได้ตั้งแต่ 1:2500 ถึง 1:1087(2,4) . SUDS มีลักษณะดังนี้ 1. ผู้ป่วยอยู่ในวัยหนุ่ม สุขภาพแข็งแรงดี 2. การตายเกิดในช่วงนอนหลับ 3. ผลชันสูตรไม่พบความผิดปกติ ซึ่งต่อมามีรายงานเกี่ยวกับลักษณะคลื่นไฟฟ้าหัวใจที่มีการยกขึ้นของ ST segment ในขั้วไฟฟ้าที่หน้าอกด้านขวา (right chest leads) ในผู้ป่วยที่เกิด idiopathic ventricular fibrillation ในขณะที่หลับหรือรุ่งสาง

Nademanee และคณะ(5) ศึกษาในผู้ป่วย SUDS survivors พบมีลักษณะคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแบบกลุ่มอาการbrugada, ในกลุ่มที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติได้ทำการศึกษา electrophysiology ของระบบไฟฟ้าหัวใจพบว่าสามารถกระตุ้นให้เกิด VT/VF ได้ 13 ใน 14 รายของผู้ป่วยและพบว่า มี late potential จากการตรวจ signal average ECG 11 ใน 13 ราย, มี prolong HV interval (เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติ) และพบว่าการเสียชีวิตในกลุ่มที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแบบกลุ่มอาการbrugadaมากกว่ากลุ่มที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจปกติ

Pedro Brugada และ Josep Brugada(6) ได้รายงานกลุ่มผู้ป่วยที่รอดจาก sudden death ไม่เคยมีโรคหัวใจมาก่อน พบลักษณะ right bundle branch block และ cove type ST elevation ใน lead V₁ ถึง V₃ และจากการศึกษาของกุลวี เนตรมณีและคณะ(7) ศึกษาผู้ป่วย SUDS survivor และ probable SUDS ในประเทศไทย 27 รายพบว่า มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแบบ RBBB และ ST elevation ใน lead V₁ ถึง V₃ เหมือนกับที่พบในรายงานของ Brugada จากการศึกษาดังกล่าวพบว่า

SUDS และ Brugada syndrome พบการ mutation ของ cardiac Na channel gene (SCN5A) ที่ตำแหน่งเดียวกัน, Josep Brugada(8) ศึกษาความเสี่ยงและพยากรณ์โรคของการเสียชีวิตอย่างกะทันหันจากหัวใจเต้นผิดปกติในกลุ่มที่ตรวจพบคลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบกลุ่มอาการบรูกาดาที่ไม่มีประวัติภาวะหัวใจหยุดทำงานมาก่อน พบความเสี่ยงที่เกิดการเสียชีวิตกะทันหันหรือภาวะหัวใจหยุดทำงานได้ 8.2% ในเวลา 3 ปี

ความชุกของคลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบบรูกาดาพบได้มากน้อยต่างกันตามการศึกษา ในประเทศญี่ปุ่น(7,8,9) พบความชุกประมาณ 0.07 - 0.70%, ในประเทศไทย สมเกียรติและคณะ(8) ทำการศึกษาคนงานก่อสร้างชายไทยสุขภาพปกติจำนวน 105 คน โดยตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจด้วยวิธีปกติและวิธีเลื่อนตำแหน่ง พบความชุกคลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบบรูกาดา 5.7%, วินัย ลุนพรม(10) ได้ทำการศึกษาความชุกในคนงานบริษัท ไทยฮอนดา แมนูแฟคเจอริ่ง จำกัดโดยตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจด้วยวิธีปกติและวิธีเลื่อนตำแหน่ง พบความชุกของคลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบบรูกาดาร้อยละ 1.2

มีการศึกษาผู้รอดชีวิตจากโหลตตาย 27 ราย พบว่ามีผู้ป่วยถึง 16 ราย ที่มีลักษณะคลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบ right bundle branch block (RSR') และ ST-segment elevation ใน lead V₁-V₃ ซึ่งเข้าได้กับกลุ่มอาการบรูกาดา และมีการศึกษาทางระดับโมเลกุล ในผู้ป่วยโหลตตาย 10 คน พบว่า มีผู้ป่วย 3 รายที่ตรวจพบยีน SCN5A ผิดปกติ แสดงว่า มีความเกี่ยวข้องกันของกลุ่มอาการบรูกาดาและโรคโหลตตาย โดยมีความผิดปกติของยีน SCN5A ร่วมกัน

กลุ่มอาการบรูกาดา

กลุ่มอาการบรูกาดา เริ่มมีการศึกษาทางคลินิกตั้งแต่ ปี ค.ศ. 1992 (11) และเป็นกลุ่มอาการที่ได้รับความสนใจและมีการศึกษามากขึ้น เพราะกลุ่มอาการบรูกาดาเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตลำดับต้น ๆ ของคนวัยทำงาน และในช่วงไม่กี่ปีที่ผ่านมาได้มีการรายงานผู้ป่วยบรูกาดาเพิ่มมากขึ้น และมีการศึกษาวิจัยอย่างกว้างขวางทั้งด้านลักษณะอาการทางคลินิก, ลักษณะของยีนที่ผิดปกติ และการศึกษาในเรื่องกลไกการเกิดโรคในระดับโมเลกุล ต่อมาเมื่อพบการกลายพันธุ์ของ SCN5A ยีน ซึ่งสามารถถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ Autosomal dominant และยีนที่ผิดปกตินี้จะทำให้เกิด Cardiac sodium channel ผิดปกติ ซึ่งมีผลทำให้คลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบบรูกาดาอาจจะตรวจพบความผิดปกติได้ไม่ตลอดเวลา และบางครั้งสามารถทำให้ความผิดปกติทางคลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบบรูกาดาเห็นได้ชัดเจนขึ้น โดยใช้ยาที่หยุดยั้งการทำงานของ cardiac sodium channel เช่น ajmaline , flecainide , procainamide เป็นต้น

Brugada syndrome เป็นโรคที่พบอุบัติการณ์การเกิดภาวะหัวใจหยุดเต้นกะทันหันได้สูง ลักษณะคลื่นไฟฟ้าหัวใจพบ ST segment elevation ใน right precordial lead (V_1 - V_3) อายุเฉลี่ยของการเกิดภาวะหัวใจหยุดเต้นกะทันหันเท่ากับ 41 ± 15 ปี การวินิจฉัย เมื่อพบ type 1 (cove type) ST segment elevation >0.2 mV ใน >1 right precordial lead และภาวะต่อไปนี้ ventricular fibrillation, polymorphic ventricular tachycardia, ประวัติบุคคลในครอบครัวอายุ < 45 ปี เสียชีวิตกะทันหันจากโรคหัวใจ, ตรวจพบคลื่นหัวใจในครอบครัวพบ cove type ST elevation, nocturnal agonal respiration, หมดสติ, inducible VT with program electrical stimulation

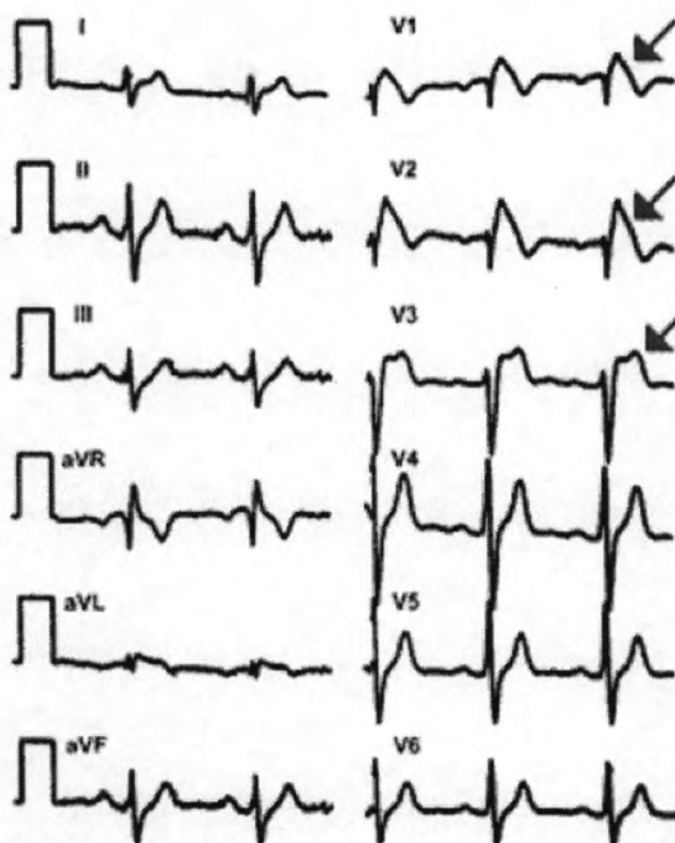
ลักษณะคลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบกลุ่มอาการบรูгадаเกิดจาก ความแตกต่างกันของการเกิด repolarization บริเวณผนังของ right ventricular outflow tract มีผลทำให้เกิดคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติและเกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะ ในผู้ป่วย Brugada syndrome อาจตรวจไม่พบลักษณะคลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบบรูгадаในทุกๆครั้งของการตรวจ การใช้ยา การตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจด้วยวิธีเลื่อนตำแหน่ง lead จะช่วยเพิ่มความไวในการตรวจ (30)

คำจำกัดความ

Brugada syndrome คือ กลุ่มอาการที่แสดงอาการทางคลินิกด้วยเรื่อง เป็นลมหมดสติ, การรอดจากตายเฉียบพลันและการตายเฉียบพลัน ในผู้ป่วยที่ไม่มีความผิดปกติทางโครงสร้างของหัวใจ รวมทั้งตรวจพบคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแบบเฉพาะคือ มีลักษณะ QRS complex เหมือน right bundle branch block (RBBB) รวมทั้งมีการยกขึ้นแบบลาดลง (coved type) ของ ST segment ในขั้วไฟฟ้าหัวใจ V_1 ถึง V_3

เกณฑ์การวินิจฉัย Brugada syndrome มีดังต่อไปนี้ (52)

1. ตรวจพบคลื่นไฟฟ้าหัวใจ Brugada syndrome แบบที่ 1 กล่าวคือ coved ST-segment elevation ≥ 0.2 mV ตามด้วย negative T wave ใน right precordial leads (V_1 ถึง V_3) มากกว่า 1 lead โดยการให้ยา sodium channel-blocking agent (เช่น ajmaline, procainamide, flecainide, pilsicainide) หรือไม่ได้



รูปที่ 1 : ลักษณะของคลื่นไฟฟ้าหัวใจ Brugada syndrome แบบที่ 1 (covered type) (52)

2. มีเกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้

- ก. Documented ventricular fibrillation (VF) หรือ polymorphic ventricular tachycardia (VT)
- ข. ประวัติครอบครัวมีผู้เสียชีวิตเฉียบพลันโดยไม่ทราบสาเหตุที่อายุน้อยกว่า 45 ปี
- ค. ญาติในครอบครัวมีคลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบ covered
- ง. กระตุ้นให้เกิด VT ได้ในการตรวจ programmed electrical stimulation
- จ. เคยเป็นลมหมดสติโดยไม่มีสาเหตุอื่น
- ฉ. เคยมีอาการหายใจลำบากเวลากลางคืน (nocturnal agonal respiration) โดยไม่มีสาเหตุอื่น

อาการทางคลินิกประกอบด้วยเรื่องเป็นลมหมดสติ, การรอดจากตายเฉียบพลัน, เกิดการเต้นของหัวใจผิดปกติแบบ Polymorphic ventricular tachycardia หรือ ventricular fibrillation ซึ่งการเต้นหัวใจผิดปกติแบบ polymorphic ventricular tachycardia นี้ไม่มีลักษณะคลื่นหัวใจแบบการยืดของ QT interval ในขณะที่หัวใจเต้นปกติแบบที่พบได้บ่อยในกลุ่มอาการ long QT และไม่พบว่ามีอาการเพิ่มอัตราการเต้นหัวใจก่อนเกิดหัวใจเต้นผิดปกติเหมือนดังผู้ป่วย catecholamine - dependent polymorphic ventricular tachycardia

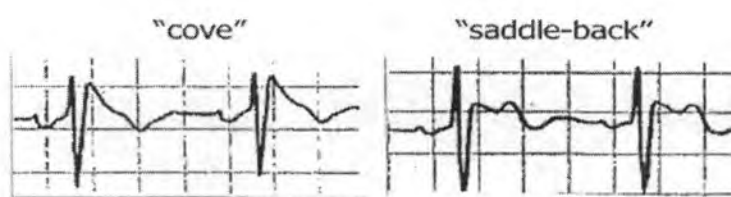
ลักษณะคลื่นไฟฟ้าหัวใจในกลุ่มอาการบรูกาตา จะแสดงให้เห็นในขั้วไฟฟ้าหัวใจที่ V_1-V_3 โดยในขั้ว V_1 ลักษณะ QRS complex จะเป็นแบบ RBBB ที่สิ้นสุดของ QRS จะมีลักษณะยกขึ้นเป็น point ตามด้วยการยกขึ้นแบบลาดลงของ ST segment และ T wave หัวกลับ โดยที่ QT interval ปกติหรือสั้นกว่าปกติ ในขั้วไฟฟ้าหัวใจบางกรณีการเปลี่ยนแปลงจะคล้ายคลึงกันแต่ลักษณะ ST segment จะยกขึ้นแบบแนวนอนและเด่นชัดน้อยกว่า ลักษณะการยก ST segment ในขั้วไฟฟ้าหัวใจที่หน้าอกด้านขวาจะไม่พบการต่ำลงของ ST segment ในขั้วไฟฟ้าตรงกันข้าม (reciprocal change)

มีการแบ่งลักษณะการยกของ ST segment เป็น 3 แบบ คือ

ชนิดที่ 1 : เอสทีเซกเมนต์มีลักษณะเป็น coved type และ J point ยกสูง ≥ 0.2 mV

ชนิดที่ 2 : เอสทีเซกเมนต์มีลักษณะเป็น saddle – back type

ชนิดที่ 3 : เอสทีเซกเมนต์มีลักษณะเป็น saddle – back type



รูปที่ 2 : ลักษณะต่าง ๆ ของคลื่นไฟฟ้าหัวใจของ Brugada syndrome (36)

โดยคลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบบรูกาตา ชนิดที่ 1 ซึ่งมีลักษณะการยกของเอสทีเซกเมนต์มากกว่า 0.2 mV เป็นลักษณะ coved type ซึ่งตามด้วย negative T wave. มีความจำเพาะกับกลุ่มอาการบรู

กาดา โดยต้องวินิจฉัยร่วมกับอาการทางคลินิกอื่น ๆ ส่วนคลื่นหัวใจแบบbrugada ชนิดที่ 2 และ 3 บางครั้งอาจไม่เข้ากับกลุ่มอาการbrugada

ต่อมาเมื่อมีการศึกษาพบว่า การตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจโดยใช้ตำแหน่ง V_1 ถึง V_3 ที่สูงกว่าตำแหน่งเดิมมาตรฐาน โดยเรียกตำแหน่งใหม่ว่า $-V_1$ ถึง $-V_3$ และ $-2V_1$ ถึง $-2V_3$ ซึ่งพบว่ามีควมไว (sensitivity) เพิ่มขึ้นในการตรวจหา Brugada syndrome ได้มากกว่าตำแหน่งมาตรฐาน (29)

กลุ่มอาการbrugadaส่วนใหญ่มักเกิดอาการช่วงกลางคืน แต่ไม่ใช่ผู้ป่วยทุกราย และบางครั้งเมื่อเกิดหัวใจเต้นผิดปกติจังหวะชนิด VT, VF อาจเกิดช่วงสั้น ๆ และสามารถหายเองได้โดยไม่ต้องได้รับการรักษา

ในปี พ.ศ. 2547 Watanabe และคณะ จากประเทศญี่ปุ่นได้รายงานผู้ป่วยชายอายุ 74 ปี ซึ่งมีประวัติเคยผ่าตัดกระเพาะอาหารทิ้งบางส่วน (partial gastrectomy) และตรวจพบคลื่นไฟฟ้าหัวใจมีลักษณะ Brugada syndrome พบว่ามีความสัมพันธ์ระหว่างการเปลี่ยนแปลงความสูง ST segment ตามหลังมื้ออาหาร โดยพบว่าการเพิ่มสูง ST segment ได้ 30 นาทีและมากที่สุดที่ 120 นาที หลังอาหารโดยคิดว่าการเปลี่ยนแปลงนี้น่าจะเกิดจากหลังมื้ออาหารมีการเพิ่มขึ้นของน้ำตาลในกระแสเลือดซึ่งกระตุ้นให้เกิดการเพิ่มขึ้นของระบบประสาทซิมพาเทติกตีในช่วงแรกและมีการเพิ่มของระบบประสาทพาราซิมพาเทติกตี สูงมากขึ้นตามมาและพบว่าการดู heart rate variability (HRV) พบว่าหลังมื้ออาหารระบบมีระบบประสาทพาราซิมพาเทติกตีเพิ่มสูงขึ้นและสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงของคลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบ Brugada โดยในผู้ป่วยที่มีระดับโปรแตสเซียมในเลือดมี้อหลังอาหารไม่แตกต่างกัน

ในปี พ.ศ. 2548 Nishizaki และคณะ จากประเทศญี่ปุ่น รายงานผู้ป่วยชายอายุ 43 ปี มีอาการเป็นลมหมดสติ และมีคลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบ Right bundle branch block และ ST segment มีลักษณะ cove type V_1 - V_3 โดยพบว่าการเพิ่มสูงของความสูง ST segment หลังจากได้รับยา Na channel blocker (flecainide 2 mg/kg), หลังจากทำ oral glucose tolerance test โดยพบว่ามีระดับน้ำตาล และระดับ insulin ที่ baseline 30,60,120 และ 180 นาที เท่ากับ 99,136,101,114 และ 72 mg/dl, 3.3 , 28.1, 24,34, และ 3.2 u/mL ตามลำดับและพบว่าการเพิ่มสูงของ ST segment ที่ 30 นาทีและหายไปเมื่อ 60 นาที หลังได้ glucose load และการทำ atrial pacing สามารถทำให้ ST segment ยกสูงได้เช่นกัน

ในปี พ.ศ. 2545 Nishizaki และคณะ จากประเทศญี่ปุ่น ได้ทำการศึกษาผู้ป่วย Brugada syndrome เพศชาย 20 คน โดยใช้ oral glucose tolerance test พบว่า ระดับโปรแตสเซียม, ระดับน้ำตาลสูง, ระดับ insulin ไม่มีความแตกต่างกันที่ fasting, 30, 60 , 120, และ 180 นาที พบว่าผู้ป่วยกลุ่มอาการ

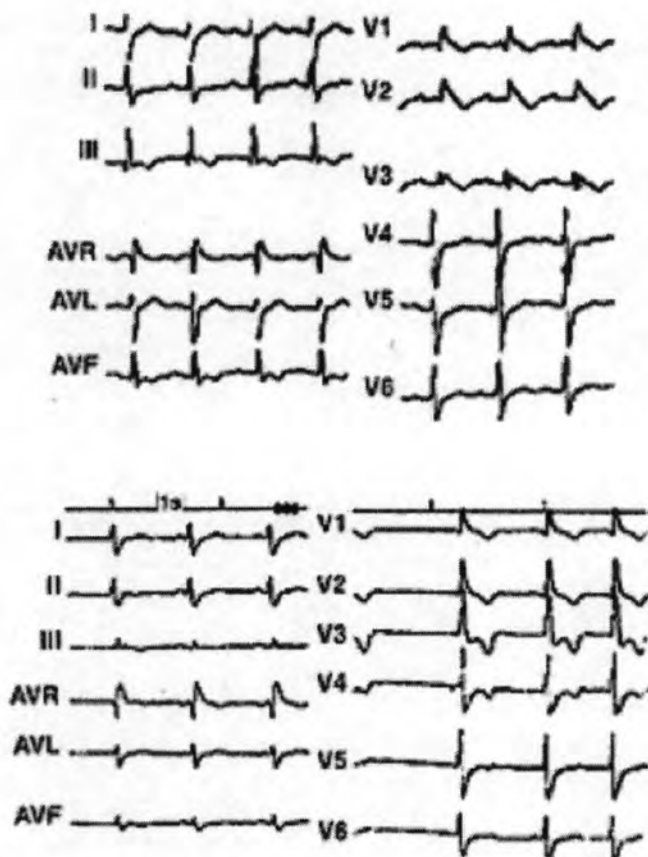
brugada 15 ใน 20 คน มีการเพิ่มสูงของ ST segment มากกว่า 0.1 mV โดยการเปลี่ยนแปลงอาจสูง ST segment พบที่ 60 และ 120 นาที และผลการเปลี่ยนแปลงหายไปเมื่อ 180 นาที ซึ่งจากการศึกษานี้พบว่า glucose-induced insulin secretion น่าจะเป็นส่วนหนึ่งของกลไกการยกสูงของ ST segment ในผู้ป่วย Brugada syndrome.

ประวัติของโรคกลุ่มอาการไหลตาย

ในปีทศวรรษ 1980 CDC (Center of Disease Control) ของสหรัฐอเมริกา(12) ได้รายงานการตายเฉียบพลันเพิ่มขึ้นผิดปกติในคนวัยหนุ่มสาวที่ย้ายถิ่นฐานมาจากเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ จากการชันสูตรยังไม่ทราบสาเหตุการตายที่แน่นอนเรียกกลุ่มอาการนี้ว่ากลุ่มอาการตายเฉียบพลันโดยไม่ทราบสาเหตุ (sudden unexplained death syndrome, SUDS) ในประเทศไทยมีการตายลักษณะนี้เรียกโรคนี้ว่า โรคไหลตาย (17) มีรายงานว่าผู้ป่วยไหลตายส่วนหนึ่งมีอาการและอาการแสดงแบบกลุ่มอาการbrugada ความชุกชุมของกลุ่มอาการนี้ในบางพื้นที่ทำให้สามารถอธิบายได้ว่ากลุ่มอาการนี้ถ่ายทอดทางพันธุกรรม

กลุ่มอาการbrugadaได้มีรายงานเบื้องต้นครั้งแรกในการประชุม North American Society of Pacing and Electrophysiology (NASPE) ในปี ค.ศ. 1991 (14) โดยผู้ป่วยรายแรกพบในปี ค.ศ. 1986 เป็นเด็กผู้ชายชาวโปแลนด์ อายุ 3 ปี มาด้วยเรื่องหมดสติเป็นซ้ำหลาย ๆ ครั้งและได้รับการช่วยเหลือคืนชีพจากบิดาของเขา ผู้ป่วยมีน้องสาวที่เสียชีวิตไปเมื่ออายุได้ 2 ปี ด้วยอาการเดียวกัน คลื่นไฟฟ้าหัวใจของผู้ป่วยทั้งสองมีลักษณะผิดปกติเหมือนกัน (รูป 3), ในปี ค.ศ.1992 Pedro และ Josep Brugada (15) ได้มีรายงานผู้ป่วยจำนวน 8 ราย ที่มีสุขภาพแข็งแรงก่อนและรอดจากการตายกะทันหันโดยการช่วยเหลือคืนชีพ พบว่าคลื่นไฟฟ้าหัวใจมีลักษณะ RBBB ร่วมกับการยกของ ST segment ในขั้วไฟฟ้าหัวใจ V_1 ถึง V_3 ภาวะต่างๆที่อาจทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงคลื่นไฟฟ้าหัวใจคล้ายกลุ่มอาการbrugadaเช่น atypical RBBB, left ventricular hypertrophy, early repolarization, acute pericarditis, acute myocardial ischemia or infarction, pulmonary embolism, central and autonomic nervous system abnormality, hypercalcemia, hyperkalemia, pectus excavatum. นอกจากนี้ยาบางชนิดอาจทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงคลื่นไฟฟ้าหัวใจคล้ายกลุ่มอาการbrugadaได้ เช่นเดียวกันเช่น amitriptyline, nortriptyline, fluoxetine เป็นต้น (52) ในประเทศไทยโรคไหลตายเริ่มเป็นที่สนใจต่อสาธารณะเมื่อมีรายงานการตายของคนงานชายไทยในสิงคโปร์ จากการศึกษาค้นคว้าพบว่าอัตราตายโดยประมาณเท่ากับ 130 คนต่อประชากร 1 แสนคนต่อปีซึ่งสูงกว่ารายงานในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ (16) (อัตราตาย 38 คนต่อประชากร 1 แสนคนต่อปี) โดยเฉลี่ยเกิดไหลตาย

หลังจากมาทำงานที่สิงคโปร์ 8 เดือน ข้อมูลเบื้องต้นชี้ว่า ส่วนใหญ่ (89%) เป็นคนงานก่อสร้าง เป็นที่น่าสังเกตว่าชั่วโมงการทำงานที่สิงคโปร์เฉลี่ยจะมากกว่าประเทศไทย 2 เท่า นอกจากนี้พบรายงานปัญหาทางอารมณ์ ภาวะซึมเศร้าที่มากขึ้นในคนงานไทยในสิงคโปร์และพบปัญหาทางอารมณ์ในกลุ่มผู้ป่วยไหลตายมากกว่ากลุ่มควบคุม กุลวี เนตรมณีและคณะ(19) ได้ทำการศึกษาผู้ป่วย SUDS survivor และ probable SUDS พบลักษณะคลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบbrugada 16 ใน 27 คน ดังนั้นลักษณะคลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบbrugadaจึงเป็น arrhythmogenic marker สำหรับ sudden unexplained death syndrome ในชายไทย หลังจากนั้นก็มีการตรวจพบผู้ป่วยกลุ่มอาการbrugadaจำนวนมากทั่วโลก และในปี ค.ศ 2003 ได้มีการประชุม 2nd consensus conference ได้มีการกำหนดเกณฑ์การวินิจฉัยโรค, การประเมินปัจจัยเสี่ยง, พันธุกรรม การรักษา ทั้งการรักษาด้วยยา และการรักษาโดยการใส่ implantable defibrillator (20)



รูปที่ 3 : คลื่นไฟฟ้าหัวใจของพี่น้องกลุ่มอาการbrugada

การศึกษาโรคไหลตายกับกรรมพันธุ์

ตั้งแต่ปี ค.ศ.1983 เป็นต้นมา มีรายงานการตายลักษณะเดียวกับโรคไหลตายในญาติพี่น้องของผู้ที่ไหลตายบ้างประปราย จนกระทั่ง ปี ค.ศ.1990 เมื่อมีข่าวการไหลตายในแรงงานไทยในประเทศสิงคโปร์ จึงมีรายงานการไหลตายในเครือญาติของผู้ที่ไหลตายออกมาหลายรายงานและเป็นการศึกษาในคนไทยทั้งหมด

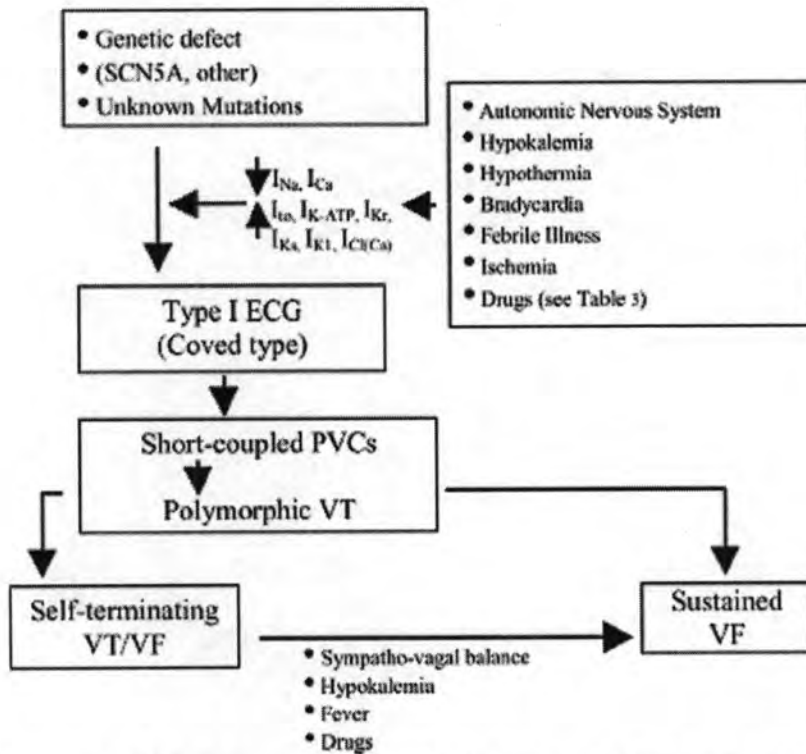
ในปี ค.ศ.1991 Tatsanavivat และคณะ (17) ได้ทำการสัมภาษณ์เครือญาติและเพื่อนบ้านผู้ใกล้ชิด เพื่อสอบถามยืนยันความชุกของการตายที่มีลักษณะอาการเข้ากับหลักเกณฑ์และคำนิยามของไหลตายในครอบครัวที่มีการไหลตายเกิดขึ้นเกณฑ์การวินิจฉัยมีดังนี้

1. ผู้เสียชีวิตมีอายุระหว่าง 20 ถึง 30 ปี
2. การเสียชีวิตเกิดขึ้นขณะนอนหลับหรือนั่งพัก
3. ผู้เสียชีวิตสุขภาพดีจนกระทั่งเกิดอาการ
4. มีอาการหายใจลำบาก
5. ปลุกไม่ตื่น หรือ ปลุกตื่นยากมาก
6. ไม่ได้ทำ autopsy หรือ necropsy

ในกรณีที่มีผู้เห็นเหตุการณ์ ต้องมีมากกว่า หรือเท่ากับ 4 ข้อ ถ้าไม่มีผู้เห็นเหตุการณ์ต้องมีมากกว่า หรือเท่ากับ 3 ข้อ จึงจะวินิจฉัย presumptive sudden unexplained death syndrome (PSUDS) โดยการสอบสวนทำในสายเครือญาติทุกระดับชั้นและทุกครอบครัวที่เกี่ยวข้อง มีการทดสอบยืนยันความถูกต้องของประวัติที่ได้ โดยการถามรายละเอียดจากผู้เห็นเหตุการณ์เดียวกันหลาย ๆ คนพบว่าในสมาชิก 49 ครอบครัว จำนวน 418 คน มีการตายที่มีลักษณะเข้าได้กับโรคไหลตายถึง 25 คนใน 14 ครอบครัว ผู้ตายทุกคนเป็นชาย มีอายุเฉลี่ย 31.26 ปี และมีช่วงอายุระหว่าง 25-50 ปี ในจำนวนนี้มีการตายในครอบครัวพ่อแม่เดียวกันถึง 6 ครอบครัวมีการตายของพี่ชายน้องชายรวม 3 คนในครอบครัวเดียวกันถึง 3 ครอบครัว และ 2 คน ในอีก 3 ครอบครัว การตายของเหยื่อไหลตายเหล่านี้ตายในเวลา สถานที่ ช่วงอายุและอาชีพที่แตกต่างกัน ระยะห่างของเวลาที่เกิดการตายระหว่างพี่และน้องชายในครอบครัวเดียวกันโดยเฉลี่ยประมาณ 6.67 ปี (พิสัย 2-24 ปี) การที่โรคไหลตายเกิดขึ้นในช่วงเวลาสถานที่และอาชีพที่แตกต่างกันนั้น ทำให้ความเป็นไปได้ที่โรคไหลตายจะเกิดจากอิทธิพลของสิ่งแวดล้อมลดลงไป แต่อย่างไรก็ดี อาจจะมีอิทธิพลของสิ่งแวดล้อมที่เกิดขึ้นระหว่างการได้รับการเลี้ยงดูภายในสภาพสิ่งแวดล้อมของครอบครัวเดียวกันตั้งแต่เด็ก ซึ่งในช่วงเวลานั้นอาจจะเป็นช่วงเวลาที่ได้รับผลกระทบเหมือนกันระหว่างการดำเนินชีวิตร่วมกัน เช่น มีการติดเชื้อ การได้รับสารอาหารหรือยาบางอย่าง รวมทั้งสมุนไพรที่อาจมีผลต่อ

ร่างกายทำให้มีความผิดปกติซ่อนเร้นอยู่ โดยเฉพาะอย่างยิ่งที่หัวใจและระบบประสาทอัตโนมัติ ความผิดปกตินี้จะแสดงอาการเมื่อได้รับปัจจัยเสริมหรือปัจจัยที่เป็นชนวนในเวลาที่เหมาะสมทำให้เกิดไหลตายขึ้นในเวลาที่แตกต่างกัน

ในช่วงระยะเวลาใกล้เคียงกัน ได้มีรายงานการศึกษาต่าง ๆ ทั้งในประเทศไทย ในระดับจังหวัด ระดับภาค ระดับประเทศ และในกลุ่มคนงานไทยในประเทศสิงคโปร์ พบว่าประมาณร้อยละ 14-18 ของผู้ที่ไหลตายมีประวัติการตายลักษณะเดียวกันในพี่ชายหรือน้องชายและประมาณร้อยละ 26 มีญาติสายตรงตายในลักษณะเดียวกันและประมาณร้อยละ 40-48 มีญาติคนใดคนหนึ่งในครอบครัวตายด้วยโรคนี้ นอกจากนี้ ยังพบว่า เมื่อศึกษาเปรียบเทียบอัตราการไหลตายที่เกิดขึ้นในญาติสายตรงระหว่างกลุ่มไหลตายกับกลุ่มควบคุมที่เป็นเพื่อนบ้าน เพศเดียวกัน อายุใกล้เคียงกัน และไม่มีความเกี่ยวข้องกับเครือญาติกับผู้ไหลตายเลย พบว่าค่า odds ratio ของการมีประวัติโรคไหลตายในญาติสายตรงของกลุ่มไหลตายมีมากกว่ากลุ่มเปรียบเทียบประมาณ 5.5 เท่า (95% CI = 2.50 - 12.27) (P<0.001) Tangsanga และคณะ(25) ก็ศึกษาพบว่าค่า odds ratio ของการมีประวัติไหลตายในครอบครัวในกลุ่มไหลตายมากกว่ากลุ่มเปรียบเทียบประมาณ 8.75 เท่า (95% CI = 3.18 - 24.51) (P<0.001) ซึ่งหมายความว่า ในกลุ่มผู้ที่ไหลตายมีโอกาสที่จะพบว่าการตายด้วยลักษณะไหลตายในเครือญาติได้มากกว่า หรืออีกนัยหนึ่งก็คือโรคนี้พบได้บ่อยขึ้นในเครือญาติของผู้ไหลตายมากกว่าคนปกติ จากข้อมูลดังกล่าวทั้งหมดจึงทำให้มีความเป็นไปได้ที่โรคไหลตายจะเป็นโรคที่ถ่ายทอดทางกรรมพันธุ์(18) และหากดูลักษณะการถ่ายทอดจะพบว่ามี การตายในเพศชายมากกว่าเพศหญิง ซึ่งก็เป็นข้อมูลเบื้องต้นที่ใกล้เคียงกับหลักการของการถ่ายทอดทางพันธุกรรมตามทฤษฎีหรือข้อสันนิษฐานของ Mendel ที่สนับสนุนการถ่ายทอดในรูปแบบของลักษณะด้อยทางพันธุกรรมที่อยู่บนโครโมโซมเอกซ์ของคน



รูปที่ 3 : พยาธิ สรีรวิทยาของการเกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะรุนแรงในผู้ป่วย Brugada syndrome (26)

อุบัติการณ์

การตายเฉียบพลันจากหัวใจ พบในสหรัฐอเมริกาได้มากกว่า 3 แสนรายต่อปี ซึ่ง 3 - 9 % เป็นการตายนอกโรงพยาบาลที่ไม่เกี่ยวข้องกับการตายเฉียบพลันกล้ามเนื้อหัวใจ ประมาณว่า 4 - 12 % ของการตายเฉียบพลันที่ไม่ทราบสาเหตุเกิดจากกลุ่มอาการนี้และอาจมากถึง 50% ของการตายเฉียบพลันที่ตรวจไม่พบความผิดปกติของหัวใจ กลุ่มอาการนี้พบว่าเป็นสาเหตุส่วนใหญ่ของการตายเฉียบพลันในชาวเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ที่อายุน้อยกว่า 50 ปี และไม่มี ความผิดปกติทางโครงสร้างหัวใจ (23) อุบัติการณ์และความชุกชุมของกลุ่มอาการบูรกาตาประเมินได้ยากเนื่องจากกลุ่มอาการนี้อาจมาด้วยลักษณะคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติจำเพาะดังที่กล่าวมา แต่บางรายอาจมาตรวจไม่พบความผิดปกติหรืออาจตรวจพบความผิดปกติเป็นครั้งเป็นคราว(22,23) ลักษณะความผิดปกติคลื่นไฟฟ้าหัวใจอาจกระตุ้นให้แสดงออกมาได้ด้วยยา ajmaline, flecainide หรือ procainamide (29,30) การทดสอบด้วยยามีความจำเพาะสูงและแนะนำให้ใช้ยากระตุ้นในผู้ป่วยทุกรายที่มีประวัติเป็นลมหมดสติโดยไม่ทราบสาเหตุ หรือ มีการเต้นหัวใจผิดปกติแบบ ventricular fibrillation โดยไม่ทราบสาเหตุ การทดสอบด้วยยานี้ไม่ได้ทำโดยทั่วไปดังนั้นจึงไม่น่าสงสัยที่พบความชุกชุมของกลุ่ม

อาการนี้จะต่ำกว่าความเป็นจริง จากการศึกษาไปข้างหน้าในผู้ป่วยชาวญี่ปุ่นจำนวน 22,027 รายพบมีความผิดปกติคลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบกลุ่มอาการบรูกาตา 12 ราย (0.05%)(22) การศึกษาที่สองในเมืองอาวา ประเทศญี่ปุ่นพบอุบัติการณ์ 0.6% (66 รายใน 10,420 ราย)(23) การศึกษาที่สามในเด็กชาวญี่ปุ่นพบอุบัติการณ์แค่ 0.0006% (1 รายใน 163,110 ราย)(24) จากผลการศึกษาเหล่านี้เชื่อว่ากลุ่มอาการบรูกาตาน่าจะแสดงออกในวัยผู้ใหญ่ ซึ่งเข้าได้กับอายุเฉลี่ยผู้ที่ตายเฉียบพลัน (35 ถึง 40 ปี) ผู้ป่วยอายุน้อยที่สุดที่พบอายุเพียง 6 เดือน ในขณะที่ตายเฉียบพลันและอายุมากที่สุดถึง 74 ปี

จากข้อมูลปัจจุบันพบว่ากลุ่มอาการบรูกาตาถูกพบกระจายไปทุกส่วนของโลกในบางประเทศที่ไม่มีรายงานอาจเป็นเพราะไม่ได้คำนึงถึงมากกว่าที่จะไม่มีโรคนี้ ในอนาคตน่าจะมีการตรวจว่าพบมากขึ้น จากการศึกษาคลื่นไฟฟ้าหัวใจและการให้ยา procainamide (30) ในผู้รอดชีวิตจากโรคไหลตายที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์จำนวน 11 คน และสมาชิกในครอบครัว 104 คน เทียบกับผู้ป่วยเสียชีวิตจากโรคไหลตายที่ประเทศสิงคโปร์จำนวน 15 คน และสมาชิกในครอบครัว 169 คน พบว่าประมาณ 90% ของผู้เสียชีวิตจากโรคไหลตายเป็นกลุ่มอาการบรูกาตา, โรคนี้พบได้บ่อยในประชากรภาคตะวันออกเฉียงเหนือและภาคเหนือของคนไทย มีรายงานอัตราตายในคนไทย 20.8-38/1 แสนคน อัตราส่วนเพศชาย:หญิงเท่ากับ 8:1, อายุเฉลี่ยเพศชาย 38 ปี เพศหญิง 37 ปีและประมาณ 60% ของผู้ป่วยมีพงศวลีเป็นแบบ autosomal dominant

ข้อมูลทางคลินิก

Pedro Brugada et al (52) รวบรวมผู้ป่วยกลุ่มอาการบรูกาตา 163 ราย พบว่าเป็นชาย 150 ราย หญิง 13 ราย (11.5:1) 95 ราย เป็นชาวเอเชีย (58%) อายุที่มีการเต้นหัวใจผิดปกติครั้งแรกตั้งแต่ 22 ถึง 65 ปี โดยพบบ่อยที่อายุประมาณ 40 ปี 35 ราย (22%) มีประวัติเป็นลมหมดสติ หรือตายเฉียบพลันในครอบครัว ผู้ป่วย 104 ราย มีอาการพบว่า 76 ราย (73%) มาด้วย ventricular fibrillation 28 ราย (27%) มาด้วยเป็นลมหมดสติที่เหลือ 59 ราย พบคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติขณะตรวจร่างกายทั่วไปและขณะตรวจกรองเนื่องจากมีประวัติตายเฉียบพลันในครอบครัว ข้อมูลเกี่ยวกับกิจกรรมขณะเกิด arrhythmia 21 ราย พบว่า 17 ราย เกิดขณะพักหรือนอนหลับทั้งหมดเป็นชาวเอเชีย (9 ราย เป็นคนไทย) ที่เหลือ 4 ราย พบว่าการดื่มสุราจะกระตุ้นให้เกิดการเต้นผิดปกติหัวใจ

ผู้ป่วยได้รับการตรวจ echocardiogram 157 รายไม่พบความผิดปกติทางกายภาพของหัวใจ, 32 รายได้ทำ endomyocardial biopsy ทุกรายได้ผลปกติ, 82 ราย ได้ทำ coronary angiography และพบว่าปกติ, 76 รายได้ตรวจ electrophysiologic study (EPS) 20 ใน 21 รายพบมี prolong H-V interval เข้าได้กับ conduction defect ใน His-purkinje system 58 รายได้รับการ

กระตุ้นด้วยไฟฟ้ามี 50 ราย เกิด ventricular fibrillation 8 ราย เกิด nonsustained polymorphic ventricular tachycardia จากการตรวจ signal-averaged ECG 22 ใน 27 รายพบ late potential (37)

พยาธิวิทยา(44)

จากข้อมูลทางพยาธิวิทยาไม่พบว่ามีความผิดปกติทางโครงสร้างของหัวใจในกลุ่มผู้ป่วยบรูกาดา ก่อนหน้านี้มีความสงสัยว่ากลุ่มอาการนี้อาจจะสัมพันธ์กับโรค arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC) ผู้ป่วย ARVC บางกลุ่มมีอาการหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด polymorphic VT และมีคลื่นหัวใจลักษณะ ST elevation คล้ายผู้ป่วยกลุ่มอาการบรูกาดา นอกจากนี้ในผู้ป่วยกลุ่มอาการบรูกาดา ที่ต้องได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนหัวใจ เพราะมีปัญหาเรื่องหัวใจเต้นผิดจังหวะรุนแรงควบคุมไม่ได้ พบว่าผลพยาธิวิทยาพบมีพังผืดที่หัวใจห้องขวาล่าง คล้ายกับที่พบในผู้ป่วย ARVC และมีการศึกษาพบว่ายีน SCN5A ที่ผิดปกติ สามารถทำให้เกิดพังผืดในระบบไฟฟ้าในหัวใจ และกล้ามเนื้อหัวใจร่วมด้วยได้

ปัจจุบันความผิดปกติของยีนในกลุ่มอาการบรูกาดาที่ค้นพบคือ ยีน SCN5A ซึ่งอยู่บน α -subunit ของ sodium channel ของหัวใจ ในขณะที่ ARVC มียีนผิดปกติหลายตำแหน่งแต่มีเพียงยีน ARVC5 ซึ่งมีลักษณะบางส่วนคล้ายกับยีน SCN5A ของกลุ่มอาการบรูกาดา

การตรวจทางห้องปฏิบัติการในปัจจุบัน เช่น คลื่นไฟฟ้าหัวใจ , การตรวจ (MRI), การฉีดสีสวนหัวใจ พบว่า กลุ่มอาการบรูกาดา จะมีโครงสร้างของหัวใจปกติในขณะที่โรค ARVC มักมีลักษณะของหัวใจห้องขวาล่างที่ผิดปกติ ประกอบด้วย RV dilate, bulging, aneurysm และมีการบีบตัวของหัวใจขวาล่างลดลง

ลักษณะหัวใจผิดจังหวะในผู้ป่วย ARVC จะมีลักษณะรูปร่างแบบเดี่ยว (Left bundle branch monomorphic VT) และมักจะถูกกระตุ้นด้วย การ exercise หรือ การหลังสาร catecholamine ในร่างกาย ซึ่งตรงกันข้ามกับกลุ่มอาการบรูกาดา ซึ่งมักจะมีหัวใจเต้นผิดจังหวะหลายรูปร่าง (polymorphic VT) และส่วนใหญ่ถูกกระตุ้นโดยระบบประสาทเวกัส และส่วนใหญ่มักเกิดขณะพักหรือขณะนอนหลับ และคลื่นไฟฟ้าหัวใจใน ARVC มักจะมีลักษณะผิดปกติและไม่ ก่อนมีการเปลี่ยนแปลงตลอดเวลาตามปัจจัยกระตุ้น เช่น ยาในกลุ่ม class IC, อากาศร้อน เป็นต้น

ลักษณะทางคลินิก

อายุผู้ป่วยพบได้ตั้งแต่ 4 ถึง 70 ปี(42) (โดยเฉลี่ยอยู่ในช่วงอายุ 30 กว่าปี) กลุ่มอาการbrugada จะมาด้วยเรื่อง Polymorphic ventricular fibrillation ร่วมกับมีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแบบright bundle branch block ร่วมกับ ST segment elevate ในขั้วไฟฟ้า V₁ ถึง V₃ ในผู้ป่วยส่วนใหญ่การเต้นหัวใจผิดปกติจะเกิดในขณะที่พักและหลายๆ รายเป็นขณะนอนหลับโดยเฉพาะผู้ป่วยชาวญี่ปุ่น และเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ พบว่าความเครียด การดื่มสุราอาจเป็นปัจจัยกระตุ้นให้หัวใจเต้นผิดปกติในผู้ป่วยบางราย ลักษณะ polymorphic ventricular fibrillation จะพบเป็นครั้งคราว ช่วงที่เกิดแล้วหยุดได้เองผู้ป่วยจะมีอาการเป็นลมหมดสติ แต่ถ้าเกิดขึ้นแล้วเป็นตลอดไม่หยุดเอง ผู้ป่วยจะเสียชีวิตกะทันหัน ลักษณะอาการแสดงจะหลากหลายพบได้ตั้งแต่ไม่มีอาการจนถึงมาด้วยการตายเฉียบพลัน อาจพบว่าผู้ป่วยมีอาการเป็นลมหมดสติแต่ตรวจไม่พบสาเหตุหรือวินิจฉัยว่าเป็นลมหมดสติจาก vaso-vagal หรือ idiopathic ventricular fibrillation ในบางรายเมื่อติดตามการรักษาต่อไป อาจพบการเปลี่ยนแปลงคลื่นไฟฟ้าหัวใจเต้นผิดปกติแบบbrugadaเกิดขึ้นเอง

ผู้ป่วยอาจไม่มีอาการแต่พบคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแบบกลุ่มอาการbrugadaซึ่งอาจพบได้จากการตรวจทั่วไปหรือการตรวจคัดกรองในครอบครัวของผู้ป่วยตายเฉียบพลัน จากการติดตามไป 2-3 ปีไม่พบความแตกต่างในผู้ป่วยที่มีอาการหรือไม่มีอาการที่คลื่นไฟฟ้าผิดปกติเกิดขึ้นเองหรือจากการกระตุ้นด้วยยา มีโอกาสเกิดการเต้นหัวใจผิดปกติแบบ Polymorphic ventricular fibrillation ได้เหมือนกันถึง40%ยกเว้นในผู้ไม่มีอาการที่เป็นพาหะและความผิดปกติคลื่นไฟฟ้าเกิดจากการกระตุ้นด้วยยา (44)

การวินิจฉัยโรคทำได้โดยการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจถ้าพบความผิดปกติคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติอย่างชัดเจนร่วมกับประวัติเป็นลมหมดสติจาก Idiopathic polymorphic ventricular fibrillation หรือประวัติรอดจากการตายเฉียบพลันโดยไม่ทราบสาเหตุจากการตรวจวินิจฉัยทางหัวใจ แต่ถ้าความผิดปกติคลื่นไฟฟ้าหัวใจไม่ชัดเจนต้องวินิจฉัยแยกโรคภาวะST segment elevation กับโรค acute septal infarction, pericarditis, ventricular aneurysm, early repolarization และอื่นๆ

ตารางที่ 3: แสดงความผิดปกติต่าง ๆ ที่มีการยกของ ST segment ในข้อไฟฟ้าหัวใจ V₁-V₃ (52)

Right or left bundle branch block, left ventricular hypertrophy
 Acute myocardial infarction
 Left ventricular aneurysm
 Exercise test-induced
 Acute myocarditis
 Right ventricular infarction
 Dissecting aortic aneurysm
 Acute pulmonary thromboembolism
 Various central and autonomic nervous system abnormalities
 Heterocyclic antidepressant overdose
 Duchenne muscular dystrophy
 Friedreich ataxia
 Thiamine deficiency
 Hypercalcemia
 Hyperkalemia
 Compression of the right ventricular outflow tract by metastatic tumor
 Cocaine intoxication

ตารางที่ 4: ยาที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลง ST segment (52)

I. Antiarrhythmic drugs

1. Na⁺ channel blockers

Class IC drugs (flecainide, pilsicainide, propafenone)

Class IA drugs (ajmaline, procainamide, disopyramide, cibenzoline)

2. Ca²⁺ channel blockers

Veramil

3. β-Blocker

Propranolol, etc

II. Antianginal drugs

1. Ca²⁺ channel blockers

Nifedipine, diltiazem

2. Nitrate

Isosorbide dinitrate, nitroglycerine

3. K⁺ channel openers

Nicorandil

III. Psychotropic drugs

1. Tricyclic antidepressants

Amitriptyline, nortriptyline, desipramine, clomipramine

2. Tetracyclic antidepressant

Phenothiazine, Perphenazine, cyamemazine

3. Selective serotonin reuptake inhibitors

Fluoxetine

IV. Other drugs

1. Dimenhydrinate

2. Cocaine intoxication

3. Alcohol intoxication

ปัญหาในการวินิจฉัยกลุ่มอาการบรูกาดาเกิดจากการความผิดปกติคลื่นไฟฟ้าหัวใจมีการเปลี่ยนแปลงไม่คงที่อาจตรวจพบผิดปกติได้เป็นครั้งคราว ในทางปฏิบัติการประเมินปัจจัยเสี่ยงในการเกิดเสียชีวิตเฉียบพลันในผู้ป่วยกลุ่มอาการบรูกาดา ยังไม่มีข้อมูลระบุชัดเจน ซึ่งหลักฐานจาก

การศึกษาที่ผ่านมาพบว่าการตรวจพบคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติชนิดที่ 1 ของกลุ่มอาการบรูกาตา (coved-type ST elevation) ในผู้ป่วยโดยไม่ต้องใช้ยากระตุ้น, ผู้ป่วยเพศชายมีประวัติเคยเป็นลมหมดสติโดยไม่มีสาเหตุอื่น, กระตุ้นเกิด VT ได้ในการตรวจ programmed electrical stimulation, ประวัติครอบครัวมีผู้เสียชีวิตเฉียบพลันโดยไม่ทราบสาเหตุน้อยกว่า 45 ปี (52)

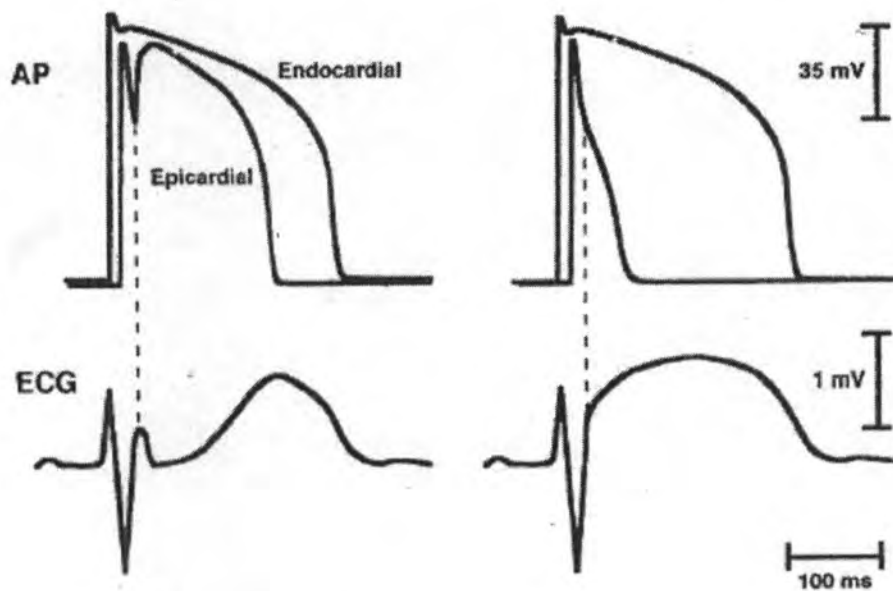
กลุ่มผู้ป่วยดังกล่าวถือเป็นกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงจากการเสียชีวิตเฉียบพลัน แต่เนื่องจากคลื่นไฟฟ้าหัวใจในกลุ่มอาการบรูกาตามักจะมีการเปลี่ยนแปลงได้ตลอดเวลา เนื่องจากยีนที่ผิดปกติมีการกลายพันธุ์ของ SCNSA ยีนซึ่งเป็น cardiac sodium channel และสามารถทำให้ตรวจพบความผิดปกตินี้ได้โดยใช้ยาที่หยุดยั้งการทำงานของ cardiac sodium channel เช่น Ajmaline, Flecainide, Procainamide และจากการศึกษาในประเทศญี่ปุ่นของ NishiZaki และคณะ (1) พบว่าการได้รับสาร insulin และ glucose ฉีดเข้าหลอดเลือดดำสามารถทำให้ตรวจพบความผิดปกติของคลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบบรูกาตาผิดปกติเด่นชัดขึ้นและมีรายงานจากกระทรวงสาธารณสุขในปี พ.ศ. 2533 พบว่ามีความสัมพันธ์ระหว่างการรับประทานข้าวเหนียวหรืออาหารที่มีคาร์โบไฮเดรตสูงในคืนที่ผู้ป่วยเสียชีวิตจากไหลตาย ซึ่งน่าจะกระตุ้นให้เกิดคลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบบรูกาตาและภาวะโพรเทสเซียมต่ำ ดังนั้นจึงเป็นที่มาของการศึกษาวิจัยครั้งนี้โดยวัดเปรียบเทียบความสูง ST segment ก่อนและหลังอาหารใน 48 hour holter continuous -3-right precordial leads ECG monitoring โดยยกให้ผู้ป่วยรับประทานอาหารที่มีดัชนีน้ำตาลหลังอาหารสูงเทียบกับอาหารไทยปกติและดูความแตกต่างของความสูง ST segment ในสองกลุ่มดังกล่าว และการเปลี่ยนแปลงคลื่นไฟฟ้าหัวใจอาจเกิดจากระบบประสาทอัตโนมัติหรือจากยาต้านการเต้นผิดปกติของหัวใจ(52) การกระตุ้นระบบประสาท sympathetic จะลดระดับการยก ST segment ในขณะที่การกระตุ้นระบบประสาท parasympathetic จะมีฤทธิ์ตรงกันข้าม การให้ยาต้านหัวใจผิดปกติในกลุ่ม Ia, Ic, III จะยกระดับ ST segment การออกกำลังกายมีผลได้ทั้งเพิ่มหรือลด ST segment การเปลี่ยนแปลงการเต้นหัวใจโดยการกระตุ้นหัวใจห้องขวาบนด้วยไฟฟ้าพบว่า ST segment จะต่ำลงเมื่อหัวใจเต้นเร็วขึ้นและสูงขึ้นเมื่อหัวใจเต้นช้าลงแต่การเปลี่ยนแปลงตรงกันข้ามก็อาจพบได้

กลไกระดับเซลล์ และ ionic (12,13,52)

ลักษณะคลื่นไฟฟ้าผิดปกติและการเกิดการเต้นหัวใจผิดปกติในกลุ่มอาการบรูกาตา เชื่อว่าเกิดจากมีความแตกต่าง (heterogeneity) ในการเกิด repolarization ของ action potential ที่บริเวณทางออกของหัวใจห้องล่างขวา (right ventricular outflow tract, RVOT) ปกติ action potential ของ epicardium cell จะมีลักษณะ spike and dome (รูปที่ 6) ซึ่งแตกต่างจากที่

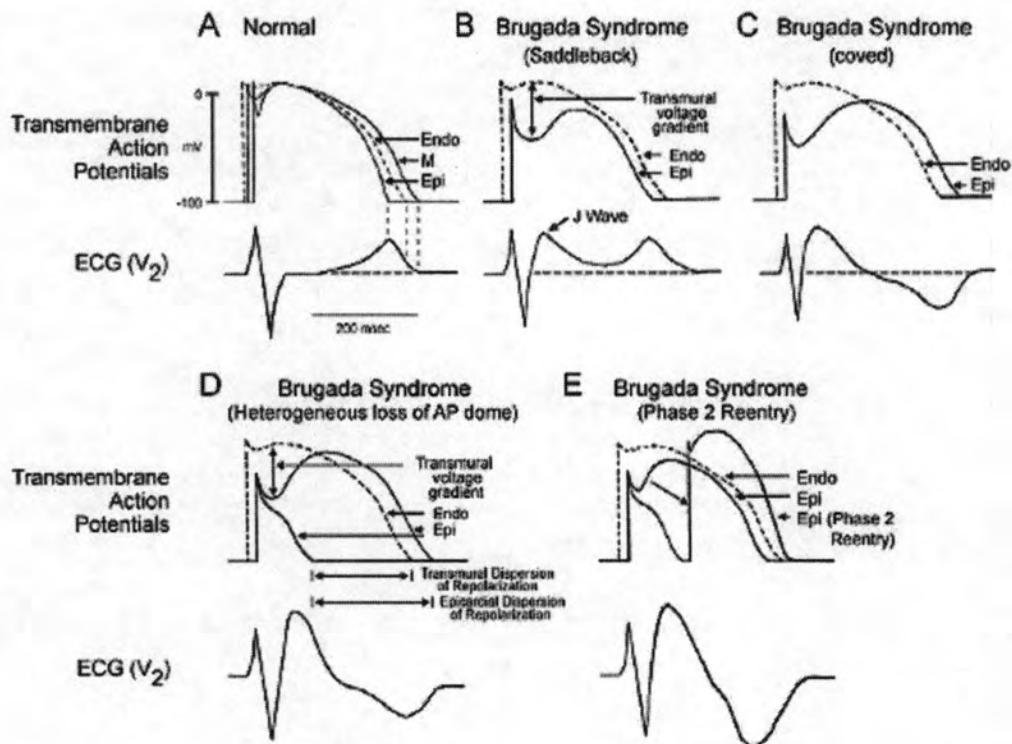
endocardium cell ที่ไม่มีลักษณะดังกล่าวเนื่องจากใน epicardium cell มี transient outward current(I_{to}) ในขณะที่ใน endocardium cell ไม่มี

รูปร่าง Spike and dome เป็นผลจาก current อย่างน้อย 3 ชนิดได้แก่ sodium current (I_{Na}), transient K outward current (I_{to}) และ L-type calcium (L-type I_{Ca}) ขนาดและระยะเวลาของ I_{Na} ในช่วง phase 0 ของ action potential จะกำหนดระดับความต่างศักย์เริ่มต้นของ phase 1 ของ action potential ซึ่งจะมีผลกระทบต่อ การกระตุ้นและการยับยั้งโดยตรงต่อ I_{to} และโดยอ้อมต่อ L-type I_{Ca} การรบกวน ion current เหล่านี้สามารถทำให้เกิดการลดลงของ action potential ของ epicardium ทำให้เกิดความแตกต่างในการ repolarization ของ epicardium และ endocardium



รูปที่ 4 : รูปแสดงความแตกต่างในการ repolarization ของ epicardium และ endocardium

ในการทดสอบพบว่ารูปร่าง spike and dome ของ action potential พบว่าจะตรงกับ J wave ในคลื่นไฟฟ้าหัวใจและการหายไปของ action potential dome ของ epicardium cell เช่นจากการเพิ่มของ I_{to} โดยไม่มีผลต่อ endocardium cell ทำให้เกิด transmural heterogeneity และมีผลให้ ST segment ยกขึ้นโดยเป็นผลจากความแตกต่างของ action potential ระหว่าง endocardium และ epicardium ของหัวใจ



รูปที่ 5: แสดงลักษณะการเกิด ST elevation แบบต่าง ๆ ของ Brugada syndrome

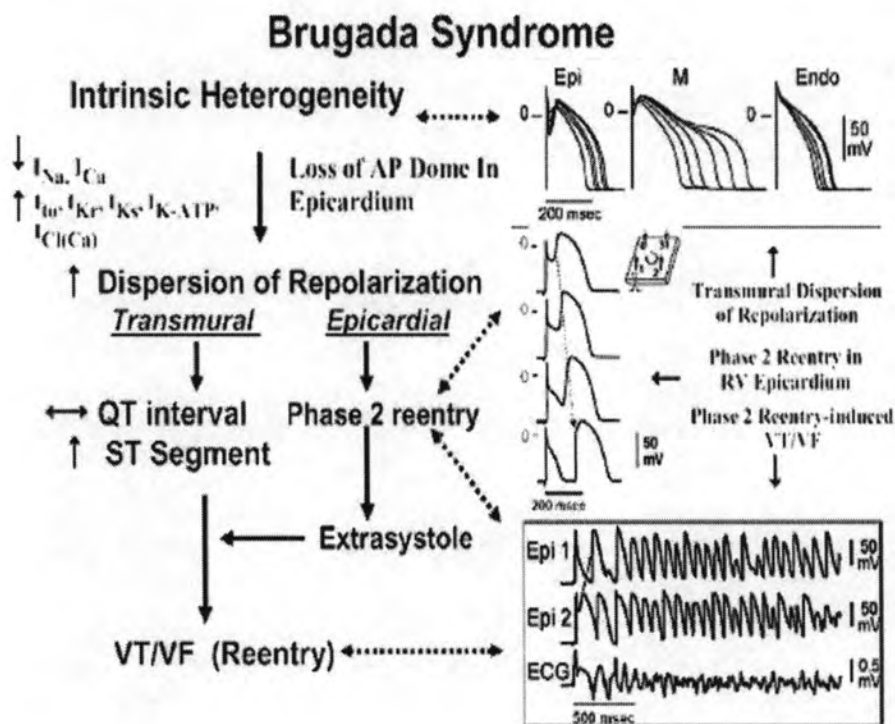
สาเหตุที่คลื่นไฟฟ้าหัวใจมีความผิดปกติใน Right chest lead มากสามารถอธิบายได้จาก

1. หัวใจห้องล่างขวามีผนังบางทำให้โดยเปรียบเทียบกับหัวใจห้องล่างซ้ายแล้วผลของ epicardium action potential มีผลต่อคลื่นไฟฟ้าหัวใจมีมากกว่า
2. จากการทดลองในสุนัขพบว่า I_{to} ที่ทำให้เกิด phase 1 ทำงานเด่นชัดกว่าในหัวใจห้องล่างขวามากกว่าห้องล่างซ้าย

ในทางทฤษฎีการลดของ I_{Na} และ L-type I_{Ca} หรือการเพิ่ม I_{to} จะทำให้เกิด ST segment ยกสูงขึ้นและมีทดลองในหัวใจของสุนัขพบว่า การให้ยากลุ่ม sodium channel blocker จะลด amplitude ของ phase 0 ทำให้มีการเพิ่มขึ้นของ I_{to} และทำให้เกิดการลดของ phase 1 action potential และลดการทำงานของ L-type I_{Ca} นอกจากนี้ยังพบว่ายา flecainide จะไปลด action

potential duration ใน epicardium แต่ไม่มีผลต่อ endocardium ทำให้เกิด electrical heterogeneity ของ epicardium และ endocardium มากขึ้น

heterogeneity ประเภทนี้พบว่าการเพิ่มสูงของ ST segment เป็นมีผลจากระบบประสาทเวกัสได้ (2)



รูปที่ 6 : กลไกการเกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะรุนแรงชนิด VT/VF ในผู้ป่วย Brugada syndrome(13)

ทฤษฎีอื่นเกี่ยวกับการเกิดการเต้นผิดปกติหัวใจมาจากข้อมูลการศึกษา signal average ECG และ body surface mapping พบว่ามี conduction delay ที่บริเวณ anterior septum ของ RVOT ซึ่งจะรุนแรงขึ้นโดยการกระตุ้นประสาท vagal การเกิด J wave ในคลื่นไฟฟ้าหัวใจอาจเกิดจาก epicardium conduction delay โดยไม่ขึ้นกับลักษณะ spike and dome ซึ่งทฤษฎีนี้ช่วยอธิบายการเกิด ventricular fibrillation ในตอนนอนหลับ

การที่เราทราบ ionic และ cellular mechanism ของ Brugada syndrome ว่าเกี่ยวข้องกับ cardiac sodium channel (I_{Na}), cardiac calcium (I_{Ca}), cardiac potassium channel (I_{to}) ทำให้ทราบได้ว่า ยาที่มีผลต่อ channel ทั้งหลายน่าจะนำมาใช้ประโยชน์ป้องกันการเกิดการเสียชีวิตเฉียบพลันและรักษา VF ใน Brugada syndrome และโรคไหลตายได้ ตัวอย่าง เช่น ควรหลีกเลี่ยงยา sodium channel blocker ที่ไม่มีผลต่อ I_{to} เช่น ajmaline, procainamide, flecanide แต่ยาที่มีผลยับยั้งต่อ I_{to} เช่น quinidine, อาจใช้รักษาให้คลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบ Brugada syndrome กลับมาปรกติได้ นอกจากนี้ ยาที่มีผลกระตุ้น I_{Ca} เช่น isoproterenol มีรายงานว่าใช้ได้ดีในผู้ป่วย Brugada syndrome ที่เกิด electrical storm จาก VF ส่วนยาที่ยับยั้ง I_{Ca} เช่น beta-blocker และ amiodarone อาจทำให้คลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบ Brugada syndrome มี ST-segment elevation มากขึ้น และการศึกษาทางคลินิกไม่พบว่ายาทั้งสองมีประโยชน์ชัดเจน

การศึกษา สรีรวิทยาทางไฟฟ้า (Electrophysiology) (13,15,16,52)

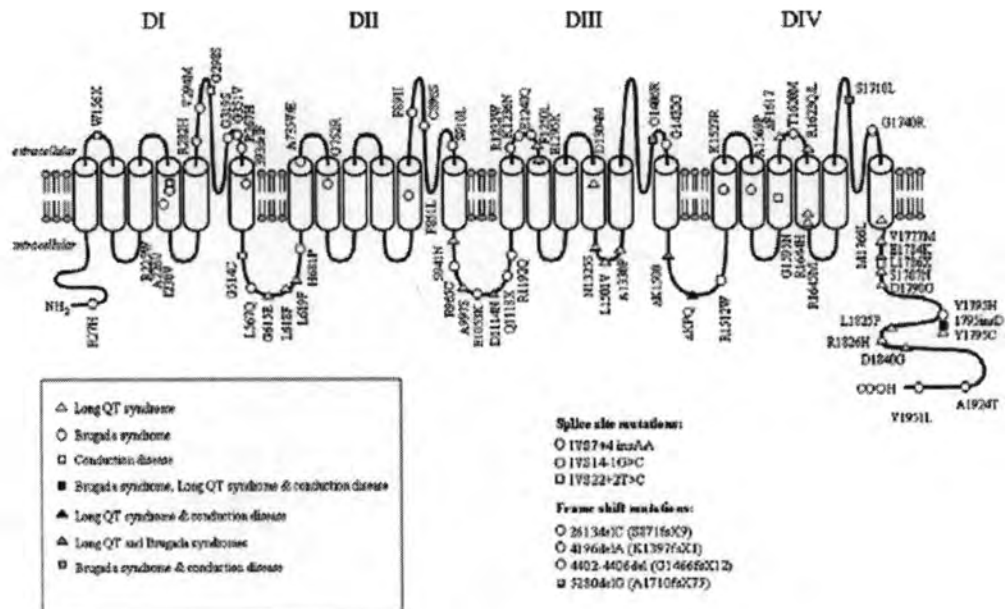
พบว่าในผู้ป่วยส่วนใหญ่ sinus node ทำงานได้ปกติแต่มีผู้ป่วยส่วนหนึ่งการทำงานของ sinus node ผิดปกติและต้องใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจ (pacemaker) ประมาณ 10% ของผู้ป่วยมี paroxysmal atrial fibrillation ในผู้ป่วยที่มีอาการสามารถกระตุ้นให้การ polymorphic ventricular fibrillation ได้และพบว่าประมาณ 80% ใช้โปรแกรมการกระตุ้นเพียง 1-2 ventricular premature beats ก็เกิดการเต้นผิดปกติแล้วในทุกการกระตุ้นหัวใจผิดปกติจะเป็นอยู่นานจนเกิด hemodynamic collapse และต้องหยุดด้วย external DC shock แต่การเกิด polymorphic ventricular tachycardia หรือ fibrillation โดยโปรแกรมการกระตุ้นด้วยไฟฟ้า ไม่ได้เป็นลักษณะเฉพาะสำหรับกลุ่มอาการนี้เพราะในคนหัวใจปกติก็กระตุ้นให้เกิดได้

ในผู้ป่วยกลุ่มอาการรูทาคาจะมีการนำไฟฟ้าผิดปกติ พบว่ามี H-V interval ยาวขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับคนปกติที่อายุ 40 ปีแต่จะยาวขึ้นไม่มาก พบน้อยที่จะยาวเกิน 70 ms

ความผิดปกติของ Gene ในกลุ่มอาการbrugada (10,20,23)

จากการทดลองในสุนัข การให้ยากลุ่มต้าน Sodium channel ทำให้เกิดการสูญเสีย action potential dome จากการทำให้เกิด negative shift ของ voltage เมื่อตอนเริ่มต้น phase1 ของ action potential ทำให้สันนิษฐานว่า gene mutation ที่ทำให้เกิดการลดจำนวนหรือหน้าที่ของ sodium channel อาจเป็นสาเหตุให้เกิดโรคนี้ ในขณะที่ gene mutation ที่ทำให้ I_{to} เด่นชัดขึ้นหรือ I_{Ca} ทำงานแยลงก็อาจจะเป็นสาเหตุได้

Gene ที่สัมพันธ์ กับกลุ่มอาการbrugada รายงานครั้งแรกในปี 1998 ศึกษา 6 ครอบครัวและ 2 sporadic cases โดยใช้ molecular genetic method พบว่าใน 3 ครอบครัวมี mutation ของ cardiac sodium channel gene (SCN5A) ซึ่งเป็น gene เดียวกันกลุ่มอาการ long QT (LQT3) แต่เป็นคนละตำแหน่ง จากการศึกษาด้าน electrophysiologic ใน mutation ซึ่งคิดว่าเป็นสาเหตุของ ventricular fibrillation จากการที่มี heterogeneity ของ refractory period เนื่องจากมีทั้งเนื้อเยื่อปกติและ mutated sodium channel ในเนื้อเดียวกัน(ในราย missense mutation) หรือโดยการลดจำนวนของ sodium channel (ในราย deletion และ insertion mutation) พบว่ามีอย่างน้อย 1 ครอบครัวที่ตรวจไม่พบความผิดปกติที่ gene SCN5A ทำให้คิดว่ากลุ่มอาการbrugadan่าจะมี genetic heterogeneity



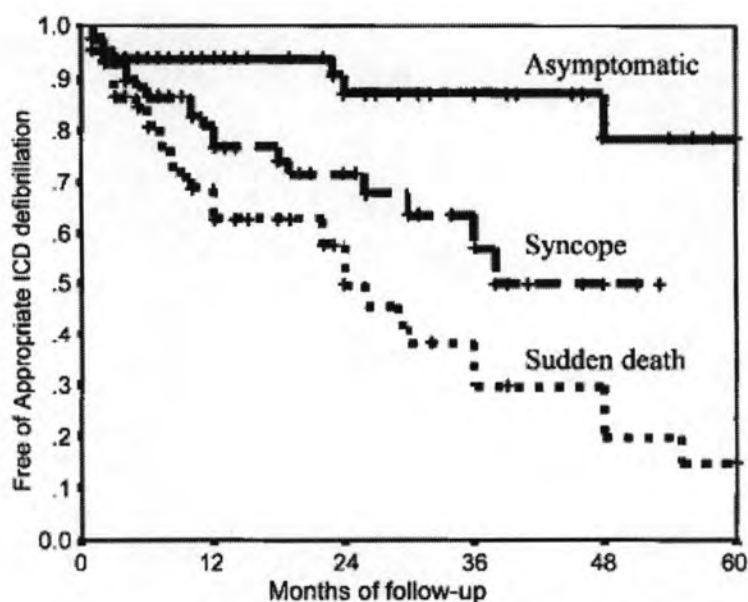
มาก่อน กลุ่มผู้ป่วยดังกล่าวมีความเสี่ยงสูงมากขึ้นในการเกิดอาการผิดปกติ ในขณะที่ผู้ป่วยที่เคยได้รับการตรวจกระตุ้นทางไฟฟ้าหัวใจให้ผลผิดปกติกลับไม่พบมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นต่อการเกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะรุนแรงในอนาคต

ดังนั้น Gehi et al ได้รวบรวมทำการศึกษาระบบ meta analysis ในปี 2006 โดยรวบรวมการศึกษาจำนวน 19 การศึกษา และพบว่า

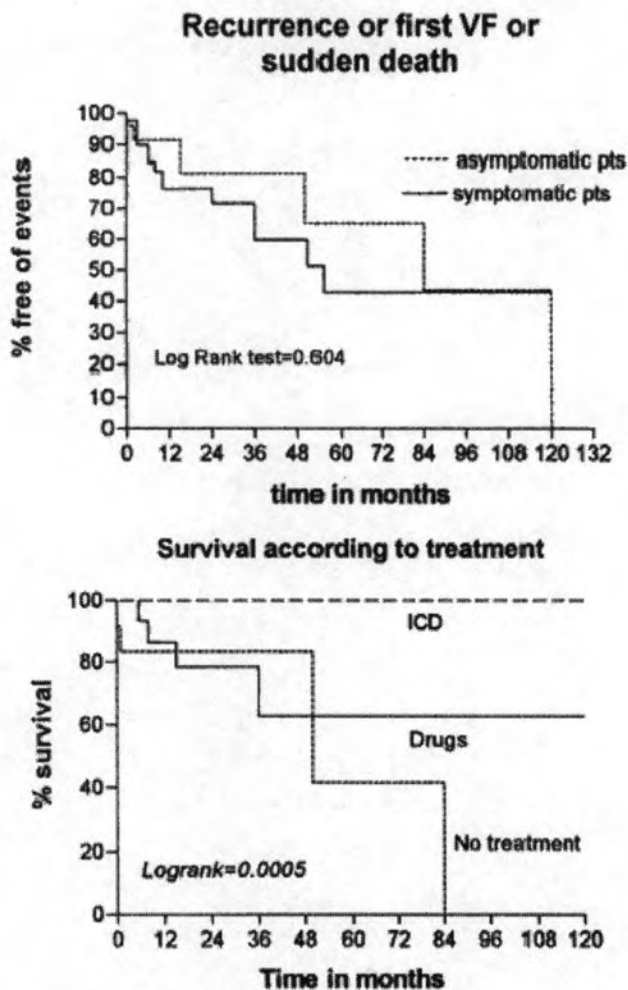
- การตรวจพบคลื่นไฟฟ้าหัวใจรูทาดาชนิดที่ 1 ตั้งแต่วินิจฉัยโดยไม่ต้องใช้ยากระตุ้น
- เคยมีอาการเป็นลมหมดสติ
- ผู้ป่วยเพศชาย

ปัจจัย 3 อย่าง ดังกล่าวเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญต่อการเกิดอาการหัวใจเต้นผิดจังหวะรุนแรงในอนาคตได้

ในขณะที่ประวัติครอบครัวที่มีการเสียชีวิตเฉียบพลัน , การกระตุ้นทางไฟฟ้าหัวใจให้ผลผิดปกติ และการมี SCN5A mutation ไม่พบว่าจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะรุนแรงในอนาคต



รูปที่ 8 : แสดงอัตราปลอดจากการเต้นหัวใจผิดปกติในผู้ป่วยกลุ่มอาการรูทาดาที่มีอาการและไม่มีอาการ (52)



รูปที่ 9 : อัตรารอดชีวิตในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย implantable cardioverter-defibrillator, ยา และไม่ได้รับการรักษาแสดงให้เห็นว่า ICD เท่านั้นที่ได้ผล (52)

การที่คลื่นไฟฟ้าแบบbrugadaมีการเปลี่ยนแปลงตลอดเวลา และมีปัจจัยหลายอย่างที่มีผลต่อคลื่นไฟฟ้าหัวใจ เช่น มีการศึกษาของประเทศญี่ปุ่น (1) ในปี 2003 พบว่า การให้ glucose และ insulin ทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยกลุ่มอาการbrugada 20 คน พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของความสูงเอสทีเซกเมนต์มากกว่า 0.1 mV ที่ 60 นาที และ 120 นาที โดยการเพิ่มขึ้นของความสูงเอสทีเซกเมนต์สามารถตรวจพบได้ในผู้ป่วยbrugada ทั้ง 20 คน ดังนั้นจากการศึกษานี้สามารถสรุปได้ว่าการให้ glucose เข้าไปในร่างกายจะกระตุ้นให้มีการหลั่งสาร insulin และ insulin เป็นสารที่มีบทบาทไปกระตุ้นให้มีการเพิ่มสูงขึ้นของความสูงเอสทีเซกเมนต์ในผู้ป่วยกลุ่มอาการbrugada โดยกระตุ้นผ่านของไฟฟ้าไปแดงเทียมที่ผิวเซลล์ในหัวใจบริเวณ right ventricular outflow tract ทำให้เกิดความ

แตกต่างของไฟฟ้าบริเวณผิวด้านในและด้านนอกของหัวใจ ทำให้มีการเพิ่มสูงของเอสทีเซกเมนต์เกิดขึ้น

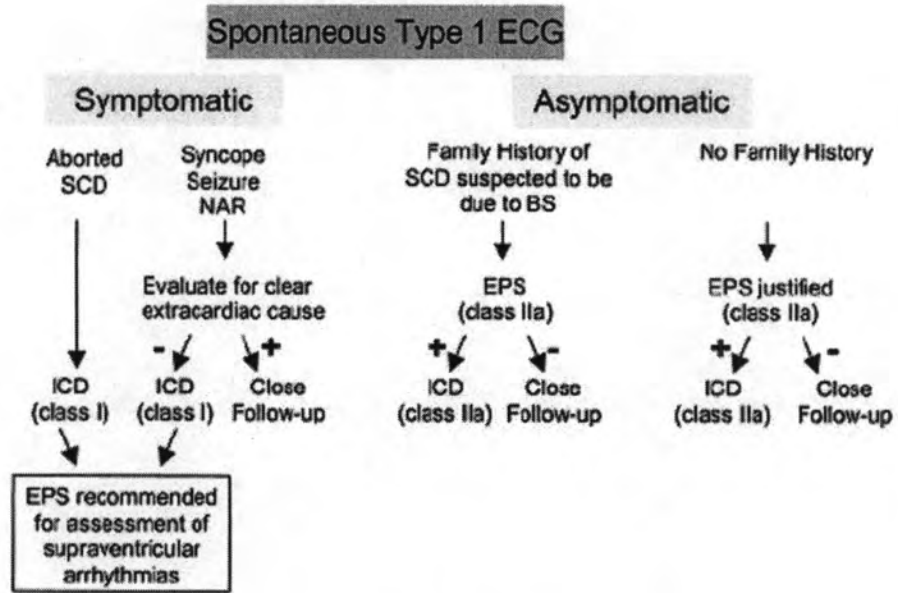
นอกจากนี้ ยังมีการศึกษาเพิ่มเติมถึงผลของระบบประสาทเวกัส (2) ต่อการเกิดการเพิ่มสูงของเอสทีเซกเมนต์ พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยbrugadaที่เคยมีประวัติ VF จะพบว่ามีการเพิ่มสูงของเอสทีเซกเมนต์มากกว่า 0.1 mV มากกว่าผู้ป่วยกลุ่มอาการbrugadaที่ไม่เคยมีประวัติ VF มาก่อน

และล่าสุดยังมีการศึกษาถึงค่าพารามิเตอร์ต่าง ๆ จากคลื่นไฟฟ้าหัวใจในกลุ่มผู้ป่วยbrugada พบว่า เมื่อนำค่า T_{p-e} ที่มากกว่า 100 มิลลิเซกกัน และค่า T_{p-e} dispersion มากกว่า 20 มิลลิเซกกัน มาใช้ในการติดตามผู้ป่วย พบว่ากลุ่มที่มีค่าพารามิเตอร์ดังกล่าว เมื่อตามไปพบว่ามียัตตราการอยู่รอดลดลง เมื่อติดตามผู้ป่วยไปประมาณ 5 ปี อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (14)

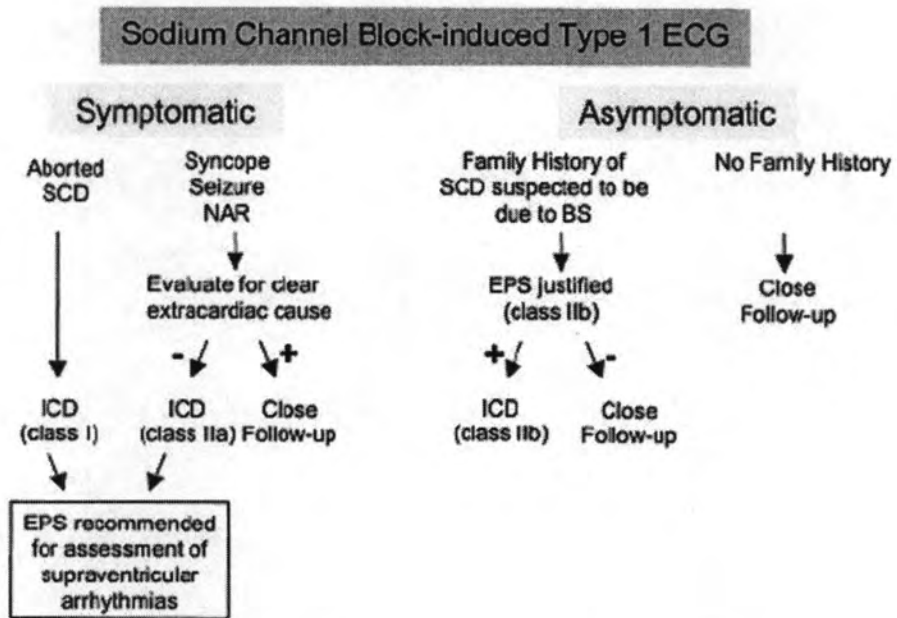
ดังนั้น จากการศึกษาที่ผ่านมาทั้งหมด จะเห็นว่าในกลุ่มผู้ป่วยbrugadaคลื่นไฟฟ้าหัวใจมีความสำคัญมาก ดังนั้น การตรวจติดตามผู้ป่วย และตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจเป็นระยะจึงมีความสำคัญ เพราะคลื่นไฟฟ้าหัวใจมีการเปลี่ยนแปลงได้ตลอดเวลา จึงเป็นที่มาของการศึกษานี้เพื่อจะศึกษาถึงผลของอาหารที่มีปริมาณน้ำตาลสูงว่าจะมีผลต่อการเพิ่มสูงขึ้นของความสูงเอสทีเซกเมนต์หรือไม่ โดยเปรียบเทียบกับมารับประทานอาหารไทยตามปกติ

การป้องกันการเสียชีวิตเฉียบพลันในผู้ป่วย Brugada syndrome (12,13,52)

ผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงสูงต่อการเสียชีวิตเฉียบพลัน คือ ผู้ที่มีประวัติ cardiac arrest จาก polymorphic VT/VF เคยเป็นลมหมดสติ หรือ มีผู้สังเกตพบอาการหายใจลำบากเวลานอน (nocturnal agonal respiration) โดยไม่ทราบสาเหตุแน่ชัด มีประวัติการตายเฉียบพลันในญาติที่อายุน้อยกว่า 45 ปี การกระตุ้นให้เกิด VT/VF ได้ (inducible VT/VF) ในการตรวจทางไฟฟ้าหัวใจ



รูปที่ 10 : แนวทางการรักษาผู้ป่วย Brugada syndrome (52)



รูปที่ 11 : แนวทางการรักษาผู้ป่วย Brugada syndrome(52)

การป้องกันการเสียชีวิตเฉียบพลัน แบ่งเป็น 2 ชนิด คือ

1. Primary prevention คือการใส่เครื่อง implantable defibrillator ในผู้ป่วยบุรุษที่อายุที่มากอาการเป็นลมหมดสติ ชัก หรือ หายใจลำบากเวลาอนจาก VT/VF, ในผู้ที่ไม่มีอาการดังกล่าว แต่มีประวัติครอบครัวชัดเจน และ การตรวจกระตุ้นไฟฟ้าพบมี inducible VT/VF ก็สามารถพิจารณาใส่ implantable defibrillator, การใช้ยายังไม่แนะนำเพราะยังไม่มีข้อมูลว่าใช้แล้วได้ผลดี

2. Secondary prevention คือการใส่เครื่อง implantable defibrillator ในรายที่รอดตายจาก polymorphic VT/VF cardiac arrest , ยา beta-blocker ช่วยลดโอกาสที่จะเกิด VF แต่การป้องกัน sudden cardiac death ไม่ดีเท่า implantable defibrillator ยา quinidine มีรายงานว่า ทำให้ ST segment elevation ลดลง แต่ผลในการป้องกัน sudden cardiac death ยังไม่แน่ชัด

การป้องกัน sudden cardiac death ในผู้รอดชีวิตจากโรคไหลตาย (Secondary prevention ผู้ที่รอดชีวิตจาก cardiac arrest ที่เกิดจาก ventricular fibrillation ที่ตรวจไม่พบสาเหตุใด ๆ ถ้า 12-lead ECG ไม่พบลักษณะ Brugada sign (RSR' และ ST segment elevation) ใน lead V_1 - V_3 ควรเลื่อนตำแหน่ง lead ECG ไปตรวจในตำแหน่ง V_1 - V_3 ในช่อง intercostals space ที่ 3 (เรียกว่า lead $-V_1$, $-V_2$ และ $-V_3$) และตำแหน่ง V_1 - V_3 ในช่อง intercostals space ที่ 2 (เรียกว่า lead $-2V_1$, $-2V_2$ และ $-2V_3$) ถ้าตรวจพบ Brugada sign ก็จะมีวินิจฉัยว่าเป็นผู้รอดชีวิตจากโรคไหลตายที่เป็น Brugada syndrome แต่ยังไม่พบ Brugada sign หรือตรวจพบเป็นบางครั้ง (transient normalization of Brugada sign) อาจฉีดยา procainamide 10 มก./กก. เข้าทางหลอดเลือดดำในเวลา 10 นาที ร่วมกับการใช้การเลื่อนตำแหน่ง lead ECG แต่เนื่องจากยาฉีด procainamide, ajmaline, flecainide ที่แนะนำให้ใช้ใน Brugada syndrome ไม่มีจำหน่ายในประเทศไทยอีกต่อไป สมเกียรติ แสงวัฒนาโรจน์ และคณะ (29,30) จึงได้ศึกษาใช้ยา oral flecainide 100-400 มก. ในผู้ป่วย พบว่าได้ผลดีพอ ๆ กัน ถ้ายังไม่พบ Brugada syndrome อีก แสดงว่าน่าจะเป็นผู้รอดชีวิตจากโรคไหลตายที่ไม่ใช่ Brugada syndrome ซึ่งพบประมาณ 10 % ในผู้ที่รอดชีวิตจาก idiopathic ventricular fibrillation ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ส่วนผู้ที่เสียชีวิตจากโรคไหลตาย (ซึ่งไม่ทราบลักษณะ ECG ก่อนตาย) จะตรวจพบ Brugada sign ในญาติสายตรง (first degree relatives) ประมาณ 60% เนื่องจาก Brugada syndrome มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal dominant ดังนั้นการตรวจพบ Brugada sign ในญาติสายตรง โดยเฉพาะบิดาหรือมารดา น่าจะอนุมานได้ว่า ผู้เสียชีวิตจากโรคไหลตายมี Brugada sign ด้วย

ผู้รอดชีวิตจากโรคไหลตายทั้งที่มีหรือไม่มี Brugada sign น่าจะได้รับการใส่ implantable defibrillator เนื่องจากเรายังไม่ทราบแน่ชัดว่าอะไรเป็นสาเหตุกระตุ้นในผู้ป่วยเกิด ventricular

fibrillation อย่างไรก็ตาม จากการศึกษาทางระบาดวิทยาและทางคลินิกที่ผ่านมา พบว่า ปัจจัยที่เกี่ยวข้อง เช่น ภาวะ โปแตสเซียมต่ำ (26) ความเครียดจากการย้ายที่อยู่ การงาน หรือ ครอบครัว เป็นต้น มีส่วนช่วยส่งเสริมให้เกิดการตายเฉียบพลัน ดังนั้นในผู้ที่ไม่สามารถใส่ implantable defibrillator ได้ ส่วนใหญ่เนื่องจากราคาแพงมาก การให้ยา beta-blocker ยา quinidine การลดความเครียด หรือหลีกเลี่ยงยาที่ลดโปแตสเซียม การรับประทานอาหารที่มีโปแตสเซียมสูงรวมทั้งหลีกเลี่ยงการรับประทานอาหารคาร์โบไฮเดรตมากก่อนเข้านอน น่าจะช่วยป้องกันการเกิด ventricular arrhythmia ได้ นอกจากนี้ การแก้ปัญหาในระดับมหภาค เช่น การเสริมสร้างการเมืองงาน ทำ เศรษฐกิจพอกินพอใช้ในท้องถิ่น เพื่อลดการย้ายถิ่นที่ทำงานของชาวชนบทมาทำงานในเมืองหรือต่างประเทศ การส่งเสริมพุทธศาสนาในการลดปัญหาความเครียด หรือลด ละ เลิกอบายมุข เช่น การดื่มสุรา ก็เป็นส่วนที่ช่วยอย่างมากในการแก้ปัญหาของการตายเฉียบพลันนี้ในคนไทย

การสอนการกู้ชีวิตเบื้องต้น (basic life support cardiopulmonary resuscitation) โดยเฉพาะการทำ precordial thump และ chest compression แก่ผู้ที่นอนอยู่กับผู้ที่รอดชีวิตจากไหลตาย หรือผู้ที่มีความเสี่ยงสูงเป็นสิ่งที่ควรทำเพื่อจะช่วยเพิ่มโอกาสรอดตายของผู้ป่วยก่อนจะนำส่งโรงพยาบาล

การให้ญาติใกล้ชิดผู้รอดชีวิตจากไหลตายมียาฉีด isoproterenol พร้อมคำแนะนำการใช้แก่แพทย์ที่ทำ cardiopulmonary resuscitation (CPR) ผู้ที่เคยเป็นโรคไหลตาย น่าจะช่วยเพิ่มโอกาส CPR สำเร็จ

ในทางปฏิบัติ ผู้รอดชีวิตจาก ventricular fibrillation ที่ไม่มีสาเหตุ cardiac arrest หรือ syncope ที่ชัดเจน ควรได้รับการตรวจ ECG (ตำแหน่ง $-V_1$ ถึง $-V_3$ และ $-2V_1$ ถึง $-2V_3$) เพื่อหา Brugada sign และตรวจอย่างละเอียดทางโรคหัวใจ ถ้าผู้ป่วยเป็น symptomatic Brugada syndrome ควรได้รับการใส่เครื่อง implantable cardioverter defibrillator (ICD) หรือได้ยา beta-blocker นอกจากนี้ควรตรวจ screen หา Brugada sign ในญาติของผู้ป่วยทุกคนเพื่อให้คำแนะนำในการป้องกันการเกิดการเสียชีวิตเฉียบพลัน หรือตรวจเพิ่มเติม ส่วนคนปกติทั่วไปที่ตรวจพบ Brugada sign ควรได้รับการแนะนำการป้องกันเช่นเดียวกัน โดยเฉพาะผู้ที่มีประวัติครอบครัวเสียชีวิตเฉียบพลัน ควรจะมาตรวจ programmed electrical stimulation (PES) เพื่อดูว่าสามารถจะกระตุ้นให้เกิด malignant ventricular arrhythmia หรือไม่ ถ้ากระตุ้นได้ ก็อาจเสี่ยงในการเกิดการเสียชีวิตเฉียบพลัน ควรพิจารณาใส่ ICD

ในผู้ป่วย Brugada Syndrome ที่ไม่ได้รับการรักษาจะมีการพยากรณ์โรคที่เลวร้าย หนึ่งในสามของผู้ป่วยที่มีอาการเป็นลมหมดสติ หรือได้รับการช่วยคืนชีพจากการตายเฉียบพลันจะเกิด polymorphic ventricular tachycardia/ventricular fibrillation ซ้ำใหม่ใน 2 ปี ในขณะที่กลุ่มผู้ป่วย

ที่ไม่มีอาการแต่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติก็มีการพยากรณ์โรคเลวร้ายเช่นกันพบว่าเมื่อติดตามไป 2 ปี จะเกิดการเต้นหัวใจผิดปกติครั้งแรกแบบ polymorphic ventricular tachycardia หรือ fibrillation ได้ถึงหนึ่งในสามในขณะนี้นี้ยังไม่มีตัวยาใดที่พิสูจน์ได้ว่าสามารถป้องกันการตายเฉียบพลันในผู้ป่วย บรูคาตาได้มีเพียงเครื่อง implantable cardioverter-defibrillator เท่านั้นที่มีประสิทธิภาพในการ รักษา ventricular arrhythmias เมื่อใช้เครื่องมือนี้พบว่าอัตราการตายผู้ป่วยกลุ่มอาการบรูคาตาลดเหลือ 0% เมื่อติดตามไป 10 ปี ซึ่งไม่น่าแปลกใจเพราะผู้ป่วยกลุ่มนี้มักอยู่ในวัยหนุ่มสาวโครงสร้างของหัวใจ ปกติดี ไม่มีโรคหลอดเลือดและไม่เสียชีวิตจากหัวใจวายหรือผลแทรกซ้อนจากกล้ามเนื้อหัวใจขาด เลือด ดังนั้นโดยหลักการแล้วผู้ป่วยที่มีอาการควรได้รับเครื่องมือนี้ทุกรายในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการ

แนวทางการศึกษากลุ่มอาการบรูคาตา(52)

1. บุคคลที่ถูกสงสัยหรือวินิจฉัยว่าเป็นกลุ่มอาการนี้ ควรได้รับการซักประวัติโดยละเอียด โดยเฉพาะอาการที่สงสัยว่าจะเกิดจากหัวใจเต้นผิดปกติเช่น อาการใจสั่น เวียนศีรษะ เป็นลมหมดสติ และประวัติในครอบครัวเกี่ยวกับการเป็นลมหมดสติที่หาเหตุไม่ได้ การตายเฉียบพลันและประวัติ ตายจากอุบัติเหตุที่หาเหตุอธิบายไม่ได้ซึ่งอาจเกิดจากการหมดสติขณะเกิดเหตุ

2. การตรวจร่างกายซึ่งแม้ว่าจะปกติและควรระวังเหตุที่อาจกระตุ้นให้เกิดอาการได้

3. เนื่องจากลักษณะคลื่นไฟฟ้าหัวใจในกลุ่มอาการบรูคาตาอาจตรวจพบปกติได้เป็นครั้ง คราวจึงแนะนำให้บันทึกคลื่นไฟฟ้าหัวใจ 12-lead ก่อนและหลังกระตุ้นด้วยยาดังนี้

1.1 ajmaline 1 mg/kg IV ใน 5 นาที หรือ

1.2 flecainid 2 mg/kg IV ใน 10 นาที หรือ

1.3 procainamide 10mg/kg IV ใน 10 นาที

การทดสอบนี้ควรกระทำในสถานที่ที่สามารถทำการช่วยคืนชีพได้เพราะมีโอกาสเกิด ventricular fibrillation ได้ 0.5% ยาที่ควรใช้คือ ajmaline เพราะมีช่วงครึ่งชีพสั้นมากและก่อนทำ การทดสอบควรได้รับอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมเสียก่อน การทดสอบถือว่าได้ผลบวกเมื่อ ST segment หลัง J wave 0.08 วินาทียกขึ้นอย่างน้อย > 0.1 mV.

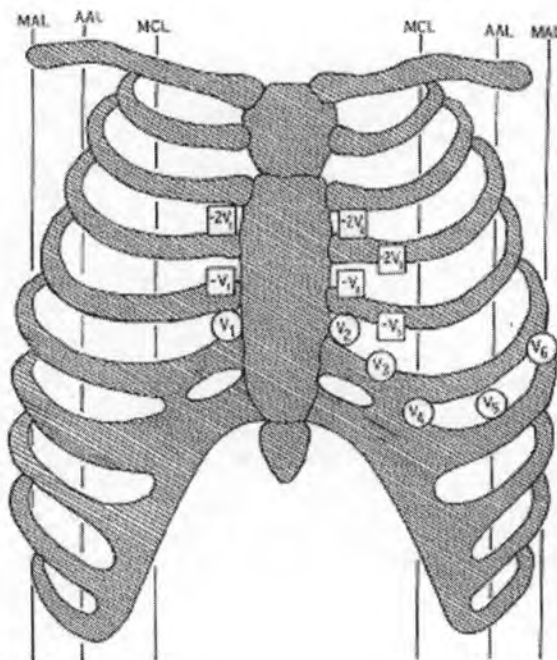
2. ผู้ป่วยที่ทดสอบได้ผลบวกควรได้รับการตรวจ programmed ventricular stimulation เพื่อทดสอบว่าสามารถกระตุ้นให้เกิด ventricular arrhythmia หรือไม่โดยใช้ pacing cycle lengths แตกต่างกัน 2 ช่วงที่หัวใจห้องล่างขวาและอย่างน้อย 2 ventricular premature beat และเพื่อ ตรวจวัด conduction interval (H-V interval) มักจะยาวผิดปกติในกลุ่มอาการบรูคาตา)

3. เก็บตัวอย่างเลือดเพื่อตรวจหาความผิดปกติทาง genetic

4. การตรวจคัดกรองในครอบครัวผู้ป่วยเนื่องจากมีโอกาสเกิดความผิดปกติในครอบครัวสูง

การเลื่อนตำแหน่งขั้วไฟฟ้าหัวใจ

พบในผู้ป่วย SUDS ที่มีลักษณะคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแบบกลุ่มอาการbrugada ในบางเวลาอาจตรวจไม่พบลักษณะความผิดปกตินี้ทำให้ยากแก่การวินิจฉัย Veerakul G และคณะ รายงานการเลื่อนตำแหน่งขั้วไฟฟ้าหัวใจ V_1 - V_3 ให้สูงขึ้น 1-2 ช่องซึ่งโครงทำให้สามารถตรวจพบลักษณะคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแบบกลุ่มอาการbrugada ได้ดีขึ้น พบว่าการเลื่อนขั้วไฟฟ้าหัวใจสูงขึ้น 1-2 ช่องซึ่งโครงมีความไว 95% และความจำเพาะ 98% เมื่อเปรียบเทียบกับขั้วไฟฟ้าหัวใจตำแหน่งปกติ มีเพียง 56% Sangwatanarij S และคณะ^{29,30}ศึกษา ในผู้ป่วยที่รอดจากการตายเฉียบพลัน(SUDS survivors) และญาติของผู้ป่วยเหล่านี้พบว่า การเลื่อนตำแหน่งขั้วไฟฟ้าหัวใจ (รูปที่ 14) รวมกับการให้ยา procainamide ในญาติผู้ป่วยทำให้ตรวจพบความผิดปกติได้ดีขึ้น (56.7%) ในกลุ่มที่เลื่อนตำแหน่ง ($-V_1$ ถึง $-V_3$ และ $-2V_1$ ถึง $-2V_3$) VS 13.3% ในกลุ่มตำแหน่งปกติ (V_1 ถึง V_3), $p < 0.001$)



รูปที่ 12 : แสดงตำแหน่งขั้วไฟฟ้าหัวใจปกติ V_1 - V_6 (ในวงกลม) และการเลื่อนตำแหน่งขั้วไฟฟ้าหัวใจสูงขึ้น 1 ช่องซึ่งโครง ($-V_1$ ถึง $-V_3$ ในสี่เหลี่ยม), สูงขึ้น 2 ช่องซึ่งโครง ($-2V_1$ ถึง $-2V_3$ ในสี่เหลี่ยม)(29,30)