

Zespół Brugadów — od rozpoznania do leczenia

Aneta Kucharczyk-Foltyn¹, Maria Śnieżek-Maciejewska²,
Maciej Dymek¹, Jerzy Sadowski² i Marianna Janion³

¹Oddział Wewnętrzny Szpitala Rejonowego w Pińczowie

²Klinika Chirurgii Serca, Naczyń i Transplantologii Instytutu Kardiologii w Krakowie

³Świętokrzyskie Centrum Kardiologii Wojewódzkiego Szpitala Zespołowego w Kielcach

Przedrukowano za zgodą z: *Cardiology Journal* 2007; 14: 429–435

Streszczenie

Elektrokardiograficzne cechy zespołu Brugadów (BS) to uniesienie odcinka ST w prawokomorowych odprowadzeniach przedsercowych oraz występowanie napadów wielokształtnego częstoskurczu komorowego. Schorzenie to cechuje się także dużym ryzykiem nagłego zgonu, który może być pierwszym objawem choroby. Do potwierdzonych przyczyn BS należą różne mutacje genu SCN5A kodującego kanał sodowy. Jedyną metodą leczenia BS o udowodnionej skuteczności jest wszczęcie kardiowertera-defibrylatora. Nadal jednak istnieje wiele wątpliwości dotyczących etiologii, mechanizmów patofizjologicznych, bezpieczeństwa pacjentów bez objawów oraz innych metod leczenia tego zespołu. (Folia Cardiologica Excerpta 2008; 3: 21–28)

Słowa kluczowe: zespół Brugadów, mutacje SCN5A, wszczepialny kardiowerter-defibrylator

Wstęp

Zespół Brugadów jako jednostka kliniczna został wprowadzony w 1992 roku. Obecnie uważa się go za jedną z najczęstszych genetycznie uwarunkowanych przyczyn złośliwych komorowych zaburzeń rytmu i nagłego zgonu sercowego u młodych pacjentów z prawidłową budową serca. Jego cechą charakterystyczną jest obraz elektrokardiograficzny, w którym stwierdza się uniesienie odcinka ST w odprowadzeniach przedsercowych prawokomorowych, pojawiające się spontanicznie albo ujawniające się pod wpływem leków, gorączki, zaburzeń elektrolitowych.

Ponieważ w niektórych krajach zespół Brugadów jest drugą co do częstości przyczyną zgonów

młodych dorosłych, stale wzrasta zainteresowanie tą jednostką chorobową. W niniejszym artykule przedstawiono wybrane zagadnienia dotyczące odkrycia, patogenezy, obrazu klinicznego, obrazu elektrokardiograficznego oraz leczenia zespołu Brugadów.

Odkrycie nowej jednostki chorobowej

W 1953 roku opisano obraz EKG z uniesieniem odcinka ST oraz odwróceniem załamka T w odprowadzeniach przedsercowych prawokomorowych, zarówno z blokiem prawej odnogi, jak i bez niego. Jednak przez ponad 30 lat nie wiązano tego zjawiska elektrokardiograficznego z żadną jednostką kliniczną. Dopiero w 1989 roku Martini i wsp. oraz w 1990 roku Aihara i wsp. [1] skojarzyli nieprawidłowości w repolaryzacji prawej komory z nagłym zgonem sercowym. Uчени włoscy niesłusznie wiązali je z defektami anatomicznymi (z arytmogenną dysplazją prawej komory).

W 1986 roku bracia Brugada opisali przypadek 3-letniego chłopca, syna polskich imigrantów,

Adres do korespondencji: Dr Aneta Kucharczyk-Foltyn
Oddział Wewnętrzny, Szpital Rejonowy w Pińczowie
ul. Armii Krajowej 22, 28–400 Pińczów
tel./faks (0 41) 357 30 31
e-mail: atena_009@interia.pl

u którego występowały epizody omdleń, a w elektrokardiogramie obserwowano uniesienie odcinka ST ograniczone do odprowadzeń przedsercowych V1–V3. Siostra pacjenta, mająca podobne objawy kliniczne i elektrokardiograficzne, zmarła w wieku 2 lat [2]. Warto dodać, że opisany chłopiec w wieku 18 lat zmarł nagle podczas dyskoteki, już po wszczepieniu ICD (nie wiadomo, czy powodem zgonu była „burza elektryczna”, czy może nie zadziałał kardiowerter?).

Do 1992 roku autorzy opisali 8 takich przypadków, co stało się podstawą stworzenia nowej jednostki klinicznej. Bracia utrzymywali, że obraz EKG składa się z bloku prawej odnogi pęczka Hisa (RBBB, *right bundle branch block*) i uniesienia odcinka ST w odprowadzeniach V1–V3, choć cechy bloku odnogi występowały tylko w 2 z 8 prezentowanych elektrokardiogramach [2]. W 1996 roku Yan i Antzelevitch [3] ustalili, że to nie jest „prawdziwy” blok prawej odnogi pęczka Hisa, ale „rzekomy”, w którym wysoko uniesiony punkt J imituje wtórny załamek R w V1. Jednak autorytet braci Brugadów był tak silny, że przez 6 lat nadal występowanie bloku prawej odnogi pęczka Hisa było podstawą elektrokardiograficznego rozpoznania. Dopiero w raporcie uzgodnieniowym w 2002 roku podkreślono, że RBBB może, ale nie musi, być obecny w EKG chorych z zespołem Brugadów [4, 5].

Należy nadmienić, że opisano również wariant zespołu Brugadów, w którym obserwowano uniesienie odcinka ST w odprowadzeniach znad ściany dolnej. Wykazano, że wiąże się on z nową mutacją genu SCN5A [6].

Częstość występowania zespołu Brugadów

Zespół Brugadów ujawnia się najczęściej w dorosłym wieku, średni wiek wystąpienia nagłego zgonu wynosi 41 ± 15 lat (najmłodszy pacjent miał 2 dni, najstarszy 84 lata) [4].

Zespół Brugadów odpowiada prawdopodobnie za 4–12% wszystkich nagłych zgonów oraz za około 20% zgonów pacjentów bez zmian strukturalnych w obrębie mięśnia sercowego. Uważa się, że w niektórych krajach jest drugą co do częstości, po wypadkach drogowych, przyczyną zgonów młodych dorosłych [4, 7].

Częstość występowania zespołu Brugadów ocenia się na 5 przypadków na 10 000 mieszkańców [4]. Należy jednak podkreślić, że trudno określić rzeczywistą częstość występowania choroby w populacji ogólnej. Odpowiadają za to trzy czynniki: po pierwsze — dynamiczny obraz EKG, po drugie — częstsze występowanie typu 2 i 3 EKG, które nie

są podstawą rozpoznania zespołu Brugadów i wreszcie (być może najważniejszy czynnik) — niedostateczna znajomość tego zjawiska elektrokardiograficznego wśród lekarzy.

Związek zespołu nagłego niespodziewanego zgonu nocnego i zespołu Brugadów

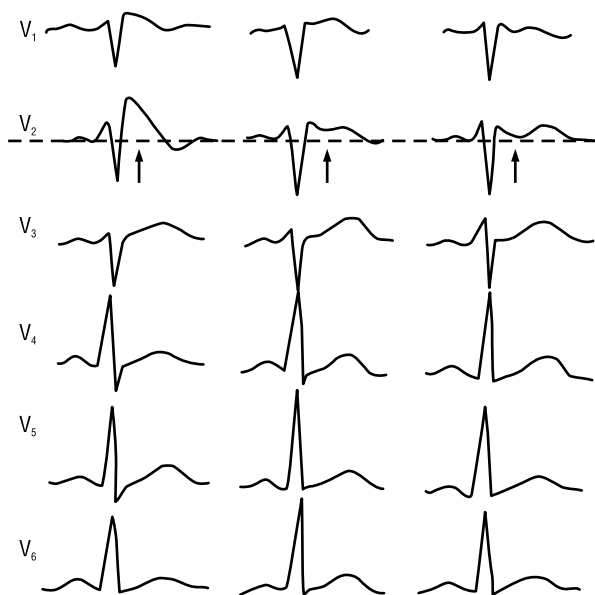
Badania potwierdziły wcześniejsze przypuszczenia, że zespół nagłego niespodziewanego zgonu nocnego (SUND, *sudden unexpected nocturnal death*) i zespół Brugadów są fenotypowo, genetycznie i czynnościowo tą samą jednostką chorobową [7, 8]. Zespół nagłej niespodziewanej nocnej śmierci jest znany w południowo-wschodniej Azji i na wybrzeżu Pacyfiku od dziesięcioleci. Na Filipinach jest nazywany „bangungut”, w Japonii „pukkuri”, a w Tajlandii „lai-tai” [8].

W jednym z raportów opisano 25 nagłych zgonów w jednej rodzinie, z czego 16 nastąpiło podczas snu. Spośród opisanych 82 przypadków pacjentów z SUNDs w południowo-wschodniej Azji wiek chorych mieścił się w przedziale 16–63 lat (średnia wieku 32 lata) i wszyscy, oprócz jednej osoby, byli mężczyznami [8].

Trzy elektrokardiograficzne typy morfologii zespołu Brugadów

Wspólną cechą wszystkich trzech typów zmian elektrokardiograficznych w zespole Brugadów jest uniesienie punktu J co najmniej 2 mm w 2 lub 3 prawostronnych odprowadzeniach przedsercowych (V1–V3) przy braku znanej przyczyny tego uniesienia. Odrębności poszczególnych postaci zespołu Brugadów dotyczą charakteru uniesienia odcinka ST i morfologii załamka T. Typ 1 cechuje się wypukłym („zatoczkowatym”) uniesieniem odcinka ST co najmniej 2 mm, po którym następuje ujemny załamek T (ryc. 1). Typ 2 charakteryzuje się wklęsłym („siodełkowatym”) uniesieniem odcinka ST co najmniej 1 mm oraz dodatnim lub dwufazowym załamkiem T (ryc. 1). Typ 3 odznacza się wklęsłym uniesieniem odcinka ST mniej niż 1 mm oraz dodatnim załamkiem T (ryc. 1).

Typ 1 jest diagnostyczny dla zespołu Brugadów, natomiast w przypadku typu 2 lub 3 do rozpoznania elektrokardiograficznego tego schorzenia upoważnia dodatni test z lekiem blokującym kanał sodowy (ajmalina, flekainid, prokainamid). Test z ajmaliną (podaną dożylnie w dawce 1 mg/kg mc.) uważa się za dodatni, jeśli nastąpi przejście typu 2 lub 3 w typ 1 i/lub wystąpi uniesienie punktu J powyżej 2 mm w stosunku do wartości wyjściowej.



Rycina 1. Zapis EKG u pacjenta z zespołem Brugadów: odprowadzenia przedsercowe — trzy różne morfologie zapisu (kolejno od lewej strony — typ 1, typ 2 i typ 3). Strzałki wskazują uniesienie odcinka ST

Kliniczny zespół Brugadów rozpoznaje się wówczas, gdy występuje typ 1 zmian w EKG oraz przynajmniej jedno spośród następujących kryteriów:

- udokumentowane migotanie komór;
- udokumentowany wielokształtny częstoskurcz komorowy;
- nagły zgon sercowy przed 45. rokiem życia w wywiadach rodzinnych;
- nawracające utraty przytomności lub nocne oddechy agonalne;
- zmiany EKG typowe dla zespołu Brugadów u członków rodziny;
- możliwość wywołania częstoskurczu komorowego za pomocą programowanej elektrostymulacji [4].

Uwarunkowania genetyczne zespołu Brugadów

Zespół Brugadów dziedziczny się jako cecha autosomalna dominująca, z różną penetracją. Dotychczas jedynym genem związanym z zespołem Brugadów jest SCN5A, gen kodujący podjednostkę alfa sercowego kanału sodowego [9, 10]. Odkryto ponad 80 mutacji tego genu [4].

Analiza genetycznych uwarunkowań zespołu Brugadów sugeruje zwrócenie uwagi na trzy aspekty. Po pierwsze, z mutacją genu SCN5A wiąże się również zespół wrodzonego wydłużonego QT typu 3,

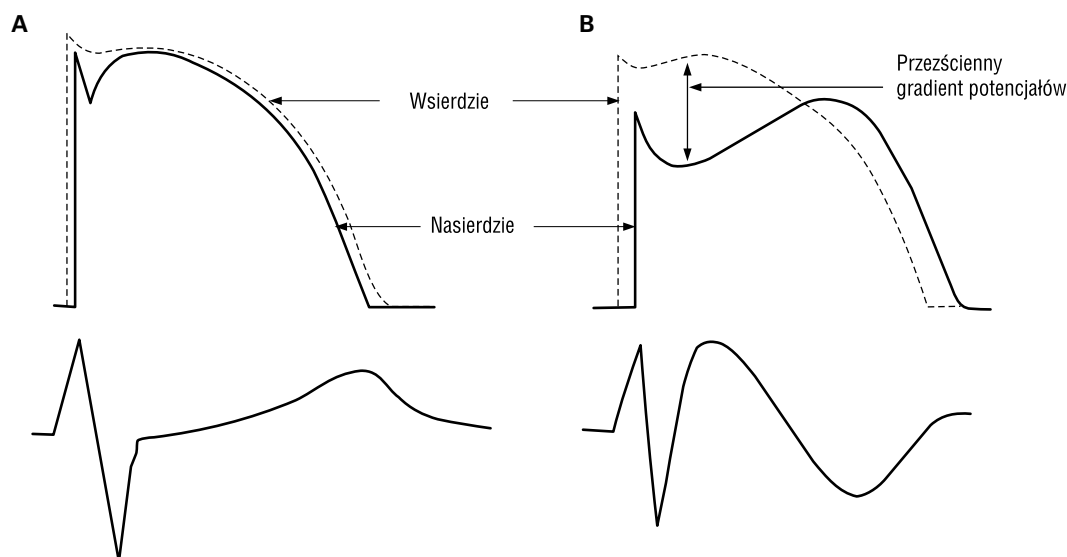
więc mamy do czynienia z dwoma różnymi fenotypami choroby kanału sodowego [11, 12]. Po drugie, mutację wyżej wymienionego genu udowodniono zaledwie w 15–30% przypadków zespołu Brugadów. Co zatem powoduje wystąpienie tego schorzenia u pozostałych pacjentów? Być może przyczyniają się do tego dotąd niezidentyfikowane mutacje lub u pozostałych chorych mamy do czynienia z nabytym zespołem Brugadów. I wreszcie po trzecie, pomimo równomiernego rozłożenia transmisji genetycznej kliniczny fenotyp obserwuje się 8–10-krotnie częściej wśród mężczyzn niż kobiet. Zjawisko to najpewniej wiąże się z większym nasileniem przejściowego prądu odkomórkowego (I_o) w obrębie nasierdza prawej komory u mężczyzn niż u kobiet. Może to być konsekwencją szybszej inaktywacji kanałów I_o u płci żeńskiej albo różnicy ich gęstości u obu płci [13]. Przypuszcza się, że względna przewaga męskiego fenotypu jest uwarunkowana rolą testosteronu [9].

Ostatnio z zespołem Brugadów powiązano kolejny *locus* na chromosomie 3, różny od *locus* SCN5A. Ten typ zespołu Brugadów charakteryzuje się postępującymi zaburzeniami przewodzenia, słabą odpowiedzią na prokainamid oraz stosunkowo dobrym rokowaniem [14].

Zespół Brugadów — „elektryczna” choroba serca

Zespół Brugadów jest chorobą „elektryczną”, wywołaną dysfunkcją charakterystycznych kanałów jonowych. Badania dowodzą, że u zdecydowanej większości pacjentów nie stwierdza się cech strukturalnego podłoża choroby. Jednak cały czas trwają badania, które mają na celu ustalenie prawdopodobnej roli zmian strukturalnych w patofizjologii tego zespołu. Ostatnio za pomocą tomografii komputerowej wiązki elektronów Tagaki i wsp. [15] wykazali nieprawidłowości kurczliwości mięśnia sercowego w drodze odpływu prawej komory oraz w obrębie ściany dolnej lewej komory u 21 spośród 26 pacjentów z zespołem Brugadów. Badania wskazują, że tego typu zaburzenia kurczliwości mogą się wiązać z nieprawidłowym kształtem potencjału czynnościowego w pewnych regionach nasierdza. Za utratę „wybrzuszenia” w fazie *plateau* potencjału czynnościowego w obszarach podnasierdziowych prawej komory odpowiada ograniczenie wnikania wapnia do komórek. Zapasy wapnia w siateczce sarkoplazmatycznej są mniejsze, więc zaburzenia kurczliwości nie odzwierciedlają zmian morfologicznych w mięśniu sercowym, tylko zaburzenia „elektryczne” [15].

Czy istnieją jakieś dane sugerujące związek zespołu Brugadów ze zmianami strukturalnymi w sercu?



Rycina 2. Schemat potencjału czynnościowego komórek nasierdzia i wsierdzia prawej komory: zestawienie obrazu prawidłowego (A) i obrazu typowego dla zespołu Brugadów (B)

Opisano przypadek pacjenta po nagłym zatrzymaniu krążenia z typowymi elektrokardiograficznymi cechami tego schorzenia, u którego rezonans magnetyczny wykazał wzmocnienie sygnału w mięśniu lewej komory. Dodatkowo na podstawie badania histologicznego i badania metodą polimerazowej reakcji łańcuchowej stwierdzono miejscowe ograniczone zapalenie mięśnia sercowego wywołane przez parwowirus B19. Uważa się, że miejscowe zapalenie mięśnia sercowego mogło służyć za „wyzwalacz” arytmii komorowych u tego pacjenta [16].

Podłoże arytmogenne zespołu Brugadów

Mechanizm uniesienia odcinka ST i komorowych zaburzeń rytmu u pacjentów z zespołem Brugadów nie został do końca poznany. Uważa się, że najistotniejszą rolę odgrywa upośledzenie funkcji kanału sodowego, wyrażające się brakiem jego ekspresji, osłabieniem aktywacji lub nasileniem inaktywacji [17]. Osłabienie dokomórkowego prądu sodowego powoduje dominację odkomórkowego potasowego prądu I_{to} . Prąd I_{to} jest bardziej aktywny w komórkach epikardium (niż w endokardium i w komórkach M), co jest najsilniej wyrażone w prawej komorze. Powoduje to powstanie przezściennego gradientu potencjału, szczególnie w prawej komorze. Ten gradient potencjału w końcu fazy 1 potencjału czynnościowego odpowiada za wysoką fałę J w odprowadzeniach prawokomorowych w badaniu EKG. Dalszy przebieg krzywej EKG zależy od tego, jaka jest kolejność repolaryzacji: jeśli repolaryzacja nasierdzia poprzedza repolaryzację komórek M oraz

komórek wsierdzia, to załamek T pozostaje dodatni, natomiast w przypadku wydłużenia czasu trwania potencjału czynnościowego w obrębie nasierdzia kierunek repolaryzacji ściany prawej komory będzie odwrócony (tzn. repolaryzacja wsierdzia poprzedzi repolaryzację nasierdzia), co spowoduje miseczkowate uniesienie odcinka ST i odwrócenie załamka T, czyli obraz typowy dla zespołu Brugadów (ryc. 2) [18].

Olbrzymia dyspersja repolaryzacji zarówno w obrębie epikardium, jak i między epikardium i endokardium usposabia do zjawiska reentry fazy 2 (poprzez pobudzenie przedwczesne przypadające na fazę 2 potencjału czynnościowego). Jest to czynnik wyzwalający częstoskurcz polimorficzny oraz trzepotanie i migotanie komór [10, 18–21].

Czynniki predysponujące do ujawnienia elektrokardiograficznych cech zespołu Brugadów i związanej z nim arytmii

Zidentyfikowano kilka grup czynników ujawniających morfologię EKG w zespole Brugadów i wywołujących polimorficzny częstoskurcz komorowy. Należą do nich:

- **zaburzenia równowagi autonomicznej:** bradykardia może przyczynić się do zapoczątkowania arytmii. Uczni japońscy u 38 niespokrewnionych pacjentów z kliniczną diagnozą zespołu Brugadów poszukiwali mutacji SCN5A. U 4 spośród 38 chorych zidentyfikowano tę mutację. U wszystkich występowały powikłania bradyarytmiczne — u 3 rozpoznano zespół

chorego węzła zatokowego, a u 1 — napadowy blok przedsionkowo-komorowy III stopnia. Na tej podstawie wysunięto przypuszczenie, że u pacjentów z zespołem Brugadów związanym z mutacją genu SCN5A istnieje duże ryzyko wystąpienia incydentu bradyarytmii w porównaniu z pacjentami z zespołem Brugadów bez tej mutacji [22];

- **zaburzenia elektrolitowe:** hipokaliemia, hiperkaliemia, hiperkalcemia [4];
- **gorączka:** może ujawniać cechy elektrokardiograficzne zespołu Brugadów oraz wywoływać częstoskurcz polimorficzny lub migotanie komór [23, 24];
- **niedokrwienie mięśnia sercowego:** ostry zawał serca lub niedokrwienie spowodowane spazmem naczyniowym, obejmujące drogę odpływu prawej komory, naśladują uniesienie odcinka ST podobnie jak w zespole Brugadów; prawdopodobnie jest to efekt osłabienia prądu kanału wapniowego oraz aktywacji prądu kanału potasowego wrażliwego na ATP podczas niedokrwienia, co sugeruje, że u chorych z zespołem Brugadów ryzyko wystąpienia nagłego zgonu w przypadku współistniejącego niedokrwienia jest większe [4];
- **leki:**
 - leki antyarytmiczne (blokery kanału sodowego: klasa Ia i Ic, antagoniści wapnia: werapamil, leki beta-adrenolityczne);
 - leki psychotropowe (trójpierścieniowe i czteropierścieniowe antydepresanty, wybiórcze inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny);
 - leki antyhistaminowe I generacji;
 - agoniści receptorów alfa-adrenergicznych;
 - leki otwierające kanał potasowy;
- **inne:**
 - toksyczne działanie kokainy;
 - zatrucie alkoholem [4, 25].

Istnieje możliwość koincydencji powyższych czynników. Opisano przypadek przejściowego wystąpienia nieprawidłowości EKG typu zespołu Brugadów u pacjenta przyjmującego leki psychotropowe (z efektem blokującym kanał sodowy), z niewydolnością nerek z współistniejącą hiperkaliemią. Zmiany EKG ustąpiły po dializoterapii [26].

Identyfikacja pacjentów z ryzykiem wystąpienia nagłego zgonu

Zgodnie z wynikami dotychczasowych badań największe ryzyko nawrotu (69%) stwierdza się u pacjentów po przebytych nagłym zatrzymaniu

krążenia, natomiast u chorych z omdleniami oraz spontanicznym występowaniem cech zespołu Brugadów wynosi ono około 19% [27].

Priori i wsp. [28] zbadali 200 pacjentów z zespołem Brugadów. Na podstawie charakterystyki klinicznej, elektrokardiograficznej i genetycznej wyodrębniono trzy grupy:

- I grupa (dużego ryzyka; 10% analizowanej populacji) to pacjenci z omdleniami w wywiadzie i ze zmianami odcinka ST w spoczynkowym zapisie EKG (odsetek nagłych zatrzymań krążenia 44%);
- II grupa (pośredniego ryzyka; 41% analizowanej populacji) to pacjenci bez omdleń w wywiadzie, ale ze zmianami w EKG spoczynkowym (odsetek nagłych zatrzymań krążenia 14%);
- III grupa (małego ryzyka; 49% analizowanej populacji) to pacjenci, u których stwierdzono mutacje genu sodowego ze zmianami w EKG pojawiającymi się w testach prowokacyjnych (odsetek nagłych zatrzymań krążenia 5%).

Rokowanie i podejście terapeutyczne u pacjentów bez objawów są kontrowersyjne. Dotychczas nie zidentyfikowano jeszcze markerów określających rokowanie u chorych, u których nie występują objawy. W badaniu obejmującym 30 osób bez objawów u większości z nich wykazano podwójną mutację genu SCN5A. Uważa się, że ciężka dysfunkcja kanałów sodowych jako rezultat mutacji SCN5A nie jest wyłącznie odpowiedzialna za objawy. Sugeruje się obecność innych, nieznanych czynników mogących wpływać na rokowanie u pacjentów bez objawów [29].

Warto też wspomnieć o opisanym na łamach „Kardiologii Polskiej” interesującym przypadku 48-letniej kobiety bez objawów z zespołem Brugadów, z retrospektywną 22-letnią analizą EKG oraz wynikami badań holterowskiego i elektrofizjologicznego. Chora bez objawów, bez wywiadu rodzinnego nagłej śmierci sercowej, u której nie obserwowano zdarzeń arytmicznych ani też nie wywoływano arytmii w trakcie badania elektrofizjologicznego, została zakwalifikowana do ścisłej grupy obserwacyjnej (zgodnie ze stratyfikacją Priori i wsp. należy do grupy pośredniego ryzyka) [30].

Znaczenie badań elektrofizjologicznych u pacjentów z elektrokardiograficznymi cechami zespołu Brugadów (zgodnie z zaleceniami ESC)

Istnieją kontrowersje dotyczące znaczenia badania elektrofizjologicznego u pacjentów bez objawów. Brugada i wsp. [31] wykazali związek między

wyzwoleniem częstoskurczu komorowego i migotania komór a ryzykiem nagłego zgonu, czego nie potwierdzono w innych badaniach [28, 32]. Z czego mogą wynikać te rozbieżności? Być może z różnicy w protokołach stymulacji albo z różnego czasu obserwacji.

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) przeprowadzenie badania elektrofizjologicznego można rozważyć w celu oszacowania ryzyka u chorych bezobjawowych ze spontanicznym uniesieniem odcinka ST z mutacją lub bez mutacji genu SCN5A (klasa IIb, poziom wiarygodności C) [33].

Analiza genetyczna w zespole Brugadów

Według aktualnych poglądów analiza genetyczna nie ma znaczenia dla oszacowania ryzyka w zespole Brugadów. Niemniej może ona pomóc zidentyfikować bezobjawowych nosicieli mutacji. To z kolei pozwoli objąć ich kontrolą kliniczną oraz poradnictwem genetycznym [33].

W niedawno zaprezentowanym na łamach „Folia Cardiologica” artykule opisującym przypadek 40-letniego chorego z objawami, z obciążającym wywiadem nagłych zgonów w rodzinie, zwrócono uwagę na możliwość przeprowadzenia badań genetycznych w kierunku zespołu Brugadów (z wykorzystaniem polimerazowej reakcji łańcuchowej) dzięki współpracy z ośrodkiem Dr. Ramona Brugady (*New York Heart Center*). Pozwoliło to na rozpoznanie mutacji w obrębie eksonu 27 genu SCN5A i stwierdzenie identycznej mutacji u 17-letniego syna pacjenta [34].

Leczenie zespołu Brugadów

Jedynym do tej pory sposobem leczenia o udowodnionej skuteczności zespołu Brugadów jest wszczepienie kardiowertera-defibrylatora (ICD, *implantable cardioverter-defibrillator*). Zgodnie z aktualnymi wytycznymi ESC implantacja ICD jest wskazana u chorych z zespołem Brugadów po zatrzymaniu krążenia, których długotrwale leczy się w optymalny sposób, a przewidywane przeżycie w dobrym stanie ogólnym u tych osób wynosi ponad rok (I klasa, poziom wiarygodności C). Ponadto, wszczepienie ICD jest uzasadnione u chorych z zespołem Brugadów i:

- samoistnym uniesieniem odcinka ST w odprawieniach V1–V3, u których wystąpiło omdlenie ze stwierdzeniem mutacji w genie SCN5A lub bez wykazania takiej mutacji i którzy rokują

przeżycie w dobrym stanie ogólnym przez ponad rok;

- udokumentowanym częstoskurczem komorowym, który nie doprowadził do zatrzymania krążenia, i u których przewidywane przeżycie w dobrym stanie ogólnym wynosi ponad rok (klasa IIa, poziom wiarygodności C) [33].

Inne możliwości leczenia zespołu Brugadów

Sugeruje się potencjalną rolę rozrusznika serca w terapii zespołu Brugadów, ponieważ zaburzenia rytmu i nagły zgon sercowy występują najczęściej w trakcie snu lub w czasie odpoczynku, co wiąże się ze stanami bradykardii. Jednak rola stymulacji serca w leczeniu tego schorzenia pozostaje niezbadana [17].

Farmakoterapia opiera się na założeniu, że zrównoważenie aktywnych prądów w czasie trwania wczesnych faz potencjału czynnościowego w obszarze nasierdza prawej komory ma przywrócić prawidłowe wysklepienie potencjału czynnościowego. Ponieważ uważa się, że wydatny prąd odkomórkowy (I_{to}) leży u podłoża zespołu Brugadów, wszystkie środki blokujące ten rodzaj prądu mogą działać ochronnie na serce. Niestety, jak dotąd nie ma dostępnych swoistych blokerów odkomórkowego prądu I_{to} . Obecnie jedynym dostępnym środkiem, który jest skuteczny w przywracaniu prawidłowego wysklepienia potencjału czynnościowego (a tym samym normalizowania odcinka ST), a także w zapobieganiu występowania wielokształtnego częstoskurczu komorowego, jest chinidyna. Ma ona właściwości hamujące prąd I_{to} i wykazano, że skutecznie normalizuje uniesienie odcinka ST u pacjentów z zespołem Brugadów. Zgodnie z wytycznymi ESC podanie chinidyny może być zasadne w leczeniu „burzy elektrycznej” u pacjenta z zespołu Brugadów (klasa IIb, poziom wiarygodności C).

Uważa się, że leki, które zwiększają prąd wapniowy (jak izoproterenol), mogą również okazać się skuteczne [4]. Stosowanie izoproterenolu zaleca się w leczeniu „burzy elektrycznej” (klasa IIa, poziom wiarygodności C) [33].

Nowym lekiem jest cilostazol, inhibitor fosfodiesterazy III, który normalizuje morfologię odcinka ST przez zmniejszenie prądu I_{to} i zwiększenie prądu wapniowego. Eksperymentalnym środkiem antyarytmicznym jest tedisamil, z potencjalnym działaniem blokującym prąd I_{to} [4].

Lekiem idealnym byłby kardioselektywny oraz I_{to} -swoisty bloker, szczególnie dla niemowląt i tych dorosłych, dla których ICD jest nieosiągalny.

Podsumowanie

Zespół Brugada elektrograficznie charakteryzuje się uniesieniem odcinka ST w odprowadzeniach przedsercowych prawokomorowych, występowaniem epizodów polimorficznego częstoskurczu komorowego i wiąże się z wysokim ryzykiem nagłego zgonu, który może być pierwszym objawem choroby. Jedną z udowodnionych przyczyn tego schorzenia są różne mutacje genu SCN5A kodującego sercowy kanał sodowy. Jedynym, jak dotąd, sposobem leczenia o udowodnionej skuteczności zespołu Brugada jest wszczepienie kardiowertera-defibrylatora.

Nadal istnieje wiele niewiadomych dotyczących tej jednostki chorobowej, między innymi:

- Jaka jest etiologia większości przypadków zespołu Brugada? (dotąd jeszcze nieodkryte defekty genetyczne, a może są to postacie nabite?)
- Czy dyspersja repolaryzacji jest jedynym czynnikiem odpowiadającym za niestabilność elektryczną komórek u tych chorych?
- Czy można zidentyfikować markery pogarszające rokowanie u pacjentów bez objawów?
- Czy można skutecznie leczyć chorych z zespołem Brugada metodami farmakologicznymi?

Piśmiennictwo

1. Aihara N., Ohe T., Kamakura S. i wsp. Clinical and electrophysiologic characteristics of idiopathic ventricular fibrillation. *Shinzo* 1990; 22: 80–86.
2. Brugada P., Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1992; 20: 1391–1396.
3. Yan G.X., Antzelevitch C. Cellular basis for the electrocardiographic J wave. *Circulation* 1996; 93: 372–379.
4. Antzelevitch C., Brugada P., Borggrefe M. i wsp. Brugada syndrome. Report of the second consensus conference. *Circulation* 2005; 111: 659–670.
5. Kulakowski P., Kaczmarewicz S., Marmul J. Elektrokardiogram u chorego po przebytych zatrzymaniu krążenia z powodu migotania komórek — dziwny blok prawej odnogi pęczka Hisa czy nietypowy zespół Brugada. *Kardiologia Pol.* 2005; 63: 571–573
6. Potet F., Mabo P., Le Coq G. Novel Brugada SCN5A mutation leading to ST segment elevation in the inferior or the right precordial leads. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2003; 14: 200–203.
7. Nademanee K., Veeracul G., Nimmannit S. i wsp. Arrhythmogenic marker for the sudden unexplained death syndrome in Thai men. *Circulation* 1997; 96: 2595–2600.
8. Meyer J.S., Mehdirdad A., Salem B., Jamry W.A., Kulikowska A., Kulikowski P. Sudden arrhythmia death syndrome. Importance of the long QT syndrome. *Am. J. Family Phys.* 2003; 68: 483–488.
9. Francis J., Antzelevitch C. Brugada syndrome. *Int. J. Cardiol.* 2005; 101: 173–178.
10. Meregalli P.G., Wilde A.A., Tau H.L. Pathophysiological mechanisms of Brugada syndrome: depolarization disorder, repolarization disorder, or more? *Cardiovasc. Res.* 2005; 67: 367–378 (*Eur. Heart J.* 2001; 22: 1032–1041).
11. Khan I.A., Nair C.K. Brugada and long QT-3 syndromes: two phenotypes of the sodium channels. *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* 2004; 9: 280–289.
12. Hong K., Berruezo-Sanchez A., Pourigvam N. i wsp. Phenotypic characterization of large European family with Brugada syndrome displaying a sudden unexpected death syndrome mutation in SCN5A. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2004; 15: 64–69.
13. Di Diego J.M., Cordeiro J.M., Goodrow R.J. i wsp. Ionic and cellular basis for the predominance of the Brugada syndrome phenotype in males. *Circulation* 2002; 106: 2004–2011.
14. Weiss R., Barmada M.M., Nguyen T. i wsp. Clinical and molecular heterogeneity in the Brugada syndrome: a novel gene locus on chromosome 3. *Circulation* 2002; 105: 707–713.
15. Takagi M., Aihara N., Kuribayashi S. i wsp. Localized right ventricular morphological abnormalities detected by electron-beam substrates in patients with the Brugada syndrome. *Eur. Heart J.* 2001; 22: 1032–1041.
16. Buob A., Siaplacuras S., Janzen I. i wsp. Focal parvovirus B19 myocarditis in patient with Brugada syndrome. *Cardiol. Rev.* 2000; 11: 45–49.
17. Antzelevitch C. The Brugada syndrome: diagnostic criteria and cellular mechanisms. *Eur. Heart J.* 2001; 22: 356–363.
18. Antzelevitch C., Brugada P., Brugada J., Brugada R., Towbin J.A. Brugada syndrome: 1992–2002. A historical perspective. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41: 1665–1671.
19. Kimura M., Kobayashi T., Oswald S. Mechanism of ST elevation and ventricular arrhythmias in an experimental Brugada syndrome model. *Circulation* 2004; 109: 125–131.
20. Chen Q., Kirsch G.E., Zhang D. i wsp. Genetic basis and molecular mechanisms for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature* 1998; 392: 293–296.
21. Scott Wall T., Freedman R.A. Ventricular tachycardia in structurally normal hearts. *Curr. Cardiol. Rep.* 2002; 4: 388–395.

22. Makiyama T., Akao M., Tsuji K. i wsp. High risk for bradyarrhythmic complications in patients with Brugada syndrome caused by SCN5A gene mutations. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 46: 2100–2106.
23. Aramaki K., Okumura H., Shimizu M. Chest pain and ST elevation associated with fever in patients with asymptomatic Brugada syndrome: fever and chest pain in Brugada syndrome. *Int. J. Cardiol.* 2005; 103: 338–339.
24. Dzielińska Z., Bilińska Z., Szumowski Ł. i wsp. Zespół Brugadów manifestujący się jako nawracające migotanie komór w przebiegu infekcji. Trudności diagnostyczne. *Kardiol. Pol.* 2004; 61: 269–273.
25. Darbar D., Yang T., Churchwell K., Wilde A.A., Roden D.M. Unmasking of Brugada syndrome by lithium. *Circulation* 2005; 112: 1527–1531.
26. Ortego-Carnicer J., Benezet J., Ruiz-Lorenzo F., Alcazar R. Transient Brugada-type electrocardiographic abnormalities in renal failure reversed by dialysis. *Resuscitation* 2002; 55: 215–219.
27. Brugada J., Brugada R., Antzelevitch C., Towbin J., Nademance K., Brugada P. Long-term follow-up of individuals with the electrocardiographic pattern of right bundle-branch block and ST-segment elevation in precordial leads V1 to V3. *Circulation* 2002; 39: 1799–805.
28. Priori S.G., Napolitano C., Gasparini M. i wsp. Natural history of Brugada syndrome: insights for risk stratification and management. *Circulation* 2002; 105: 1342–1347.
29. Yokoi H., Makita N., Sasaki K. i wsp. Double SCN5A mutation underlying asymptomatic Brugada syndrome. *Heart Rhythm* 2005; 2: 285–292.
30. Kukla P., Stec S., Kukla M., Szczuka K. Bezobjawowy zespół Brugadów — problemy diagnostyczne. *Kardiol. Pol.* 2006; 64: 1303–1307.
31. Brugada J., Brugada R., Antzelevitch C. i wsp. Long-term follow-up of individuals with the electrocardiographic pattern of right bundle branch block and ST-segment elevation in precordial leads V1 to V3. *Circulation* 2002; 105: 73–78.
32. Eckardt L., Probst V., Smits J.P. i wsp. Long-term prognosis of individuals with precordial ST-segment elevation Brugada syndrome. *Circulation* 2005; 111: 257–263.
33. Zipes D.P., Camm A.J., Borggrefe M. i wsp.; ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and Prevention of Sudden Cardiac Death). *Eur. Heart J.* 2006; 27: 2099–2140.
34. Krzemiński A., Pluta W. Zespół Brugadów. *Folia Cardiol.* 2006; 13: 258–261.