

Brugada syndrom

M. Bébarová

Fyziologický ústav Lékařské fakulty MU Brno, přednostka prof. MUDr. Nataša Honzíková, CSc.

Souhrn: Brugada syndrom (BrS) je spolu se syndromem dlouhého intervalu QT jedním z nejčastěji diagnostikovaných geneticky podmíněných arytmogenních syndromů. Jde o primární poruchu elektrické srdeční činnosti projevující se elevací úseku ST v pravém prekordiu. BrS je zodpovědný za více než 4 % všech případů náhlé smrti a až za 20 % případů náhlé smrti u pacientů bez strukturálního poškození srdce. V roce 1998 byly u pacientů s BrS identifikovány první mutace v genu kódujícím strukturu sodíkového kanálu v srdci. Dnes je již známo několik set mutací v minimálně 8 genech spojených s rozvojem tohoto syndromu. U mnoha z nich jsou podrobně známy důsledky pro funkci postižených srdečních iontových kanálů, případně, díky využití matematického modelování, i pravděpodobné důsledky dysfunkce kanálů pro srdeční elektrofyziologii jako celek. Přes intenzivní studium mnoha vědeckých týmů a formulaci několika hypotéz však doposud nebyly patofyziologické mechanismy vzniku arytmii u BrS plně objasněny. Tato přehledová práce podává aktuální přehled klinických projevů, patofyziologie, diagnostiky a léčby BrS.

Klíčová slova: Brugada syndrom – arytmie – arytmogenez – mutace

Brugada syndrome

Summary: Brugada syndrome (BrS) is, along with the long QT syndrome, one of the most frequently diagnosed inherited arrhythmogenic syndromes. It is a primary electric heart disease manifested by ST segment elevations in the right precordial leads. BrS is responsible for more than 4% of all sudden deaths and at least 20% of sudden deaths in patients with structurally normal hearts. In 1998, the first mutations in the gene coding the structure of the cardiac sodium channel were identified in patients with BrS. Nowadays, several hundreds of mutations in at least 8 genes have been already associated with BrS. Functional consequences of many of these mutations on the molecular level have been revealed and, in some of them, even the consequences for the overall cardiac electrophysiology were suggested thanks to the mathematical modelling. However, despite intense study of many scientific teams and formulation of several hypotheses, arrhythmogenic mechanisms in BrS have not been fully elucidated yet. This review provides a contemporary view of clinical symptoms, pathophysiology, diagnostics and therapy in BrS.

Key words: Brugada syndrome – arrhythmia – arrhythmogenesis – mutation

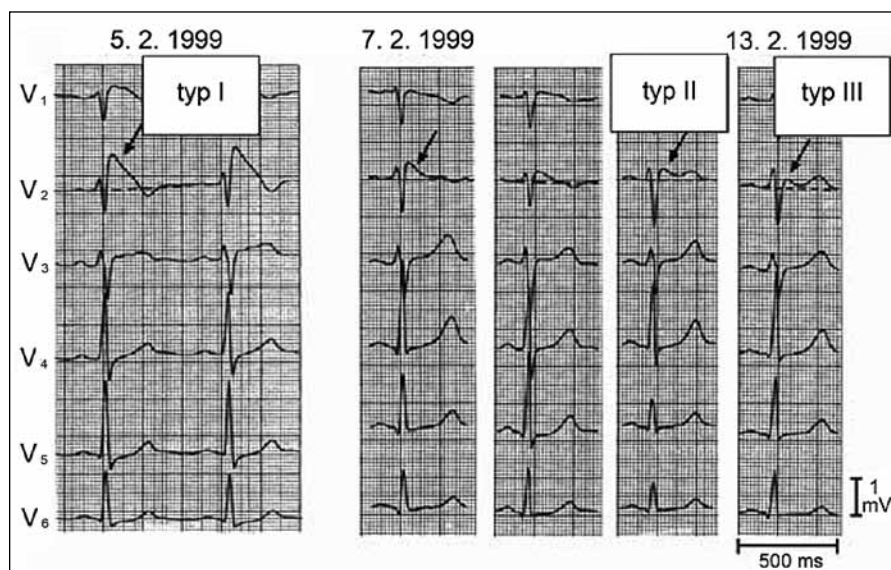
Úvod

Brugada syndrom (BrS) byl poprvé popsán v roce 1992 jako primární porucha elektrické srdeční činnosti projevující se typickým elektrokardiografickým (EKG) obrazem, který se vyznačuje elevací úseku ST v pravém prekordiu [1]. Na základě přítomnosti typických EKG změn u zdravých jedinců se prevalence BrS u dospělých obecně odhaduje zhruba na 5/10 000 [2] s výjimkou některých oblastí jihovýchodní Asie, kde se BrS vyskytuje endemicky (e. g. [3,4]). Co se týká evropské populace, prevalence výskytu spontánního či léky navozeného EKG obrazu typu I (viz dále), který je jako jediný uznáván za přímý diagnostický znak BrS, se ve studiích zahrnujících více než 10 000 zdravých jedinců pohybuje mezi 0–3,5/10 000 (0/10 000 [5], 1,7/10 000 [6],

3,1/10 000 [7], 3,5/10 000 [8]). BrS je zodpovědný za více než 4 % všech případů náhlé smrti a až za 20 % případů náhlé smrti u pacientů bez strukturálního poškození srdce [2]. Úsilí mnoha vědeckých týmů směřuje k odhalení mechanismu vzniku arytmii u BrS. Jeho znalost je klíčová zejména pro efektivní určení rizika jednotlivých pacientů, včasnou prevenci náhlé srdeční smrti a rozšíření terapeutických možností. I přes dosažené pokroky jsou však přesné podmínky vedoucí ke vzniku arytmogenního substrátu u BrS stále předmětem živé diskuse [9]. V české odborné literatuře byla problematika BrS několikrát zpracována (e. g. [10,11]), avšak v posledních letech došlo k mnoha novým objevům, a je tedy vhodné podat aktualizovaný přehled klinických i patofyziologických aspektů BrS.

Klinické projevy

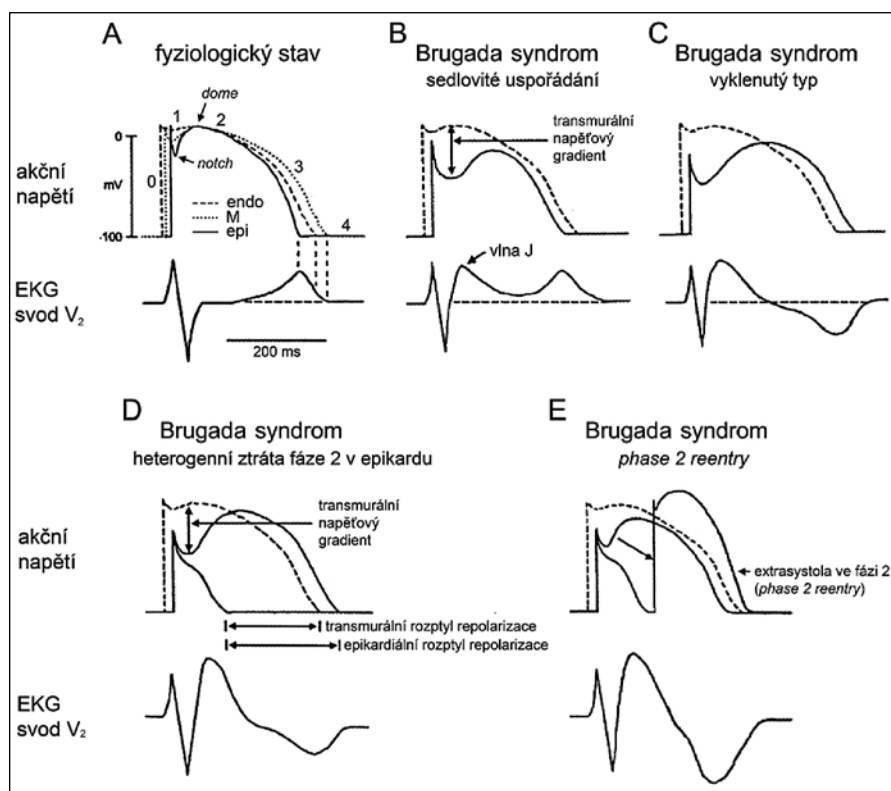
Pacienti s BrS jsou nejčastěji dlouhá léta (případně celý život) asymptomatictí a jediným projevem jejich onemocnění je charakteristický EKG obraz. Z toho je mimochodem zřejmé, jak velký význam v diagnostickém procesu, a to nejen u BrS, stále zaujímá EKG vyšetření [12]. Konfigurace úseku ST a vlny T vykazuje u BrS 3 základní typy, které se mohou u konkrétního pacienta průběžně střídát [13], jak ukazuje obr. 1. Pouze typ I, tzv. vyklenutá (coved-type) elevace ST ≥ 2 mm přítomná ve více než jednom z prekordiálních svodů V_1 – V_3 a následovaná negativní vlnou T, je přímým diagnostickým znakem BrS [2]. Pokud za elevovaným úsekem ST ≥ 2 mm následuje pozitivní (případně bifázická) vlna T, jedná se o tzv. sedlovité (saddle-back) uspořádání neboli EKG obraz typu II.



Obr. 1. Jednotlivé typy EKG obrazu zaznamenané u pacienta s Brugada syndromem během několika dní. S dovolením převzato z citace [13].

U typu III je elevace úseku ST méně výrazná, pouze ≤ 1 mm. Bylo již dokumentováno i velmi rychlé spontánní střídání jednotlivých typů uspořádání úseku ST a vlny T probíhající v řádu minut [14].

Změny konfigurace EKG křivky jsou u pacientů s BrS provázeny zvýšenou náchylností ke vzniku arytmí. Jak ukázali Tatsumi et al [15], denní kolísání v parametrech EKG křivky odpovídajících



Obr. 2. Změny konfigurace akčního napětí v epikardu pravé komory vysvětlující vznik typického uspořádání EKG křivky a arytmogenního substrátu u Brugada syndromu na základě tzv. repolarizační hypotézy. Vysvětlení v textu. 0 až 4 – fáze akčního napětí, endo – endokardiální srdeční buňky, M – srdeční buňky v tzv. M-oblasti, epi – epikardiální srdeční buňky. S dovolením převzato a upraveno z citace [29].

repolarizaci komor se u symptomatických a asymptomatických pacientů nelišilo. Naopak, obdobné kolísání v parametrech vztahujících se k depolarizaci komor se významně častěji vyskytovalo u symptomatických pacientů. Zdá se, že nestabilita depolarizačního procesu je spojena s vyšším rizikem výskytu závažných komorových arytmí, a její analýza by tedy mohla sloužit jako pomocný parametr při stratifikaci pacientů.

Co se týká typů arytmí, ze supraventrikulárních arytmí se nejčastěji jedná o fibrilaci síní. Frekvence výskytu spontánní paroxysmální fibrilace síní u pacientů s BrS se v jednotlivých studiích značně liší a pohybuje se mezi 6–53 % s průměrem kolem 24 % [16]. Naopak, perzistentní ani chronická forma fibrilace síní nebývá obvykle přítomna [17,18]. Výskyt fibrilace síní u pacientů s BrS pozitivně koreluje nejen s dráždivostí komor při programované elektrické stimulaci [19], ale i s výskytem spontánní komorové fibrilace [18]. Detekce fibrilace síní u pacienta s BrS je tedy významným rizikovým faktorem a měla by být zohledněna při zvažování léčebného postupu. Jak bylo uvedeno již v první práci popisující BrS [1], komorová tachykardie je u těchto pacientů obvykle polymorfního typu, začínající ve výtokovém traktu pravé komory (right ventricular outflow tract – RVOT) [20]. Mnohem vzácněji byla pozorována monomorfní komorová tachykardie [21]. Jak komorová tachykardie, tak fibrilace komor jsou obvyklou příčinou náhlé srdeční smrti, která u pacientů s BrS nastává nejčastěji během spánku, a to v časných ranních hodinách [22–24]. Přestože jde o autozomálně dominantně dědičné onemocnění, BrS se projevuje 8 až 10krát častěji u mužů (e. g. [25]). Známá je i určitá vazba na věk – k náhlé srdeční smrti dochází nejčastěji ve 3.–4. dekádě života [26].

Patofyziologie BrS

Arytmogenní mechanismy

V odborné literatuře jsou obvykle uváděny 2 základní hypotézy vzniku aryt-

mogenního substrátu u BrS (e. g. [27]). První z nich, nazývaná repolarizační hypotéza, byla zformulována na základě výsledků pokusů na arteriálně perfundovaných multicelulárních preparátech z pravé komory (PK) srdce psa [28]. Podle této hypotézy dochází k elevaci úseku ST v pravém prekordiu vlivem výrazných změn konfigurace akčního napětí v epikardu PK vznikajících v důsledku nerovnováhy mezi depolarizačními a repolarizačními iontovými proudy ve fázi časné repolarizace (fázi 1) akčního napětí ([29]; obr. 2). Konkrétně jde o pokles depolarizačního sodíkového proudu I_{Na} , který vede k funkční převaze vlivu repolarizačního přechodného draslíkového proudu z buňky I_{to} , a tím ke zvýraznění zářezu ve fázi 1 akčního napětí – v anglicky psané odborné literatuře označován jako tzv. notch. Tato změna je doprovázena snížením až ztrátou hrbovitého vrcholu akčního napětí ve fázi plató neboli fázi 2 akčního napětí (tzv. dome) kvůli přílišnému poklesu membránového napětí ve fázi 1, a tím dochází k nedostatečné aktivaci vápníkového proudu L-typu I_{Ca-L} . Výraznější změny tvaru akčního napětí jsou pak doprovázeny i změnami jeho délky. Za fyziologického stavu je akční napětí v epikardu kratší než v endokardu (obr. 2A) a tento stav je zachován u mírnějších forem BrS, u kterých zůstává vlna T pozitivní a EKG obraz v pravém prekordiu se pak vyznačuje sedlovitým uspořádáním úseku ST a vlny T (obr. 2B). Při větším poklesu notchu však dochází k prodloužení akčního napětí v epikardu. Pokud je delší než v endokardu, vlna T se stane negativní a EKG obraz se změní ve vyklenutý typ elevace úseku ST (typ I; obr. 2C). V extrémním případě může dojít až k tzv. triangulaci akčního napětí, které se vyznačuje úplnou ztrátou funkčně významné fáze plató (obr. 2D).

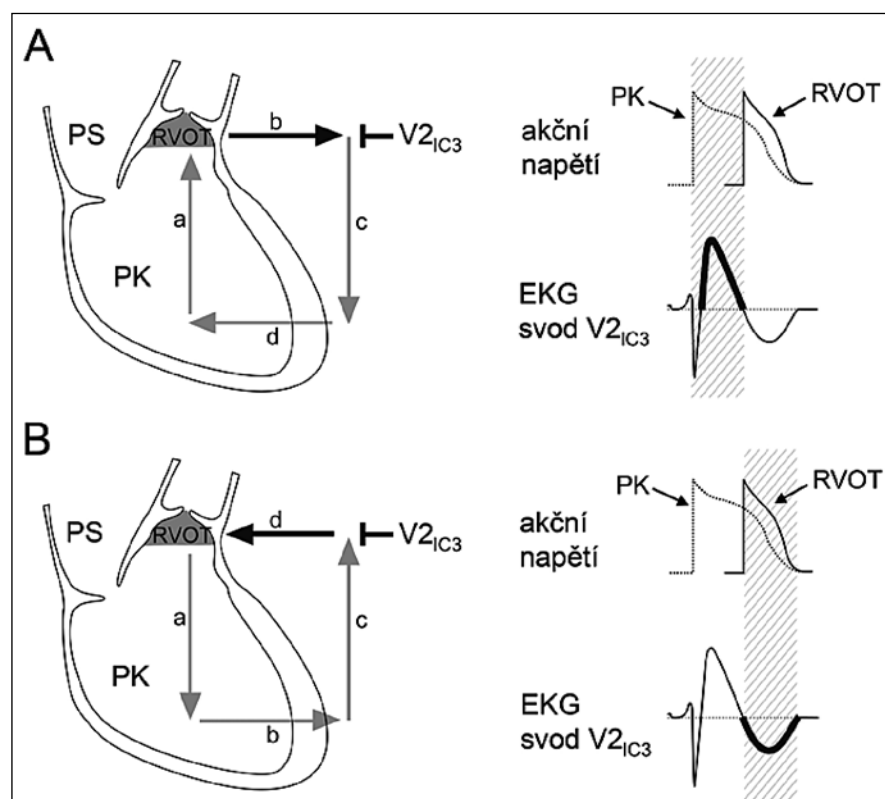
Jak již bylo zmíněno, ke změnám konfigurace akčního napětí dochází typicky v epikardu PK. Zdá se, že to je kromě možného přispění rozdílných elektrofyzilogických vlastností

I_{Na} -kanálů [30] dáno zejména významně vyšší expresí I_{to} -kanálů v této vrstvě srdeční svaloviny, která již fyziologicky vede k výraznějšímu poklesu membránového napětí ve fázi 1 akčního napětí u epikardiálních buněk, a tedy k určité transmurální heterogenitě tvaru akčního napětí [31,32]. I to, že se BrS přes autozomálně dominantní typ dědičnosti projevuje výrazně častěji u mužů, souvisí podle jedné z teorií s větším I_{to} [33,34]. Druhá teorie zdůrazňuje možnou roli testosteronu [35,36], zřejmě opět prostřednictvím jeho vlivu na iontové proudy včetně I_{to} (e. g. [37–39]).

Popsané změny konfigurace akčního napětí v epikardu PK fyziologickou transmurální heterogenitou tvaru akčního napětí značně zvýrazní. Navíc se jejich míra liší u jednotlivých epikardiálních buněk, čímž dochází k vysoce arytmogennímu stavu, kdy je konfigurace akčního napětí heterogenní přímo v epikardu samotném a vzniká

významný epikardiální rozptyl repolarizace (obr. 2D). Vznikající proudy mezi buňkami s více či méně zachovanou fází plató, a s tím související rozdíly v refrakternitě různých oblastí srdeční svaloviny PK, pak mohou vyústit až ve vznik návratného vzruchu iniciovaného extrasystolou ve fázi 2 akčního napětí (phase 2 reentry; obr. 2E), což je pro BrS typické.

V roce 2005 navrhli Meregalli et al [27] druhou, tzv. depolarizační hypotézu postavenou na zpomalení vedení vzruchu ve výtokovém traktu pravé komory, které bylo u pacientů s BrS opakovaně dokumentováno (e. g. [40,41]). Podle této hypotézy souvisí elevace úseku ST v pravém prekordiu se vznikem elektrického gradientu mezi opožděně aktivovanou srdeční svalovinou RVOT a zbylou částí PK (obr. 3). Jak ukazuje obr. 3A, nejdříve dochází k intercelulárnímu toku proudu od již depolarizované svaloviny PK k RVOT (a) a ná-



Obr. 3. Schematické znázornění depolarizační hypotézy vzniku arytmogenního substrátu u Brugada syndromu. Vysvětlení v textu. PS – pravá síň, PK – pravá komora, RVOT – right ventricular outflow tract, výtokový trakt pravé komory, $V2_{IC3}$ – hrudní svod V_2 umístěný nad RVOT. S dovolením převzato a upraveno z citace [27].

sledně (aby byl okruh šíření proudu uzavřen) teče proud extracelulárními prostory zpět od RVOT k PK (b–d), přičemž EKG svod umístěný nad RVOT ($V2_{IC3}$) zaznamenává pozitivní výchylku, která odpovídá elevaci úseku ST (obr. 3A, vpravo dole, široká část křivky). Během následné depolarizace svaloviny RVOT je svalovina zbytku PK již v repolarizační fázi a proud tedy teče opačným směrem (obr. 3B). Díky tomu je na EKG křivce ve svodu $V2_{IC3}$ zaznamenána negativní výchylka odpovídající negativní vlně T (obr. 3B, vpravo dole, široká část křivky), která je součástí pro BrS typického EKG obrazu typu I, jak již bylo popsáno výše. Repolarizace opožděného akčního napětí v RVOT je vlivem elektrotonických interakcí se zbytkem PK značně urychlena a délka tohoto akčního napětí je tedy výrazně zkrácena. Bezprostřední blízkost oblastí s různou úrovní membránového napětí opět vytváří podmínky umožňující vznik návratného vzruchu. Stoupenci této hypotézy předpokládají, že na vzniku arytmogenního substrátu u BrS se kromě funkčních změn I_{Na} podílí i strukturální změny [27]. Je to v určitém rozporu s původní definicí BrS jako primárně elektrické poruchy. Několik studií však u pacientů s BrS skutečně prokázalo drobné strukturální změny odhalitelné např. pomocí magnetické rezonance [42,43] či při přímém histologickém vyšetření explantovaného srdce [44].

Molekulárně genetická podstata

BrS

První mutace byly u pacientů s BrS identifikovány v roce 1998 [45], a to v genu *SCN5A* kódujícím strukturu α -podjednotky I_{Na} -kanálu v srdci. Dnes je evidováno již přes 370 mutací v tomto genu a další stále přibývají (<http://www.fsm.it/card-moc/>). Mutace v genu *SCN5A* jsou zodpovědné za zhruba 15% případů BrS [46]. V posledních letech byly u pacientů s BrS detekovány i mutace v jiných genech a bylo ustanoveno již 7 typů BrS [47]. Obdobně jako

u BrS prvního typu (BrS1) je funkce I_{Na} -kanálu v srdci narušena i u vzácně se vyskytujícího BrS2, a to vlivem mutace v genu *GPD1L* (glycerol-3-phosphate dehydrogenase 1 like gene), jehož produkt ovlivňuje α -podjednotku tohoto kanálu [48]. V 11–12% případů se pak jedná o BrS3 a BrS4 vyznačující se mutacemi v genech *CACNA1C* a *CACNB2b* kódujících strukturu $\alpha1$ - a $\beta2b$ -podjednotky I_{Ca-L} -kanálu [46]. Vzácněji se pak vyskytují další typy BrS: BrS5 charakterizovaný mutací v genu *SCN1B* kódujícím strukturu $\beta1$ - a $\beta1b$ -podjednotky I_{Na} -kanálu [49], BrS6 s mutací v genu *KCNK3* kódujícím strukturu proteinu *MiRP2*, který se coby β -podjednotka účastní regulace 2 typů draslíkových kanálů, jednak kanálu vedoucího pomalou složku zpožděného proudu z buňky I_{Ks} , a dále pro arytmogenezi u BrS klíčového I_{to} kanálu [50] a BrS7 s mutací v genu *SCN3B* kódujícím $\beta3$ -podjednotku I_{Na} -kanálu [51]. Nedávno byly identifikovány i první mutace v genu *CACNA2D1* kódujícím strukturu $\alpha2\delta$ -podjednotky I_{Ca-L} -kanálu [52].

Podobně jako u dalších arytmogenních syndromů mohou být klinické projevy u BrS modifikovány přidruženým polymorfizmem či mutací, a to jak směrem k jejich zhoršení [53], tak i k jejich zmírnění [54]. Toto je pravděpodobně také případ 2 genetických variant genu *KCNH2* (*hERG*) kódujícího strukturu α -podjednotky kanálu vedoucího rychlou složku zpožděného draslíkového proudu z buňky I_{Kr} , které identifikovali Verkerk et al [55]. Přestože samy o sobě pravděpodobně nevedou k projevu BrS, mohou však, jak bude podrobněji popsáno později, k jejich rozvoji přispívat.

Funkční důsledky studovaných mutací a hypotézy vzniku arytmií u BrS

Chen et al [45] nejen detekovali první mutace u pacientů s BrS, ale provedli i analýzu jejich funkčních důsledků. Dnes máme již k dispozici řadu obdobných studií, které využívají možnosti experimentovat jak fyziologicky se vyskytující,

tak i mutací ovlivněné iontové kanály na buněčných liniích bez vlastních iontových kanálů a pomocí metody patch clamp porovnat jejich elektrofyziologické vlastnosti.

U BrS typu 1, 2, 5 a 7 je mutacemi v odpovídajících genech narušena funkce I_{Na} -kanálů v srdci. Dochází ke snížení exprese a/nebo ke změnám vrátkování těchto kanálů, které ústí ve snížení I_{Na} [48,49,51,56,57]. Vzhledem k heterozygotní povaze BrS, a tedy přítomnosti alely bez mutace, by však stále mělo být k dispozici alespoň 50% produktů těchto genů, a funkce I_{Na} -kanálů by tedy měla být do značné míry zachována. To však neplatí ve všech případech. Jak ukázali Keller et al [58] u BrS1, i u I_{Na} -kanálu, který je tvořen jedinou α -podjednotkou (e.g. [59]), může překvapivě dojít k tzv. dominantně negativnímu vlivu mutované alely *SCN5A* genu na alelu bez mutace, tj. ke snížení její funkce, podobně jako u kanálů tvořených více nezávislými α -podjednotkami (e.g. [60,61]). Funkční defekt pak může být výrazně větší, a jeho důsledky pro průběh elektrické srdeční činnosti tím pádem závažnější, než bychom předpokládali. Práce využívající matematické modelování (e.g. [62,63]) opakovaně ukázaly, že snížení funkce I_{Na} -kanálů může mít za následek vždy minimálně jeden z arytmogenních mechanismů popsaných výše.

Funkční studie mutací v genech kódujících strukturu srdečních I_{Ca-L} -kanálů doposud identifikovaných u pacientů s BrS prokázaly snížení celkového náboje přeneseného I_{Ca-L} během stimulačního impulzu, a to buď díky snížení amplitudy proudu [64], nebo prostřednictvím zrychlení jeho inaktivace [65]. Cordeiro et al [65] pomocí metody vnuceného akčního napětí demonstrovali, že změny náboje neseného I_{Ca-L} vlivem zrychlení jeho inaktivace jsou přítomny přednostně u buněk s výrazným poklesem membránového napětí ve fázi 1, tedy zejména u buněk epikardiálních. Tato specifická vlastnost ovlivnila i klinický obraz u nositele studované

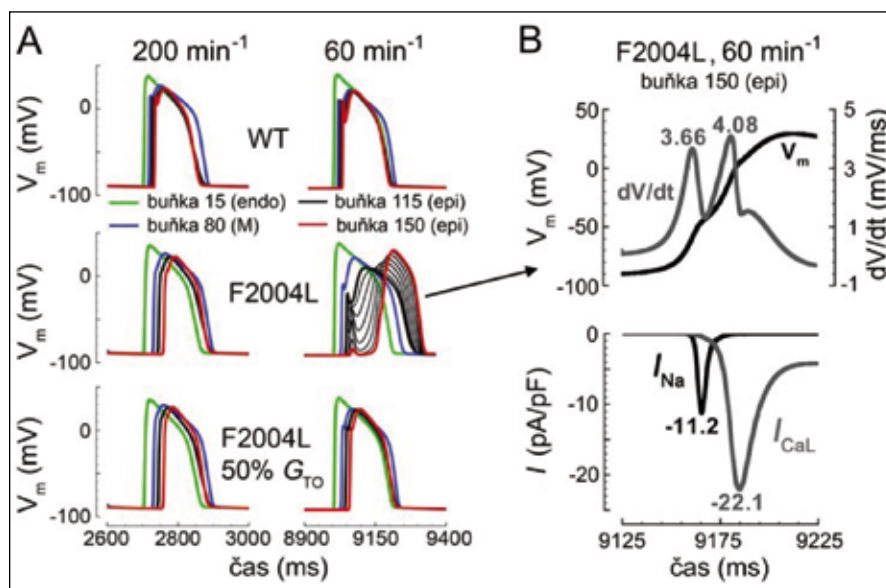
mutace. Zatímco u pacientů s mutacemi postihujícími amplitudu I_{Ca-L} byly projevy BrS doprovázeny syndromem krátkého intervalu QT [64], pacient s mutací vyznačující se zrychlením inaktivace proudu vykazoval fyziologickou délku intervalu QT, zřejmě právě v důsledku menšího vlivu tohoto typu poruchy na tvar akčního napětí u buněk levé komory. Otázkou zůstává, do jaké míry je možné současné představy o arytmogenezi u BrS uplatnit u typů BrS podmíněných izolovaným poklesem depolarizačního proudu neseného I_{Ca-L} ve fázích 1 a 2 akčního napětí, kde je tedy mechanismus vzniku arytmií zcela nezávislý na I_{Na} a I_{to} . Spojení poklesu I_{Ca-L} s projevy BrS každopádně není překvapivé vzhledem k tomu, že blokátory I_{Ca-L} byly užívány k vyprovokování projevů BrS u arteriálně perfundovaných multicelulárních psích preparátů [66] a ojedinelé byly po jejich aplikaci v klinické praxi dokumentovány případy získané formy BrS [67].

Rovněž byly studovány funkční důsledky mutace v genu *KCNE3* kódujícím strukturu proteinu *MiRP2*, kterou u pacientů s BrS detekovali Delpón et al [50]. Mutovaná *MiRP2* β -podjednotka při koexpresi s α -podjednot-

kou I_{to} -kanálu (*Kv4.3*) vedla ke zvýšení amplitudy a současně ke zrychlení inaktivace I_{to} , tedy k do značné míry protichůdným změnám. Jak však ukázala následná analýza, celkový náboj nesený I_{to} na počátku akčního napětí významně vzrostl. Podobně Verkerk et al [55] prokázali, že genetické varianty kanálu vedoucího I_{Kr} , identifikované u pacientů s BrS, vedou k významnému navýšení tohoto repolarizačního proudu, a to zejména jeho přechodného vrcholu ve fázích 0 a 1 akčního napětí. Matematické simulace pak podpořily hypotézu, že toto přechodné navýšení I_{Kr} může přispívat ke vzniku změn tvaru akčního napětí v subepikardiálních buňkách PK typických pro BrS. Ať už tedy šlo o mutaci, či jen o genetickou variantu v genech kódujících strukturu draslíkových kanálů spojené s rozvojem BrS, vždy bylo pozorováno funkčně významné navýšení odpovídajících repolarizačních draslíkových proudů v počátečních fázích akčního napětí. Verkerk et al [55] s pomocí matematického modelování prokázali, že pozorované navýšení I_{Kr} vedlo k rozvoji proarytmogenních změn blízkých změnám zahrnutým v repolarizační hypotéze vzniku arytmogenního

substrátu u BrS. Výsledky jejich studie jsou zvláště významné, když si uvědomíme, že tento proud nebyl doposud v arytmogenezi u BrS zohledňován.

V roce 2008 publikovala naše skupina [68] a Petitprez et al [69] práce, ve kterých byl nezávisle na sobě dokumentován doposud nepopsaný mechanismus vzniku arytmií u BrS typu 1. V obou případech byla detekována nová bodová mutace v C-konci I_{Na} -kanálu u pacientů s typickými projevy BrS. Provedená elektrofyziologická měření odhalila významné změny v průběhu inaktivace mutovaných kanálů. Následné matematické simulace provedené na různých formách modelu multicelulárního srdečního vlákna PK odhalily, velmi zjednodušeně řečeno, zpomalení až blokádu vedení excitační vlny tímto vláknem. Jak ukazuje obr. 4, v naší práci [68] pokračovalo vedení vzruchu, závislé na I_{Na} a přerušené na úrovni epikardu, se značným časovým odstupem a velmi pomalu díky aktivaci I_{Ca-L} . Konfigurace takto vytvářeného akčního napětí byla samozřejmě značně deformovaná. Popsané změny vedly ke vzniku významného transmuralního elektrického gradientu a měly za následek očekávanou elevaci úseku ST a rovněž inverzi vlny T na simulovaném průběhu EKG. V obou studiích byl rozvoj blokády vedení úzce vázán na velikost I_{to} . V našem případě [68] se to projevilo jednak absencí blokády vedení při snížení vodivosti I_{to} -kanálů (G_{To}) na 50%, tak i významnou frekvenční závislostí pozorovaných elektrofyziologických změn, které nastávaly pouze při stimulační frekvenci odpovídající klidové srdeční frekvenci u člověka (60 min⁻¹). Simulace stejné situace při frekvenci odpovídající tachykardii (200 min⁻¹) sice rovněž prokázaly zpomalení vedení excitace srdečním vláknem, avšak bez jeho přerušení, a to díky částečnému obnovení rovnováhy mezi mutací narušeným depolarizačním I_{Na} a repolarizačním I_{to} , který se při rychlé stimulaci rovněž zmenšil vlivem neúplného zotavení z inaktivace.



Obr. 4. Blokáda šíření vzruchu srdečním vláknem v přítomnosti mutace I_{Na} -kanálu F2004L při stimulační frekvenci odpovídající obvyklé klidové srdeční frekvenci u člověka (A). Šíření vzruchu závislé na I_{Na} , které bylo přerušeno na úrovni epikardu, pokračovalo se značným časovým odstupem díky aktivaci I_{Ca-L} (B). S dovolením převzato a upraveno z citace [68].

Je zřejmé, že definitivní a jednotný náhled na arytmogenezu u BrS není doposud k dispozici, a zůstává otázkou, zda vůbec jediná společná teorie může obsáhnout celou šíři elektrofyziologických změn vyvolaných mutacemi asociovanými s BrS, ať už jde o mutace v různých genech, nebo o mutace lokalizované ve stejném genu, avšak působící rozdílné funkční defekty odpovídajícího iontového kanálu.

Diagnostika a léčba

Jak již bylo zmíněno, u velké části pacientů s BrS je jediným klinickým projevem charakteristický EKG obraz vyznačující se elevací úseku ST v pravém prekordiu. Ten bývá náhodně zjištěn při vyšetření z jiného důvodu. V odborné literatuře již byla popsána celá řada faktorů vyvolávajících projevy BrS. Řadí se mezi ně např. horečka [70] či aplikace některých léků [71]. V diagnostickém procesu BrS se k tomuto účelu užívají inhibitory I_{Na} (především

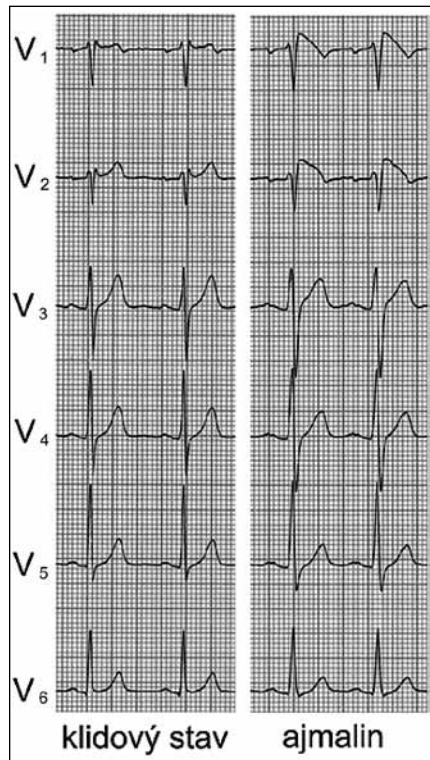
ajmalin, flekainid, prokainamid a pilsikainid; e. g. [2,72]), a to zejména u pacientů s tzv. skrytým BrS, tedy s podezřením na BrS, ale bez typických EKG změn za běžných podmínek, a u pacientů s EKG obrazem typu II a III, u kterých případná konverze EKG obrazu na typ I umožní stanovit diagnózu BrS (e. g. [73]; obr. 5). V případně EKG obrazu typu I u asymptomatického pacienta se tento test obvykle neprovádí z důvodu diskutabilního přínosu pro stanovení prognózy pacienta a nezanedbatelného rizika vyvolání arytmie [2]. Test je nutné každopádně u všech pacientů provádět s největší opatrností a za stálého monitorování EKG, mít připraveno vybavení pro případnou resuscitaci, provokující látky aplikovat pozvolna a test ukončit, pokud se objeví obraz typu I, elevace úseku ST se u obrazu typu II zvýší o ≥ 2 mm, jsou detekovány předčasné komorové stahy nebo jakékoli jiné typy arytmí, nebo se QRS komplex rozšíří o $\geq 30\%$ [2].

Jak podrobně shrnuje Antzelevitch et al [2], ke stanovení diagnózy BrS musí být EKG obraz typu I, v klidu či v přítomnosti inhibitorů I_{Na} , a současně musí být splněna alespoň jedna z následujících podmínek: dokumentovaná fibrilace komor či polymorfní komorová tachykardie, náhlá srdeční smrt u rodinného příslušníka mladšího 45 let, EKG obraz typu I u rodinných příslušníků, vyvolání komorové tachykardie při programované elektrické stimulaci, synkopa či porucha dýchání zvaná nocturnal agonal respiration charakterizovaná nočními epizodami nepravidelného mělkého dýchání s apnoickými pauzami. Také je nutné vyloučit široké spektrum jiných stavů, které by mohly vyvolat obdobné EKG změny a synkopy, jako je atypická blokáda pravého raménka, hypertrofie levé komory, časná repolarizace, akutní perikarditida, akutní ischemická srdeční příhoda či infarkt myokardu, Prinzmetalova angina pectoris, plicní embolie, disekující aneuryzma aorty, poruchy v centrálním či periferním nervovém systému, Duchenne-

ova svalová dystrofie, nedostatek thiaminu, hyperkalemie, hyperkalcemie, arytmogenní kardiomyopatie PK, pectus excavatum, podchlazení a mechanický útlak RVOT (např. mediastinální nádory nebo hemoperikardem). Jak však ukázali Benito et al [26], samotná detekce EKG obrazu typu I by dnes měla stačit k diagnóze BrS, jelikož riziko náhlé srdeční smrti u těchto pacientů během několikaletého sledování není zanedbatelné.

Klinická diagnóza BrS je dnes obvykle doplněna o analýzu genetických variant alespoň v některých genech spojených s rozvojem BrS, zejména v genu *SCN5A*. U značného procenta pacientů je však výsledek negativní. K tomu může dojít jednak vlivem možné přítomnosti genetických změn v částech genů nepodléhajících transkripci (jako jsou např. promotory), či vlivem změn daných např. alternativním sestřihem RNA (cryptic splicing mutations). Svoji roli jistě stále hrají i nedetekované mutace v genech doposud neasociovaných s BrS. Výsledky genetické analýzy každopádně nehrají roli při stanovování diagnózy BrS (ta je postavena čistě na klinických projevech onemocnění) a ani nemají velkou prognostickou hodnotu. To však neznamená, že by kromě významu pro rozšiřování našich znalostí o BrS neměly význam i pro klinickou praxi. Jednak zprostředkují podporu klinické diagnózy, dále umožní i poměrně rychle zjistit existenci ohrožených, avšak doposud klinicky asymptomatických příbuzných [2].

Prakticky jedinou skutečně účinnou léčbou BrS je preventivní implantace defibrilátoru [74,75]. Ta je indikována u všech symptomatických pacientů s BrS, dále u asymptomatických pacientů vykazujících arytmiie při programované elektrické stimulaci, a to zejména pokud je u nich zaznamenán EKG obraz typu I bez provokujících faktorů [2]. Jak bylo opakovaně dokumentováno, v řadě případů dochází bohužel k nežádoucím výbojům (e. g. 20% [76], 27% [77], 36% [78]),



Obr. 5. Ukázkové EKG pacienta se sedlovitým uspořádáním elevace ST ve svodech V_1 a V_2 v klidovém stavu, které se po aplikaci ajmalinu změnilo ve vyklenutý typ. S dovolením převzato z citace [73].

a to, jak se zdá, v míře srovnatelné s jejich výskytem u pacientů po implantaci defibrilátoru obecně (e.g. 17% [79], 23% [80], 35% [81]). Z implantace defibrilátoru mohou pramenit i mnohé další závažné komplikace jako např. infekce či perforace [82]. Navíc u velké části pacientů ke vzniku život ohrožujících arytmií a náhlé srdeční smrti vůbec nedojde, zvláště pokud se vyvarují provokujících faktorů zmíněných výše [70,71]. Proto je u BrS stále vysoce aktuální otázka rozšíření léčebných možností. V klinické praxi existují 2 základní strategie, jak farmakologicky obnovit rovnováhu iontových proudů figurujících v patogenezi BrS. Na jedné straně je možné potlačit repolarizační I_{to} , na druhé pak navýšit depolarizační proudy, tedy I_{Na} či I_{Ca-L} . Zdá se, že k pozitivním výsledkům vedou obě cesty. Doposud není k dispozici kardioselektivní I_{to} -specifický inhibitor. Přestože antiarytmika třídy IA jsou u pacientů s BrS obecně kontraindikována, ukázalo se, že např. aplikace chinidinu vede i přes inhibiční vliv na I_{Na} k normalizaci konfigurace EKG křivky [83], ke snížení výskytu fibrilace komor indukované během programované elektrické stimulace a k prevenci vzniku arytmií při chronickém podání [84]. Důvodem je zřejmě výrazná inhibice I_{to} chinidinem [85,86]. Ve fázi zkoušení je antiarytmikum ted-isamil, vyznačující se rovněž výrazným inhibičním vlivem na I_{to} a současně (oproti chinidinu) omezeným vlivem na depolarizační proudy [87], což by mohlo být při léčbě BrS výhodné. Látka navyšující I_{Ca-L} , jako např. β -adrenergní agonista izoproterenol, se rovněž osvědčily [88]. Slibné se zdá využití cilotazolu, inhibitoru fosfodiesterázy III, u něhož bylo při preventivním podání dokumentováno potlačení vzniku fibrilace komor [89], zřejmě prostřednictvím kombinace navýšení I_{Ca-L} (vlivem zvýšení intracelulární koncentrace cAMP při inhibici fosfodiesterázy III) a potlačení I_{to} (v důsledku neúplného zotavení proudu z inaktivace při zvýšené srdeční frekvenci). Doposud pro-

vedené studie však nenabízejí jednoznačné výsledky [90]. Co se týká možného navýšení I_{Na} , v roce 2006, dokumentovali Fish et al [91] na arteriálně perfundovaných multicelulárních preparátech z PK srdce psa úpravu všech elektrofyziologických změn obvykle asociovaných s BrS včetně potlačení fibrilace komor po aplikaci látky tradiční čínské medicíny, dime-thyl lithospermátu B, u kterého bylo již dříve prokázáno zpomalení inaktivace I_{Na} a prodloužení trvání akčního napětí [92]. Žádné pozdější práce udávající klinické zkušenosti s touto látkou však nejsou v dostupné literatuře dohledatelné. Vzhledem k nízké prevalenci BrS bude každopádně obtížné provést dostatečně velkou farmakologickou studii jakéhokoli z těchto potenciálně slibných léčiv.

Kromě farmakologické léčby jako varianty implantace defibrilátoru byla u pacientů s BrS uplatněna ještě jedna forma léčby umožňující eliminovat, či alespoň omezit výskyt maligních komorových arytmií. Jejich vznik je u BrS obvykle vázán na vznik návratného vzruchu neboli reentry, jak již bylo zmíněno výše. Haïssaguerre et al [93] však ukázali, že u některých pacientů může kauzální roli při spouštění těchto arytmií hrát ektopická komorová aktivita, a v takovém případě pak radiofrekvenční ablace v místě nejčastějšího vzniku komorových extrasystol spouštějících polymorfni komorovou tachykardii či fibrilaci komor vedla k úplnému vymizení recidiv těchto arytmií. Jak shrnuje Mlčochová et al [94], katetrizační ablace coby kauzální metoda léčby, či spíše prevence opakovaných epizod fibrilace komor, se ukázala jako vysoce efektivní u několika klinických jednotek včetně BrS. Vzhledem k vysoce maligní povaze arytmogenních komplikací BrS není možné tuto léčbu doporučit izolovaně. Její potenciál tkví zejména ve výrazném zlepšení kvality života pacientů po implantaci defibrilátoru. Zcela nedávno byly publikovány další dvě klinické studie dokumentující potenciál radi-

ofrekvenční ablace při léčbě pacientů s BrS [95,96].

Závěr

Od roku 1992, kdy byl BrS popsán, jsou intenzivně studovány nejrůznější aspekty tohoto onemocnění, a to na mnoha úrovních: od epidemiologie a klinických projevů až po jeho molekulární podstatu. Přesto nebyly patofyziologické mechanismy vzniku arytmií u BrS doposud plně objasněny. I v příštích letech lze tedy očekávat neustávající úsilí, které snad vyústí v dostatečně přesný popis vzniku arytmogenního substrátu u BrS. To by mělo vést ke značnému zefektivnění stratifikace jednotlivých pacientů z hlediska rizika náhlé srdeční smrti a zprostředkování její včasné prevence, snad již s možností využití širšího spektra terapeutických přístupů.

Práce vznikla za podpory výzkumného zá-měru Ministerstva školství, mládeže a tělo-výchovy MSM0021622402.

Literatura

1. 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.
2. 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: 659–670.
3. 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: 765–770.
4. Gervacio-Domingo G, Isidro J, Tirona J et al. The Brugada type 1 electrocardiographic pattern is common among Filipinos. *J Clin Epidemiol* 2008; 61: 1067–1072.
5. Pecini R, Cedergreen P, Theilade S et al. The prevalence and relevance of the Brugada-type electrocardiogram in the Danish general population: data from the Copenhagen City Heart Study. *Europace* 2010; 12: 982–986.
6. Gallagher MM, Forleo GB, Behr ER et al. Prevalence and significance of Bru-

- gada-type ECG in 12,012 apparently healthy European subjects. *Int J Cardiol* 2008; 130: 44–48.
7. Blangy H, Sadoul N, Coutelour JM et al. Prevalence of Brugada syndrome among 35,309 inhabitants of Lorraine screened at a preventive medicine centre. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2005; 98: 175–180.
 8. Letsas KP, Gavrielatos G, Efremidis M et al. Prevalence of Brugada sign in a Greek tertiary hospital population. *Europace* 2007; 9: 1077–1080.
 9. Wilde AA, Postema PG, Di Diego JM et al. The pathophysiological mechanism underlying Brugada syndrome Depolarization versus repolarization. *J Mol Cell Cardiol* 2010; 49: 543–553.
 10. Mádle A, Kratochvíl Z, Polívková A. The Brugada syndrome. *Vnitř Lék* 2002; 48: 255–258.
 11. Veiser T, Laurent G, Wolf JE. Brugada syndrome. *Čas Lék Česk* 2005; 144: 219–223.
 12. Mádle A. Electrocardiography in the diagnosis of genetic heart diseases – the Brugada syndrome. *Vnitř Lék* 2002; 48 (Suppl 1): 144–146.
 13. Antzelevitch C. Brugada syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006; 29: 1130–1159.
 14. Ariyaratne V, Smith H, Hodge S et al. Spontaneous alternans in Brugada ST-segment morphology within minutes. *J Electrocardiol* 2008; 41: 302–305.
 15. Tatsumi H, Takagi M, Nakagawa E et al. Risk stratification in patients with Brugada syndrome: analysis of daily fluctuations in 12-lead electrocardiogram (ECG) and signal-averaged electrocardiogram (SAECG). *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006; 17: 705–711.
 16. Francis J, Antzelevitch C. Atrial fibrillation and Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1149–1153.
 17. Morita H, Kusano-Fukushima K, Nagase S et al. Atrial fibrillation and atrial vulnerability in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1437–1444.
 18. Kusano KF, Taniyama M, Nakamura K et al. Atrial fibrillation in patients with Brugada syndrome relationships of gene mutation, electrophysiology, and clinical backgrounds. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1169–1175.
 19. Bordachar P, Reuter S, Garrigue S et al. Incidence, clinical implications and prognosis of atrial arrhythmias in Brugada syndrome. *Eur Heart J* 2004; 25: 879–884.
 20. Morita H, Fukushima-Kusano K, Nagase S et al. Site-specific arrhythmogenesis in patients with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14: 373–379.
 21. Allocca G, Proclemer A, Nucifora G et al. Monomorphic ventricular tachycardia in “Brugada syndrome”: clinical case and literature review. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2008; 9: 842–846.
 22. Matsuo K, Kurita T, Inagaki M et al. The circadian pattern of the development of ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome. *Eur Heart J* 1999; 20: 465–470.
 23. Shimizu W, Matsuo K, Takagi M et al. Body surface distribution and response to drugs of ST segment elevation in Brugada syndrome: clinical implication of eighty-seven-lead body surface potential mapping and its application to twelve-lead electrocardiograms. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000; 11: 396–404.
 24. Takigawa M, Noda T, Shimizu W et al. Seasonal and circadian distributions of ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome. *Heart Rhythm* 2008; 5: 1523–1527.
 25. Remme CA, Wever EF, Wilde AA et al. Diagnosis and long-term follow-up of the Brugada syndrome in patients with idiopathic ventricular fibrillation. *Eur Heart J* 2001; 22: 400–409.
 26. Benito B, Brugada J, Brugada R et al. Brugada syndrome. *Rev Esp Cardiol* 2009; 62: 1297–1315.
 27. Meregalli PG, Wilde AA, Tan HL. Pathophysiological mechanisms of Brugada syndrome: depolarization disorder, repolarization disorder, or more? *Cardiovasc Res* 2005; 67: 367–378.
 28. Yan GX, Antzelevitch C. Cellular basis for the Brugada syndrome and other mechanisms of arrhythmogenesis associated with ST-segment elevation. *Circulation* 1999; 100: 1660–1666.
 29. Antzelevitch C. The Brugada syndrome: ionic basis and arrhythmia mechanisms. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12: 268–272.
 30. Cordeiro JM, Mazza M, Goodrow R et al. Functionally distinct sodium channels in ventricular epicardial and endocardial cells contribute to a greater sensitivity of the epicardium to electrical depression. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008; 295: H154–H162.
 31. Wettwer E, Amos GJ, Posival H et al. Transient outward current in human ventricular myocytes of subepicardial and subendocardial origin. *Circ Res* 1994; 75: 473–482.
 32. Näbauer M, Beuckelmann DJ, Überfuhr P et al. Regional differences in current density and rate-dependent properties of the transient outward current in subepicardial and subendocardial myocytes of human left ventricle. *Circulation* 1996; 93: 168–177.
 33. Di Diego JM, Cordeiro JM, Goodrow RJ et al. Ionic and cellular basis for the predominance of the Brugada syndrome phenotype in males. *Circulation* 2002; 106: 2004–2011.
 34. Fish JM, Antzelevitch C. Cellular and ionic basis for the sex-related difference in the manifestation of the Brugada syndrome and progressive conduction disease phenotypes. *J Electrocardiol* 2003; 36 (Suppl): 173–179.
 35. Matsuo K, Akahoshi M, Seto S et al. Disappearance of the Brugada-type electrocardiogram after surgical castration: a role for testosterone and an explanation for the male preponderance. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003; 26: 1551–1553.
 36. Shimizu W, Matsuo K, Kokubo Y et al. Sex hormone and gender difference – role of testosterone on male predominance in Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007; 18: 415–421.
 37. Bai CX, Kurokawa J, Tamagawa M et al. Nontranscriptional regulation of cardiac repolarization currents by testosterone. *Circulation* 2005; 112: 1701–1710.
 38. Fülöp L, Bányász T, Szabó G et al. Effects of sex hormones on ECG parameters and expression of cardiac ion channels in dogs. *Acta Physiol (Oxf)* 2006; 188: 163–171.
 39. Ridley JM, Shuba YM, James AF et al. Modulation by testosterone of an endogenous hERG potassium channel current. *J Physiol Pharmacol* 2008; 59: 395–407.
 40. Nagase S, Kusano KF, Morita H et al. Epicardial electrogram of the right ventricular outflow tract in patients with the Brugada syndrome: using the epicardial lead. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1992–1995.
 41. Tukkie R, Sogaard P, Vleugels J et al. Delay in right ventricular activation contributes to Brugada syndrome. *Circulation* 2004; 109: 1272–1277.
 42. Papavassiliu T, Wolpert C, Flüchter S et al. Magnetic resonance imaging findings in patients with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004; 15: 1133–1138.
 43. Papavassiliu T, Veltmann C, Doesch C et al. Spontaneous type 1 electrocardiographic pattern is associated with cardiovascular magnetic resonance imaging changes in Brugada syndrome. *Heart Rhythm* 2010; 7: 1790–1796.
 44. Coronel R, Casini S, Koopmann TT et al. Right ventricular fibrosis and conduction delay in a patient with clinical signs of Brugada syndrome: a combined electrophysiological, genetic, histopathologic, and computational study. *Circulation* 2005; 112: 2769–2777.
 45. Chen Q, Kirsch GE, Zhang D et al. Genetic basis and molecular mechanism for

- idiopathic ventricular fibrillation. *Nature* 1998; 392: 293–296.
46. Antzelevitch C, Nof E. Brugada syndrome: recent advances and controversies. *Curr Cardiol Rep* 2008; 10: 376–383.
 47. Hedley PL, Jørgensen P, Schlamowitz S et al. The genetic basis of Brugada syndrome: a mutation update. *Hum Mutat* 2009; 30: 1256–1266.
 48. London B, Michalec M, Mehdi H et al. Mutation in glycerol-3-phosphate dehydrogenase 1 like gene (GPD1-L) decreases cardiac Na⁺ current and causes inherited arrhythmias. *Circulation* 2007; 116: 2260–2268.
 49. Watanabe H, Koopmann TT, Le Scouarnec S et al. Sodium channel beta1 subunit mutations associated with Brugada syndrome and cardiac conduction disease in humans. *J Clin Invest* 2008; 118: 2260–2268.
 50. Delpón E, Cordeiro JM, Núñez L et al. Functional effects of KCNE3 mutation and its role in the development of Brugada syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2008; 1: 209–218.
 51. Hu D, Barajas-Martinez H, Burashnikov E et al. A mutation in the beta 3 subunit of the cardiac sodium channel associated with Brugada ECG phenotype. *Circ Cardiovasc Genet* 2009; 2: 270–278.
 52. Burashnikov E, Pfeiffer R, Barajas-Martinez H et al. Mutations in the Cardiac L-Type Calcium Channel Associated with Inherited J Wave Syndromes and Sudden Cardiac Death. *Heart Rhythm* 2010; 7: 1872–1882.
 53. Cordeiro JM, Barajas-Martinez H, Hong K et al. Compound heterozygous mutations P336L and I1660V in the human cardiac sodium channel associated with the Brugada syndrome. *Circulation* 2006; 114: 2026–2033.
 54. Lizotte E, Junttila MJ, Dube MP et al. Genetic modulation of brugada syndrome by a common polymorphism. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009; 20: 1137–1141.
 55. Verkerk AO, Wilders R, Schulze-Bahr E et al. Role of sequence variations in the human ether-a-go-go-related gene (HERG, KCNH2) in the Brugada syndrome. *Cardiovasc Res* 2005; 68: 441–453.
 56. Tan HL. Sodium channel variants in heart disease: expanding horizons. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006; 17 (Suppl 1): S151–S157.
 57. Van Norstrand DW, Valdivia CR, Tester DJ et al. Molecular and functional characterization of novel glycerol-3-phosphate dehydrogenase 1 like gene (GPD1-L) mutations in sudden infant death syndrome. *Circulation* 2007; 116: 2253–2259.
 58. Keller DI, Rougier JS, Kucera JP et al. Brugada syndrome and fever: genetic and molecular characterization of patients carrying SCN5A mutations. *Cardiovasc Res* 2005; 67: 510–519.
 59. Abriel H. Cardiac sodium channel Na(v)1.5 and interacting proteins: Physiology and pathophysiology. *J Mol Cell Cardiol* 2010; 48: 2–11.
 60. Huo J, Zhang Y, Huang N et al. The G604S-hERG mutation alters the biophysical properties and exerts a dominant-negative effect on expression of hERG channels in HEK293 cells. *Pflugers Arch* 2008; 456: 917–928.
 61. Labro AJ, Boulet IR, Timmermans JP et al. The rate-dependent biophysical properties of the LQT1 H258R mutant are counteracted by a dominant negative effect on channel trafficking. *J Mol Cell Cardiol* 2010; 48: 1096–1104.
 62. Clancy CE, Rudy Y. Na(+) channel mutation that causes both Brugada and long-QT syndrome phenotypes: a simulation study of mechanism. *Circulation* 2002; 105: 1208–1213.
 63. Miyoshi S, Mitamura H, Fukuda Y et al. Link between SCN5A mutation and the Brugada syndrome ECG phenotype: simulation study. *Circ J* 2005; 69: 567–575.
 64. Antzelevitch C, Pollevick GD, Cordeiro JM et al. Loss-of-function mutations in the cardiac calcium channel underlie a new clinical entity characterized by ST-segment elevation, short QT intervals, and sudden cardiac death. *Circulation* 2007; 115: 442–449.
 65. Cordeiro JM, Marieb M, Pfeiffer R et al. Accelerated inactivation of the L-type calcium current due to a mutation in CACNB2b underlies Brugada syndrome. *J Mol Cell Cardiol* 2009; 46: 695–703.
 66. Fish JM, Antzelevitch C. Role of sodium and calcium channel block in unmasking the Brugada syndrome. *Heart Rhythm* 2004; 1: 210–217.
 67. Yap YG, Behr ER, Camm AJ. Drug-induced Brugada syndrome. *Europace* 2009; 11: 989–994.
 68. Bébarová M, O'Hara T, Geelen JL et al. Subepicardial phase 0 block and discontinuous transmural conduction underlie right precordial ST-segment elevation by a SCN5A loss-of-function mutation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008; 295: H48–H58.
 69. Petitprez S, Jespersen T, Pruvot E et al. Analyses of a novel SCN5A mutation (C1850S): conduction vs. repolarization disorder hypotheses in the Brugada syndrome. *Cardiovasc Res* 2008; 78: 494–504.
 70. Amin AS, Klemens CA, Verkerk AO et al. Fever-triggered ventricular arrhythmias in Brugada syndrome and type 2 long-QT syndrome. *Neth Heart J* 2010; 18: 165–169.
 71. Postema PG, Wolpert C, Amin AS et al. Drugs and Brugada syndrome patients: review of the literature, recommendations, and an up-to-date website (www.brugadadrugs.org). *Heart Rhythm* 2009; 6: 1335–1341.
 72. Brugada R, Brugada J, Antzelevitch C et al. Sodium channel blockers identify risk for sudden death in patients with ST-segment elevation and right bundle branch block but structurally normal hearts. *Circulation* 2000; 101: 510–515.
 73. Veltmann C, Wolpert C, Sacher F et al. Response to intravenous ajmaline: a retrospective analysis of 677 ajmaline challenges. *Europace* 2009; 11: 1345–1352.
 74. Brugada J, Brugada R, Brugada P. Pharmacological and device approach to therapy of inherited cardiac diseases associated with cardiac arrhythmias and sudden death. *J Electrocardiol* 2000; 33 (Suppl): 41–47.
 75. Nademanee K, Veerakul G, Mower M et al. Defibrillator Versus beta-Blockers for Unexplained Death in Thailand (DEBUT): a randomized clinical trial. *Circulation* 2003; 107: 2221–2226.
 76. Sacher F, Probst V, Iesaka Y et al. Outcome after implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with Brugada syndrome: a multicenter study. *Circulation* 2006; 114: 2317–2324.
 77. Rosso R, Glick A, Glikson M et al. Israeli Working Group on Cardiac Pacing and Electrophysiology. Outcome after implantation of cardioverter defibrillator in patients with Brugada syndrome: a multicenter Israeli study (ISRABRU). *Isr Med Assoc J* 2008; 10: 435–439.
 78. Sarkozy A, Boussy T, Kourgiannides G et al. Long-term follow-up of primary prophylactic implantable cardioverter-defibrillator therapy in Brugada syndrome. *Eur Heart J* 2007; 28: 334–344.
 79. Krivan L, Kozák M, Seps M et al. Specifické komplikace terapie implantabilními kardiovertery defibrilátory. *Čas Lék Čes* 2004; 143: 521–525.
 80. Lin G, Nishimura RA, Gersh BJ et al. Device complications and inappropriate implantable cardioverter defibrillator shocks in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2009; 95: 709–714.
 81. Glikson M, Lipchenca I, Viskin S et al. Long-term outcome of patients who received implantable cardioverter defibrillators for stable ventricular tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004; 15: 658–664.
 82. Bailey SM, Wilkoff BL. Complications of pacemakers and defibrillators in the elderly. *Am J Geriatr Cardiol* 2006; 15: 102–107.
 83. Alings M, Dekker L, Sadée A et al. Quinidine induced electrocardiographic nor-

malization in two patients with Brugada syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001; 24: 1420–1422.

84. Belhassen B, Glick A, Viskin S. Efficacy of quinidine in high-risk patients with Brugada syndrome. *Circulation* 2004; 110: 1731–1737.

85. Imaizumi Y, Giles WR. Quinidine-induced inhibition of transient outward current in cardiac muscle. *Am J Physiol* 1987; 253: H704–H708.

86. Wang Z, Fermini B, Nattel S. Effects of flecainide, quinidine, and 4-aminopyridine on transient outward and ultrarapid delayed rectifier currents in human atrial myocytes. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 272: 184–196.

87. Dukes ID, Morad M. Tedisamil inactivates transient outward K⁺ current in rat ventricular myocytes. *Am J Physiol* 1989; 257: H1746–H1749.

88. Ohgo T, Okamura H, Noda T et al. Acute and chronic management in patients with Brugada syndrome associated with electrical storm of ventricular fibrillation. *Heart Rhythm* 2007; 4: 695–700.

89. Tsuchiya T, Ashikaga K, Honda T et al. Prevention of ventricular fibrillation by cilostazol, an oral phosphodiesterase inhibitor, in a patient with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002; 13: 698–701.

90. Abud A, Bagattin D, Goyeneche R et al. Failure of cilostazol in the prevention of ventricular fibrillation in a patient with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006; 17: 210–212.

91. Fish JM, Welchons DR, Kim YS et al. Dimethyl lithospermate B, an extract of Danshen, suppresses arrhythmogenesis associated with the Brugada syndrome. *Circulation* 2006; 113: 1393–1400.

92. Yoon JY, Ahn SH, Oh H et al. A novel Na⁺ channel agonist, dimethyl lithospermate B, slows Na⁺ current inactivation and increases action potential duration in isolated rat ventricular myocytes. *Br J Pharmacol* 2004; 143: 765–773.

93. Haïssaguerre M, Extramiana F, Hocini M et al. Mapping and ablation of ventricular fibrillation associated with long-QT and

Brugada syndromes. *Circulation* 2003; 108: 925–928.

94. Mlčochová H, Kautzner J, Peichl P et al. Katerizační ablace fibrilace komor: realita nebo fikce? *Kardiolog Rev* 2006; 8 (Suppl): 43–46.

95. Nademanee K, Veerakul G, Chandanamattha P et al. Prevention of ventricular fibrillation episodes in brugada syndrome by catheter ablation over the anterior right ventricular outflow tract epicardium. *Circulation* 2011; 123: 1270–1279.

96. Shah AJ, Hocini M, Lamaison D et al. Regional Substrate Ablation Abolishes Brugada Syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011; doi: 10.1111/j.1540-8167.2011.02054.x.

MUDr. Markéta Bébarová, Ph.D.

www.muni.cz

e-mail: bebarova.lfmu@centrum.cz

Doručeno do redakce: 17. 11. 2010

Přijato po recenzi: 14. 1. 2011

www.klinickaonkologie.cz