ผลของอาหารที่มีปริมาณน้ำตาลสูงกับการเปลี่ยนแปลงความสูงเอสทีเซกเมนต์ในผู้ป่วยกลุ่มอาการบรูกาดา

นาย ภัทรพงษ์ มกรเวส

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2549
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

EFFECT OF HIGH GLYCEMIC INDEX DIETS ON ST SEGMENT ELEVATION IN BRUGADA SYNDROME

Mr. Pattarapong Makarawate

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science Program in Medicine
Department of Medicine
Faculty of Medicine
Chulalongkorn University
Academic Year 2006

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	ผลของอาหารที่มีปริมาณน้ำตาลสูงกับการเปลี่ยนแปลงความสูงเอสทีเซกเมนต์ในผู้ป่วยกลุ่มอาการบรูกาดา
โดย	นาย ภัทรพงษ์ มกรเวส
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษา	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ สมเกียรติ แสงวัฒนาโรจน์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้นับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญามหาบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์

(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ ภิรมย์ กมลรัตนกุล)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ

(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ กัมมันต์ พันธุมจินดา)

..... อาจารย์ที่ปรึกษา

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ สมเกียรติ แสงวัฒนาโรจน์)

..... กรรมการ

(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ประวิตร อัศวานนท์)

..... กรรมการ

(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ อภิชัย คงพัฒนะโยธิน)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภัทรพงษ์ มกรเวส : ผลของอาหารที่มีปริมาณน้ำตาลสูงกับการเปลี่ยนแปลงความสูงเอสทีเซกเมนต์ในผู้ป่วยกลุ่มอาการบรูกาดา (EFFECT OF HIGH GLYCEMIC INDEX DIETS ON ST SEGMENT ELEVATION IN BRUGADA SYNDROME) อ. ที่ปรึกษา : ผศ. นพ. สมเกียรติ แสงวัฒนาโรจน์. 66 หน้า.

บทนำ : จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าการให้สารละลายกลูโคสและอินซูลินเข้าทางหลอดเลือดสามารถทำให้มีการเพิ่มสูงของคลื่นไฟฟ้าหัวใจเอสทีเซกเมนต์ ในผู้ป่วยกลุ่มอาการบรูกาดา, แต่อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาถึงผลของอาหารที่มีปริมาณน้ำตาลสูงว่ามีผลต่อการเปลี่ยนแปลงความสูงเอสทีเซกเมนต์ ในผู้ป่วยกลุ่มอาการบรูกาดา

วัตถุประสงค์ : ศึกษาดูการเปลี่ยนแปลงความสูงเอสทีเซกเมนต์ระหว่างอาหารไทยปกติกับอาหารที่มีดัชนีน้ำตาลหลังอาหารสูงในกลุ่มผู้ป่วยบรูกาดาทั้งที่มีอาการและไม่มีอาการ

ระเบียบวิธีการวิจัย : ผู้ป่วยกลุ่มอาการบรูดาที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบ coved type จำนวน 18 คน แบ่งเป็นกลุ่มที่ไม่เคยมีอาการปกติ 8 คน (ชาย: หญิง= 5 : 3),กลุ่มที่เคยมีอาการปกติ 10 คน (ชาย : หญิง= 8 : 2),ได้รับการติด 48-hour-holter continous-3-right precardial lead ECG และให้รับประทานอาหารไทยปกติในวันที่ 1 , และ รับประทานอาหารที่มีดัชนีน้ำตาลหลังอาหารสูงในวันที่ 2 และวัดความสูง J point (mV) ที่ 0,30,60,120,180 นาที หลังรับประทานอาหาร

ผลการวิจัย : ในผู้ป่วย บรูกาดาเพศชาย, ค่าเฉลี่ยดังผลรวมของผลต่างความสูงเอสทีเซกเมนต์หลังอาหารที่ 0 และ 60 นาที ของมื้อเช้า, กลางวัน, และเย็น หลังรับประทานอาหารที่มีดัชนีน้ำตาลสูงมีค่ามากกว่าอาหารไทยปกติ (0.27±0.24 VS 0.23±0.20 mV, p = 0.01) แต่ไม่พบความแตกต่างนี้ในผู้ป่วยบรูกาดาเพศหญิง (0.26±0.14 VS 0.25±0.17 mV, p = 0.95)

สรุป : อาหารที่มีดัชนีน้ำตาลสูงสามารถทำให้ความสูงของ ST segment เพิ่มสูงได้ในผู้ป่วยบรูกาดาเพศชายเมื่อเปรียบเทียบกับอาหารไทยปกติ

ภาควิชา อายุรศาสตร์ ลายมือชื่อนิสิต .....

สาขาวิชา อายุรศาสตร์ ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา .....

ปีการศึกษา 2549 ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม .....

487 47678 30 : MAJOR MEDICINE (CARDIOLOGY)
KEYWORD : BRUGADA SYNDROME / ST SEGMENT ELEVATION / HIGH GLYCEMIC INDEX DIETS
PATTARAPONG MAKARAWATE : EFFECT OF HIGH GLYCEMIC INDEX DIETS ON ST SEGMENT ELEVATION IN BRUGADA SYNDROME. THESIS ADVISOR : ASST. PROF. SOMKIAT SANGWATANAROJ, M.D. 66 PP.

Background : Previous studies suggested that glucose-induced insulin secretion is one of the contributing factors of fluctuation of ST segments elevation in Brugada syndrome patients. However, the effect of high glycemic index diets (HGI) on ST segment elevation in both asymptomatic and symptomatic patients has not been studied.

Objectives : To evaluate the ST segment elevation post Thai regular diet and HGI diet in symptomatic and asymptomatic Brugada syndrome patient.

Methods: Eighteen patients with type-1 Brugada ECG pattern in right precordial leads were enrolled. Eight were asymptomatic (male : female = 5 : 3) and ten were symptomatic (male : female = 8 : 2).The 48-hour Holter continous-3-right precordial-lead-ECG monitoring started at one hour before breakfast of day 1 and finished before breakfast of day 3. All patients took three Thai regular diet on day1 and three HGI diet on day2. The maximum J point elevation (mV) in one right precordial lead at 0,30,60,120 and 180 minutes after each meals were measured.

Results : Among the male patients, the difference of maximum J point elevation at 0 and 60 minutes after HGI diet were significantly higher than those after Thai regular diet (0.27 ± 0.24 vs 0.23 ± 0.2 mV , p= 0.01), (total meals of each diet, n= 39) but no difference in female patients (0.26 ± 0.14 vs 0.25 ± 0.17 mV , p = 0.99)

Conclusion : This is the first report on the effect of HGI diet on increasing the ST segment elevation in male Brugada syndrome patients compared with Thai regular diet. This finding may help to elucidate the pathogenesis of dynamic ST-T changes in Brugada syndrome

Department	Medicine	Student's signature	
Field of study	Medicine	Advisor's signature	
Academic year	2006	Co-advisor's signature	

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สามารถสำเร็จลุล่วงไปได้ดีจากความช่วยเหลืออนุเคราะห์ของผู้ช่วยศาสตร์นายแพทย์สมเกียรติ แสงวัฒนาโรจน์ ซึ่งท่านเป็นอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์และเจ้าหน้าที่ทุกท่าน หน่วยโรคหัวใจและหลอดเลือด ที่กรุณาแนะแนวทางและให้ข้อคิดเห็นในการวิจัย การเก็บข้อมูล การนำเสนอข้อมูลตลอดจนให้ความกรุณาตรวจสอบวิทยานิพนธ์ฉบับนี้ตั้งแต่เขียนจนเสร็จสิ้นสมบูรณ์

ขอกราบขอบพระคุณ บิดา-มารดา และขอบคุณเพื่อน ๆ ที่เป็นกำลังใจให้แก่ผู้วิจัยเสมอมา

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย..... ง

บทคัดย่อภาษาอังกฤษ..... จ

กิตติกรรมประกาศ..... ฉ

สารบัญ..... ช

สารบัญตาราง..... ซ

สารบัญรูปภาพ..... ฌ

คำย่อ..... ญ

บทที่

1 บทนำ..... 1

ความสำคัญและที่มาของปัญหางานวิจัย..... 1

คำถามของการวิจัย..... 2

สมมุติฐาน..... 2

วัตถุประสงค์ของการวิจัย..... 2

ขอบเขตของงานวิจัย..... 3

รูปแบบการวิจัย..... 3

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับรับจากการวิจัย..... 3

2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง..... 4

3 วิธีการดำเนินการวิจัย..... 35

ระเบียบวิธีวิจัย..... 35

คำถามของการวิจัย..... 35

วัตถุประสงค์ของการวิจัย..... 35

สมมุติฐาน..... 35

กรอบแนวความคิดในการวิจัย..... 36

ข้อตกลงเบื้องต้น..... 36

คำสำคัญ..... 37

การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย..... 37

คำจำกัดความอาหารที่มีปริมาณน้ำตาลสูง..... 37

บทที่		หน้า
	รูปแบบการวิจัย	39
	ระเบียบการวิจัย	39
	กลุ่มประชากรวิจัย	39
	เกณฑ์ในการคัดเลือก	39
	การคำนวณขนาดตัวอย่าง	40
	การสังเกตและการวัด	41
	วิธีการ	41
	การรวบรวมข้อมูล	42
	การสรุปข้อมูล	42
	การนำเสนอข้อมูล	42
	การทดสอบสมมุติฐาน	42
	ปัญหาทางจริยธรรม	43
	ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย	43
4	ผลการวิจัย	44
	ข้อมูลพื้นฐานของประชากรในการศึกษาวิจัย	44
	การเปลี่ยนแปลงความสูงเอสที เซกเมนส์หลังได้รับประทานอาหารที่มีดัชนีน้ำตาลหลังอาหารสูง	45
5	วิเคราะห์และบทสรุป	48
	วิเคราะห์ผลการวิจัย	48
	บทสรุปการวิจัย	51
รายการอ้างอิง		53
ภาคผนวก		59
	ภาคผนวก ก. แบบฟอร์มการเก็บข้อมูล	60
	ภาคผนวก ข. ใบยินยอม เข้าร่วมการศึกษา	63
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์		66

สารบัญตาราง

ตารางที่ **หน้า**

1. แสดงข้อมูลระบาดวิทยาของการตายที่ไม่ทราบสาเหตุแบบเฉียบพลันที่เข้าได้กับโรคไหลตาย 5
2. แสดงความแตกต่างของ ARVC และ Brugada Syndrome …….. 17
3. แสดงความผิดปกติต่าง ๆ ที่มีการยกของ ST segment ในขั้วหัวใจ V1-V3 …….. 18
4. ยาที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลง ST segment 18
5. Baseline clinical characteristic ของ Brugada Syndrome เพศชายและเพศหญิง..... 44
6. Baseline clinical characteristic ของ Brugada Syndrome ในกลุ่มที่มีอาการและไม่มีอาการ..... 44
7. การเปลี่ยนแปลงความสูงเอสที เซกเมนต์หลังได้รับประทานอาหรที่มีดัชนีน้ำตาลหลังอาหารสูงในผู้ป่วย Brugada Syndrome ……..... 45
8. การเปลี่ยนแปลงความสูงเอสที เซกเมนต์หลังได้รับประทานอาหารที่มีดัชนีน้ำตาลหลังอาหารสูง ในผู้ป่วย Brugada Syndrome เพศชาย ในกลุ่มที่มีอาการและไม่มีอาการ..... 46
9. การเปลี่ยนแปลง Tp-e และ dispersion หลังได้รับประทานอาหารที่มีดัชนีน้ำตาลหลังอาหารสูงในผู้ป่วย Brugada Syndrome เพศชาย ในกลุ่มที่มีอาการและไม่มีอาการ..... 47

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญภาพ

ภาพที่ **หน้า**

1. ลักษณะของคลื่นไฟฟ้าหัวใจ Brugada Syndrome แบบที่ 1……... 7
2. ลักษณะต่าง ๆ ของคลื่นไฟฟ้าหัวใจ Brugada Syndrome…….. 8
3. พยาธิสรีระวิทยาของการเกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะรุนแรงในผู้ป่วย Brugada Syndrome.. 14
4. รูปแสดงความแตกต่างในการ repolarzation ของ epicardium และ endocardium……. 21
5. ลักษณะการเกิดคลื่นไฟฟ้าหัวใจของ Brugada Syndrome แบบต่าง ๆ …… 22
6. กลไกการเกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะรุนแรงชนิด VT/VF ในผู้ป่วย Brugada Syndrome……. 23
7. แสดงโครงสร้างของ Cardiac sodium chanel และตำแหน่ง multaion ที่ทำให้เกิดกลุ่ม Brugada Syndrome…….. 26
8. แสดงอัตราปลอดจากการเต้นหัวใจผิดปกติในผู้ป่วย Brugada Syndrome กลุ่มที่มีอาการและไม่มีอาการ…… 27
9. อัตรารอดชีวิตในผู้ป่วยที่ใส่ AICD , กินยา , และไม่ได้รับการรักษา……... 28
10. แนวทางการรักษาผู้ป่วย Brugada Syndrome ที่มี Spontaneous Type 1 ECG…….. 30
11. แนวทางการรักษาผู้ป่วย Brugada Syndrome ที่มี Sodium Cannel Block-induced Type 1 ECG…… 30
12. แสดงตำแหน่งขั้วไฟฟ้าหัวใจปกติ V_1-V_6 (ในวงกลม) และการเลื่อนตำแหน่งขั้วไฟฟ้าหัวใจ…… 34

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

คำย่อ

HGI	High glycemic index diets
EKG	Electrocardiography
LVH	Left ventricular hypertrophy
ICCU	Intermediate Coronary card unit
CCU	Coronary care unit
mV	Millivoltes
RBBB	Right bundle branch block
LBBB	Left bundle branch block
ACS	Acute coronary syndrome
SUDS	Sudden unexplained death syndrome
VT	Ventricular tachycardia
VF	Ventricular fibrillation

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 1

บทนำ

ความสำคัญและที่มาของปัญหางานวิจัย (Background and Rationale)

กลุ่มอาการบรูกาดา (Brugada syndrome) เป็นกลุ่มอาการเสียชีวิตเฉียบพลันที่ไม่มีความผิดปกติทางกายภาพของหัวใจ (structural heart disease) หรือมีสาเหตุอื่นๆ และมีความผิดปกติของคลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบ right bundle branch block (RSR') และ ST segment elevation ใน lead V_1-V_3 และจากการศึกษาทางmolecular genetic ในผู้รอดชีวิตจากใหลตาย พบว่ามีการกลายพันธุ์ของยีน cardiac sodium channel(*SCN5A* mutation) เช่นเดียวกับที่พบในกลุ่มอาการบรูกาดาแสดงว่าโรคใหลตายและกลุ่มอาการบรูกาดามีส่วนหนึ่งที่เป็นโรคเดียวกัน และมี ประมาณ 20-30% เกิดจาก *SCN5A* mutation

จากการศึกษาคลื่นไฟฟ้าหัวใจและการให้ยา procainamide ในผู้รอดชีวิตจากโรคใหลตายที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์จำนวน 11 คน และสมาชิกในครอบครัวของผู้ป่วย 104 คน เทียบกับผู้ป่วยโรคใหลตายที่ประเทศสิงคโปร์จำนวน 15 คน และสมาชิกในครอบครัว 169 คนพบว่าประมาณ 90% ของผู้เสียชีวิตจากโรคไหลตายเป็นกลุ่มอาการบรูกาดา, โรคนี้พบได้บ่อยในประชากรภาคตะวันออกเฉียงเหนือและภาคเหนือของคนไทย มีรายงานอัตราตายในคนไทย 20.8-38/1 แสนคนในปี พ.ศ. 2534 อัตราส่วนเพศชาย: หญิงเท่ากับ 8:1, อายุเฉลี่ยเพศชาย 38 ปี เพศหญิง 37 ปีและประมาณ 60% ของผู้ป่วยมีพงศวลีเป็นแบบ autosomal dominant

ในทางปฏิบัติการประเมินปัจจัยเสี่ยงในการเกิดเสียชีวิตเฉียบพลันในผู้ป่วยกลุ่มอาการบรูกาดา ยังไม่มีข้อมูลระบุชัดเจน ซึ่งหลักฐานจากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญได้แก่ การตรวจพบคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติชนิดที่ 1 ของกลุ่มอาการบรูกาดาซึ่งมี Coved-type ST elevation ในผู้ป่วยโดยไม่ต้องใช้ยากระตุ้น, ผู้ป่วยเพศชายที่มีประวัติเคยเป็นลมหมดสติโดยไม่มีสาเหตุอื่น, กระตุ้นเกิด Ventricular tachycardia (VT) ได้ในการตรวจ programmed electrical stimulation, ประวัติครอบครัวมีผู้เสียชีวิตเฉียบพลันโดยไม่ทราบสาเหตุที่อายุน้อยกว่า 45 ปี

กลุ่มผู้ป่วยดังกล่าวถือเป็นกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงจากการเสียชีวิตเฉียบพลัน แต่เนื่องจากคลื่นไฟฟ้าหัวใจในกลุ่มอาการบรูกาดามักจะมีการเปลี่ยนแปลงได้ตลอดเวลา เนื่องจากยีน ที่ผิดปกติซึ่งเกิดจากการกลายพันธุ์ของ *SCN5A* ยีน ซึ่งเป็น cardiac sodium channel และสามารถทำให้ตรวจพบความผิดปกตินี้ได้โดยใช้ยาที่หยุดยั้งการทำงานของ cardiac sodium channel เช่น

ajmaline, flecainide, procaianamide และจากการศึกษาในประเทศญี่ปุ่นของ Nishizaki (1) และคณะพบว่าการได้รับสาร insulin และ glucose ฉีดเข้าหลอดเลือดดำสามารถทำให้ตรวจพบความผิดปกติของคลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบบรูกาดาผิดปกติมี ST elevation เด่นชัดขึ้น แต่ยังไม่มีการศึกษาว่าอาหารมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงความสูง เอสที เซกเมนท์ในผู้ป่วยกลุ่มอาการบรูกาดาหรือไม่ ดังนั้นจึงเป็นที่มาของการศึกษาวิจัยครั้งนี้โดยวัดเปรียบเทียบความสูง ST segment ก่อนและหลังอาหารจาก 48 hours holter continuous -3-right precordial leads ECG monitoring โดยการให้ผู้ป่วยรับประทานอาหารที่มีดัชนีน้ำตาลหลังอาหารสูงเทียบกับอาหารไทยปกติและดูความแตกต่างของความสูง ST segmentในสองกลุ่มดังกล่าวหลังมื้ออาหาราเช้า, กลางวัน, เย็น

คำถามของการวิจัย (Research Question)

ผลของการเปลี่ยนแปลงความสูง ST segment จาก 48 hours Holter continuous 3-right-precordial lead ECG monitoring ก่อนและหลังอาหารในกลุ่มผู้ป่วยอาการบรูกาดาโดยเปรียบเทียบระหว่าง อาหารไทยปกติกับอาการที่ดัชนีน้ำตาลหลังอาหารสูงว่ามีความแตกต่างกันหรือไม่

สมมุติฐาน (Hypothesis)

การรับประทานอาหารที่มีดัชนีน้ำตาลหลังอาหารสูงสามารถทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของความสูง ST segment มากกว่าอาหารไทยปกติในกลุ่มผู้ป่วยบรูกาดา

วัตถุประสงค์ (objectives)

เพื่อเปรียบเทียบผลของการเปลี่ยนแปลงความสูง ST segment จาก 48 hours Holter continuous 3-right-precordial lead ECG monitoring ก่อนและหลังอาหาร ระหว่างการรับประทานอาหารที่มีดัชนีน้ำตาลหลังอาหารสูงกับอาหารไทยปกติในผู้ป่วยกลุ่มอาการบรูกาดาทั้งกลุ่มมีอาการและไม่มีอาการ

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ขอบเขตของงานวิจัย

ผู้ป่วยที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบบรูกาดาชนิดที่1ทั้งอาการและไม่มีอาการที่มีอายุมากกว่า 15 ปี

รูปแบบการวิจัย (Research deigns)

Experimental study (self control)

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับรับจากการวิจัย(Expected benefits and application)

ถ้าสมมุติฐานที่กำหนดเป็นจริงจะทำให้เป็นรายงานการศึกษาแรกที่รายงานผลของการรับประทานอาหารที่มีดัชนีน้ำตาลหลังอาหารสูงว่าสามารถทำให้มีการเพิ่มสูงของความสูง ST segment ในกลุ่มผู้ป่วยบรูกาดาและสามารถนำไปประยุกต์ใช้ในทางคลินิกได้โดยชี้ให้เห็นความผิดปกติของคลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบบรูกาดาได้ชัดเจนเด่นชัดขึ้นในผู้ป่วยบางกลุ่ม, และจะได้แนะนำให้ผู้ป่วยหลีกเลี่ยงการรับประทานอาหารที่มีดัชนีน้ำตาลหลังอาหารสูง เพราะจะทำให้มี ST elevation เพิ่มสูงขึ้น จนอาจจะนำไปสู่การเกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะรุนแรง Ventricular tachycardia / Ventricular fibrillation (VT/VF) ได้

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

ความสัมพันธ์ระหว่างกลุ่มอาการตายเฉียบพลันโดยไม่ทราบสาเหตุ (Sudden unexplained death syndrome, SUDS) และกลุ่มอาการบรูกาดา

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) ในผู้ป่วยที่เกิดidiopathic ventricular fibrillation ในขณะหลับหรือรุ่งสาง

Nademanee และคณะ(5) ศึกษาในผู้ป่วย SUDS survivors พบมีลักษณะคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแบบกลุ่มอาการบรูกาดา, ในกลุ่มที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติได้ทำการศึกษา electrophyosiology ของระบบไฟฟ้าหัวใจพบว่าสามารถกระตุ้นให้เกิด VT/VF ได้ 13 ใน 14 รายของผู้ป่วยและพบว่ามี late potential จากการตรวจ signal average ECG 11 ใน 13 ราย, มี prolong HV interval (เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติ) และพบว่ามีการเสียชีวิตในกลุ่มที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแบบกลุ่มอาการบรูกาดามากกว่ากลุ่มที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจปกติ

Pedro Brugada และ Josep Brugada(6) ได้รายงานกลุ่มผู้ป่วยที่รอดจาก sudden death ไม่เคยมีโรคหัวใจมาก่อน พบลักษณะ right bundle branch block และ cove type ST elevation ใน lead V_1 ถึง V_3 และจากการศึกษาของกุลวี เนตรมณีและคณะ(7) ศึกษาผู้ป่วย SUDS survivor และ probable SUDS ในประเทศไทย 27 รายพบว่ามีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแบบ RBBB และ ST elevation ใน lead V_1 ถึง V_3 เหมือนกับที่พบในรายงานของ Brugada จากการศึกษาต่อมาพบว่า

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 แมนนูแฟคเตอริ่ง จำกัดโดยตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจด้วยวิธีปกติและวิธีเลื่อนตำแหน่ง พบความชุกของคลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบบรูกาดาร้อยละ 1.2

มีการศึกษาผู้รอดชีวิตจากไหลตาย 27 ราย พบว่ามีผู้ป่วยถึง 16 ราย ที่มีลักษณะคลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบ right bundle branch block (RSR′) และ ST-segment elevation ใน lead V_1 -V_3 ซึ่งเข้าได้กับกลุ่มอาการบรูกาดา และมีการศึกษาทางระดับโมเลกุล ในผู้ป่วยไหลตาย 10 คน พบว่า มีผู้ป่วย 3 รายที่ตรวจพบยีน *SCN5A* ผิดปรกติ แสดงว่า มีความเกี่ยวพันกันของกลุ่มอาการบรูกาดาและโรคไหลตาย โดยมีความผิดปรกติของยีน *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 ผิดปรกติ ซึ่งมีผลทำให้คลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบบรูกาดาอาจจะตรวจพบความผิดปรกติได้ไม่ตลอดเวลา และบางครั้งสามารถทำให้ความผิดปรกติทางคลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบบรูกาดาเห็นได้ชัดเจนขึ้น 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 แและภาวะต่อไปนี้ ventricular fibrillation, polymorphic ventricular tachycardia, ประวัติบุคคลในครอบครัวอายุ < 45ปี เสียชีวิตกะทันหันจากโรคหัวใจ, ตรวจพบคลื่นหัวใจในครอบครัวพบ cove type ST elevation, nocturnal agonal respiration, หมดสติ, inducible VT with program electrical stimulation

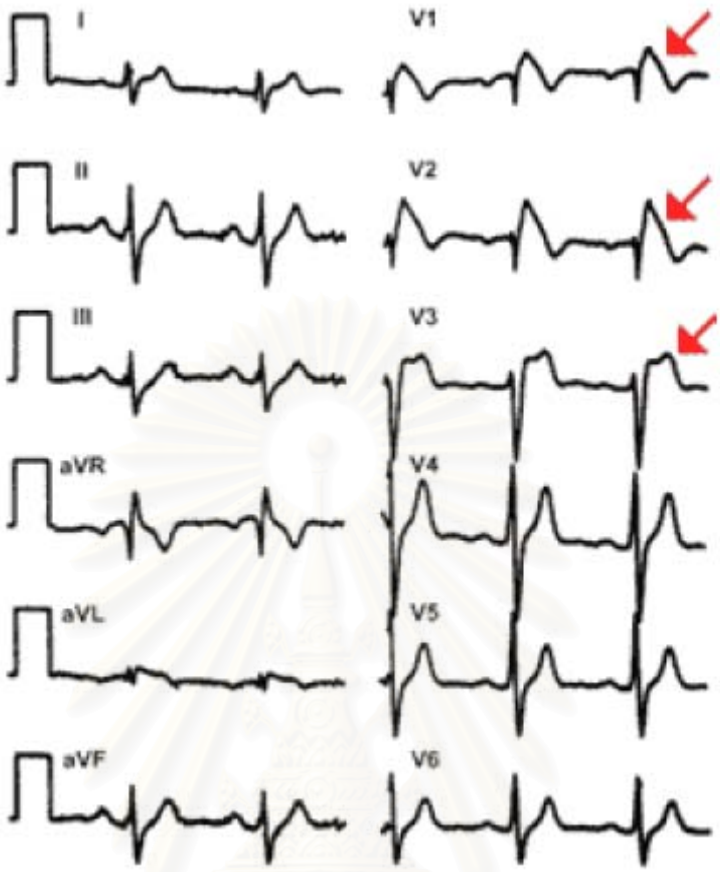
ลักษณะคลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบกลุ่มอาการบรูกาดาเกิดจาก ความแตกต่างกันของการเกิด repolarization บริเวณผนังของ right ventricular outflow tract มีผลทำให้เกิดคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติและเกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะ ในผู้ป่วย Brugada syndrome อาจตรวจไม่พบลักษณะคลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบบรูกาดาในทุกๆครั้งของการตรวจ การใช้ยา การตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจด้วยวิธีเลื่อนตำแหน่ง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

คำจำกัดความ

Brugada syndrome คือ กลุ่มอาการที่แสดงอาการทางคลินิกด้วยเรื่อง เป็นลมหมดสติ, การรอดจากตายเฉียบพลันและการตายเฉียบพลัน ในผู้ป่วยที่ไม่มีความผิดปกติทางโครงสร้างของหัวใจ รวมกับตรวจพบคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแบบเฉพาะคือ มีลักษณะ QRS complex เหมือน right bundle branch block (RBBB) รวมกับมีการยกขึ้นแบบลาดลง (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 $\geq$ 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) หรือไม่ก็ได้



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

2. มีเกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้

ก. Documented ventricular fibrillation (VF) หรือ polymorphic ventricular tachycardia (VT)

ข. ประวัติครอบครัวมีผู้เสียชีวิตเฉียบพลันโดยไม่ทราบสาเหตุที่อายุน้อยกว่า 45 ปี

ค. ญาติในครอบครัวมีคลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบ coved

ง. กระตุ้นให้เกิด VT ได้ในการตรวจ programmed electrical stimulation

จ. เคยเป็นลมหมดสติโดยไม่มีสาเหตุอื่น

ฉ. เคยมีอาการหายใจลำบากเวลานอน (nocturnal agonal respiration) โดยไม่มีสาเหตุอื่น

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

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

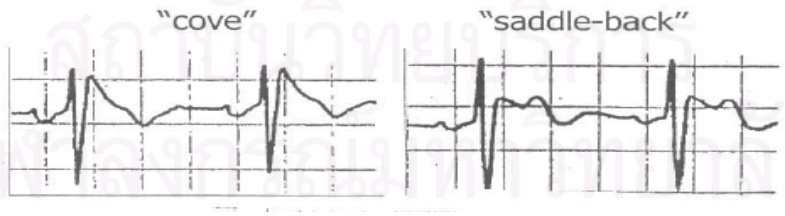
ลักษณะคลื่นไฟฟ้าหัวใจในกลุ่มอาการบรูกาดา จะแสดงให้เห็นในขั้วไฟฟ้าหัวใจที่ V_1-V_3 โดยในขั้ว V1 ลักษณะ QRS complex จะเป็นแบบ RBBB ที่สิ้นสุดของ QRS จะมีลักษณะยกขึ้นเป็น point ตามด้วยการยกขึ้นแบบลาดลงของ ST segment และ T wave หัวกลับ โดยที่ QT interval ปกติหรือสั้นกว่าปกติ ในขั้วไฟฟ้าหัวใจบางกรณีการเปลี่ยนแปลงจะคล้ายคลึงกันแต่ลักษณะ ST segment จะยกขึ้นแบบแนวนอนและเด่นชัดน้อยกว่า ลักษณะการยก ST segment ในขั้วไฟฟ้าหัวใจที่หน้าอกด้านขวาจะไม่พบการต่ำลงของ ST segment ในขั้วไฟฟ้าตรงกันข้าม (reciprocal charge)

มีการแบ่งลักษณะการยกของ ST segment เป็น 3 แบบ คือ

ชนิดที่ 1 : เอสทีเซกเมนต์มีลักษณะเป็น coved type และ J point ยกสูง $\geq$ 0.2 mV

ชนิดที่ 2 : เอสทีเซกเมนต์มีลักษณะเป็น saddle – back type

ชนิดที่ 3 : เอสทีเซกเมนต์มีลักษณะเป็น saddle – back type



รูปที่ 2 : ลักษณะต่าง ๆ ของคลื่นไฟฟ้าหัวใจของ Brugada syndrome (36)

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

กาดา โดยต้องวินิจฉัยรวมกับอาการทางคลินิกอื่น ๆ ส่วนคลื่นหัวใจแบบบรูกาดา ชนิดที่ 2 และ 3 บางครั้งอาจไม่เข้ากับกลุ่มอาการบรูกาดา

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

กลุ่มอาการบรูกาดาส่วนใหญ่มักเกิดอาการช่วงกลางคืน แต่ไม่ใช่ผู้ป่วยทุกราย และบางครั้งเมื่อเกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด VT,VF อาจจะเกิดช่วงสั้น ๆ และสามารถหายเองได้โดยไม่ต้องได้รับการรักษา

ในปี พ.ศ. 2547 Watanbe และคณะ จากประเทศญี่ปุ่นได้รายงานผู้ป่วยชายอายุ 74 ปี ซึ่งมีประวัติเคยผ่าตัดกระเพาะอาหารทิ้งบางส่วน (partial gastrectomy) และตรวจพบคลื่นไฟฟ้าหัวใจมีลักษณะ Brugada syndrome พบว่ามีความสัมพันธ์ระหว่างการเปลี่ยนแปลงความสูง ST segment ตามหลังมื้ออาหาร โดยพบว่ามีการเพิ่มสูง ST segment ได้ 30 นาทีและมากสุดที่ 120 นาที หลังอาหารโดยคิดว่าการเปลี่ยนแปลงนี้น่าจะเกิดจากหลังมื้ออาหารมีการเพิ่มขึ้นของน้ำตาลในกระแสเลือดซึ่งกระตุ้นให้เกิดการเพิ่มขึ้นของระบบประสาทซิมพาเทติกต์ในช่วงแรกและมีการเพิ่มของระบบประสาทพาราซิมพาเทติกต์ สูงมากขึ้นตามมาและพบว่าการดู heart rate variability (HRV) พบว่าหลังมื้ออาหารระบบมีระบบประสาทพาราซิมพาเทติกต์เพิ่มสูงขึ้นและสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงของคลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบ Brugada โดยในผู้ป่วยที่มีระดับโปรแตสเซียมในเลือดมื้อหลังอาหารไม่แตกต่างกัน

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 โดยพบว่ามีการเพิ่มสูงของความสูง ST segment หลังจากได้รับยา Na channel blocker (flecanide 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 ตามลำดับและพบว่ามีการเพิ่มสูงของ 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

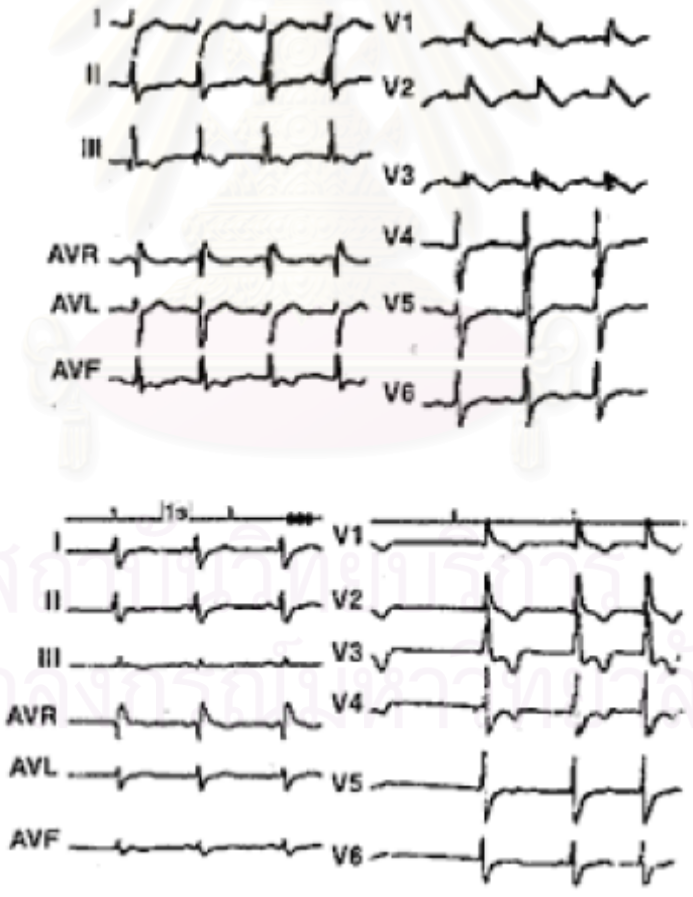
บรูกาดา 15 ใน 20 คน มีการเพิ่มสูงของ ST segment มากกว่า 0.1 mV โดยการเปลี่ยนแปลงอาจสูง ST segment พบที่ 60 และ 120 นาที และผลการเปลี่ยนแปลงหายไปเมื่อ 180 นาที ซึ่งจากการศึกษานี้พบว่า glucose-induced insulin secretion น่าจะเป็นส่วนหนึ่งของกลไกการยกสูงของ ST segment ในผู้ป่วย Brugada syndrome.

ประวัติของโรคกลุ่มอาการใหลตาย

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

กลุ่มอาการบรูกาดาได้มีรายงานเบื้องต้นครั้งแรกในการประชุม 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 รวมกับการยกของ ST segment ในขั้วไฟฟ้าหัวใจ V_1 ถึง V_3 ภาวะต่างๆที่อาจทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงคลื่นไฟฟ้าหัวใจคล้ายกลุ่มอาการบรูกาดาเช่น 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. นอกจากนี้ยาบางชนิดอาจทำ ให้เกิดการเปลี่ยนแปลงคลื่นไฟฟ้าหัวใจคล้ายกลุ่มอาการบรูกาดาได้เช่นเดียวกันเช่น amitryptyline, nortriptyline, fluoxetine เป็นต้น (52) ในประเทศไทยโรคใหลตายเริ่มเป็นที่สนใจต่อสาธารณะเมื่อมีรายงานการตายของคนงานชายไทยในสิงคโปร์ จากการศึกษาต่อมาพบว่าอัตราตายโดยประมาณเท่ากับ 130 คนต่อประชากร 1 แสนคนต่อปีซึ่งสูงกว่ารายงานในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ (16) (อัตราตาย 38 คนต่อประชากร 1 แสนคนต่อปี) โดยเฉลี่ยเกิดใหลตาย

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



รูปที่ 3 : คลื่นไฟฟ้าหัวใจของพี่น้องกลุ่มอาการบรูกาดา

การศึกษาโรคไหลตายกับกรรมพันธุ์

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

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

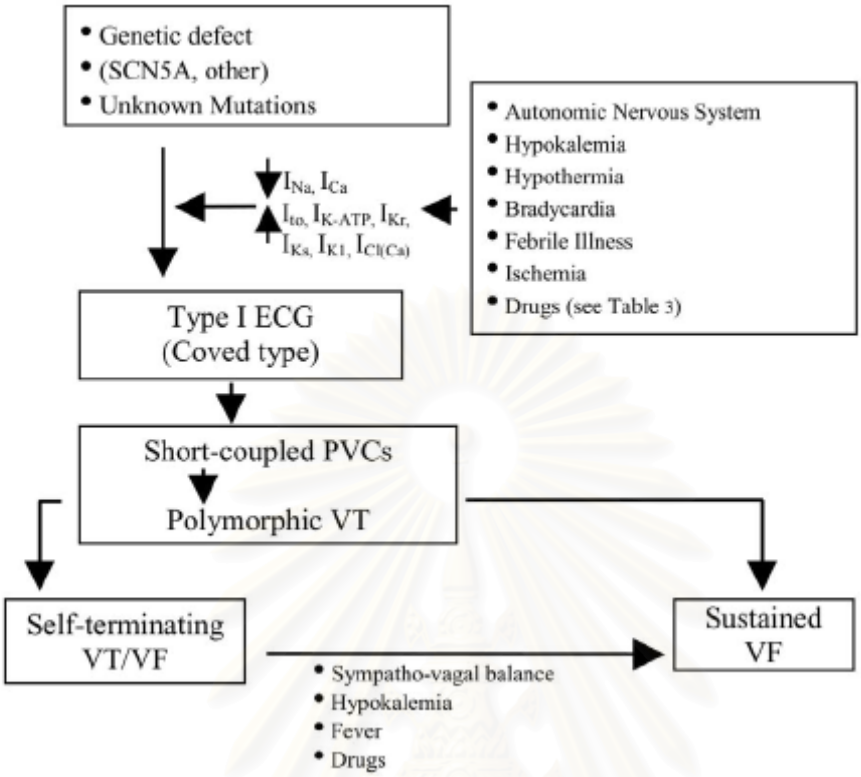
1. ผู้เสียชีวิตมีอายุระหว่าง 20ถึง 30 ปี
2. การเสียชีวิตเกิดขณะนอนหลับหรือนั่งพัก
3. ผู้เสียชีวิตสุขภาพดีจนกระทั่งเกิดอาการ
4. มีอาการหายใจลำบาก
5. ปลุกไม่ตื่น หรือ ปลุกตื่นยากมาก
6. ไม่ได้ทำ autopsy หรือ necropsy

ในกรณีที่มีผู้เห็นเหตุการณ์ ต้องมีมากกว่า หรือเท่ากับ 4 ข้อ ถ้าไม่มีผู้เห็นเหตุการณ์ต้องมีมากกว่า หรือเท่ากับ 3 ข้อ จึงจะวินิจฉัย presumptive sudden unexplained death syndrome (PSUDS) โดยการสอบสวนทำในสายเครือญาติทุกระดับชั้นและทุกครอบครัวที่เกี่ยวข้อง มีการทดสอบยืนยันความถูกต้องของประวัติที่ได้ โดยการถามรายละเอียดจากผู้รู้เห็นเหตุการณ์เดียวกันหลาย ๆ คนพบว่าในสมาชิก 49 ครอบครัว จำนวน 418 คน มีการตายที่มีลักษณะเข้าได้กับโรคไหลตายถึง 25 คนใน14 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 อาจจะยังมีอิทธิพลของสิ่งแวดล้อมที่เกิดขึ้นระหว่างการได้รับการเลี้ยงดูภายในสภาพสิ่งแวดล้อมของครอบครัวเดียวกันตั้งแต่เด็ก ซึ่งในช่วงเวลานั้นอาจจะเป็นช่วงเวลาที่ได้รับผลกระทบเหมือนกันระหว่างการดำเนินชีวิตร่วมกัน เช่น มีการติดเชื้อ การได้รับสารอาหารหรือยาบางอย่าง รวมทั้งสมุนไพรที่อาจมีผลต่อ

ร่างกายทำให้มีความผิดปรกติซ่อนเร้นอยู่ โดยเฉพาะอย่างยิ่งที่หัวใจและระบบประสาทอัตโนมัติ ความผิดปรกตินี้จะแสดงอาการเมื่อได้รับปัจจัยเสริมหรือปัจจัยที่เป็นชนวนในเวลาที่พอเหมาะทำให้เกิดไหลตายขึ้นในเวลาที่แตกต่างกัน

ในช่วงระยะเวลาใกล้เคียงกัน ได้มีรายงานการศึกษาต่าง ๆ ทั้งในประเทศไทย ในระดับจังหวัด ระดับภาค ระดับประเทศ และในกลุ่มคนงานไทยในประเทศสิงคโปร์ พบว่าประมาณร้อยละ 14-18 ของผู้ที่ไหลตายมีประวัติการตายลักษณะเดียวกันในพี่ชายหรือน้องชายและประมาณร้อยละ 26 มีญาติสายตรงตายในลักษณะเดียวกันและประมาณร้อยละ 40-48 มีญาติคนใดคนหนึ่งในครอบครัวตายด้วยโรคนี้ นอกจากนี้ ยังพบว่า เมื่อศึกษาเปรียบเทียบอัตราการไหลตายที่เกิดขึ้นในญาติสายตรงระหว่างกลุ่มไหลตายกับกลุ่มควบคุมที่เป็นเพื่อนบ้าน เพศเดียวกัน อายุใกล้เคียงกัน และไม่มีความเกี่ยวข้องทางเครือญาติกับผู้ไหลตายเลย 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 หรืออีกนัยหนึ่งก็คือโรคนี้พบได้บ่อยขึ้นในเครือญาติของผู้ไหลตายมากกว่าคนปรกติ จากข้อมูลดังกล่าวทั้งหมดจึงทำให้มีความเป็นไปได้ที่โรคไหลตายจะเป็นโรคที่ถ่ายทอดทางกรรมพันธุ์(18) และหากดูลักษณะการถ่ายทอดจะพบว่ามีการตายในเพศชายมากกว่าเพศหญิง ซึ่งก็เป็นข้อมูลเบื้องต้นที่ใกล้เคียงกับหลักการของการถ่ายทอดทางพันธุ์กรรมตามทฤษฎีหรือข้อสันนิษฐานของ Mendel ที่สนับสนุนการถ่ายทอดในรูปแบบของลักษณะด้อยทางพันธุ์กรรมที่อยู่บนโครโมโซมเอกซ์ของคน

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 3 : พยาธิ สรีรวิทยาของการเกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะรุนแรงในผู้ป่วย Brugada syndrome (26)

อุบัติการณ์

การตายเฉียบพลันจากหัวใจ พบในสหรัฐได้มากกว่า 3 แสนรายต่อปี ซึ่ง 3 - 9 % เป็นการตายนอกโรงพยาบาลที่ไม่เกี่ยวข้องกับการตายเฉียบพลันกล้ามเนื้อหัวใจ ประมาณว่า 4 -12 % ของการตายเฉียบพลันที่ไม่ทราบสาเหตุเกิดจากกลุ่มอาการนี้และอาจมากถึง 50% ของการตายเฉียบพลันที่ตรวจไม่พบความผิดปกติของหัวใจ กลุ่มอาการนี้พบว่าเป็นสาเหตุส่วนใหญ่ของการตายเฉียบพลันในชาวเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ที่อายุน้อยกว่า 50 ปี และไม่มีความผิดปกติทางโครงสร้างหัวใจ (23) อุบัติการณ์และความชุกชุมของกลุ่มอาการบรูกาดาประเมินได้ยากเนื่องจากกลุ่มอาการนี้อาจมาด้วยลักษณะคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติจำเพาะดังที่กล่าวมา แต่บางรายอาจมาตรวจไม่พบความผิดปกติหรืออาจตรวจพบความผิดปกติเป็นครั้งเป็นคราว(22,23) ลักษณะความผิดปกติคลื่นไฟฟ้าหัวใจอาจกระตุ้นให้แสดงออกมาได้ด้วยยา ajmaline, flecainide หรือ procainamide (29,30) การทดสอบด้วยยามีความจำเพาะสูงและแนะนำให้ใช้ยากระตุ้นในผู้ป่วยทุกรายที่มีประวัติเป็นลมหมดสติโดยไม่ทราบสาเหตุ หรือ มีการเต้นหัวใจผิดปกติแบบ ventricular fibrillation โดยไม่ทราบสาเหตุ การทดสอบด้วยยานี้ไม่ได้ทำโดยทั่วไปดังนั้นจึงไม่น่าสงสัยที่พบความชุกชมของกลุ่ม

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

จากข้อมูลปัจจุบันพบว่ากลุ่มอาการบรูกาดาถูกพบกระจายไปทุกส่วนของโลกในบางประเทศที่ไม่มีรายงานอาจเป็นเพราะไม่ได้คำนึงถึงมากกว่าที่จะไม่มีโรคนี้ ในอนาคตน่าจะมีการตรวจว่าพบมากขึ้น จากการศึกษาคลื่นไฟฟ้าหัวใจและการให้ยา procainamide (30) ในผู้รอดชีวิตจากโรคไหลตายที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์จำนวน 11 คน และสมาชิกในครอบครัว 104 คน เทียบกับผู้เสียชีวิตจากโรคไหลตายที่ประเทศสิงคโปร์จำนวน 15 คน และสมาชิกในครอบครัว 169 คน พบว่าประมาณ 90% ของผู้เสียชีวิตจากโรคไหลตายเป็นกลุ่มอาการบรูกาดา, โรคนี้พบได้บ่อยในประชาการภาคตะวันออกเชียงเหนือและภาคเหนือของคนไทย 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) รวบรวมผู้ป่วยกลุ่มอาการบรูกาดา 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 พบคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติขณะตรวจร่ายกายทั่วไปและขณะตรวจกรองเนื่องจากมีประวัติตายเฉียบพลันในครอบครัว 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* ที่ผิดปรกติ สามารถทำให้เกิดพังผืดในระบบไฟฟ้าในหัวใจ และกล้ามเนื้อหัวใจร่วมด้วยได้

ปัจจุบันความผิดปรกติของยีนในกลุ่มอาการบรูกาดาที่ค้นพบคือ ยีน *SCN5A* ซึ่งอยู่บน ∝-subunit ของ sodium channel ของหัวใจ ในขณะที่ ARVC มียีนผิดปรกติหลายตำแหน่งแต่มีเพียงยีน *ARVC5* ซึ่งมีลักษณะบางส่วนคล้ายกับยีน *SCN5A* ของกลุ่มอาการบรูกาดา

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

ลักษณะหัวใจผิดจังหวะในผู้ป่วย ARVC จะมีลักษณะรูปร่างแบบเดี่ยว (Left bundle branch monomorphic VT) และมักจะถูกกระตุ้นด้วย การ exercise หรือ การหลั่งสาร catecholamine ในร่างกาย ซึ่งตรงกันข้ามกับกลุ่มอาการบรูกาดา ซึ่งมักจะมีหัวใจเต้นผิดจังหวะหลายรูปร่าง (polymorphic VT) และส่วนใหญ่ถูกกระตุ้นโดยระบบประสาทเวกัส และส่วนใหญ่มักเกิดขณะพักหรือขณะนอนหลับ และคลื่นไฟฟ้าหัวใจใน ARVC มักจะมีลักษณะผิดปรกติและไม่ ก่อนมีการเปลี่ยนแปลงตลอดเวลาตามปัจจัยกระตุ้น เช่น ยากลุ่ม class IC, อากาศร้อนเป็นต้น

ลักษณะทางคลินิก

อายุผู้ป่วยพบได้ตั้งแต่ 4 ถึง 70 ปี(42) (โดยเฉลี่ยอยู่ในช่วงอายุ 30 กว่าปี) กลุ่มอาการบรูกาดาจะมาด้วยเรื่อง Polymorphic ventricular fibrillation รวมกับมีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแบบright bundle branch block รวมกับ ST segment elevate ในขั้วไฟฟ้า V_1 ถึง V_3 ในผู้ป่วยส่วนใหญ่การเต้นหัวใจผิดปกติจะเกิดในขณะพักและหลายๆ รายเป็นขณะนอนหลับโดยเฉพาะผู้ป่วยชาวญี่ปุ่นและเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ พบว่าความเครียด การดื่มสุราอาจเป็นปัจจัยกระตุ้นให้หัวใจเต้นผิดปกติในผู้ป่วยบางราย ลักษณะ polymorphic ventricular fibrillation จะพบเป็นครั้งคราว ช่วงที่เกิดแล้วหยุดได้เองผู้ป่วยจะมีอาการเป็นลมหมดสติ แต่ถ้าเกิดขึ้นแล้วเป็นตลอดไม่หยุดเอง ผู้ป่วยจะเสียชีวิตกะทันหัน ลักษณะอาการแสดงจะหลากหลายพบได้ตั้งแต่ไม่มีอาการจนถึงมาด้วยการตายเฉียบพลัน อาจพบว่าผู้ป่วยมีอาการเป็นลมหมดสติแต่ตรวจไม่พบสาเหตุหรือวินิจฉัยว่าเป็นลมหมดสติจาก vaso-vagal หรือ idiopathic ventricular fibrillation ในบางรายเมื่อติดตามการรักษาต่อไปอาจพบการเปลี่ยนแปลงคลื่นไฟฟ้าหัวใจเต้นผิดปกติแบบบรูกาดาเกิดขึ้นเอง

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

การวินิจฉัยโรคทำได้โดยการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจถ้าพบความผิดปกติคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติอย่างชัดเจนรวมกับประวัติเป็นลมหมดสติจาก 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 ในขั้วไฟฟ้าหัวใจ V_1-V_3 (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. Ca^{2+} channel blockers

Veramil

3. ß-Blocker

Propranolol, etc

II. Antianginal drugs

1. Ca^{2+} 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 ในทางปฏิบัติการประเมินปัจจัยเสียงในการเกิดเสียชีวิตเฉียบพลันในผู้ป่วยกลุ่มอาการบรูกาดา ยังไม่มีข้อมูลระบุชัดเจน ซึ่งหลักฐานจาก

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

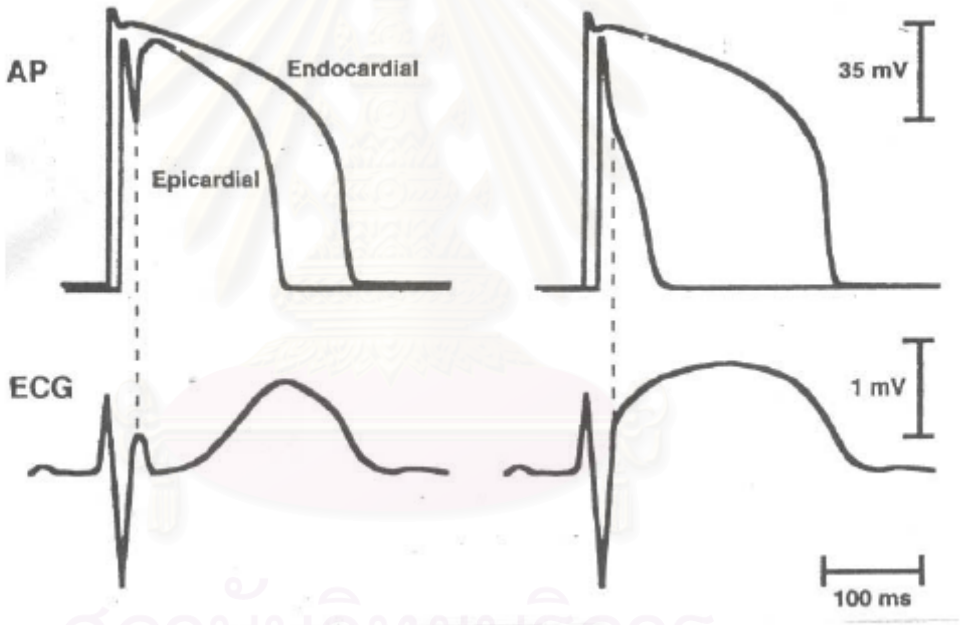
กลุ่มผู้ป่วยดังกล่าวถือเป็นกลุ่มที่มีความเสียงสูงจากการเสียชีวิตเฉียบพลัน แต่เนื่องจากคลื่นไฟฟ้าหัวใจในกลุ่มอาการบรูกาดามักจะมีการเปลี่ยนแปลงได้ตลอดเวลา เนื่องจากยีนที่ผิดปกติมีการกลายพันธุ์ของ *SCNSA* ยีนซึ่งเป็น cardiac sodium channel และสามารถทำให้ตรวยพบความผิดปกตินี้ได้โดยใช้ยาที่หยุดยั้งการทำงานของ cardiac sodium channel เช่น Ajmaline, Flecainde, Procaianmide และจากการศึกษาในประเทศญี่ปุ่นของ NishiZaki และคณะ (1) พบว่าการได้รับสาร insulin และ glucose ฉีดเข้าหลอดเลือดดำสามารถทำให้ตรวจพบความผิดปกติของคลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบบรูกาดาผิดปกติเด่นชัดขึ้นและมีรายงานจากกระทรวงสาธารณสุขในปี พ.ศ. 2533 พบว่ามีความสัมพันธ์ระหว่างการรับประทานข้าวเหนียวหรืออาหารที่มีคาร์โบไฮเดรตสูงในคืนที่ผู้ป่วยเสียชีวิตจากใหลตาย ซึ่งน่าจะกระตุ้นให้เกิดคลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบบรูกาดาและภาวะโปรเตสเซียมต่ำ ดังนั้นจึงเป็นที่มาของการศึกษาวิจัยครั้งนี้โดยวัดเปรียบเทียบความสูง ST segment ก่อนและห่วงอาหารใน 48 hour holter continuous -3-righ procordial leads ECG monitoring โดยยกให้ผู้ป่วยรับประทานอาหารที่มีดัชนีน้ำตาลหลังอาหารสูงเทียบกับอาหารไทยปกติและดูความแตกต่างของความสูง ST segmentในสองกลุ่มดังกล่าว 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)

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

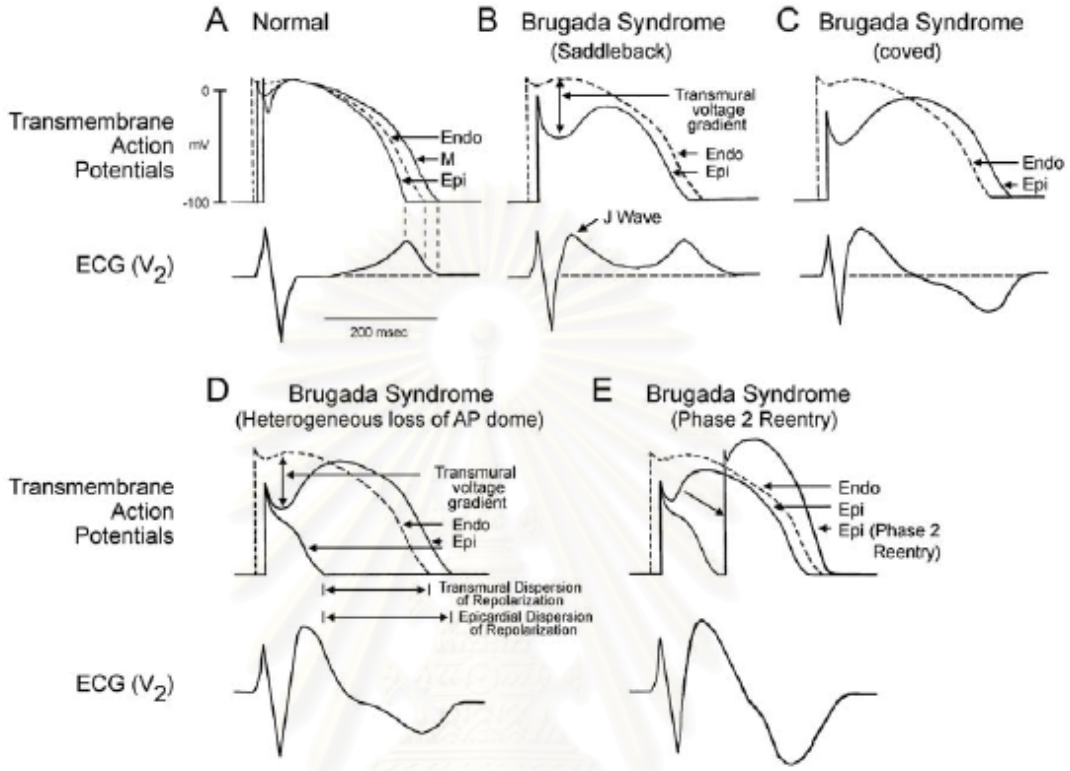
endocardium cell ที่ไม่มีลักษณะดังกล่าวเนื่องจากใน epicardium cell มี transient outward current(I_{to}) ในขณะที่ใน endocardium cell ไม่มี

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 1ของ action potential ซึ่งจะมีผลกระทบต่อการกระตุ้นและการยับยั้งโดยตรงต่อ I_{to} และโดยอ้อมต่อ L-type I_{Ca} การรบกวน ion current เหล่านี้สามารถทำให้เกิดการลดลงของ action potential ของ epicardium ทำให้เกิดความแตกต่างในการ repolarzation ของ epicardium และ endocardium



รูปที่ 4 : รูปแสดงความแตกต่างในการ repolarzation 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 ยกขึ้นโดยเป็นผลจาก ความแตกต่างของ action potential ระหว่าง endocadium และ epicardium ของหัวใจ



รูปที่ 5: แสดงลักษณะการเกิด ST elevation แบบต่าง ๆ ของ Brugada syndrome

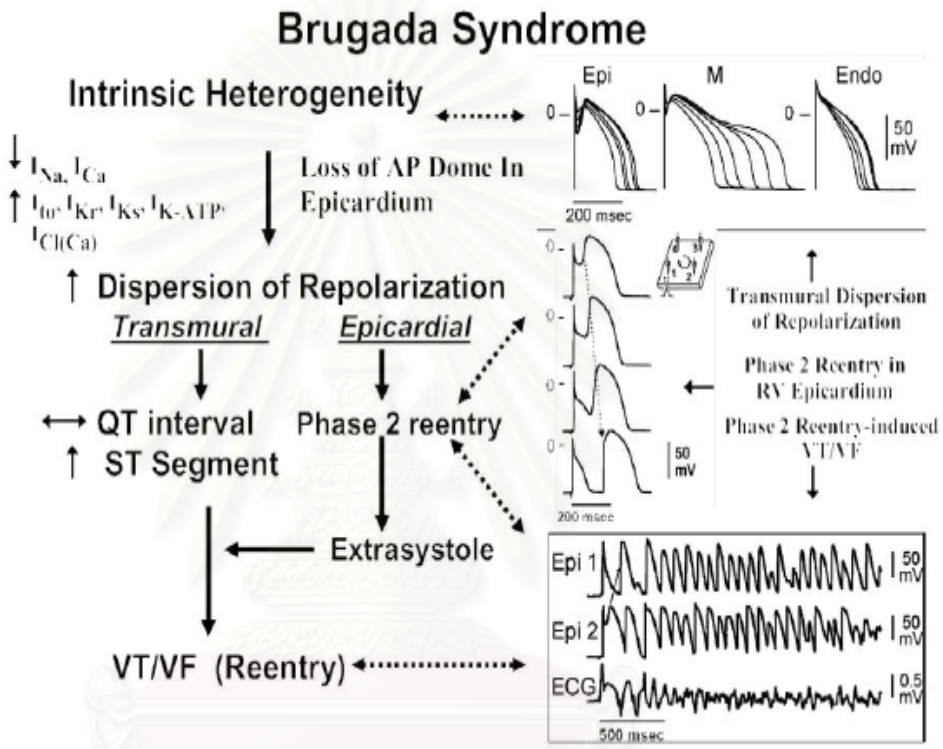
สาเหตุที่คลื่นไฟฟ้าหัวใจมีความผิดปกติใน Right chest lead มากสามารถอธิบายได้จาก

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 ยกสูงขึ้นและมีทดลองในหัวใจของสุนัขพบว่าการให้ยากลุ่ม sodium channel blocker จะลด amplitude ของ phase 0 ทำให้มีการเพิ่มขึ้นของ I_{to} และทำให้เกิดการลดของ phase 1 action potential และลดการทำงานของ L-type I_{Ca} นอกจากนั้นยังพบว่ายา flecainide จะไปลด action

potential durationใน epicardium แต่ไม่มีผลต่อ endocardium ทำให้เกิด electrical heterogeneicity ของ epicardium และ endocardium มากขึ้น

heterogenicity ประเทศญี่ปุ่นพบว่าการเพิ่มสูงของ ST segment เป็นมีผลจากระบบประสาทเวกัสได้ (2)



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

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ทฤษฎีอื่นเกี่ยวกับการเกิดการเต้นผิดปกติหัวใจมาจากข้อมูลการศึกษาsignal average ECG และ body surface mapping พบว่ามี conduction delay ที่บริเวณ anterior septumของ 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 ว่า เกี่ยวข้องกับ cardiac sodium channel (I_{Na}), cardiac calcium (I_{Ca}), cardiac potassium channel (I_{to}) ทำให้ทราบได้ว่า ยาที่มีผลต่อ channel ทั้งหลายน่าจะนำมาใช้ประโยชน์ป้องกันการเกิดการเสียชีวิตเฉียบพลันและรักษา VF ใน Brugada syndrome และโรคใหลตายได้ ตัวอย่าง เช่น ควรหลีกเลี่ยงยา sodium channel blocker ที่ไม่มีผลต่อ I_{to} เช่น ajmaline, procainamide, flecaninde 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 Brogada syndrome มี ST-segment elevation มากขึ้น และการศึกษาทางคลินิกไม่พบว่ายาทั้งสองมีประโยชน์ชัดเจน

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

พบว่าในผู้ป่วยส่วนใหญ่ sinus node ทำงานได้ปกติแต่มีผู้ป่วยส่วนหนึ่งการทำงานของ sinus node ผิดปกติและต้องใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจ (pacemaker) ประมาณ10%ของผู้ป่วยมี paroxysmal atrial fibrillation ในผู้ป่วยที่มีอาการสามารถกระตุ้นให้การ polymorphic ventricular fibrillation ได้และพบว่าประมาณ 80%ใช้โปรแกรมการกระตุ้นเพียง 1-2 ventricular premature deats ก็เกิดการเต้นผิดปกติแล้วในทุกรายการเต้นหัวใจผิดปกติจะเป็นอยู่นานจนเกิด hemodynamic collapse และต้องหยุดด้วย external DC shock แต่การเกิด polymorphic ventricular tachycardia หรือ fibrillation โดยโปรแกรมการกระตุ้นด้วยไฟฟ้า ไม่ได้เป็นลักษณะเฉพาะสำหรับกลุ่มอาการนี้เพราะในคนหัวใจปกติก็กระตุ้นให้เกิดได้

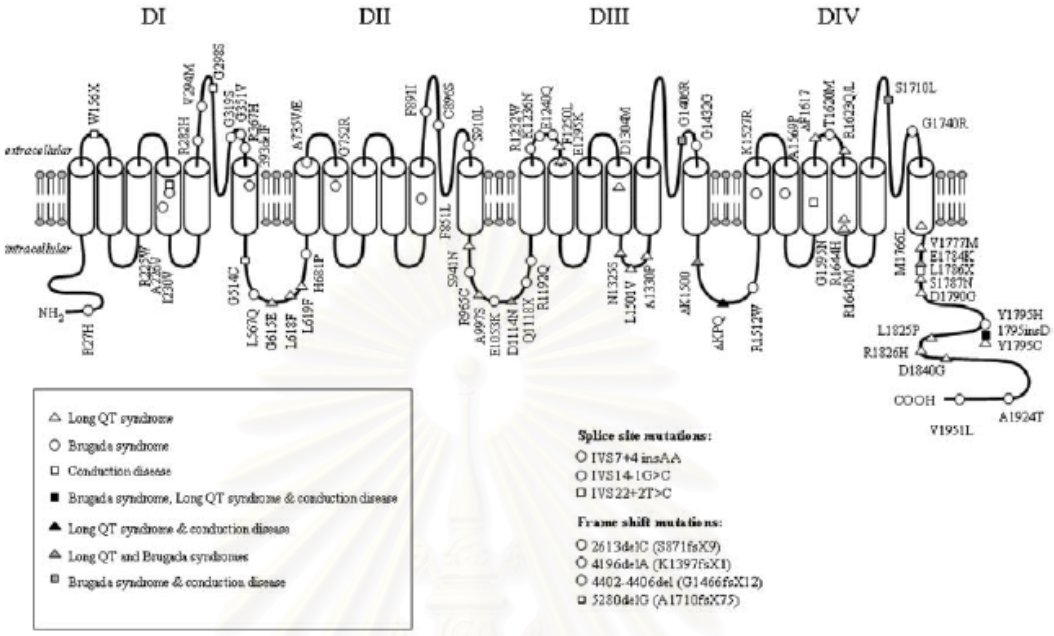
ในผู้ป่วยกลุ่มอาการบรูกาดาจะมีการนำไฟฟ้าผิดปกติ พบว่ามี H-V interval ยาวขึ้นเมื่อเปรียบเทียบคนปกติที่อายุ 40 ปีแต่จะยาวขึ้นไม่มาก พบน้อยที่จะยาวเกิน 70 ms

ความผิดปกติของ Gene ในกลุ่มอาการบรูกาดา (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 $/_{to}$ เด่นชัดขึ้นหรือ $/_{Ca}$ ทำงานแย่ลงก็อาจจะเป็นสาเหตุได้

Gene ที่สัมพันธ์ กับกลุ่มอาการบรูกาดา 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 จากการศึกษา electrophysiologic ใน mutation ซึ่งคิดว่าเป็นสาเหตุของ ventricular fibrillation จากการที่มี heterogeneity ของ refractory period เนื่องจากมีทั้งเนื้อเยื่อปกติและ mutated sodium channel ในเยื่อเดียวกัน(ในราย missense mutation) หรือโดยการลดจำนวนของ sodium channel (ในราย deletion และ insertion mutation) พบว่ามีอย่างน้อย 1 ครอบครัวที่ตรวจไม่พบความผิดปกติที่ gene *SCN5A* ทำให้คิดว่ากลุ่มอาการบรูกาดาน่าจะมี genetic heterogeneity

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 7 : แสดงโครงสร้างของ Cardiac sodium channel และตำแหน่ง mutation ที่ทีให้เกิดกลุ่มอาการบรูกาดาโดย channel ประกอบด้วย 4 putative transmemrane domain (DI-DIV) (13,52)

การพยากรณ์โรค

ปัจจุบันการประเมินปัจจัยเสี่ยงในการเกิดการเสียชีวิตเฉียบพลันในผู้ป่วยกลุ่มอาการบรูกาดายังไม่มีผลสรุปที่ชัดเจน เช่น การศึกษาของ Pedro Brugada et al (46) ในปี 2003 พบว่า ยีน *SCN5A* ที่ผิดปรกติสามารถตรวจพบได้เพียง 18-30 % ของผู้ป่วยกลุ่มอาการบรูกาดาเท่านั้น และในปี 1992 ได้มีการศึกษาติดตามผู้ป่วยกลุ่มอาการบรูกาดา จำนวน 547 คน โดยติดตามไป 24 เดือน พบว่า 8% ของผู้ป่วยมีการเสียชีวิต และเมื่อศึกษาถึงปัจจัยเสี่ยงพบว่าสูงสุดในกลุ่มผู้ป่วยบรูกาดาที่เคยได้รับการตรวจกระตุ้นทางไฟฟ้าหัวใจให้ผลผิดปรกติ โดยจะมีความเสี่ยงมากขึ้นถึง 6 เท่า , และในอีกการศึกษาที่ติดตามผู้ป่วยกลุ่มอาการบรูกาดา 200 คน ติดตามไปพบว่า 44% ของผู้ป่วยมีปัญหาหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดร้ายแรง และเมื่อศึกษาปัจจัยเสี่ยงพบว่า คลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบบรูกาดาชนิดที่ 1 ที่ตรวจพบได้ในผู้ป่วยโดยไม่ต้องกระตุ้นจากการใช้ยากระตุ้น และเคยมีประวัติเป็นลมหมดสติ

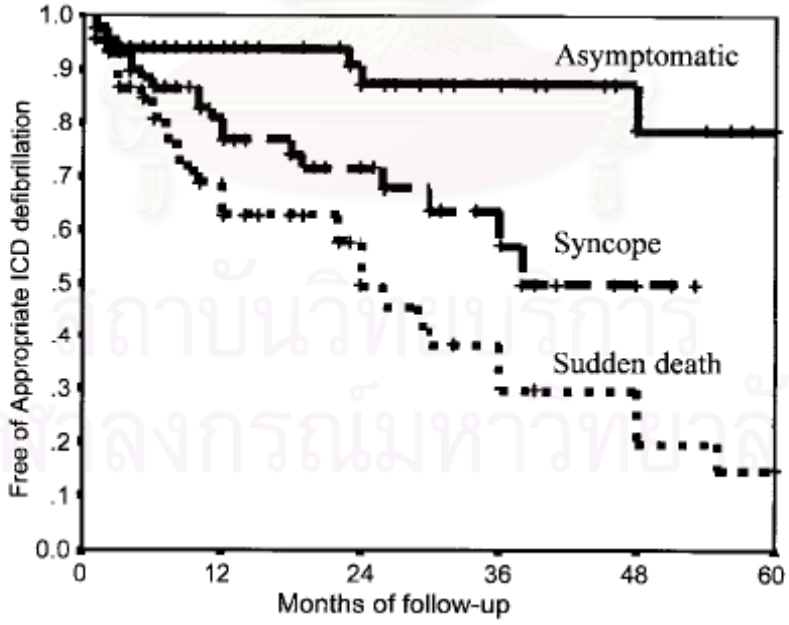
มาก่อน กลุ่มผู้ป่วยดังกล่าวมีความเสี่ยงสูงมากขึ้นในการเกิดอาการผิดปรกติ ในขณะที่ผู้ป่วยที่เคยได้รับการตรวจกระตุ้นทางไฟฟ้าหัวใจให้ผลผิดปรกติกลับไม่พบมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นต่อการเกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะรุนแรงในอนาคต

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

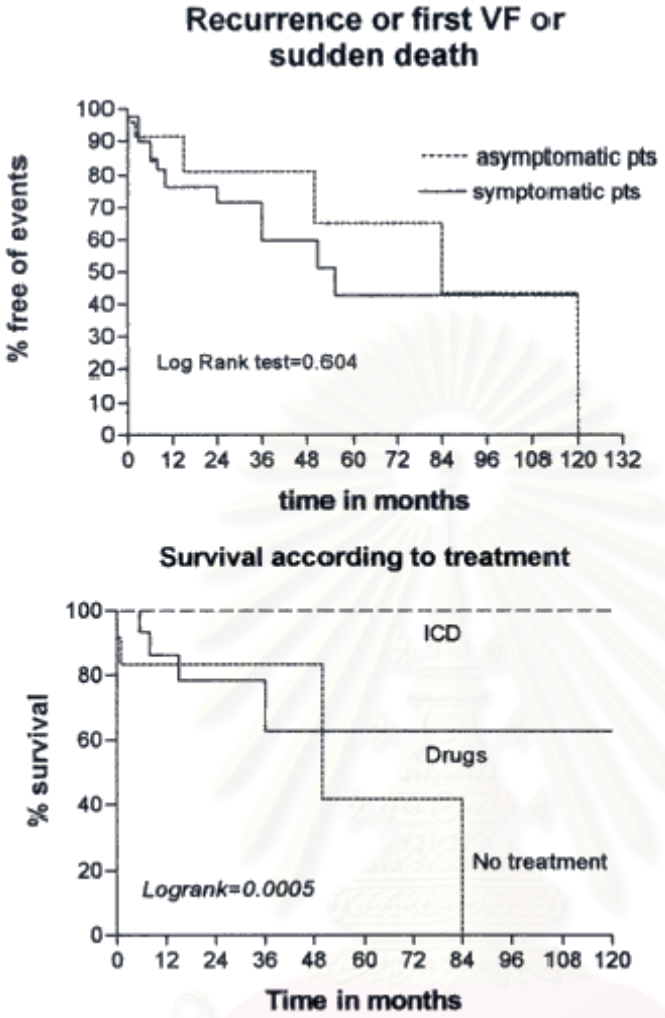
- การตรวจพบคลื่นไฟฟ้าหัวใจบรูกาดาชนิดที่ 1 ตั้งแต่วินิจฉัยโดยไม่ต้องใช้ยากระตุ้น
- เคยมีอาการเป็นลมหมดสติ
- ผู้ป่วยเพศชาย

ปัจจัย 3 อย่าง ดังกล่าวเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญต่อการเกิดอาการหัวใจเต้นผิดจังหวะรุนแรงในอนาคตได้

ในขณะที่ประวัติครอบครัวที่มีการเสียชีวิตเฉียบพลัน , การกระตุ้นทางไฟฟ้าหัวใจให้ผลผิดปรกติ และการมี *SCN5A* mutation ไม่พบว่าจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะรุนแรงในอนาคต



รูปที่ 8 : แสดงอัตราปลอดจากการเต้นหัวใจผิดปกติในผู้ป่วยกลุ่มอาการบรูกาดาที่มีอาการและไม่มีอาการ (52)



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

การที่คลื่นไฟฟ้าแบบบรูกาดามีการเปลี่ยนแปลงตลอดเวลา และมีปัจจัยหลายอย่างที่มีผลต่อคลื่นไฟฟ้าหัวใจ เช่น มีการศึกษาของประเทศญี่ปุ่น (1)ในปี 2003 พบว่า การให้ glucose และ insulin ทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยกลุ่มอาการบรูกาดา 20 คน พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของความสูงเอสทีเซกเมนต์มากกว่า 0.1 mV ที่ 60 นาที และ 120 นาที โดยการเพิ่มขึ้นของความสูงเอสทีเซกเมนต์สามารถตรวจพบได้ในผู้ป่วยบรูกาดาทั้ง 20 คน ดังนั้นจากการศึกษานี้สามารถสรุปได้ว่าการให้ glucose เข้าไปในร่างกายจะกระตุ้นให้มีการหลั่งสาร insulin และ insulin เป็นสารที่มีบทบาทไปกระตุ้นให้มีการเพิ่มสูงขึ้นของความสูงเอสทีเซกเมนต์ในผู้ป่วยกลุ่มอาการบรูกาดา โดยกระตุ้นผ่านช่องไฟฟ้าโปแตสเซียมที่ผิวเซลล์ในหัวใจบริเวณ right vertricular outflow tract ทำให้เกิดความ

แตกต่างของไฟฟ้าบริเวณผิวด้านในและด้านนอกของหัวใจ ทำให้มีการเพิ่มสูงของเอสทีเซกเมนต์เกิดขึ้น

นอกจากนี้ ยังมีการศึกษาเพิ่มเติมถึงผลของระบบประสาทเวกัส (2) ต่อการเกิดการเพิ่มสูงของเอสทีเซกเมนต์ พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยบรูกาดาที่เคยมีประวัติ VF จะพบว่ามีการเพิ่มสูงของเอสทีเซกเมนต์มากกว่า 0.1 mV มากกว่าผู้ป่วยกลุ่มอาการบรูกาดาที่ไม่เคยมีประวัติ VF มาก่อน

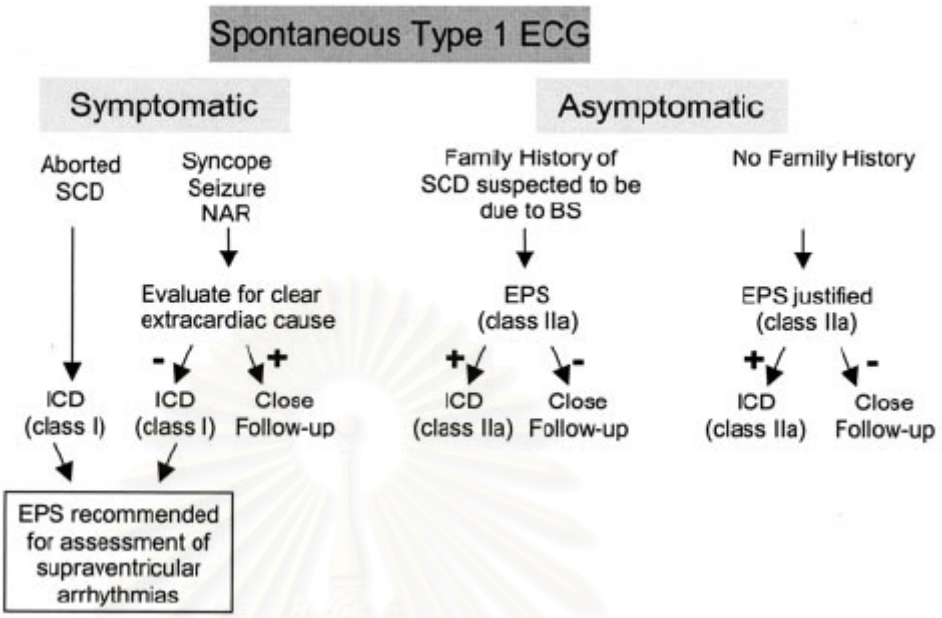
และล่าสุดยังมีการศึกษาถึงค่าพารามิเตอร์ต่าง ๆ จากคลื่นไฟฟ้าหัวใจในกลุ่มผู้ป่วยบรูกาดา พบว่า เมื่อนำค่า T_{p-e} ที่มากกว่า100 มิลลิเซกกัน และค่า T_{p-e} dispersion มากกว่า 20 มิลลิเซกกัน มาใช้ในการติดตามผู้ป่วย พบว่ากลุ่มที่มีค่าพารามิเตอร์ดังกล่าว เมื่อตามไปพบว่ามีอัตราการอยู่รอดลดลง เมื่อติดตามผู้ป่วยไปประมาณ 5 ปี อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (14)

ดังนั้น จากการศึกษาที่ผ่านมาทั้งหมด จะเห็นว่าในกลุ่มผู้ป่วยบรูกาดาคลื่นไฟฟ้าหัวใจมีความสำคัญมาก ดังนั้น การตรวจติดตามผู้ป่วย และตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจเป็นระยะจึงมีความสำคัญ เพราะคลื่นไฟฟ้าหัวใจมีการเปลี่ยนแปลงได้ตลอดเวลา จึงเป็นที่มาของการศึกษานี้เพื่อจะศึกษาถึงผลของอาหารที่มีปริมาณน้ำตาลสูงว่าจะมีผลต่อการเพิ่มสูงขึ้นของความสูงเอสทีเซกเมนต์หรือไม่ โดยเปรียบเทียบกับการรับประทานอาหารไทยตามปรกติ

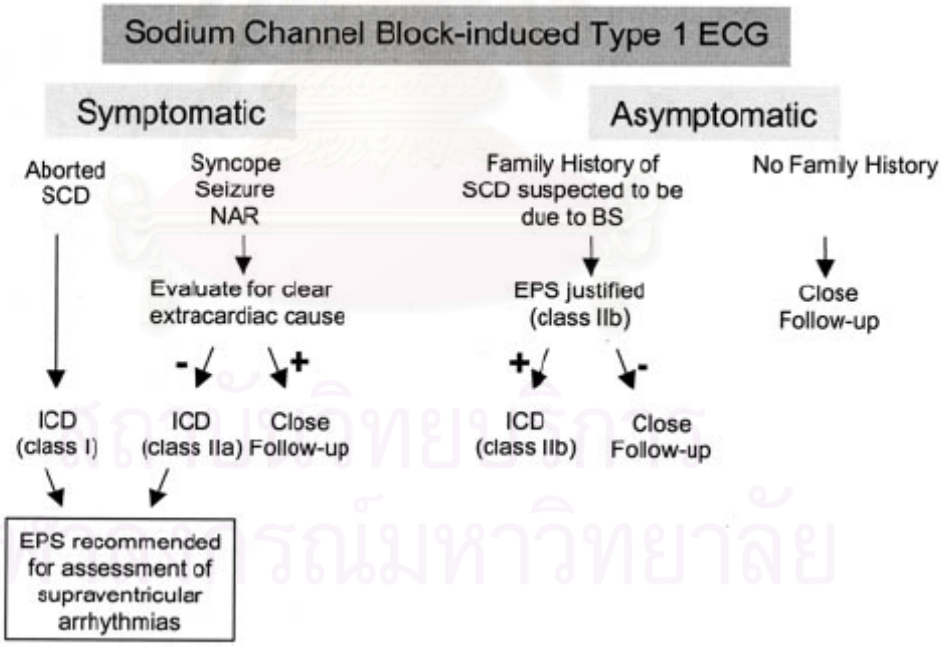
การป้องกันการเสียชีวิตเฉียบพลันในผู้ป่วย Brugada syndrome (12,13,52)

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

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 10 : แนวทางการรักษาผู้ป่วย Brugada syndrome (52)



รูปที่ 11 : แนวทางการรักษาผู้ป่วย Brugada syndrome(52)

การป้องกันการเสียชีวิตเฉียบพลัน แบ่งเป็น 2 ชนิด คือ

1. Primary prevention คือการใส่เครื่อง implantable defibrillator ในผู้ป่วยบรูกาดารายที่มาอาการเป็นลมหมดสติ ชัก หรือ หายใจลำบากเวลานอนจาก 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 ในผู้รอดชีวิตจากโรคใหลตาย (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 -V1, -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 ก็จะวินิจฉัยว่าเป็นผู้รอดชีวิตจากโรคใหลตายที่เป็น Brugada syndrome แต่ยังไม่พบ Brugada sign หรือตรวจพบเป็นบางครั้ง (transient normalization of Brugada sign) อาจฉีดยา procainamide 10 มก./กก. เข้าทางหลอดเลือดดำในเวลา 10 นาที ร่วมกับการใช้การเลื่อนตำแหน่ง lead ECG แต่เนื่องยาฉีด 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 แสดงว่าน่าจะเป็นผู้รอดชีวิตจากโรคใหลตายที่ไม่ใช่ Brugada syndrome ซึ่งพบประมาณ 10 % ในผู้ที่รอดชีวิตจาก idiopathic ventricular fibrillation ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ส่วนผู้ที่เสียชีวิตจากโรคใหลตาย (ซึ่งไม่ทราบลักษณะ ECG ก่อนตาย) จะตรวจพบ Brugada sign ในญาติสายตรง (first degree relatives) ประมาณ 60% เนื่องจาก Brugada syndrome มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal dominant ดังนั้นการตรวจพบ Brugada sign ในญาติสายตรง โดยเฉพาะบิดาหรือมารดา น่าจะอนุมานได้ว่า ผู้เสียชีวิตจากโรคใหลตายมี Brugada sign ด้วย

ผู้รอดชีวิตจากโรคใหลตายทั้งที่มีหรือไม่มี 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 ส่วนใหญ่เนื่องจากราคายังแพงมาก การให้ยา beta-blocker ยา quinidine การลดความเครียด หรือหลีกเลี่ยงยาที่ลดโปแตสเซียม การรับประทานอาหารที่มีโปแตสเซียมสูงรวมทั้งหลีกเลี่ยงการรับประทานอาหารคาร์โบไฮเดรตมากก่อนเข้านอน น่าจะช่วยป้องกันการเกิด ventricular arrhythmia ได้ นอกจากนี้ การแก้ปัญหาในระดับมหภาค เช่น การเสริมสร้างการมีงานทำ เศรษฐกิจพอกินพอใช้ในท้องถิ่น เพื่อลดการย้ายถิ่นที่ทำกินของชาวชนบทมาทำงานในเมืองหรือต่างประเทศ การส่งเสริมพุทธศาสนาในการลดปัญหาความเครียด หรือลด ละ เลิกอบายมุข เช่น การดื่มสุรา ก็เป็นส่วนที่ช่วยอย่างมากในการแก้ปัญหาของการตายเฉียบพลันนี้ในคนไทย

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

การให้ญาติใกล้ชิดผู้รอดชีวิตจากใหลตายมียาฉีด isoproterenol พร้อมคำแนะนำการใช้แก่แพทย์ที่ทำ cardiopulmonary resuscitation (CPR) ผู้ที่เคยเป็นโรคใหลตาย 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 ส่วนคนปรกติทั่วไปที่ตรวจพบ Brugada sign ควรได้รับการแนะนำการป้องกันเช่นเดียวกัน โดยเฉพาะผู้ที่มีประวัติครอบครัวเสียชีวิตเฉียบพลัน ควรจะมาตรวจ programmed electrical stmulation (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 ได้ถึงหนึ่งในสามในขณะนี้ยังไม่มีตัวยาใดที่พิสูจน์ได้ว่าสามารถป้องกันการตายเฉียบพลันในผู้ป่วยบรูกาดาได้มีเพียงเครื่อง implantable cardioverter-defibrillator เท่านั้นที่มีประสิทธิภาพในการรักษา ventricular arrhythmias เมื่อใช้เครื่องมือนี้พบว่าอัตราตายผู้ป่วยกลุ่มอาการบรูกาดาลดเหลือ 0% เมื่อติดตามไป 10ปี ซึ่งไม่น่าแปลกใจเพราะผู้ป่วยกลุ่มนี้มักอยู่ในวัยหนุ่มสาวโครงสร้างของหัวใจปกติดี ไม่มีโรคหลอดเลือดและไม่เสียชีวิตจากหัวใจวายหรือผลแทรกซ้อนจากกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด ดังนั้นโดยหลักการแล้วผู้ป่วยที่มีอาการควรได้รับเครื่องมือนี้ทุกรายในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการ

แนวทางการศึกษากลุ่มอาการบรูกาดา(52)

1. บุคคลที่ถูกสงสัยหรือวินิจฉัยว่าเป็นกลุ่มอาการนี้ ควรได้รับการซักประวัติโดยระเอียดโดยเฉพาะอาการที่สงสัยว่าจะเกิดจากหัวใจเต้นผิดปกติเช่น อาการใจสั่น เวียนศีรษะ เป็นลมหมดสติ และประวัติในครอบครัวเกี่ยวกับการเป็นลมหมดสติที่หาเหตุไม่ได้ การตายเฉียบพลันและประวัติตายจากอุบัติเหตุที่หาเหตุอธิบายไม่ได้ซึ่งอาจเกิดจาการหมดสติขณะเกิดเหตุ

2. การตรวจร่างกายซึ่งแม้ว่าจะปกติและควรระวังเหตุที่อาจกระตุ้นให้เกิดอาการได

3. เนื่องจากลักษณะคลื่นไฟฟ้าหัวใจในกลุ่มอาการบรูกาดาอาจตรวจพบปกติได้เป็นครั้งคราวจึงแนะนะให้บันทึกคลื่นไฟฟ้าหัวใจ 12-lead ก่อนและหลังกระตุ้นด้วยยาดังนี้

1.1 ajmaline 1 mg/kg IV ใน 5 นาที หรือ

1.2 flecained 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 เพราะมีช่วงครึ่งชีพสั้นมากและก่อนทำการทดสอบควรได้รับอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมเสียก่อน การทดสอบถือว่าได้ผลบวกเมื่อ ST segment หลัง J wave 0.08 วินาทียกขึ้นอย่างน้อย > 0.1 mV.

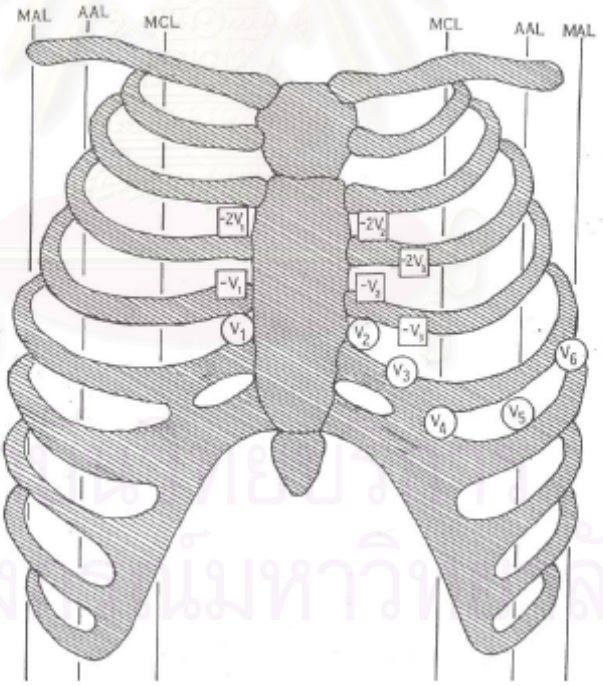
2. ผู้ป่วยที่ทดสอบได้ผลบวกควรได้รับการตรวจ programmed ventricular stimulation เพื่อทดสอบว่าสามารถกระตุ้นให้เกิด ventriclar arrhythmia หรือไม่โดยใช้ pacing cycle lengths แตกต่างกัน 2 ช่วงที่หัวใจห้องล่างขวาและอย่างน้อย 2 ventricular premature beat และเพื่อตรวจวัด conduction interval (H-V interval) มักจะยาวผิดปกติในกลุ่มอาการบรูกาดา)

3. เก็บตัวอย่างเลือดเพื่อตรวจหาความผิดปกติทาง genetic

4. การตรวจคัดกรองในครอบครัวผู้ป่วยเนื่องจากมีโอกาสเกิดความผิดปกติในครอบครัวสูง

การเลื่อนตำแหน่งขั้วไฟฟ้าหัวใจ

พบในผู้ป่วย SUDS ที่มีลักษณะคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแบบกลุ่มอาการบรูกาดา ในบางเวลาอาจตรวจไม่พบลักษณะความผิดปกตินี้ทำให้ยากแก่การวินิจฉัย Veerakul G และคณะรายงานการเลื่อนตำแหน่งขั้วไฟฟ้าหัวใจ V_1-V_3 ให้สูงขึ้น 1-2 ช่องซี่โครงทำให้สามารถตรวจพบลักษณะคลื่นไฟฟ้าใจผิดปกติแบบกลุ่มอาการบรูกาดาได้ดีขึ้น พบว่าการเลื่อนขั้วไฟฟ้าหัวใจสูงขึ้น 1-2 ช่องซี่โครงมีความไว 95% และความจำเพาะ 98% เมื่อเปรียบเทียบกับขั้วไฟฟ้าหัวใจตำแหน่งปกติมีเพียง 56% Sangwatanarij S และคณะ [29,30]ศึกษา ในผู้ป่วยที่รอดจากการตายเฉียบพลัน(SUDS survivors) และญาติของผู้ป่วยเหล่านี้พบว่าการเลื่อนตำแหน่งขั้วไฟฟ้าหัวใจ (รูปที่ 14) รวมกับการให้ยา procainamide ในญาติผู้ป่วยทำให้ตรวยพบความผิดปกติได้ดีขึ้น (56.7%) ในกลุ่มที่เลื่อนตำแหน่ง (-V_1 ถึง –V3 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 ช่องซี่โครง (-V_1 ถึง –V_3)ในสี่เหลี่ยม), สูงขึ้น 2 ช่องซี่โครง (-2V_1 ถึง -2V_3 ในสี่เหลี่ยม)(29,30)

บทที่ 3

วิธีการดำเนินการวิจัย

ระเบียบวิธีวิจัย (Research methodology)

คำถามของการวิจัย (Research Question)

ผลของการเปลี่ยนแปลงความสูง ST segment จาก 48 hour Holter continuous 3-right-precordial lead ECG monitoring ก่อนและหลังอาหารในกลุ่มผู้ป่วยกลุ่มอาการบรูกาดาโดยเปรียบเทียบระหว่างอาหารไทยปกติกับอาหารที่มีดัชนีน้ำตาลสูงหลังอาหารว่ามีความแตกต่างกันหรือไม่

วัตถุประสงค์ (Objectives)

เพื่อเปรียบเทียบผลของการเปลี่ยนแปลงความสูง ST segment จาก 48 hour Holter continuous 3-right-precordial lead ECG monitoring ก่อนและหลังอาหาร ระหว่างการรับประทานอาหารที่มีดัชนีน้ำตาลสูงหลังอาหาร กับอาหารไทยปกติในผู้ป่วยกลุ่มอาการบรูกาดาทั้งกลุ่มมีอาการและไม่มีอาการ

สมมุติฐาน (Hypothesis)

การรับประทานอาหารที่มีดัชนีน้ำตาลสูงสามารถทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของความสูง ST segment ก่อนและหลังอาหารมากกว่าอาหารไทยปกติในกลุ่มผู้ป่วยบรูกาดา

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

กรอบความคิดในการวิจัย(Conceptual framework)

<table>
<tr><td>Brugada syndrome (ECG-coved type)
SCN5A mutation</td><td></td><td>+ Vagus nerve</td><td></td></tr>
<tr><td></td><td>↑ vagal activity</td><td>⇦</td><td rowspan="4">- Heavy meals
- High glycemic index diets.</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td></td><td>⊕ Na/K AT Pase</td><td>⇦
- ↑ Insulin level</td></tr>
<tr><td></td><td>⊕ Inward K</td><td>- ↓ K^+ level</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>↑ST-segment elevation in coved type Brugada ECG</td><td></td><td></td><td></td></tr>
</table>

ข้อตกลงเบื้องต้น (Assumption)

ผู้ป่วยกลุ่มอาการบรูกาดาทุกรายต้องไม่ได้รับปัจจัยอย่างอื่นที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของความสูงเอสที เซกเมนต์ ได้แก่

1. ยากลุ่มรักษาหัวใจเต้นผิดจังหวะ

   ยากลุ่ม IC เช่น flecainide, propafenone

   ยากลุ่ม IA เช่น procainamide, ajmaline

2. ยารักษาอาการจิตเวช เช่น amitryptaline, nortryptyline,Fluoxetine
3. ยาอื่น ๆ เช่น ยากุล่ม nitrate, dimenhydrinate

และต้องไม่มีภาวะอื่นๆที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงความสูง เอสที เซกเมนต์ เช่น มีไข้

คำสำคัญ (Key words)

1. Brugada syndrome
2. ST segment elevation
3. High glycemic index diets

การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติการในงานวิจัย

เกณฑ์การวินิจฉัย Brugada Syndrome มีดังต่อไปนี้

1. ตรวจพบคลื่นไฟฟ้าหัวใจ Brugada Syndrome แบบที่ 1 กล่าวคือ coved ST-segment elevation $\geq$ 0.2 mV ตามด้วย negative T wave ใน right precordial leads (V_1 ถึง V_3) หรือ high Intercostals space leads ($-V_1$ ถึง V_3 หรือ $-2V_1 - 2V_3$) มากกว่า 1 lead โดยการให้ยา sodium channel blocking agent (เช่น ajmaline, procainamide, flecainnide, pilsicainide) หรือไม่ก็ได้
2. มีเกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้
    ก. Documented ventricular fibrillation(VF) หรือ polymorphic ventricular tachycardia(VT)
    ข. ประวัติครอบครัวมีผู้เสียชีวิตเฉียบพลันโดยไม่ทราบสาเหตุที่อายุน้อยกว่า 45 ปี
    ค. ญาติในครอบครัวมีคลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบ coved (type 1)
    ง. กระตุ้นให้เกิด VT ได้ในการตรวจ programmed electrical stimulation
    จ. เคยเป็นลมหมดสติโดยไม่มีสาเหตุอื่น
    ฉ. เคยมีอาการหายใจลำบากเวลานอน(nocturnal agonal respiration) โดยไม่มีสาเหตุอื่น

คำจำกัดความอาหารที่มีปริมาณน้ำตาลสูง (high glycmic index)

ค่าไกลซีมิค (Glycemic index (GI) คือ ค่าที่ใช้เปรียบเทียบอัตราการย่อยและการดูดซึมสารอาหารประเภทคาร์โบไฮเดรตโดยเปรียบเทียบกับอาหารมาตรฐาน (เช่น ข้าวเจ้า มีค่า GI=100) ตัวอย่าง ค่าไกลซีมิคของอาหารต่าง ๆ ที่มีการศึกษา

ค่าไกลซีมิคอินเดกซ์ในอาหารประเภทแป้ง (โดยใช้ข้าวจ้าวเป็นอาหารมาตรฐาน)

ขนมปัง	110
ข้าวเหนียว	106
ข้าวจ้าว	100
ก๋วยเตี๋ยวเส้นใหญ่	76
ก๋วยเตี๋ยวเส้นหมี่, บะหมี่	75
มักกะโรนี สะปาเก็ตตี	64-67
วุ้นเส้น	63

ค่าไกลซีมิคอินเดกซ์ของผลไม้ไทย (ใช้น้ำตาลกลูโคสเป็นอาหารมาตรฐาน)

ทุเรียน	62.4
สับปะรด	62.4
ลำใย	57.2
องุ่น	53.1
มะม่วง	47.5
มะละกอ	40.5
กล้วย	38.6

ส่วนอาหารที่มีค่าไกลซีมิค สูง (GI > 100 เมื่อเปรียบเทียบกับข้าวจ้าว) ที่ใช้ในการศึกษาได้แก่

- ข้าวเหนียว (GI = 120)
- ขนมหวานและผลไม้ เช่น สับประรด GI=125
  ทุเรียน GI=130
- น้ำหวาน,น้ำอัดลม เช่น โค้ก , เป๊บซี่ 600 ซีซี GI=200

ส่วนอาหารไทยปกติที่รับประทานได้แก่ ข้าวจ้าว 1 จาน + ผัดผัก + แกง 1 อย่าง เช่น แกงจืด, แกงเผ็ด + น้ำเปล่า (อาหารแต่ละชนิด มี GI < 100 เมื่อเปรียบเทียบกับข้าวจ้าว)

รูปแบบการวิจัย (Research design)

เป็นรูปแบบการศึกษาวิจัยแบบทดลอง (Experiment research)

ระเบียบการวิจัย (Research Methadology)

ประชากร (Population) และ ตัวอย่าง (sample)

กลุ่มประชากร

ผู้ป่วยที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบบรูกาดาชนิดที่ 1 (Coved type) ทั้งกลุ่มมีอาการและไม่มีอาการที่มาตรวจรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ระหว่างปี 2548-2550

เกณฑ์ในการคัดเลือก

Inclusion criteria:

1. ผู้ป่วยกลุ่มอาการบรูกาดาที่มีคลื่นไฟฟ้า บรูกาดาชนิดที่ 1 (coved type) ที่มีอายุมากกว่า 15 ปี และมี normal structural heart disease
2. ผู้ป่วยที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบบรูกาดาชนิดที่ 1 (coved type) ที่ไม่มีอาการผิดปกติ (คือ ไม่มีประวัติเป็นลมหมดสติ, ไม่มีประวัติหัวใจเต้นผิดจังหวะรุนแรง) และ ตรวจไม่พบว่ามีความผิดปกติทางกายภาพของหัวใจจากการตรวจร่างกาย, เอกซเรย์, และการตรวจ Echocardiogram

Exclusion criteria

1. ผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 15 ปี และมากกว่า 65 ปี
2. ผู้ป่วยตรวจพบมีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติดังต่อไปนี้
    - Left ventricular hypertrophy
    - Right bundle branch block
    - Left bundle branch block
    - Ischemic ST-T change

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

3. ผู้ป่วยตรวจพบมีความผิดปกติทางกายภาพของหัวใจจากการตรวจร่างกาย, เอกซเรย์, Echocardiogram เช่น ASD, ลิ้นหัวใจผิดปกติ ซึ่งอ่านโดย cardiologists 3 ท่าน มีความเห็นตรงกัน > 2/3 คน
4. ผู้ป่วยได้รับยาที่ทำให้คลื่นไฟฟ้าเปลี่ยนแปลงแบบบรูกาดาเช่น ยารักษาหัวใจเต้นผิดจังหวะ, ยารักษาจิตเวช (ดังตาราง)
5. ผู้ป่วยที่มีภาวะไม่ปกติในขณะทำการศึกษาเช่น ไม่สบาย มีไข้
6. ผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัว เช่น ตับแข็ง,ไตเสื่อม ,ตั้งครรภ์ , มะเร็ง

การคำนวณขนาดตัวอย่าง

จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า การฉีด glucose และ insulin เข้าหลอดเลือดดำ สามารถจะทำให้ตรวจพบความผิดปกติของคลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบบรูกาดาได้ชัดเจนขึ้น โดยผู้ป่วย 18 คน ใน 20 คน สามารถตรวจพบมีการเพิ่มขึ้นมากกว่า 0.1 mV ของความสูงเอสทีเซกเมนต์, ในขณะที่กลุ่มประชากรปกติไม่พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงความสูงเอสทีเซกเมนต์หลังได้รับ glucose และinsulin เข้าหลอดเลือดดำ และการศึกษานี้เป็นการเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงความสูงเอสทีเซกเมนต์ในผู้ป่วยบรูกาดาโดยรับประทานอาหารที่มีดัชนีน้ำตาลหลังอาหารสูงเทียบกับอาหารไทยปกติโดยติด 48 ชั่วโมง holter monitoring โดยในวันที่ 1 ให้รับประทานอาหารไทยปกติและวันที่ 2 รับประทานอาหารที่มีน้ำตาลสูง

การศึกษานี้กำหนด event rate ในกลุ่ม experiment = π_1 = 0.5 และ กำหนด event rate ในกลุ่ม control = π_0 = 0.1 และกำหนด power การศึกษา = 95% ดังนั้นค่า $\propto$ = 0.05, $Z_{\propto}$ = ค่า Z จากแรกและปกติมาตรฐานเมื่อกำหนดระดับความเชื่อมั่น 95 % มีค่าเท่ากับ 1.96 ดังนั้น คำนวณจากสูตร

Number of pairs = $Z_{\propto} \sqrt{\bar{\pi} 0 (1-\bar{\pi}0)} + Z\beta \sqrt{\bar{\pi} 1 (1-\bar{\pi}1)} / (\bar{\pi} 0 + \bar{\pi}1)^2$

Power = 95 % and $\propto$ = 0.05 so $Z\propto$ = 1.96

Type1 error = alpha error = 0.05

Calculated number of pairs = 4

ดังนั้นจากการแทนค่าคำนวณ n= 4 คู่

การสังเกตและการวัด

ใช้แบบบันทึก (case record form) บันทึกความสูง ST segment ที่สูงสุด(mV) จาก 48 hour holter continuous -3-right-procordial leads ECG monitoring โดยวัดที่ ศูนย์นาที(เริ่มรับประทานอาหาร),หลังรับประทานอาหารที่ 30, 60 120 และ 180 นาที โดยการวัดแต่ละตำแหน่งเวลาจะใช้การวัด 3 ค่า ห่างกัน 5 นาที และเลือกเอาค่าความสูง(mV)ที่มากสุดของเอสที เซกเมนต์มาใช้เป็นผลการวัดที่จะนามาศึกษา

วิธีการ

- ผู้ป่วยบรูกาดาได้รับการติด 48 hour holter continuous -3-righ± procordial leads ECG monitoring โดยเริ่มก่อนอาหารเช้าวันแรก
- ผู้ป่วยรับประทานอาหารไทยปกติในวันที่ 1 โดยรับประทานข้าวจ้าว + อาหารปกติ 2 ชนิด + น้ำเปล่า
- ผู้ป่วยรับประทานอาหารที่ดัชนีน้ำตาลหลังอาหารสูง ที่กำหนดให้ในวันที่ 2 โดยรับประทานเป็นข้าวเหนียว 2 จาน + ไก่ย่าง 1 ตัว + ขนมหวาน เช่น บัวลอยกะทิ ,รอดช่อง 1 ถ้วย, ผลไม้ เช่น สับประรด , ทุเรียน + น้ำอัดลม เช่น โค้ก 600 ซีซี ต่อ 1 มื้ออาหาร
- โดยทั้ง 2 วัน ระหว่างการศึกษาผู้ป่วยทำกิจวัตรประจำวันตามปกติเหมือนกันทั้ง 2 วัน
- หลังจากนั้นมีการวัดค่าต่าง ๆ จากเครื่อง Holter monitoring (Saint medical) หน่วยโรคหัวใจและหลอดเลือด โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
- โดยการวัดผู้วัดจะไม่ทราบว่าผู้ป่วยรายใดเป็นกลุ่มมีอาการหรือไม่มีอาการ
- การวัดความสูงเอสทีเซกเมนต์ mV จะวัดโดยดูจาก 12 lead ECG โดยวัดที่ ศูนย์นาที (เริ่มรับประทานอาหารโดยเวลาที่บันทึกโดยผู้ป่วยและหลังมื้ออาหาร 30,60,120 และ 180 นาที ตามลำดับ โดยค่าที่นำมาใช้ทดสอบ ณ แต่ละตำแหน่งจะเลือกจากค่าสูงที่สุด (mV)จากค่า 3 ค่า ที่ห่างกันทุก 5 นาทีในแต่ละตำแหน่งเวลา
- ความสูงที่วัดได้เป็น mV

การรวบรวมข้อมูล (Data collection)

ทีมผู้วิจัยรวบรวมข้อมูลจากผู้ป่วยกลุ่มอาการบรูกาดาที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบบรูกาดาชนิดที่ 1 ทั้งกลุ่มมีอาการและไม่มีอาการที่มารับการตรวจรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ระหว่างปี 2548-2550

การสรุปข้อมูล

- ค่าเฉลี่ยของความแตกต่างของความสูงเอทีเซกเมนต์ที่ ศูนย์นาที และ 60 นาที หลังรับประทานอาหารไทยปกติและอาหารที่มีดัชนีน้ำตาลหลังอาหารสูง ในผู้ป่วยกลุ่มอาการบรูกาดา
- เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของความแตกต่างของความสูงเอสทีเซกเมนต์ที่ ศูนย์นาที และ 60 นาทีหลังรับประทานอาหารที่มีดัชนีน้ำตาลหลังอาหารสูงในกลุ่มผู้ป่วยบรูกาดาที่มีอาการและไม่มีอาการ

การนำเสนอข้อมูล

- ตารางเปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย
- แสดงเป็นตารางเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของความแตกต่างของความสูงเอทีเซกเมนต์ที่ ศูนย์นาที และ 60 นาที หลังรับประทานอาหารไทยปกติและอาหารที่ดัชนีน้ำตาลหลังอาหารสูงในผู้ป่วยกลุ่มอาการบรูกาดา

การทดสอบสมมุติฐาน

- เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของความแตกต่างของความสูงเอทีเซกเมนต์ที่ ศูนย์นาที และ 60 นาที หลังรับประทานอาหารไทยปกติและอาหารที่มีดัชนีน้ำตาลหลังอาหารสูงในผู้ป่วยกลุ่มอาการบรูกาดาโดยใช้ paired T-test
- เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของความแตกต่างของความสูงเอสทีเซกเมนต์ที่ ศูนย์นาที และ 60 นามีหลังรับประทานอาหรที่มีดัชนีน้ำตาลหลังอาหารสูงในกลุ่มผู้ป่วยบรูกาดาที่มีอาหรและไม่มีอาการโดยใช้ ANCOVA analysis

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปัญหาทางจริยธรรม

เนื่องจากการที่ผู้ป่วยได้รับ glucose เข้าไปมีโอกาสทำให้เกิดความสูงเอสทีเซกเมนต์เพิ่มขึ้นและอาจทำให้เกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดรุนแรงได้ เช่น เกิด VT / VF ได้แต่จากการศึกษาผ่านมาของประเทศญี่ปุ่นไม่พบอุบัติการณ์การเกิด VT/VF ในกลุ่มทดลองที่ได้รับ glucose, และ insulin เข้าหลอดเลือดดำ ในกลุ่มผู้ป่วยบรูกาดา แต่ผู้ป่วยที่เข้าการศึกษาจะต้องได้รับการ admit ในโรงพยาบาลเพื่อสามารถเฝ้าระวังการเกิดผลเคียงต่อผู้ป่วยและสามารถรักษาได้ทันท่วงทีในกรณีเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์

ประโยชน์ที่คาดว่าได้รับ

ถ้าสมมุติฐานที่กำหนดเป็นจริงจะทำให้เป็นรายงานการศึกษาแรกที่รายงานผลของการรับประทานอาหารที่มีดัชนีน้ำตาลหลังอาหารสูงว่าสามารถทำให้มีการเพิ่มสูงของความสูง ST segment ในกลุ่มผู้ป่วยบรูกาดาและสามารถนำไปประยุกต์ใช้ในทางคลินิกได้โดยชี้ให้เห็นความผิดปกติของคลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบบรูกาดาได้ชัดเจนเด่นชัดขึ้นในผู้ป่วยบางกลุ่ม, และจะได้แนะนำให้ผู้ป่วยหลีกเลี่ยงการับประทานอาหารที่มีดัชนีน้ำตาลหลังอาหารสูง เพราะจะทำให้เกิดมี ST elevation เพิ่มสูงขึ้นจนอาจจะนำไปสู่การเกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะรุนแรงชนิด VT/VF ได้

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 4

ผลการวิจัย

<u>ตอนที่ 1</u> ข้อมูลพื้นฐานของประชากรในการศึกษาวิจัย

ผู้ป่วยกลุ่มอาการบรูกาดา 18 คนที่อยู่ในการศึกษามีลักษณะข้อมูลพื้นฐานโดยแบ่งเป็น 2 กลุ่ม ดังนี้

1. กลุ่มอาการบรูกาดาที่เคยมีประวัติเป็นลมหมดสติหรือมีประวัติรอดชีวิตจากหัวใจหยุดเต้น จำนวน 10 คน โดยเป็นเพศชาย 8 คน (อายุเฉลี่ย 44 ± 8 ปี, มีอายุระหว่าง 36-62 ปี) คน และเป็นเพศหญิงจำนวน 2 คน โดยทั้งสองคนมีอายุ 34 ปี 6 เดือน และ 34 ปี 8 เดือน
2. ผู้ป่วยที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแบบบรูกาดาชนิดที่ 1 (coved-type) โดยที่ไม่พบมีความผิดปกติทางกายภาพของหัวใจจากการตรวจร่างกาย, เอกซเรย์,และการตรวจคลื่นสะท้อนหัวใจและไม่เคยมีอาการผิดปกติข้างต้นมาก่อน จำนวน 8 คน โดยแบ่งเป็นเพศชาย 5 คน (อายุเฉลี่ย 34±9 ปี ,มีอายุระหว่าง 20-47 ปี) เพศหญิง 3 คน (อายุเฉลี่ย 40±7 ปี, มีอายุระหว่าง 32-47 ปี)

ตารางที่ 5 : Baseline clinical characteristic

	male Brugada syndrome	Female Brugada syndrome	p value
Age $\overline{X}$ ±SD (years)	40±9	37±6	0.48

ตารางที่ 6: Baseline clinical characteristic

Gender	Symptomatic	Asymptomatic	p value
Male Age $\overline{X}$ ±SD (years)	44±8 n = 8	34±9 n = 5	0.668
Female Age $\overline{X}$ ±SD (years)	34±0 n = 2	40±7 n = 3	0.365

โดยเมื่อนำมารวมกับประวัติครอบครัวที่มีสมาชิกในครอบครัวเสียชีวิตเฉียบพลันขณะอายุ<45ปี พบว่ามีผู้ป่วยกลุ่มอาการบรูกาดาผู้ชายที่มีประวัติครอบครัวเสียชีวิตเฉียบพลันขณะอายุ<45ปี จำนวน 9 คน มีอายุเฉลี่ย 42 ± 8 ปีและมีผู้ชายที่ไม่มีประวัติครอบครัวเสียชีวิตเฉียบพลันขณะอายุ <45ปี จำนวน 1 คน อายุเฉลี่ย 41 ปี ส่วนผู้ป่วยเพศหญิงที่มีประวัติครอบครัวเสียชีวิตเฉียบพลันขณะอายุ<45ปี มีจำนวน 2 คน อายุเฉลี่ย 37±5 ปี และในผู้หญิงที่ไม่มีประวัติครอบครัวเสียชีวิตเฉียบพลันขณะอายุ<45ปี จำนวน 6 คน อายุเฉลี่ย 36 ± 10 ปี

จากการศึกษาเพื่อดูการเพิ่มสูงขึ้นของความสูง ST segment ก่อนและหลังอาหารพบว่าการเพิ่มสูงขึ้นของ ST segment จะมีการเพิ่มสูงอย่างชัดเจน ที่ 60 นาที (0.29 ± 0.09 vs 0.38 ± 0.13 mV , p=0.006) หลังจากรับประทานอาหารมากกว่าที่ 30 นาที (0.29 ± 0.09 vs 0.31 ± 0.08 mV p = 0.085) , 120 นาที (0.29 ± 0.09 vs 0.35 ± 0.07 mV , p = 0.30) และ 180 นาที (0.29 ± 0.09 vs 0.33 ± 0.06 mV , p = 0.99)

<u>ตอนที่ 2</u> การเปลี่ยนแปลงความสูงเอสที เซกเมนส์หลังได้รับประทานอาหารที่ดัชนีน้ำตาลหลังอาหารสูง ผลการศึกษาจากการเกิด 48 Hour Holter monitoring พบว่า

2. ในกลุ่มผู้ป่วยบรูกาดาเพศชายพบว่าผลรวมของค่าความแตกต่างของความสูงเอสทีเซกเมนต์ (mV) ก่อนและหลังอาหารในมื้อเช้า,มื้อกลางวัน, มื้อเย็นจำนวนมื้ออาหารทั้งหมด 39 มื้ออาหารหลังรับประทานอาหารที่มีดัชนีน้ำตาลหลังอาหารสูงมีค่ามากกว่าการรับประทานอาหารไทยปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (0.27± 0.24 VS 0.23 ± 0.20 mV, p=0.01) ในขณะที่ความแตกต่างนี้ไม่พบในผู้ป่วยอาการบรูกาดาเพศหญิง (0.26± 0.14 VS 0.25 ± 0.17 , p = 0.99) (ดังแสดงในตารางที่ 1)

ตารางที่ 7: ตารางแสดงความแตกต่าง ของ Mean difference of maximum J point elevation (mV) Thai regular diet และ HGI ที่ 60 นาทีหลังอาหาร

Brugada Syndrome	Mean difference of maximum J point elevation Thai regular diet (mV)	Mean difference of maximum J point elevation HGI (mV)	p value
Male N=13* (x± SD)	0.23±0.20	0.27±0.24	0.010
Female N=5* (x± SD)	0.25±0.17	0.26±0.14	0.990
* = Δ *maximum J point elevation 0 and 60 minutes after each meals*			

ในกลุ่มผู้ป่วยบรูกาดาเพศชาย ไม่มีความแตกต่างของผลรวมของค่าความแตกต่างของความสูงเอสทีเซกเมนต์(mV)ก่อนและหลังอาหารในมื้อเช้า,มื้อกลางวันและมื้อเย็นในกลุ่มที่มีอาการเป็นลมหมดสติหรือรอดชีวิตจากหัวใจหยุดเต้นเฉียบพลันและกลุ่มที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบบรูกาดาชนิดที่ 1 ที่ไม่เคยมีอาการผิดปกติภายหลังรับประทานอาหารไทยปกติ (0.28± 0.22 VS 0.17 ± 0.13 mV) และหลังรับประทานอาหารที่มีดัชนีน้ำตาลหลังอาหารสูง (0.34 ± 0.25 VS 0.19 ± 0.18), p=0.20

ตารางที่ 8: การเปลี่ยนแปลงความสูงเอสที เซกเมนต์หลังได้รับประทานอาหารที่มีดัชนีน้ำตาลหลังอาหารสูง ในผู้ป่วย Brugada Syndrome เพศชาย ในกลุ่มที่มีอาการและไม่มีอาการ

Male Brugada syndrome	Mean difference of maximum J point elevation Thai regular diet (mV)	Mean difference of maximum J point elevation HGI (mV)	p value	ANCOVA
Symptomatic N= 8 (x± SD)	0.28±0.22	0.34±0.25	0.36	0.20
Asymptomatic N= 5 (x± SD)	0.17±0.13	0.19±0.18	0.09	
*=sum *Δ maximal J point elevation 0 and 60 minutes after each meals*				

3. ผู้ป่วยกลุ่มอาการบรูกาดา 10 คนที่เคยมีประวัติเป็นลมหมดสติและรอดชีวิตจากหัวใจเต้นผิดจังหวะรุนแรง พบว่าได้ค่า T p-e (msec) ไม่มีความแตกต่างกันหลังรับประทานอาหรไทยปกติและอาหารที่มีดัชนีน้ำตาลหลังอาหารสูง (98±19 VS 98± 13 msec, p = 098) เช่นเดียวกับกลุ่มที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบบรูกาดาชนิดที่ 1 แต่ไม่เคยมีอาการผิดปกติ 8 คน (90±25 VS 89±19 msec , p=093

ค่า T p-e ในกลุ่มผู้ป่วยบรูกาดาที่เคยมีอาการเป็นลมหมดสติและรอดชีวิตจากหัวใจเต้นผิดจังหวะรุนแรงและกลุ่มผู้ป่วยที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบบรูกาดาชนิดที่ 1 แต่ไม่มีอาการไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.154)

ผู้ป่วยกลุ่มอาการบรูกาดา 10 คนที่เคยมีประวัติเป็นลมหมดสติและรอดชีวิตจากหัวใจเต้นผิดจังหวะรุนแรง พบว่าได้ค่า Tp-e dispersion (msec) ไม่มีความแตกต่างกันหลัง

รับประทานอาหารไทยปกติและอาหารที่มีดัชนีน้ำตาลหลังอาหารสูง (29±17 VS 27±14 msec, p=0.36)

ค่า T p-e dispersion ในกลุ่มผู้ป่วยบรูกาดาที่เคยมีอาการเป็นลมหมดสติและรอดชีวิตจากหัวใจเต้นผิดจังหวะรุนแรงและกลุ่มผู้ป่วยที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบบรูกาดาชนิดที่ 1 แต่ไม่มีอาการไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.678)

ตารางที่ 9 : ตารางแสดงผลของ Tp-e and Tp-e dispersion ในผู้ป่วยกลุ่มอาการบรูกาดา

Brugada syndrome	Symp N=10	Symp N=10	p value	Asym N=8	Asym N=8	p value	ANCOVA
	Reg	HGI		Reg	HGI		
Tp-e dispersion (msec)	98±19	98±13	0.98	90±25	89±19	0.73	0.154
Tp-e (msec)	29±17	27±14	0.36	33±13	31±12	0.54	0.678

Asym = Asymptomatic group

Symp = Symptomatic group

Reg = Thai Regular diet.

HGI = High glycemic index diet

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 5

วิเคราะห์และสรุปผล

วิเคราะห์ผลการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเปรียบเทียบความสูง ST segment ก่อนและหลังอาหารโดยใช้ 48 hour holter continuous-3 right–precordial leads ECG monitoring โดยรับประทานอาหารไทยปกติ และอาหารที่มีดัชนีน้ำตาลหลังอาหารสูงว่ามีการเพิ่มสูงของ ST segment หลังรับประทานอาหารทั้งสองชนิดหรือไม่ เพราะปัจจุบันทราบว่าคลื่นไฟฟ้าหัวใจกลุ่มอาการบรูกาดามีการเปลี่ยนแปลงไปมาได้ ทำให้บางครั้งไม่สามารถตรวจพบคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแบบบรูกาดาชนิดที่ 1 ได้ทุกครั้ง, และจากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าการตรวจพบว่ามีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแบบบรูกาดาชนิดที่ 1 มีผลต่อการเกิดอาการเป็นลมหมดสติและเกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะรุนแรงชนิด VT/VF ได้

ดังนั้นในการศึกษาจึงเป็นการพยายามศึกษาดูผลของอาหารที่มีดัชนีน้ำตาลหลังอาหารสูงสูงว่า สามารถทำให้ความสูงของ ST segment เพิ่มสูงขึ้นได้มากกว่าอาหารไทยปกติ และจากการศึกษาพบว่าค่าผลรวมของค่าความแตกต่างของความสูง ST segment (mV) ก่อนและหลังอาหารในมื้อเช้า, มื้อกลางวัน และมื้อเย็นทั้งหมดจำนวน 39 มื้ออาหารโดยความสูงของ ST segment วัดที่ 60 นาทีหลังรับประทานอาหารพบว่าหลังรับประทานอาหารที่มีดัชนีน้ำตาลหลังอาหารสูง มีค่ามากกว่า การรับประทานอาหารไทยปกติ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในกลุ่มผู้ป่วยบรูกาดาเพศชายซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้าในประเทศญี่ปุ่น (1) ที่พบว่าการใช้สารละลาย glucose และ insulin ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ สามารถกระตุ้นให้คลื่นไฟฟ้าแบบบรูกาดาชนิดที่ 1 มีการเพิ่มสูงขึ้นได้, และการศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกที่ใช้การรับประทานอาหารซึ่งจะทำให้กลไกในการดูดซึมน้ำตาลในอาหารเข้าสู่กระแสเลือดเหมือนในชีวิตประจำวันจริง ๆ ไม่ใช่การฉีดสารละลายน้ำตาลและอินซูลินเข้าสู่ร่างกายผู้ป่วยทำให้สามารถนำมาประยุกต์ใช้กับชีวิตประจำวันได้ง่ายขึ้น ซึ่งการที่ความสูง ST segment เพิ่มสูงขึ้นหลังรับประทานอาหารที่มีดัชนีน้ำตาลหลังอาหารสูง (0.27±0.24 mV) มากกว่าอาหารไทยปกติ (0.23±0.20 mV) สามารถอธิบายได้จากกลไกของอิออนในระดับเซลล์ว่า การเกิดคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติในกลุ่มอาหารบรูกาดาเกิดจากความแตกต่างของการเกิด repolarization ของ action potential ในบริเวณทางออกของหัวใจห้องล่างขวาระหว่างชั้น endocardium และ epicardium ของหัวใจ, โดยอิออนที่สำคัญคือ transient outward K current (I_{to}) ซึ่งจะมีเฉพาะหัวใจบริเวณ epicardium เท่านั้นทำให้ action potential บริเวณ epicardium มี

ลักษณะเฉพาะคือมี spike and dome และถ้าเกิดการลดลงหรือหายไปของ action potential ของบริเวณ epicardium cell โดยที่ไม่มีผลต่อ endocardium cell จะทำให้เกิดความแตกต่างของ repolarization ของชั้นหัวใจบริเวณดังกล่าว ทำให้เกิด ST segment ยกสูงขึ้นได้เพราะ J point ของ ECG จะตรงกับ spike and dome ของ action potential ของ epicardium และจากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าอิออนที่มีผลต่อ การเพิ่มของ spike and dome ได้แก่ การลดลงของ sodium current *(I_{Na})*, การเพิ่มของ transient K outward current *(I_{to})* และการลดลงของ L-type Calcium *(L type I_{Ca})* ทำให้เกิดความสูง ST segment เพิ่มสูงได้, ดังนั้นจากการทดลองสามารถอธิบายได้ว่าหลังจากรับประทานอาหารที่มีดัชนีน้ำตาลหลังอาหารสูงเข้าไปทำให้มีการดูดซึมน้ำตาลเข้าสู่กระแสเลือด, ทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดสูงมากขึ้น,ทำให้ร่างกายมีการหลั่ง Insulin จะกระตุ้นให้มีการเพิ่มของ transient outward K current *(I_{to})* ร่วมกับ insulin กระตุ้น Na/K ATPase ทำให้ระดับ K ในกระแสเลือดลดลง ซึ่งจะทำให้ความแตกต่างของ repolarization เพิ่มมากขึ้น จึงทำให้เป็นการเพิ่มสูงของ ST segment มากขึ้นได้ ร่วมกับหลังรับประทานอาหารที่มีดัชนีน้ำตาลหลังอาหารสูงมากทำให้ร่างกายมีการกระตุ้นระบบพาราซิมพาเทติกซ์ ผ่านทางระบบประสาทเวกัสในช่องท้อง ซึ่งมีรายงานก่อนหน้านี้จากประเทศญี่ปุ่นว่าในกลุ่มผู้ป่วยบรูกาดาความสูงของ ST segment สามารถเพิ่มสูงได้ [2] ถ้ามีการกระตุ้นผ่านทางระบบประสาทเวกัส ดังนั้นจึงอาจจะอธิบายถึงการเพิ่มสูงของ ST segment หลังรับประทานอาหารได้

และจากการศึกษาพบว่าการเปลี่ยนแปลงความสูง เอสทีเซกเมนส์ หลังรับประทานอาหารที่มีดัชนีน้ำตาลหลังอาหารสูงเพิ่มสูงขึ้นมากกว่าอาหารไทยปกติ ซึ่งพบความเปลี่ยนแปลงนี้เฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยบูรกาดาเพศชายเท่านั้น ซึ่งอาจจะอธิบายจากปัจจัยทางพันธุกรรมว่ายีนที่ผิด *SCN5A* ปกติพบในเพศชายได้มากกว่าเพศหญิง และจากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่ายังมีปัจจัยทางเพศ คือ เพศชายมีความเสี่ยงสูงมากกว่าเพศหญิงในการเกิดอาการเป็นลมหมดสติและเสียชีวิตเฉียบพลัน (52) ทำให้ปัจจัยเสี่ยงเพศชายอาจจะมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของคลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบบรูกาดาได้

แต่เมื่อนำมาวิเคราะห์ว่าการเปลี่ยนแปลงของความสูง ST segment หลังรับประทานอาหารที่มีดัชนีน้ำตาลหลังอาหารสูงไม่พบว่ามีความแตกต่างในทางสถิติ ระหว่างกลุ่มที่มีอาการผิดปกติมาก่อน คือ เคยมีประวัติเป็นลมหมดสติหรือรอดชีวิตจากหัวใจหยุดเต้นเฉียบพลัน กับกลุ่มที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแบบบรูกาดาชนิดที่ 1 แต่ไม่เคยมีอาการผิดปกติมาก่อน ซึ่งอธิบายจากการเกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะรุนแรงหรือเป็นลมหมดสติในผู้ป่วยกลุ่มอาการบรูกาดาไม่ได้เกิดจากปัจจัยเดียว แต่เกิดจากหลายปัจจัยร่วมกัน ตั้งแต่ปัจจัยทางกรรมพันธุ์ที่มียีน *SCN5A* ผิดปกติ ร่วมกับปัจจัยกระตุ้นจากสิ่งแวดล้อมเช่น ยาต่าง ๆ , ภาวะโปแตสเซียมต่ำ, ภาวะมีไข้ และปัจจัยอื่นๆ ที่ยัง

ไม่ทราบชัดเจน ดังนั้นในการศึกษานี้ซึ่งใช้เป็นอาหารที่มีดัชนีน้ำตาลหลังอาหารสูงเพียงอย่างเดียวเป็นตัวกระตุ้นจึงไม่สามารถแยกกลุ่มผู้ป่วยที่มีการกับไม่มีอาการได้ชัดเจน

และเนื่องจากมีภาวะหลายอย่างที่มีผลต่อการเพิ่มสูงชอง ST segment ดังที่ได้กล่าวมา, ดังนั้นในการศึกษานี้จึงใช้ผู้ป่วยคนเดียวกันในการเปรียบเทียบผลของอาหารสองชนิด (อาหารไทยปกติ กับอาหารที่มีดัชนีน้ำตาลหลังอาหารสูง) โดยในวันที่ 1 เป็นวันที่รับประทานอาหารไทยปกติ และวันที่ สองรับประทานอาหารที่มีดัชนีน้ำตาลหลังอาหารสูง ดังนั้น เนื่องจากเป็นผู้ป่วยรายเดียวกัน จึงมีปัจจัยพื้นฐานทางกรรมพันธุ์เดียวกันและควบคุมปัจจัยอื่น ๆ ในระหว่างทดลองทั้งเรื่องสิ่งแวดล้อม อารมณ์ และหลีกเลี่ยงยาที่มีผลต่อความสูง ST segment

จากผลการศึกษาค่าพารามิเตอร์ อื่นๆ พบว่าค่า Tp-e และ Tp-e dispersion ไม่มีความแตกต่างกันหลังรับประทานอาหารที่มีดัชนีน้ำตาลหลังอาหารสูงเทียบกับอาหารไทยปกติ ทั้งในกลุ่มผู้ป่วย บรูกาดาที่เคยมีประวัติเป็นลมหมดสติหรือรอดชีวิตจากหัวใจหยุดเต้นเฉียบพลันและกลุ่มผู้ป่วยมีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแบบบรูกาดาชนิดที่ 1 แต่ไม่เคยมีอาการผิดปกติมาก่อน ซึ่งอธิบายจากการที่ค่า Tp-e และ Tp-e dispersion มีปัจจัยหลายอย่างเป็นตัวกระตุ้นและการเปลี่ยนแปลงของค่า Tpeak และ Tend มีการเปลี่ยนแปลงทั้งของชั้น endocardium และ epicardium ของหัวใจ ซึ่งต่างจากการเปลี่ยนแปลง J point ST segment ที่มี spike and dome ที่มีเฉพาะบริเวณ epicardium จึงเห็นความแตกต่างของความสูง ST segment ได้

จากการศึกษาของ Castro และคณะ ในปี พ.ศ. 2549 พบว่าค่า Tpeak- Tend ที่มากกว่า 100 msec และค่า Tpeak-Tend dispersion ที่มากกว่า 20 msec เมื่อติดตามผู้ป่วย Brugada syndrome ไปจะพบมีอัตราเกิด VT/VF มากกว่าแต่จากผลการศึกษาจะพบว่าค่า Tp-e จะมีค่าแนวโน้มที่มากกว่าในกลุ่มบรูกาดาที่เคยมีประวัติเป็นลมหมดสติหรือมีประวัติรอดชีวิตจากหัวใจหยุดเต้นมาก่อน (98±19 msec) เมื่อเทียบกับกลุ่มที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบบรูกาดาชนิดที่ 1 แต่ไม่มีอาการผิดปกติมาก่อน (90±25 msec) แต่ความแตกต่างกันนี้ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งอาจจะอธิบายจากกลุ่มที่เคยมีอาการมาก่อนอาจจะมีความผิดปกติในช่วง repolarization มากกว่ากลุ่มที่ไม่เคยมีอาการผิดปกติมาก่อน, แต่อาจเนื่องจากรายงานประชากรที่ศึกษามีจำนวนน้อย จึงไม่สามารถพบว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ

เพราะจากการศึกษาเพื่อดูการเพิ่มสูงขึ้นของความสูง ST segment ก่อนและหลังอาหาร พบว่าการเพิ่มสูงขึ้นของ ST segment จะมีการเพิ่มสูงอย่างชัดเจน ที่ 60 นาที (0.29 ± 0.09 vs 0.38 ± 0.13 mV , p=0.006) หลังจากรับประทานอาหารมากกว่าที่ 30 นาที (0.29 ± 0.09 vs 0.31 ± 0.08 mV p = 0.085) , 120 นาที (0.29 ± 0.09 vs 0.35 ± 0.07 mV , p = 0.30) และ 180 นาที (0.29 ± 0.09 vs 0.33 ± 0.06 mV , p = 0.99) และจะเริ่มมีการกลับสู่ปกติของความสูง ST

segment ที่ประมาณ 120- 180 นาที ซึ่งจากการศึกษานี้จะตรงกับการศึกษาที่อ่านมาของ Nishizaki ในปี พ.ศ. 2545 ที่ใช้ OGTT และพบว่าความสูง ST segment จะสูงสุดในเวลา 60-120 นาที หลังได้ OGTT

สรุปผลการวิจัย

ผลการวิจัยสามารถสรุปเป็นข้อ ๆ ดังนี้

1. อาหารที่มีดัชนีน้ำตาลหลังอาหารสูงสามารถให้มีความสูงของ ST segment เพิ่มสูงขึ้นได้ในกลุ่มผู้ป่วยบรูกาดาเพศชาย เมื่อเทียบกับอาหารไทยปกติ ในขณะที่ผลนี้ไม่พบในผู้ป่วยกลุ่มบรูกาดาเพศหญิง
2. ไม่พบความแตกต่างรวมของการเพิ่มสูงของ ST segment หลังรับประทานอาหารที่มีดัชนีน้ำตาลหลังอาหารสูง เมื่อเทียบกับอาหารไทยปกติ ในกลุ่มผู้ป่วยบรูกาดาเพศชายทั้งกลุ่มที่เคยมีอาการเป็นลมหมดสติหรือรอดชีวิตจากหัวใจหยุดเต้นและกลุ่มผู้ป่วยที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแบบบรูกาดาชนิดที่ 1 แต่ไม่เคยมีอาการผิดปกติมาก่อน

ข้อจำกัดในการวิจัยครั้งนี้มีดังต่อไปนี้

1. ผู้ป่วยกลุ่มอาการบรูกาดาที่เข้ามาในการศึกษามีจำนวนน้อยเนื่องจากจำนวนผู้ป่วยมีจำนวนจำกัด
2. ในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีอาการ มีอายุน้อยกว่า กลุ่มผู้ป่วยที่เคยมีอาการผิดปกติดังนั้นเมื่อติดตามต่อไปกลุ่มที่ไม่มีอาการอาจจะกลายเป็นกลุ่มที่มีอาการผิดปกติก็ได้เมื่ออายุมากขึ้น
3. ในกลุ่มผู้ป่วยทั้งที่เคยมีอาการและไม่มีอาการมาก่อนมีสัดส่วนของเพศชาย : เพศหญิงไม่เท่ากัน ซึ่งจากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าปัจจัยเพศชายมีผลต่อการเกิดอุบัติการณ์หัวใจหยุดเต้นและมีอาการได้มากกว่า
4. การวัดความสูง ST segment ไม่ได้เป็น blind assess ทั้งหมด เพราะผู้วัดสามารถรู้ว่าวันที่ 1 เป็นวันที่รับประทานอาหารไทยปกติ, ส่วนวันที่สองเป็นอาหารที่มีดัชนีน้ำตาลหลังอาหารสูง, แต่ผู้วัดไม่ทราบว่าผู้ป่วยรายใดมีอาการหรือไม่มีอาการเพราะสุ่มเป็นหมายเลข ตั้งแต่ 1-18

ข้อเสนอแนะ

1. กำหนดให้กลุ่มอายุของผู้ป่วย Asymptomatic group ที่เข้ามาในการศึกษามากกว่า symptomatic group
2. มีการศึกษาติดตามผู้ป่วยไปข้างหน้าต่อ เพื่อดูอุบัติการณ์การเกิดอาการเป็นลมหมดสติหรือหัวใจเต้นผิดจังหวะรุนแรง
3. ทำการ survey เพื่อหาจำนวนผู้ป่วยบรูกาดาให้มากขึ้น
4. หา cut off point ของการเพิ่มสูงของ ST segment หลังอาหารที่มีดัชนีน้ำตาลหลังอาหารสูงเมื่อเทียบกับอาหารไทยปกติ

ประโยชน์ที่ได้รับจากการศึกษาครั้งนี้ สามารถนำไปประยุกต์ใช้ในทางเวชปฏิบัติได้ดังต่อไปนี้

1. การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกที่แสดงว่าอาหารที่มีดัชนีน้ำตาลหลังอาหารสูง สามารถทำให้ความสูง ST segment เพิ่มสูงขึ้นได้ ในผู้ป่วยกลุ่มอาการบรูกาดา เพศชาย ดังนั้นจึงควรแนะนำให้ผู้ป่วยหลีกเลี่ยงการรับประทานอาหารที่มีดัชนีน้ำตาลหลังอาหารสูง เพราะอาจจะทำให้ ST segment สูงมากขึ้น ซึ่งอาจจะนำไปสู่หัวใจเต้นผิดจังหวะรุนแรงชนิด VT/VF ได้
2. การศึกษานี้สามารถช่วยอธิบายได้ว่า ในผู้ป่วยกลุ่มอาการบรูกาดาเพศชาย มีความเสี่ยงต่อการเกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะรุนแรงมากกว่าผู้ป่วยเพศหญิง ซึ่งจากการศึกษานี้พบว่า การเพิ่มสูงของ ST segment หลังรับประอาหารที่มีดัชนีน้ำตาลหลังอาหารสูง พบในผู้ป่วยเพศชาย มากกว่า เพศหญิง ซึ่งการเปลี่ยนแปลงความสูง ST segment มาก เป็นสาเหตุนำไปสู่การเกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะรุนแรงได้ในอนาคต

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รายการอ้างอิง

[1] Nishizaki M, Sakurada H: Effect of glucose-induced insulin secretion on ST segment elevation in Brugada syndrome: **J Cardio Elec,** 2003;14:243-249.

[2] Mizumaki K, Fujiki A: Vagal activity modulates spontaneous augmentation of ST elevation in the daily life of patients with Brugada syndrome: **J Cardio Elec,** 2004;15:667-673.

[3] Antzelevitch C: The Brugada syndrome: Ionic and arrhymia mechanisms: **J Cardio Elec,** 2001;12:262-272.

[4] Matsuo K, Shimizu W, Kurita T, Inagaki, Aihara N, Kamakura S: Dynamic change of 12-lead electrocardiogram in a patient with Brugada syndrome: **J Cardio Elec,** 1998; 9 :508-512.

[5] Voller H, Andrensen D, Bruggermann T, Jereczek M, Becker B, Schroder R:Transient ST segment depresson during Holter monitoring: How to avoid false positive finding: **Am Heart J** 1992;124:622-629.

[6] Witcher T, Matheja P, Eckardt L, Kies P: Cardiac autonomic dysfunction in Brugada syndrome: **Circulation** 2002;12 :702-706.

[7] Sangwatanaroj S, Sunsaneewitayakul B, Aekparakorn W. Oral flecanide and new electrocardiaographic leads for detection of Brugada sign in Sudden Unexplained Death Syndrome survivors and healthy Thai men. **J Am Coll Cardiol** 2002;3 (suppl B):194B.

[8] Sangwatanaroj S, Ngamcharoen C, et al. Genetic of Sudden Unexplained Death: pattern of inheritance in twenty six 'Lai-Tai' Families. **Intern Med J Thai** 2001;17(1) (suppl.):74.

[9] Brugada P , Brugada J : Right bundle branch block, persisting ST-segment elevation and sudden cardiac death : A distinct clinical and electrographic syndrome : **J Am Coll Cardiol** 1992 ;20 : 1391-1396.

[10] Arnold E , Prakash C. : A sodium channel pore mutation causing Brugada syndrome : **J Hrthm** 2007 ; 4 : 46-52.

[11] Grande A , Tomaselli V : Brugada- like electrocardiographic pattern : A challenge for the clinician : **Eur J int med** 2006 ; 17 : 2 – 7.

[12] Antzelevitch C , Brugada P : Brugada syndrome report of second consensus conference : **Circulation** 2005 ; 111 : 659-676.

[13] Antzelevitch C , Brugada J : Brugada syndrome from cell to bed side : **Curr Probl Cardiol** , 2005 ; 30 : 9.

[14] Castro H , Antzelevitch C : T peak – T end and T peak – T end dispersion as risk factor for Ventricular tachycardia / Ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome : **J Am Coll Cardiol** 2006 ; 47 : 1828-34.

[15] Antzelevitch C : The Brugada syndrome : diagnostic criterior and cellular mechanism . **Eur Heart J** 2001; 22:356 - 63 .

[16] Dumaine R, Towbin JA : Ionic mechanism responsible for electrocardiographic phenotype of Brugada syndrome are temperature dependent . **Circ Res** 1999; 85:803-9.

[17] Tatsanavivat P, Chirawatkul A, Klungboonkrong V, et al. Sudden unexplained deaths in sleep (laitai) of young men in rural northeastern Thailand. **Int J Epidemiol** 1992;21:904-910.

[18]. Baron RC, Thacker SB, Gorelkin L, Vernon AA, Taylor WR, Choi K. Sudden death among southeast Asian refugees : an unexplained nocturnal phenomenon. **JAMA** 1983;205:2947-51.

[19] Nademanee K. Sudden unexplained death syndrome in Southeast Asia. **Am J Cardiol** 1997;79:10-1.

[20] Nademanee K, Veerakul G , Nimmanit S. Arrhythmogenic marker for sudden unexplained death syndrome in Thai men. **Circulation** 1997;96:2595-600.

[21] Parrish RG, Tucker MJ, Ing R, Rberhardt M, Encarnacion C. Sudden unexplained death syndrome in southeast Asian refegees: a review of Center for Disease Control survillence. **MMWR** 1987;36(no.1SS):43SS-53SS.

[22] Otto CM, Tauxe RV, Cobb LA. Ventricular fibrillation cause sudden death in southeast Asian immigrants. **Ann Intern Med** 1984;101:45-7.

[23] Vatta M, Dumaine R, Varghese G et al. Genetic and biophysical basis of sudden unexplained nocturnal death syndrome (SUND), a disease allelic to Brugada syndrome. **Hum Mol Genet**. 2002;11:337-45.

[24] Sangwattanaroj S, Ngamchareon C, Prechawat S. Pattern of inheritance in three Sudden Unexplained Death Syndrome (Lai-tai) families. **J Med Assoc Thai** 2001;84(suppl 1): S443-S451.

[25] Tokukhowong P, Chotigasatit C, Tungsanga K, et al Hypokalemia , high erythrocyte NA and low erythrocyte Na, K ATPase in relative of patients dying from sudden unexplained death syndrome in North-East Thailand and in survivors from near-fatal attacks. **Am J Nephro** 1996;16:369-74.

[26] Nimmannit S, Malasit P, Chaovakul V, et al. Pathogenesis of sudden unexplained nocturnal death (lai tai) and endemic distal renal tubular acidosis. **Lancet** 1991;338:930-2.

[27] Araki T, Konno T, Itoh H, Ino H, Shimizu M. Brugada syndrome with ventricular tachycardia and fibrillation related to hypokalemia. **Circ J** 2003;67:93-5.

[28] Nogami A, Nakao M, Kubota S, et al. Enhancement of J-ST-segment elevation by glucose and insulin test in Brugada syndrome. **Pacing Clin Electrophysiol** 2003;26:332-7.

[29] Sangwattanaroj S, Prechawat S, Sunsaneewitayakool B, et al Right ventricular electrocardiographic leads for detection of Brugada syndrome in Sudden Unexplained Death Syndrome survivors and their relatives. **Clin Cardiol** 2001;24:776-81.

[30] Sangwattanaroj S, Prechawat S, Sunsaneewitayakool B, et al. New electrocardiographic leads and procainamide test for detection of Brugada sign in Sudden Unexplained Death Syndrome survivors and their relatives. **Eur H J** 2001;22(24):2290-6.

[31] Nademanee K, Veerakul G, Mower M, et al. Defibrillator versus B-blocker for unexplained death in Thailand (DEBUT). A randomized clinical trial. **Circulation** 2003;107:2221-6.

[32] Wilde AA, Antzelevitch C, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R , Brugada P, Corrado D, Hauer RN, Kass RS, Nademanee K, Priori SG, Towbin JA ; Study group on the Molecular Basis of Arrhythmias of the European Society of Cardiology. Proposedd diagnosis criteria for the Brugada syndrome : consensus report. **Circulation**. 2002;106:2514-2519.

[33] Brugada R, Brugada J, Antzelevitch C, Kirsch GE, Potenza D, Towbin JA , Brugada P. Sodium channel blocker identified risk for sudden death in patients with ST segment elevation and right bundle branch block but structurally normal hearts. **Circulation** 2000;101:510-515.

[34] Miyazaki T, Mitamura H, Miyoshi S, Soejaima K, Aizava Y, Ogawa S. Autonomic and antiarrhythmic drug modulation of ST segment elevation in patients with Brugada syndrome. **J Am Coll Cardio**.1996;27:1061-1070.

[35] Antzelevitch C , Brugada R. Fever and Brugada syndrome. **Pacing Clin Electrophysiol**. 2002;25 : 1537-1539.

[36] Corrado D, Basso C, Buja G, Nava A, Rossi L, Thiene G. Right bundle branch block, right precordial ST-segment elevation, and sudden death in young people. **Circulation**.2001;103:710-717.

[37] Antzelevitch C. Late potentials and the Brugada syndrome. **J Am Coll Cardiol**.2002;23:1996-1999.

[38] Ahmad F. The molecular genetics of arrhythmogenic right ventricular dysplasia-cardiomyopathy. **Cli Invest Med** 2003;26:167-178.

[39] Ahmad F , Li D , Karibe A , Gonzalez O, Tapscott T , Hill R , Weilbaecher D , Blackie P , Furey M , Gardner MJ , Bachinski LL , Robert R. Localization of a gene responsible for arrhythmogenic right ventricular dysplasia to chromosome 3p23. **Circulation**.1998;98:2791-2795.

[40] Brugada J , Brugada R , Brugada P. Phamacological and device approach to therapy of inheritted cardiac diseases associated with cardiac arrhythmias and sudden death. **J Electrocardiol**. 2000;33:41-47.

[41] Brugada J , Brugada R , Brugada P , Geelen P. Use of the prophylactic

implantable cardioverter defibrillator for patients with normal heart. **Am J Cardiol**. 1999;83:98D-100D

[42] Belhassen B, Viskin S, Antzelevitch C. The Brugada syndrome: is an implantable cardioverter defibrillator the only therapeutic option ? Pacing Clin **Electrophysiol**. 2002;25:1634-1640.

[43] Tanaka H , Kinoshita O. Uchikawa S , Kasai H , Nakamura M , Izawa A , Yokoseki O, Kitabayashi H, Yazaki Y, Watanabe N, Immamura H, Kubo K. Sucessful prevention of recurrent ventricular fibrillation by intravenous isoproterenol in patients with Brugada syndrome. **Pacing Clin Electrophysiol** 2001;24:1293-1294.

[44] Antzelevitch C , Brugada P , Brugada J , Brugada R : Brugada syndrome, From cell to bedside. **Curr Probl Cardiol** 2005;30:9.

[45] Tungsanga K, Sriboonlue P. Sudden unexplained death syndrome in north-east Thailand. **Int J Epidemiol** 1993;22(1):81-7.

[46] Brugada J, Brugada R, Brugada P. Asymptomatic patients with a brugada electrocardiogram: are they at risk? **J Cardiovasc Electrophysiol** 2001;12(1):7-8

[47] Miyasaka Y, Tsuji H, Yamada K, et al. Prevalence and mortality of the Brugada-type electrocardiogram in one city in Japan. **J Am Coll Cardiol** 2001;38(3):771-4.

[48] Matsuo K, Akahoshi M, Nakashima E, et al. The prevalence, incidence and prognostic value of the Brugada-type electrocardiogram: a population-based study of four decades. **J Am Coll Cardiol** 2001;38(3):765-70.

[49] Furuhashi M, Uno K, Tsuchihashi K, et al. Prevalence of asymptomatic ST segment elevation in right precordial leads with right bundle branch block (Brugada-type ST shift) among the general Japanese population. **Heart** 2001;86 (2):161-6.

[50] Lunprom W, Sangwatanaroj S. Prevalence of asymptomatic Brugada-type ECG anong thai workers men. **Thai Heart J** 2005;18:105-7.

[51] Goh KT, Chao TC, Heng BH, Koo CC, Poh SC. Epidemiology of sudden unexpected death syndrome among Thai migrant workers in Singapore. **Int J Epidemiol** 1993;22(1):88-95.

[52] Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, et al. Brugada syndrome: report of the second consensus conference: endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. **Circulation** 2005;111(5):659-70.

[53] Yan GX, Antzelevitch C. Cellular basis for the Brugada syndrome and other mechanisms of arrhythmogenesis associated with ST-segment elevation. **Circulation** 1999;100(15):1660-6.

[54] Krishnan SC, Josephson ME. ST segment elevation induced by class IC antiarrhythmic agents: underlying electrophysiologic mechanisms and insights into drug-induced proarrhythmia. **J Cardiovasc Electrophysiol** 1998;9(11):1167-72.

[55] Goh KT, Chao TC, Chew CH. Sudden nocturnal deaths among Thai construction workers in Singapore. **Lancet** 1990;335(8698):1154.

[56] McGee HM, Hevey D, Horgan JH. Psychosocial outcome assessments for use in cardiac rehabilitation service evaluation: a 10-year systematic review. **Soc Sci Med** 1999;48(10):1373-93.

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ก แบบฟอร์มการเก็บข้อมูล

Effect of High Glycemic Index Diets on ST segment Elevation in Brugada syndrome in King Chulalongkorn Memorial Hospital.

Case Report form

Case No.....

Age: ..... **Sex:** M / F.

Date of study:..... .....to .....

Time .....to.....

- ⌗ Diagnosis: Brugada syndrome :
  - o Symptomatic
  - o Asymptomatic
- ⌗ EKG type
  - o Type 1 (Coved type)
  - o Type 2 (Saddle type)
  - o Type 3
- ⌗ Underlying disease
  - ☐ DM ☐ Ischemic heart disease
  - ☐ HT ☐ Dyslipidemia ☐ others: .....
- ⌗ Occupational : .....
- ⌗ Smoking: Yes/No

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

- Alcoholic drinking: Yes/No
- Familial history of sudden cardiac death: Yes/No
- History of syncope: Yes/No

		Breakfast					Lunch					Dinner				
		Pre meal	Post meal				Pre meal	Post meal				Pre meal	Post meal			
Day 1	ST elevate (mm)															
Day 2	ST elevate (mm)															

Complication:

- Arrhythmia
  - Premature atrial contraction
  - Premature ventricular contraction
  - Atrial tachycardia

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

- Atrial fibrillation
- Ventricular tachycardia
- Ventricular fibrillation

o Symptom

- Near syncope
- Syncope
- Dizziness
- Palpitation
- Others

o Others……

……..

Conclusion:……

……

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ข

ใบยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย

ชื่อโครงการ: **ผลของอาหารที่มีดัชนีน้ำตาลหลังอาหารสูงกับการเปลี่ยนแปลงความสูงของ ST – segment ในกลุ่มผู้ป่วย Brugada syndrome**

วัตถุประสงค์ของการวิจัย:

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลของอาหารที่มีดัชนีน้ำตาลหลังอาหารสูงกับการเปลี่ยนแปลงของความสูง ST – segment เพื่อดูความสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงเพื่อช่วยในการหาความเสี่ยงของโรคและช่วยในการรักษา โดยถ้าพบความเปลี่ยนแปลงของความสูงของ ST – segment ที่สัมพันธ์กับมื้ออาหารจะพิจารณาตรวจเพิ่มเติมทางไฟฟ้าหัวใจ (EP Study) และพิจารณาใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจชนิด AICD

รายละเอียดของการศึกษาวิจัย

อาสาสมัครผู้ป่วยที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจเปลี่ยนแปลงเข้าได้กับ Brugada ECG ชนิดที่ 1 ทั้งมีอาการและไม่มีอาการ จะได้รับการสัมภาษณ์ถึงประวัติการเจ็บป่วย ประวัติครอบครัว ตรวจร่างกายและตรวจคลื่นสะท้อนหัวใจ ก่อนเริ่มการศึกษา

หากอาสาสมัครมีคุณสมบัติครบถ้วนที่จะเข้าร่วมในการศึกษาวิจัยนี้จะได้รับการติดคลื่นไฟฟ้าหัวใจ 48 ชม. (Holter Monitoring 48 Hours) และกินอาหารที่มีปริมาณน้ำตาลสูงที่ทางคณะผู้วิจัยจัดให้และลงบันทึกแบบฟอร์มอาการผิดปกติและกิจวัตรประจำวันตลอดช่วง 48 ชั่วโมง ที่ทำการศึกษาวิจัย

สำหรับความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้น ได้แก่ปัญหาหัวใจเต้นผิดจังหวะซึ่งอาจมีอาการใจสั่น หน้ามืด หมดสติ ความดันโลหิตต่ำซึ่งต้องได้รับการรักษาอย่างเร่งด่วนสามารถแก้ไขได้อย่างทันท่วงที เนื่องจากตลอดระยะเวลาที่ทำการศึกษา ผู้ป่วยจะต้องได้รับสังเกตอาการอย่างใกล้ชิดและมีการติดตามสัญญาณชีพและคลื่นไฟฟ้าหัวใจอย่างต่อเนื่องในหอผู้ป่วยวิกฤตโรคหัวใจและหลอดเลือด โดยมีการจัดเตรียมอุปกรณ์การกู้ชีพอย่างพร้อมสรรพตลอด 24 ชั่วโมงเพื่อให้พร้อมใช้ในกรณีที่มีผลแทรกซ้อนจากการเข้าร่วมโครงการวิจัย เช่น หัวใจเต้นผิดจังหวะ โดยผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยจะไม่เสียค่าใช้จ่ายใดๆทั้งสิ้น

หากอาสาสมัครมีข้อสงสัยประการใดกรุณาติดต่อ นายแพทย์ภัทรพงษ์ มกรเวส หน่วยโรคหัวใจและหลอดเลือด ภาควิชาอายุรศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โทรศัพท์ (02) 256-4184, (01) 661-4751.

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

ถ้าผู้ป่วยได้รับการตรวจพบ มีการเปลี่ยนแปลงของความสูง ST – segment ที่สัมพันธ์กับมื้ออาหารจะพิจารณาตรวจเพิ่มเติมทางไฟฟ้าหัวใจ (EP Study) และพิจารณาใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจชนิด AICD แก่ผู้ป่วย

ข้อมูลต่าง ๆ ของอาสาสมัครในการศึกษานี้จะถูกรักษาเป็นความลับและจะแสดงเฉพาะในส่วนที่เป็นข้อมูลทางวิชาการและในรูปที่เป็นการสรุปผลโดยไม่เปิดเผยชื่อของผู้เข้าร่วมการวิจัย ผู้วิจัยรับรองว่าหากผู้เข้าร่วมวิจัยเกิดอันตรายใด ๆ จากการวิจัยดังกล่าว ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยจะได้รับการรักษาพยาบาลโดยไม่คิดมูลค่าโดยทางหน่วยโรคหัวใจและหลอดเลือด คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์จะเป็นผู้รับผิดชอบค่าใช้จ่ายทั้งหมด

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ข้าพเจ้า นาย / นาง / นางสาว ..... อายุ ..... ปี ยินยอมที่จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยเรื่อง ผลของอาหารที่มีดัชนีน้ำตาลหลังอาหารสูงกับการเปลี่ยนแปลงความสูงของ ST – segment ในกลุ่มผู้ป่วย Brugada syndrome โดยที่ข้าพเจ้าได้รับทราบรายละเอียดการศึกษา วัตถุประสงค์และวิธีการดำเนินการวิจัยตลอดจนประโยชน์ที่ได้รับและอาการไม่พึงประสงค์ที่มีโอกาสเกิดขึ้น และมีความเข้าใจเป็นอย่างดีแล้ว ข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วมการศึกษานี้โดยสมัครใจ หากมีปัญหาหรือข้อสังสัยใดเกิดขึ้น ข้าพเจ้าสามารถสอบถามจากผู้วิจัยได้ และข้าพเจ้าสามารถถอนตัวจากโครงการศึกษานี้เมื่อใดก็ได้ จึงลงนามไว้ท้ายหนังสือฉบับนี้

ลงชื่อ ..... (อาสาสมัครผู้เข้าร่วมโครงการศึกษา)

(.....)

..... (ผู้วิจัย)

(นายแพทย์ภัทรพงษ์ มกรเวส)

..... (พยาน)

(.....)

(พยาน)

.....

(.....)

วันที่ .....

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ชื่อ-นามสกุล	นายแพทย์ภัทรพงษ์ มกรเวส
วันเดือน ปีเกิด	17 สิงหาคม 2520
ภูมิลำเนา	จังหวัดเลย

ประวัติการศึกษา

แพทยศาสตร์บัณฑิตศิริราชพยาบาล	พ.ศ.2538 – 2543
แพทย์ใช้ทุนและแพทย์ประจำบ้าน ภาควิชาอายุร-ศาสตร์ โรงพยาบาลศรีนครินทร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น	พ.ศ.2544 – 2548
แพทย์ประจำบ้านต่อยอด สาขาวิชาโรคหัวใจและหลอดเลือด โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์	พ.ศ.2548 – ปัจจุบัน

ปริญญาและประกาศนียบัตร

ปริญญาแพทยศาสตร์บัณฑิต ศิริราชพยาบาล (เกียรตินิยมอันดับ 1)	พ.ศ. 2543
วุฒิบัตร สาขาวิชาอายุรศาสตร์ทั่วไป	พ.ศ. 2548

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย