

# Aktualne sposoby leczenia zaburzeń rytmu u pacjentów z zespołem Brugadów

Andrés Ricardo Pérez Riera<sup>1</sup>, Li Zhang<sup>2</sup>, Augusto Hiroshi Uchida<sup>3</sup>,  
Edgardo Schapachnik<sup>4</sup>, Sergio Dubner<sup>5</sup> i Celso Ferreira<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Electro-Vectocardiology Sector of the Discipline of Cardiology, ABC Faculty of Medicine (FMABC),  
Foundation of ABC (FUABC). Santo André, São Paulo, Brazil

<sup>2</sup>University of Utah School of Medicine, Department of Cardiology, LDS Hospital,  
Intermountain Healthcare, Salt Lake City, UT, USA

<sup>3</sup>Electrocardiology Service of the Heart Institute, São Paulo Medical School, Brazil

<sup>4</sup>Department of Chagas Disease of the Dr. Cosme Argerich Hospital, Buenos Aires, Argentina

<sup>5</sup>Arrhythmias and Electrophysiology Service,

Clinical and Maternidad Suizo Argentina, Buenos Aires, Argentina

<sup>6</sup>Discipline of Cardiology, School of Medicine, ABC Foundation, Santo André,  
Sao Paulo, Brazil, Federal University of Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil

Przedrukowano za zgodą z: *Cardiology Journal* 2007; 14: 97–106

## Streszczenie

Zespół Brugadów jest chorobą uwarunkowaną genetycznie, charakteryzującą się obecnością typowych zmian elektrokardiograficznych u osób bez jawnej organicznej choroby serca oraz występowaniem złożonych komorowych zaburzeń rytmu, stanowiących najczęstszą przyczynę nagłego zgonu sercowego. Chociaż w większości przypadków nie stwierdza się powiększenia sylwetki serca ani innych cech kardiomiopatii, w badaniach przeprowadzonych u zmarłych osób z udokumentowanym zespołem wykazano obecność pewnych anomalii histopatologicznych, zwłaszcza w prawej komorze. U części pacjentów wyjściowy elektrokardiogram może być całkowicie prawidłowy. Typowy dla zespołu Brugadów obraz EKG może się ujawnić niekiedy dopiero po podaniu leków antyarytmicznych klasy IC — blokujących kanały sodowe. Nasilenie zmian elektrokardiograficznych w tej grupie chorych może wynikać również z gorączki, wzmożonego napięcia nerwu błędnego, hipokaliemii, zatrucia alkoholem lub kokainą, podawania glukozy z insuliną, a także stosowania leków działających  $\alpha$ - i  $\beta$ -adrenergicznie oraz trój- i czteropierścieniowych preparatów przeciwdepresyjnych. Czynnikiem przywracającymi zaburzoną równowagę na poziomie kanałów jonowych między okresami depolaryzacji i repolaryzacji komórek mięśnia sercowego, a tym samym zmniejszającymi typowe dla opisywanego zespołu uniesienie odcinka ST w oprowadzeniach V1–V3, są leki antyarytmiczne klasy IA, izoproterenol oraz zwiększający przepływ jonów przez kanały wapniowe ciloastazol.

Adres do korespondencji: Andrés Ricardo Pérez Riera, MD  
Sebastiao Afonso, 885 CEP: 04417–000  
Jardim Miriam, São Paulo, Brazil  
tel.: (11) 5621 2390, faks (11) 5506 0398  
e-mail: riera@uol.com.br

*Na podstawie tych danych zaproponowano stosowanie wyżej wymienionych preparatów w terapii pacjentów z zespołem Brugada. Istnieją również pojedyncze doniesienia wskazujące na przydatność ablacji prądem o wysokiej częstotliwości ognisk w drodze odpływu prawej komory oraz włókien Purkiniego — jako zabiegów zmniejszających (poprzez modyfikację substratu arytmii) ryzyko wystąpienia „burzy elektrycznej” u pacjentów z implantowanym kardiowerterem-defibrylatorem serca. Obecnie najskuteczniejszą metodą zapobiegania nagłej śmierci sercowej u pacjentów z zespołem Brugada nadal jest implantacja kardiowertera-defibrylatora serca. (Folia Cardiologica Excerpta 2007; 4: 138–147)*

**Słowa kluczowe:** zespół Brugada, chinidyna, izoproterenol, implantowany kardiowerter-defibrylator, ablacja prądem o wysokiej częstotliwości

## Wstęp

W dostępnym piśmiennictwie zawarto dane sugerujące pewną skuteczność leczenia chorych z zespołem Brugada za pomocą inhibitorów kanałów  $I_{to}$  w fazie 1 potencjału czynnościowego oraz środków pobudzających aktywne w fazie 2 wolne kanały wapniowe. Do leków o wspomnianych właściwościach elektrofizjologicznych, najczęściej stosowanych w praktyce klinicznej, należą chinidyna i izoproterenol. Jednak obecnie brakuje wystarczających dowodów, opartych na wynikach dużych badań klinicznych, które pozwalałyby zalecić stosowanie w leczeniu chorych z zespołem Brugada wyłącznie farmakoterapii, bez zabezpieczenia w postaci implantowanego kardiowertera-defibrylatora serca (ICD, *implantable cardioverter-defibrillator*). Chinidynę, zwłaszcza w małych dawkach, można natomiast stosować jako lek zmniejszający nasilenie arytmii, a tym samym częstość wyładowań ICD u chorych z zespołem Brugada. Ponadto wydaje się, że można ją również zalecać jako dodatkowy środek podawany doustnie, przydatny w opanowaniu „burzy elektrycznej”. Określane tym mianem uporczywie nawracające, niestabilne hemodynamicznie komorowe zaburzenia rytmu, mimo że występują sporadycznie, stwarzają stan bezpośredniego zagrożenia życia i wymagają bardzo intensywnego leczenia, najczęściej w warunkach umożliwiających zastosowanie znieczulenia ogólnego. Postępowaniem z wyboru jest dożylny wlew izoproterenolu. W przypadku jego nieskuteczności jest wskazane doustne podawanie chinidyny, aż do dawki nasycającej lub wykonanie w trybie pilnym zabiegu ablacji prądem o wysokiej częstotliwości (RF, *radiofrequency*). Ostatecznie należy rozważyć ortotopowy przeszczep serca, choć tego typu zabiegi u pacjentów z zespołem Brugada opisano tylko w jednej pracy kazuistycznej.

Opracowanie leku skutecznie zapobiegającego zaburzeniom rytmu w tej grupie chorych może mieć

kluczowe znaczenie, zwłaszcza w krajach rozwijających się, ze względu na duży koszt i związaną z tym małą dostępność ICD, oraz u bardzo małych dzieci, u których z przyczyn technicznych nie można wszczepić tego urządzenia.

Wlew leku  $\beta$ -adrenomimetycznego, izoproterenolu, stanowi leczenie z wyboru w przypadku „burzy elektrycznej” w przebiegu zespołu Brugada. Mechanizmem działania zbliżonym do izoproterenolu, polegającym na pobudzaniu kanałów wapniowych typu L [I (Ca-L)], charakteryzuje się nowy lek — cilostazol. Możliwe, że będzie on równie skuteczny w leczeniu zaburzeń rytmu u chorych z zespołem Brugada.

Według obowiązujących standardów postępowaniem z wyboru w przypadku osób po nagłym zatrzymaniu krążenia wskutek tachyarytmii komorowej (prewencja wtórna) jest implantacja ICD. Zdaniem autorów niniejszej pracy w tej grupie chorych należałoby dodatkowo zalecić profilaktyczne przyjmowanie małych dawek chinidyny.

Istnieją pojedyncze doniesienia, w których sugeruje się skuteczność ablacji elektroanatomicznej migotania komór (VF, *ventricular fibrillation*) o podłożu związanym z zespołem Brugada. Jednak ze względu na zbyt małą liczbę opisanych przypadków obecnie trudno jest ocenić zarówno odległy efekt tych zabiegów, jak i ewentualne ryzyko późnego nawrotu arytmii. Dlatego też ablację zaleca się jako postępowanie ostatniego rzutu, w sytuacji gdy u pacjenta nie udaje się opanować „burzy elektrycznej” za pomocą wymienianych wcześniej środków farmakologicznych.

Celem niniejszej pracy była ocena efektywności dostępnych obecnie leków oraz sposobów postępowania — m.in. implantacji stymulatorów i ICD oraz ablacji RF — w profilaktyce i leczeniu komorowych zaburzeń rytmu (w tym „burzy elektrycznej”) u chorych z zespołem Brugada.

## Środki blokujące kanały odśrodkowego prądu potasowego ( $I_{to}$ )

### Chinidyna

Chinidyna, która należy do klasy IA leków antyarytmicznych w klasyfikacji Vaughana-Williamsa, jest izomerem chininy pochodzącej z kory drzewa *cinchona*. Poprzez blokowanie kanałów sodowych  $Na^+$  i potasowych  $K^+$  wpływa ona zarówno na przebieg depolaryzacji, jak i repolaryzacji komórek mięśnia sercowego. Blokowanie szybkiego kanału sodowego odpowiada za jej większy wpływ na wielkość  $V_{max}$  potencjału czynnościowego przy szybszej częstotliwości akcji serca. U chorych z zespołem Brugadów jej działanie, blokujące aktywność kanałów  $I_{to}$ , sprzyja przywróceniu śródściennej równowagi elektrycznej oraz hamuje powstawanie arytmii o mechanizmie fali nawrotnej (reentry). Ze względu na te właściwości proponuje się podawanie chinidyny w profilaktyce napadów arytmii komorowych u pacjentów zabezpieczonych za pomocą ICD. Dodatkowym elementem działania chinidyny, korzystnym w tej grupie osób, jest jej efekt wagalityczny, uzyskiwany dzięki blokowaniu receptorów muskarynowych  $M_2$ . Mechanizmy działania, właściwości farmakokinetyczne, elektrofizjologiczne oraz wpływ chinidyny na EKG podsumowano w tabeli 1.

Efekt hamowania przez chinidynę kanałów  $I_{to}$  w komórkach mięśnia sercowego przedstawili po raz pierwszy w 1987 r. Imaizumi i Giles [1], którzy wykazali, że zewnątrzkomórkowe podanie chinidyny powoduje zależne od jej stężenia zmniejszenie natężenia odśrodkowego prądu potasowego, będącego jednym z elementów odpowiadających za fazę 1 potencjału czynnościowego [2].

W badaniach przeprowadzonych w *Masonic Medical Research Laboratory* zaproponowano nowe podejście do terapii, polegające na blokowaniu przemijających prądów odśrodkowych. W kolejnych doniesieniach potwierdzono te właściwości, co stworzyło podstawę do zastosowania chinidyny w leczeniu kanałopatii powodujących różnego rodzaju zaburzenia rytmu [3]. Takie leczenie może mieć kluczowe znaczenie w profilaktyce nagłych zgonów sercowych w krajach o mniejszej dostępności ICD [3], a także u małych dzieci z zespołem Brugadów [4], u których ze względu na trudności techniczne nie ma możliwości implantacji tego urządzenia [5]. U chorych z zespołem Brugadów ryzyko wystąpienia letalnych komorowych zaburzeń rytmu występuje bowiem niezależnie od wieku i dotyczy również niemowląt [5].

Pierwszych dowodów na skuteczność kliniczną chinidyny w zapobieganiu nagłym zgonom serco-

**Tabela 1.** Kanały i receptory blokowane przez chinidynę, jej farmakokinetyka oraz efekty elektrofizjologiczne i wpływ na EKG

### Kanały i receptory blokowane przez chinidynę

Szybki kanał sodowy: faza 0  
potencjału czynnościowego

$I_{to1}$  przejściowego prądu odśrodkowego: faza 1  
 $I_{K1}$

Opóźnione prostowniki:  $I_{KS}$ ,  $I_{KR}$  i  $I_{KUR}$ : faza 3  
potencjału czynnościowego

Kanał potasowy zależny od ATP  $I_{KATP}$

Kanał potasowy aktywowany przez receptory muskarynowe  $I_{KAch}$

Receptory adrenergiczne  $\alpha_1$  i  $\alpha_2$ : ryzyko hipotonii ortostatycznej i odruchowej tachykardii zatokowej

Receptory muskarynowe  $M_2$ : efekt wagalityczny

### Farmakokinetyka chinidyny

Dostępność biologiczna: 70–85%

Wiązanie z białkami: 70–95% ( $\alpha_1$  glikoproteina)

Maksymalne stężenie: 1–4 godzin

Czas półtrwania  $T_{1/2}$ : 6 lub 8 godzin

Poziom terapeutyczny: 2–5  $\mu$ g/ml

Droga eliminacji: przewód pokarmowy, metabolizm przez układ cytochromu P450

### Efekty elektrofizjologiczne chinidyny i jej wpływ na EKG

Poziom węzła zatokowego: > lub 0

Odstęp PR: 0

Odstęp QRS: > +

Odstęp QT/QTc: > ++

Odstęp JT: > ++

Odstęp AH: < +

Odstęp HV: > +

Efektowny okres refrakcji przedsionków: > +

Efektowny okres refrakcji węzła przedsionkowo-komorowego: > +

Efektowny okres refrakcji układu Hisa-Purkiniego: > +

Efektowny okres refrakcji komór: > +

Efektowny okres refrakcji dodatkowego szlaku przewodzenia przedsionkowo-komorowego: > +

wym (SCD, *sudden cardiac death*) dostarczyli Belhassen i wsp. [6]. Przeprowadzili oni badania elektrofizjologiczne (EPS, *electrophysiological study*) w grupie 34 kolejnych chorych, w tym u 5 osób z zespołem Brugadów, z udokumentowanym idiopatycznym migotaniem komór (IVF, *idiopathic ventricular fibrillation*). Dodatni wynik EPS, który definiowano jako wyzwolony polimorficzny częstoskurcz i/lub VF, uzyskano u 27 pacjentów (79,4%). Chorych tych poddano następnie badaniu kontrolnemu, po wysyceniu podawaną doustnie chinidyną. Lek okazał się skuteczny w zapobieganiu wyzwoleniu

arytmii u 96% badanych. W ciągu kilkuletniego okresu obserwacji (7–20 lat,  $9,1 \pm 5,6$  roku) w grupie otrzymującej długotrwale chinidynę nie zanotowano nagłych zgonów. Natomiast spośród chorych z ujemnym wynikiem EPS, których leczono empirycznie, zmarły aż 2 osoby. Przedstawione wyniki sugerują dużą skuteczność i bezpieczeństwo opartej na wynikach EPS terapii chinidyną chorych z udokumentowanym IVF.

W piśmiennictwie opublikowano również kilka doniesień opisujących wynikającą z elektrofizjologicznych właściwości chinidyny redukcję typowych dla zespołu Brugada uniesień odcinka ST w prawokomorowych odprowadzeniach EKG [7, 8]. Ponadto wykazano, że lek zmniejsza istotnie liczbę przedwczesnych ektopowych pobudeń komorowych i możliwość VF podczas EPS. Korzystny wpływ chinidyny na przebieg repolaryzacji może wynikać również z jej efektów wagołitycznych oraz z odruchowej hipersympatykotonii. Podobne wyniki uzyskali Hermida i wsp. [9]. Przyjmowanie chinidyny zapobiegało wyzwoleniu podczas kontrolnego EPS VT/VF u 76% badanych z opisanej grupy chorych z zespołem Brugada bez objawów, natomiast u wszystkich zmniejszało częstość adekwatnych wyładowań ICD. Dane te wskazują, że w prewencji pierwotnej u osób z ujemnym wynikiem EPS można rozważyć stosowanie chinidyny jako terapii alternatywnej do implantacji ICD [9].

Udokumentowano również skuteczność dużej (1000–1500 mg/d., 300 mg/6 h) podawanej doustnie dawki chinidyny w leczeniu „burzy elektrycznej” u chorych z zespołem Brugada [10].

Mimo przedstawionych wyżej danych sugerujących potencjalne możliwości zastosowania chinidyny, według aktualnie obowiązujących standardów postępowaniem z wyboru zwłaszcza w prewencji wtórnej nagłego zgonu nadal pozostaje implantacja ICD [11].

Podawanie chinidyny wydaje się natomiast uzasadnione w celu leczenia uporczywie nawracających arytmii, zarówno w sytuacji bezpośredniego zagrożenia życia, jaką jest „burza elektryczna” (w przypadku nieskuteczności dożylnego wlewu izoproterenolu), jak i u chorych z licznymi interwencjami ICD [12, 13].

W tych grupach pacjentów należy również rozważyć możliwości leczenia inwazyjnego za pomocą ablacji RF ogniska wyzwalających ją ektopowych pobudeń komorowych [14].

Probst i wsp. [15] przedstawili niedawno bardzo zachęcające wyniki 16-miesięcznej obserwacji 3-letniego dziecka z zespołem Brugada, u którego podawanie chinidyny wyeliminowało występu-

jące poprzednio liczne epizody monomorficznego częstoskurczu komorowego.

Według badań Watanabe i wsp. [16] obejmujących 8 chorych największą regresję zmian w EKG po podaniu chinidyny uzyskuje się u osób z wyjściowo największą amplitudą uniesienia ST. Autorzy zasugerowali również jednak możliwość paradoksalnego nasilenia zmian elektrokardiograficznych po zastosowaniu leku.

### Tedisamil

Tedisamil jest lekiem eksperymentalnym, posiadającym właściwości chroniące komórkę przed skutkami niedokrwienia oraz antyarytmiczne, wynikające z blokowania różnego rodzaju kanałów potasowych ( $I_{to}$ ,  $I_k$ ,  $K^+_{ATP}$ ) odpowiedzialnych za przebieg repolaryzacji w komórkach mięśnia sercowego, naczyń oraz w neuronach. W porównaniu z chinidyną nie hamuje prądów dokomórkowych i wykazuje znacznie silniejsze zdolności blokowania przepływu jonów przez kanał  $I_{to}$ . Podstawowym ograniczeniem zastosowania tedisamilu w leczeniu zaburzeń rytmu jest jego nieselektywne działanie. Jednak obecnie żaden z dostępnych leków antyarytmicznych nie jest w pełni kardioselektywny ani też nie ma zdolności blokowania tylko jednego z rodzajów kanałów potasowych. Niezbędne wydaje się więc przeprowadzenie dodatkowych badań oceniających ich rzeczywistą skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania.

Tedisamil ma również właściwości chronotropowe ujemne oraz powoduje wydłużenie odstępu QT w EKG. Związane z podawaniem leku wydłużenie odstępu między szczytem a końcem załamka T (QTa-e) w połączeniu z bradykardią sprzyja występowaniu częstoskurczu komorowego typu *torsade de pointes*. W związku z tym preparat może wykazywać zdolności proarytmiczne podobne do leków antyarytmicznych III klasy [18].

### Cilostazol

Pierwsze doniesienie sugerujące przydatność cilostazolu w leczeniu zaburzeń rytmu związanych z zespołem Brugada przedstawili Tsuchiya i wsp. [19]. Opisali oni przypadek 67-letniego mężczyzny z występującym codziennie VF, u którego po podaniu cilostazolu (Cebralat® Libbs, Pletal®) uzyskano całkowite ustąpienie arytmii. Wyniki nowszych badań przeczą jednak skuteczności tego leku [20].

Cilostazol ma właściwości hamujące aktywność komórkowej fosfodiesterazy typu III (PDE III). Efekt antyarytmiczny potwierdzono, uzyskując ustępowanie VF po włączeniu leku i ponowny nawrót arytmii po zaprzestaniu jego podawania.

Właściwości antyarytmiczne mogą się wiązać z wtórnym do przyspieszenia akcji serca hamowaniem  $I_{to}$  i/lub nasileniem przepływu jonów wapniowych przez kanały typu L [I (Ca)] wskutek wzrostu wewnątrzkomórkowego stężenia cyklicznego AMP związanego z zahamowaniem aktywności PDE III. Jednoczesne podawanie chinidyny i cilostazolu w standardowej dawce 100 mg nie wpływa na jego farmakokinetykę. Połączenie obu tych leków przynajmniej teoretycznie powinno wywierać efekt synergistyczny przez hamowanie  $I_{to}$  na supresję arytmii o mechanizmie reentry. Doustnie podana denopamina, atropina oraz cilostazol zwiększają wolny prąd wapniowy  $I_{Ca2+-L}$  i z tego powodu mogą skutecznie zmniejszać częstość epizodów VF.

Obecnie wskazaniem do podawania cilostazolu jest chromanie przestankowe, ze względu na jego wpływ na łożysko naczyniowe. Powoduje on wazodylatację, głównie w obszarze unaczynienia tętnic udowych, a w znacznie mniejszym stopniu w tętnicach kręgowych, szyjnych oraz kręzkowych, natomiast praktycznie nie rozszerza naczyń nerkowych.

### Leki adrenergiczne

Dożylny wlew izoproterenolu, który ma właściwości pobudzające receptory  $\beta$ -adrenergiczne, a tym samym zwiększa przepływ jonów przez kanały wapniowe typu L [I (Ca-L)], stanowi postępowanie pierwszego rzutu w leczeniu „burzy elektrycznej” u osób z zespołem Brugada [21]. Wykazano, że w tej grupie chorych izoproterenol zmniejsza uniesienie punktu J, odcinka ST i normalizuje kształt krzywej EKG w odprowadzeniach prawokomorowych [22]. Ciąży wlew izoproterenolu w połączeniu ze znieczuleniem ogólnym powoduje redukcję uniesień ST, zmniejszenie liczby przedwczesnych pobudzeń komorowych o krótkim czasie sprzężenia oraz tłumi nawracające incydenty VF [23–28].

W jednym z badań, w 8 z 11 przypadków zespołu Brugada uniesienie ST w V1–V3 znormalizowało się po wlewie izoproterenolu. Na izochronalnej mapie aktywacji komór na powierzchni ciała opóźnienie przewodzenia obserwowano na górnoprzodniej powierzchni klatki piersiowej u 11 chorych oraz na górnej lewej części klatki piersiowej u 2 pacjentów. Obszary te zmniejszały się po podaniu izoproterenolu. Mapa przywracania aktywacji (ARI, *activation recovery interval*) oraz dyspersja ARI (ARI-d) wykazywały poprawę po podaniu leku.

Jednym z uznanych wskaźników zagrożenia nagłym zgonem arytmicznym jest obecność późnych potencjałów (LP, *late potential*). W grupie 11 chorych z zespołem Brugada oraz 6 zdrowych osób Takagi i wsp. [30] porównali dane uzyskane

za pomocą EKG wysokiego wzmocnienia: całkowity czas trwania zespołu QRS, jego końcowej niskoamplitudowej ( $40 \mu V$ ) części [LAS (40)], a także wartość wskaźnika [RMS (40)] w warunkach wyjściowych oraz podczas wlewu izoproterenolu. Specyficzną odpowiedź polegającą na wydłużeniu czasu trwania LAS (40) podczas podawania izoproterenolu obserwowano jedynie w grupie chorych z zespołem Brugada. Autorzy pracy uważają, że ujawnienie niskoamplitudowej składowej QRS wiązało się ze skróceniem (pod wpływem zastosowanego leku) czasu trwania początkowej części zespołu. Podanie izoproterenolu pomogło więc w identyfikacji chorych z większym ryzykiem wystąpienia arytmii. U pacjentów z zespołem Brugada obecność LP, wynikająca z zaburzeń przewodzenia w obrębie mięśniówki prawej komory, może bowiem wyzwalaniu VF.

Jednym z leków pomocnych w identyfikacji chorych zwiększonego ryzyka, zwłaszcza wśród bezobjawowych probandów lub krewnych osób z zespołem Brugada, jest dobutamina. W próbie tej podaje się najpierw ajmalinę, a następnie po wystąpieniu typowych dla zespołu Brugada uniesień odcinka ST — dobutaminę. Test uważa się za dodatni, gdy podczas wlewu leku dochodzi do regresji powstałych zmian i normalizacji EKG, co stanowi wskazanie do wykonania EPS [31].

Kanały  $I_{to}$  charakteryzuje mniejsza aktywność w warunkach szybszej akcji serca. Mechanizm ten może tłumaczyć stwierdzaną u chorych z zespołem Brugada tendencję do występowania arytmii komorowych, przede wszystkim w nocy, oraz skuteczność stymulacji arytmicznej w zapobieganiu wystąpienia VF [32].

### Amiodaron

Zarówno amiodaron, jak i leki  $\beta$ -adrenolityczne nie zapobiegają SCD u pacjentów z zespołem Brugada [33–35].

Istnieją natomiast doniesienia o skuteczności dożylnego wlewu amiodaronu w leczeniu „burzy elektrycznej”. W związku z tym niektórzy autorzy proponują jako optymalne połączenie implantacji ICD z terapią amiodaronem. W niektórych badaniach włączenie tego leku antyarytmicznego zapobiegało występowaniu VF, tym samym zmniejszając częstość wylądowań ICD [36]. Jednak zdaniem autorów niniejszej pracy w takim układzie znacznie bardziej korzystne jest włączenie chinidyny.

Amiodaron powoduje wydłużenie czasu trwania potencjału czynnościowego zarówno w komórkach epikardialnych, jak i endokardialnych, a w mniejszym stopniu w strefie przejściowej M [37, 38]. Długotrwałe

przyjmowanie amiodaronu powoduje więc zmniejszenie śródściennej dyspersji repolaryzacji w mięśniu sercowym, co m.in. u osób z zespołem wydłużonego odcinka QT (LQTS, *long QT syndrome*) może zapobiegać występowaniu polimorficznego częstoskurczu komorowego typu *torsade de pointes* (modyfikacja substratu). Lek dodatkowo tłumi aktywność ośrodków ektopowych, powodując tym samym zmniejszenie liczby potencjalnych czynników wyzwalających arytmie. Mimo tych właściwości amiodaronu należy pamiętać, że każdy środek wydłużający czas trwania repolaryzacji, a tym samym odstępn QT w EKG, może sprzyjać wystąpieniu częstoskurczu komorowego typu *torsade de pointes*.

### Sotalol

Istnieją doniesienia, że sotalol, należący do leków antyarytmicznych III klasy, może być przydatny w leczeniu chorych z zespołem Brugadów. Glatzer i wsp. [39] przedstawili przypadek 53-letniego mężczyzny z potwierdzoną w badaniach genetycznych mutacją kanału sodowego SCN5A (4189deIT) oraz wywiadem w kierunku nawracających utrat przytomności, u którego od momentu włączenia sotalolu przez ok. 13-letni okres obserwacji nie odnotowano objawów. Jak należy tłumaczyć korzyść kliniczną z zastosowania sotalolu?

Zespół Brugadów jest chorobą serca, w której stwierdza się nieprawidłową funkcję różnego rodzaju kanałów jonowych:

- szybki kanał sodowy [40];
- kanały potasowe aktywne w różnej fazie potencjału czynnościowego:  $I_{to1}$ ;  $I_{TOA}$ ;  $I_{TOF}$ ;  $I_{TO-FAST}$ . Rozmieszczenie kanałów potasowych  $I_{to}$  nie jest jednakowe w całym mięśniu sercowym. Ponadto wrażliwość poszczególnych komórek na niedokrwienie i podawane leki zależy także od grubości miokardium. Największą gęstość  $I_{to}$  stwierdza się w warstwie subepikardialnej, natomiast strefa podwsierdziowa jest ich praktycznie pozbawiona. Jest to jedną z przyczyn większego wpływu zmian stężenia jonów  $K^+$  oraz częstości akcji serca na czas trwania potencjału czynnościowego komórek subepikardialnych [3, 41];
- zależny od wartości potencjału błonowego kanał  $Ca^{2+}$  oraz kanał przejściowego prądu odśrodkowego  $I_{Ca2+-L}$ . Hamowanie ich aktywności wraz z pobudzaniem kanału  $I_{K-ATP}$  istotnie zwiększa śródścienne dyspersję repolaryzacji u chorych z zespołem Brugadów, co odpowiada za uniesienie odcinka ST w EKG i sprzyja powstawaniu arytmii o mechanizmie reentry w fazie 2 [42];

— kanał potasowy zależny od ATP ( $I_{K-ATP}$ ), aktywowany w warunkach niedokrwienia i hipoksji [43, 44], a hamowany przez pochodne sulfonylomocznika, np. glibenklamid [45]. Pobudzenie tego kanału znacznie zwiększa dyspersję repolaryzacji między komórkami epi- i endokardialnymi, sprzyjąc nasileniu ektopii komorowej w mechanizmie opisanym po raz pierwszy przez zespół Antzelevitcha. Możliwość blokowania przejściowego prądu odśrodkowego i/lub opisanych powyżej kanałów byłaby szczególnie przydatna w profilaktyce zaburzeń rytmu powstających w warunkach niedokrwienia i niedoboru wewnątrzkomórkowego ATP [46–48].

Dostępny na rynku sotalol jest mieszaniną racemiczną dwóch izomerów: formy D i L. Pierwsza ma właściwości nioselektywnego leku  $\beta$ -adrenolitycznego, pozbawionego wewnętrznej aktywności i działania błonowego (efekt II klasy). Z kolei izomer L jest lekiem antyarytmicznym III klasy blokującym aktywne w końcowej części fazy 2 i w fazie 3 potencjału czynnościowego komórki szybkie odśrodkowe kanały potasowe  $I_{KUR}$ . Dyfunkcja tego kanału odpowiada m.in. za występowanie zaburzeń rytmu w typie 2 LQTS (LQT2 lub HERG). Lek nie wpływa na aktywność kanałów  $I_{to}$  oraz  $I_{KUR}$ .

Efekty farmakodynamiczne sotalolu nie do końca są jasne. Choć wydaje się, iż lek nie wpływa na żaden z rodzajów kanałów jonowych uszkodzonych w zespole Brugadów, opisywano jego wieloletnią skuteczność w zapobieganiu nawrotom arytmii u 53-letniego chorego z udokumentowaną mutacją 4189deIT genu SCN5A. Sotalol D wydłuża czas trwania repolaryzacji wskutek hamowania aktywnych w fazie 2 i 3 potencjału czynnościowego kanałów szybkiego odśrodkowego prądu potasowego. Opóźnia to aktywację wolnych dokomórkowych prądów wapniowych (przez kanał  $I_{Ca2+-L}$ ), wpływa na wielkość śródściennej dyspersji repolaryzacji, w konsekwencji powodując regresję uniesień odcinków ST oraz zapobiegając powstaniu fali reentry. Wzrost stężenia wewnątrzkomórkowych jonów wapniowych odpowiada dodatkowo za dodatni efekt inotropowy, równoważący przeciwny wpływ na kurczliwość izomeru L.

### Implantacja kardiowertera-defibrylatora u chorych z zespołem Brugadów

Niestabilny hemodynamicznie częstoskurcz komorowy i/lub VF stanowi najczęstszą przyczynę SCD u pacjentów z zespołem Brugadów. Aktualnie jedynym skutecznym zabezpieczeniem tych pacjentów jest wszczepienie ICD.

W standardach postępowania w kwalifikacji pacjentów z zespołem Brugada do wszczęcia ICD różni się dwie zasadnicze sytuacje, które opisano poniżej.

### Prewencja wtórna

Implantacja ICD jest postępowaniem z wyboru u wszystkich chorych po przebytym zatrzymaniu krążenia lub z omdleniami w wywiadzie. Na podstawie danych z dużego europejskiego rejestru *Unexplained Cardiac Arrest Registry Of Europe* (UCARE) stwierdzono, że dotyczy to również osób z udokumentowanym utrwalonym częstoskurczem komorowym, bez utraty przytomności, ze względu na bardzo duże ryzyko nawrotu arytmii [49].

### Prewencja pierwotna

Ze względu na bardzo niewielką (1–5%) przeżywalność pozaszpitalnego zatrzymania krążenia wszczęcie ICD należy zalecić u wszystkich chorych z dużym ryzykiem SCD, nawet bez udokumentowanych zaburzeń rytmu [50].

Dotyczy to w szczególności mężczyzn z widocznym w wyjściowym EKG uniesieniem odcinka ST typu 1. Według danych Priori i Eckardt [51] w stratyfikacji ryzyka w tej grupie pacjentów nie ma konieczności wykonywania EPS ze względu na jego małą wartość. Jednocześnie wyniki tego samego rejestru wskazują, że osoby z EKG typu Brugada, bez objawów i obciążającego wywiadu rodzinnego w kierunku SCD, cechuje dobre rokowanie odległe. Do czasu uzyskania innych wyników zalecenie implantacji ICD w prewencji pierwotnej obejmuje również chorych, u których obraz elektrokardiograficzny typu 1 uzyskuje się, umieszczając elektrody odprowadzeń prawokomorowych o jedno międzyżebro wyżej od ich standardowego położenia.

Mimo powyższych zaleceń odsetek pacjentów, którym wszczęto ICD w ramach prewencji pierwotnej, nie jest zbyt duży. W związku z tym konieczne jest dalsze prowadzenie różnego rodzaju rejestrów w celu uzyskania wskaźników pozwalających na lepszą stratyfikację ryzyka SCD w tej grupie osób [52]. Szczególnej uwagi wymagają chorzy bez objawów i obciążającego wywiadu rodzinnego, ze zmianami w EKG występującymi wyłącznie po podaniu leków blokujących kanały sodowe.

Pacjenci z różnego rodzaju chorobami, które zwiększają ryzyko wystąpienia groźnych komorowych zaburzeń rytmu (m.in. z LQTS i krótkim QT, zespołem Brugada, kardiomiopatią przerostową oraz arytmogenną prawokomorową), są kandydatami do profilaktycznego wszczęcia ICD. Odsetek nagłych zgonów w grupie chorych z ICD wynosi

ok. 0%. Jednak ze względu na brak pewnych wskaźników zagrożenia oraz ryzyko związane z posiadaniem ICD podjęcie decyzji o jego wszczęciu, zwłaszcza u bardzo młodych osób, nie jest łatwe. Istotny jest również aspekt ekonomiczny w związku z wysokim kosztem urządzenia oraz coraz większą liczbą potencjalnych kandydatów do jego implantacji [53].

### Znaczenie stałej stymulacji serca w leczeniu zespołu Brugada i podobnych kanałopatii

Mutacja genu SCN5A fenotypowo może objawiać się zmianami charakterystycznymi dla zespołu Brugada, LQTS typu 3 oraz samoistnego postępującego zwłóknienia układu przewodzącego (choroba Lenegre).

Ze względu na odwrotną zależność aktywności kanałów  $I_{to}$  od częstości akcji serca, w sytuacji jej przyspieszenia, obserwuje się redukcję uniesień odcinka ST oraz prawdopodobnie mniejsze ryzyko komorowych zaburzeń rytmu (VT/VF). Dotychczas opisano jeden przypadek zapobiegania wystąpieniu VF u chorego z zespołem Brugada dzięki szybkiej stymulacji narzuconej przez implantowany dwujamowy ICD [32].

Oczywistym wskazaniem do wszczęcia ICD jest obecność objawowych zaburzeń przewodzenia przedsionkowo-komorowego, z występowaniem omdleń i/lub zasłانیć [54, 55].

Implantacja stymulatora nie zabezpiecza jednak chorych przed występowaniem tachyarytmii komorowych. W takiej sytuacji konieczne wydaje się włączenie leku antyarytmicznego lub nawet doszczepienie elektrody defibrylującej.

W pewnych grupach chorych z LQTS (typ 3 LQTS) dowiedziono skuteczności stałej stymulacji serca w zapobieganiu SCD. Implantacja stymulatora jest bezwzględnie konieczna u osób ze współistniejącymi zaburzeniami przewodzenia przedsionkowo-komorowego oraz u tych chorych, u których stwierdzono występowanie zależnych od bradykardii częstoskurczów komorowych. Jednocześnie obowiązuje terapia z zastosowaniem leków  $\beta$ -adrenolitycznych. Wydaje się, że najlepszym rozwiązaniem dla chorych z LQTS z grupy wysokiego ryzyka jest implantacja dwujamowego ICD, zabezpieczającego przed wystąpieniem istotnej bradykardii (w tym polekowej), z możliwością przerwania ewentualnej arytmii komorowej. Niezależnie od sposobu leczenia chorym z LQTS zaleca się unikanie intensywnego wysiłku fizycznego.

Fakt zapobiegania SCD poprzez stałą stymulację serca w typie 3 LQTS wskazuje na możliwy, zależny

od bradykardii, mechanizm wyzwalania tachyarytmii komorowych u pacjentów z zespołem Brugada.

Ponadto wykazano, że stymulacja serca jest również bardzo skuteczna w leczeniu chorych z udokumentowaną mutacją 1795InsD genu SCN5A, która klinicznie objawia się współwystępowaniem cech dwóch zespołów: LQTS i Brugada.

### **Leczenie „burzy elektrycznej” u chorych z zespołem Brugada**

Burzą elektryczną nazywa się liczne, nawracające epizody VF i/lub częstoskurczu komorowego (> 4/h lub 20/d.).

Postępowaniem pierwszego wyboru w przypadkach wystąpienia „burzy elektrycznej” jest zastosowanie znieczulenia ogólnego oraz dożylnego wlewu izoproterenolu, który redukuje stopień wyjściowego uniesienia punktu J i odcinka ST lub nawet normalizuje EKG u chorych z zespołem Brugada. Istnieją również doniesienia wskazujące na skuteczność podawanej doustnie chinidyny [56, 57].

W przypadkach nieskuteczności wyżej wymienionego postępowania należy rozważyć wykonanie ze wskazań życiowych ablacji RF substratu arytmii i/lub czynników ją wyzwalających. Ostateczną opcją stanowi ortotopowy przeszczep serca [58]. W piśmiennictwie opublikowano jeden opis przypadku pacjenta, u którego przeszczepiono serce z powodu nawracających „burz elektrycznych”, niereagujących na standardową terapię [59].

### **Przydatność zabiegów ablacji w leczeniu migotania komór związanego z zespołem Brugada**

Standardowe postępowanie u pacjentów po przebytych zatrzymaniu krążenia w mechanizmie tachyarytmii komorowej obejmuje implantację ICD. Jednak w wielu krajach zabiegi tego typu nie są powszechnie dostępne. Ze względu na koszt samego urządzenia, rosnącą liczbę potencjalnych kandydatów do implantacji, a później zwiększoną liczbę hospitalizacji związanych z interwencjami ICD, metoda ta należy do atrakcyjnych z ekonomicznego punktu widzenia [60]. Dodatkowym aspektem, który należy uwzględnić, jest długoterminowa jakość życia pacjentów z ICD, zwłaszcza osób z częstymi nawrotami arytmii.

Dane z wielu badań elektrofizjologicznych wskazują na bardzo duże znaczenie zakończeń włókien Purkiniego lub ognisk ektopowych w obrębie drogi odpływu prawej komory (RVOT, *right ventricular outflow tract*) w inicjowaniu zaburzeń rytmu,

w tym VF. Pierwsze doświadczenia u chorych z IVF, a także związanym z zespołami Brugada i LQTS, wskazują, że wyeliminowanie czynnika wyzwalającego (triggera) zmniejsza lub nawet całkowicie niweluje nawroty arytmii. Wydaje się, że wraz z postępem technologicznym oraz większym doświadczeniem lekarzy operujących ablacją RF podłoża VF stanie się alternatywnym sposobem leczenia najbardziej zagrożonych chorych [61, 62].

Haissaguerre i wsp. [63] zmapowali miejsce najwcześniejszej aktywacji, a następnie dokonali jego ogniskowej ablacji u 3 pacjentów z zespołem Brugada i nawracającymi polimorficznymi częstoskurczami komorowymi lub VF. Zabiegi te potwierdziły kluczową rolę włókien Purkiniego i ognisk ektopowych z RVOT w wyzwalaniu VF u osób z zespołem Brugada i LQTS oraz możliwość ich eliminacji za pomocą ablacji RF.

Darmon i wsp. [64] przedstawili przypadek 18-letniego pacjenta z uporczywie nawracającymi niestabilnymi hemodynamicznie mono- i polimorficznymi częstoskurczami komorowymi oraz migotaniem komór. Po implantacji ICD w pamięci urządzenia rejestrowano przebieg poszczególnych epizodów z określeniem rodzaju czynników wyzwalających. Triggerem okazały się przedwczesne liczne pobudzenia komorowe, pochodzące z jednego ogniska w obrębie RVOT, które wyeliminowano za pomocą prądu o wysokiej częstotliwości.

Podobny przykład leczenia nawracającego VF, udokumentowanego w pamięci implantowanego pętlowego rejestratora arytmii u chorego z licznymi utratami przytomności, przedstawili Yu i wsp. [65]. Również w tym przypadku arytmia została wyeliminowana poprzez ablację RF wyzwalających ją pobudeń komorowych.

### **Piśmiennictwo**

1. Imaizumi Y., Giles W.R. Quinidine-induced inhibition of transient outward current in cardiac muscle. *Am. J. Physiol.* 1987; 253: H704–H708.
2. Yatani A., Wakamori M., Mikala G. i wsp. Block of transient outward type cloned cardiac K<sup>+</sup> channel current by quinidine. *Circ. Res.* 1993; 73: 351–359.
3. Antzelevitch C., Yan G.X., Shimizu W., Burashnikov A. Electrical heterogeneity, the ECG, and cardiac arrhythmias. W: Zipes D.P., Jalife J. red. *Cardiac electrophysiology from cell to bedside*. Wyd. 3. W.B. Saunders Company 2000; 222–238.
4. Gaita F., Giustetto C., Bianchi F. i wsp. Short QT syndrome: pharmacological treatment. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43: 1494–1499.



5. Suzuki H., Torigoe K., Numata O. i wsp. Infant case with a malignant form of Brugada syndrome. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2000; 11: 1277–1280.
6. Belhassen B., Viskin S., Fish R. i wsp. Effects of electrophysiologic-guided therapy with Class IA antiarrhythmic drugs on the long-term outcome of patients with idiopathic ventricular fibrillation with or without the Brugada syndrome. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 1999; 10: 1301–1312.
7. Chen P.S. What's new in EP: quinidine is good but fever is bad for Brugada syndrome. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2000; 11: 126.
8. Alings M., Dekker L., Sadee A. i wsp. Quinidine induced electrocardiographic normalization in two patients with Brugada syndrome. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2001; 24: 1420–1422.
9. Hermida J.S., Denjoy I., Clerc J. i wsp. Hydroquinidine therapy in Brugada syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43: 1853–1860.
10. Mok N.S., Chan N.Y., Chi-Suen Chiu A. Successful use of quinidine in treatment of electrical storm in Brugada syndrome. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2004; 27: 821–823.
11. Anselme F., Frank R. The best of arrhythmia in 2004. *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.* 2005; 98: 57–62.
12. Marquez M.F., Rivera J., Hermosillo A.G. i wsp. Arrhythmic storm responsive to quinidine in a patient with brugada syndrome and vasovagal syncope. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2005; 28: 870–873.
13. Napolitano C., Priori S.G. Brugada syndrome. *Orphanet J. Rare Dis.* 2006; 1: 35.
14. Maury P., Hocini M., Haissaguerre M. Electrical storms in Brugada syndrome: review of pharmacologic and ablative therapeutic options. *Indian Pacing Electrophysiol. J.* 2005; 5: 25–34.
15. Probst V., Evain S., Gournay V. i wsp. Monomorphic ventricular tachycardia due to Brugada syndrome successfully treated by hydroquinidine therapy in a 3-year-old child. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2006; 17: 97–100.
16. Watanabe H., Chinushi M., Washizuka T. i wsp. Variable electrocardiographic effects of short-term quinidine sulfate administration in Brugada syndrome. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2005; 28: 372–377.
17. Hermann H.P., Ohler A., Just H. i wsp. Cardiac and hemodynamic effects of the sinus node inhibitor tedisamil dihydrochloride in patients with congestive heart failure due to dilated cardiomyopathy. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1998; 32: 969–974.
18. Ohler A., Amos G.J., Wettwer E. i wsp. Frequency-dependent effects of E-4031, almokalant, dofetilide and tedisamil on action potential duration: no evidence for "reverse use dependent" block. *Naunyn-Schmiedeberg Arch. Pharmacol.* 1994; 349: 602–610.
19. Tsuchiya T., Ashikaga K., Honda T. i wsp. Prevention of ventricular fibrillation by cilostazol, an oral phosphodiesterase inhibitor, in a patient with Brugada syndrome. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2002; 13: 698–701.
20. Abud A., Bagattin D., Goyeneche R. i wsp. Failure of cilostazol in the prevention of ventricular fibrillation in a patient with Brugada syndrome. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2006; 17: 210–222.
21. Shimizu W., Aiba T., Antzelevitch C. Specific therapy based on the genotype and cellular mechanism in inherited cardiac arrhythmias. Long QT syndrome and Brugada syndrome. *Curr. Pharm. Des.* 2005; 11: 1561–1572.
22. Asenjo R., Madariaga R., Morris R. i wsp. Sudden death due to recuperated ventricular fibrillation: Brugada syndrome? *Rev. Med. Chil.* 1998; 126: 814–821.
23. Miyazaki T., Mitamura H., Miyoshi S. i wsp. Autonomic and antiarrhythmic drug modulation of ST segment elevation in patients with Brugada syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996; 27: 1061–1070.
24. Yan G.X., Antzelevitch C. Cellular basis for the Brugada syndrome and other mechanisms of arrhythmogenesis associated with ST-segment elevation. *Circulation* 1999; 100: 1660–1666.
25. Shimizu W., Kamakura S. Catecholamines in children with congenital long QT syndrome and Brugada syndrome. *J. Electrocardiol.* 2001; 34: 173–175.
26. Tanaka H., Kinoshita O., Uchikawa S. i wsp. Successful prevention of recurrent ventricular fibrillation by intravenous isoproterenol in a patient with Brugada syndrome. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2001; 24: 1293–1294.
27. Khan I.A., Nair C.K. Brugada and long QT-3 syndromes: two phenotypes of the sodium channel disease. *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* 2004; 9: 280–289.
28. Maury P., Couderc P., Delay M. i wsp. Electrical storm in Brugada syndrome successfully treated using isoprenaline. *Europace* 2004; 6: 130–133.
29. Izumida N., Asano Y., Doi S. i wsp. Changes in body surface potential distributions induced by isoproterenol and Na channel blockers in patients with the Brugada syndrome. *Int. J. Cardiol.* 2004; 95: 261–268.
30. Takagi A., Nakazawa K., Sakurai T. i wsp. Prolongation of LAS40 (duration of the low amplitude electric potential component (< 40 microV) of the terminal portion of the QRS) induced by isoproterenol in 11 patients with Brugada syndrome. *Circ. J.* 2002; 66: 1101–1104.
31. Araújo N., Godinho F., Maciel W. i wsp. Pesquisa de Portadores Assintomáticos da Síndrome de Brugada Através do Teste da Ajmalina e Dobutamina. LIV Congresso Brasileiro de Cardiologia Tema Livre 084 Hospital Universitário Clementino Fraga Filho — UFRJ; Clínica São Vicente Rio de Janeiro-RJ, Brasil.
32. Lee K.L., Lau C.P., Tse H.F. i wsp. Prevention of ventricular fibrillation by pacing in a man with Brugada syndrome. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2000; 11: 935–937.
33. Brugada J., Brugada P. Further characterization of the syndrome of right bundle branch block, ST segment elevation, and sudden cardiac death. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 1997; 8: 325–331.
34. Brugada J., Brugada P., Brugada R. The syndrome of right bundle branch block ST segment elevation in V1 to V3 and sudden death — the Brugada syndrome. *Europace* 1999; 1: 156–166.
35. Brugada J., Brugada R., Brugada P. Brugada syndrome. *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.* 1999; 92: 847–850.

36. Chalvidan T., Deharo J.C., Dieuzaide P. i wsp. Near fatal electrical storm in a patient equipped with an implantable cardioverter defibrillator for Brugada syndrome. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2000; 23: 410–412.
37. Sicouri S., Moro S., Litovsky S. i wsp. Chronic amiodarone reduces transmural dispersion of repolarization in the heart. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 1997; 8: 1269–1279.
38. Kalla H., Yan G.X., Marinchak R. Ventricular fibrillation in a patient with prominent J (Osborn) waves and ST segment elevation in the inferior electrocardiographic leads: a Brugada syndrome variant? *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2000; 11: 95–98.
39. Glatter K.A., Wang Q., Keating M. i wsp. Effectiveness of sotalol treatment in symptomatic Brugada syndrome. *Am. J. Cardiol.* 2004; 93: 1320–1322.
40. Cheng Q., Kirsch G.E., Zhang D. i wsp. Genetic basis and molecular mechanisms for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature* 1998; 392: 293–296.
41. Antzelevitch C., Sicuri S., Litovsky S.H. i wsp. Heterogeneity within the ventricular wall: electrophysiology and pharmacology of epicardial, endocardial and M cells. *Circ. Res.* 1991; 69: 1427–1449.
42. Antzelevitch C., Di Diego J.M. The role of K<sup>+</sup> channel activators in cardiac electrophysiology and arrhythmias. *Circulation* 1992; 85: 1627–1629.
43. Di Diego J.M., Antzelevitch C. Beat-to-beat alternation of transmural dispersion of repolarization underlies ST-T wave alternans that develops during ischemia. *PACE* 1999; 4: 251.
44. Di Diego J.M., Feiner J.M., Moussallem C.G. i wsp. Cellular Basis for Ischemia-induced ST-segment elevation. *PACE* 2001; 24: II-599.
45. Schaffer P., Pelzmann B., Bernhart E. i wsp. The sulphonylurea glibenclamide inhibits voltage dependent potassium currents in human atrial and ventricular myocytes. *Br. J. Pharmacol.* 1999; 128: 1175–1180.
46. Di Diego J.M., Antzelevitch C. Pinacidil-induced electrical heterogeneity and extrasystolic activity in canine ventricular tissues: does activation of ATP-regulated potassium current promote phase 2 reentry? *Circulation* 1993; 88: 1177–1189.
47. Di Diego J.M., Antzelevitch C. High [Ca<sup>2+</sup>] induced electrical heterogeneity and extrasystolic activity in isolated canine ventricular epicardium: phase 2 reentry. *Circulation* 1994; 89: 1839–1850.
48. Di Diego J.M., Antzelevitch C. I<sub>Ca</sub> inhibition and I<sub>K-ATP</sub> activation induce a transmural dispersion of repolarization resulting in ST segment elevation and arrhythmias. *PACE* 1997; 20: 1133 (streszczenie).
49. Priori S., Paganini V., Boccialatte L. i wsp. Idiopathic ventricular fibrillation: from anecdotal reports to a prospective evaluation. *G. Ital. Cardiol.* 1995; 25: 149–158.
50. John R.M. Sudden cardiac death. *Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med.* 2004; 6: 347–355.
51. Takenaka S., Kusano K.F., Hisamatsu K. i wsp. Relatively benign clinical course in asymptomatic patients with Brugada-type electrocardiogram without family history of sudden death. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2001; 12: 2–6.
52. Capoferri M., Schwick N., Tanner H. i wsp. Incidence of arrhythmic events in patients with implantable cardioverter-defibrillator for primary and secondary prevention of sudden cardiac death. *Swiss Med. Wkly* 2004; 134: 154–158.
53. McGregor M., Chen J. Should the implantable cardiac defibrillator be used for primary prevention of sudden death? A review of the issues relevant to hospital decision making. *Can. J. Cardiol.* 2004; 20: 1199–1204.
54. Kyndt F., Probst V., Potet F. i wsp. Novel SCN5A mutation leading either to isolated cardiac conduction defect or Brugada syndrome in a large French family. *Circulation* 2001; 104: 3081–3086.
55. Maarten P., van den Berg M.D., Arthur A.M. i wsp. Possible bradycardic mode of death and successful pacemaker treatment in a large family with features of long QT syndrome type 3 and Brugada syndrome. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2001; 12: 630–636.
56. Haghjoo M., Arya A., Heidari A. i wsp. Suppression of electrical storm by oral quinidine in a patient with brugada syndrome. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2005; 16: 674.
57. Shimizu W., Aiba T., Antzelevitch C. Specific therapy based on the genotype and cellular mechanism in inherited cardiac arrhythmias. Long QT syndrome and Brugada syndrome. *Curr. Pharm. Des.* 2005; 11: 1561–1572.
58. Brugada P., Brugada R., Antzelevitch C. i wsp. The Brugada syndrome. *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.* 2005; 98: 115–122.
59. Ayerza M.R., de Zutter M., Goethals M. i wsp. Heart transplantation as last resort against Brugada syndrome. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2002; 13: 943–944.
60. McGregor M., Chen J. Should the implantable cardiac defibrillator be used for primary prevention of sudden death? A review of the issues relevant to hospital decision making. *Can. J. Cardiol.* 2004; 20: 1199–1204.
61. Sanders P., Hsu L.F., Hocini M. i wsp. Mapping and ablation of ventricular fibrillation. *Minerva Cardioangiol.* 2004; 52: 171–181.
62. Weerasooriya R., Hsu L.F., Scavee C. i wsp. Catheter ablation of ventricular fibrillation in structurally normal hearts targeting the RVOT and Purkinje ectopy. *Herz* 2003; 28: 598–606.
63. Haissaguerre M., Extramiana F., Hocini M. i wsp. Mapping and ablation of ventricular fibrillation associated with long-QT and Brugada syndromes. *Circulation* 2003; 108: 925–928.
64. Darmon J.P., Bettouche S., Deswardt P. i wsp. Radiofrequency ablation of ventricular fibrillation and multiple right and left atrial tachycardia in a patient with Brugada syndrome. *J. Interv. Card. Electrophysiol.* 2004; 11: 205–209.
65. Yu C.C., Tsai C.T., Lai L.P., Lin J.L. Successful radiofrequency catheter ablation of idiopathic ventricular fibrillation presented as recurrent syncope and diagnosed by an implanted loop recorder. *Int. J. Cardiol.* 2006; 7: 110, 112–113.