

Aktualne sposoby leczenia zaburzeń rytmu u pacjentów z zespołem Brugadów

Andrés Ricardo Pérez Riera¹, Li Zhang², Augusto Hiroshi Uchida³,
Edgardo Schapachnik⁴, Sergio Dubner⁵ i Celso Ferreira⁶

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

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

³Electrocardiology Service of the Heart Institute, São Paulo Medical School, Brazil

⁴Department of Chagas Disease of the Dr. Cosme Argerich Hospital, Buenos Aires, Argentina

⁵Arrhythmias and Electrophysiology Service,

Clinical and Maternidad Suizo Argentina, Buenos Aires, Argentina

⁶Discipline 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. Choć 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 α - i β -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 cilostazol.

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 izoproterenu. 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 β -adrenomimetycznego, izoproterenu, stanowi leczenie z wyboru w przypadku „burzy elektrycznej” w przebiegu zespołu Brugada. Mechanizmem działania zbliżonym do izoproterenu, 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 Brugada 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 Brugada [4], u których ze względu na trudności techniczne nie ma możliwości implantacji tego urządzenia [5]. U chorych z zespołem Brugada 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 α_1 i α_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% (α_1 glikoproteina)

Maksymalne stężenie: 1–4 godzin

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

Poziom terapeutyczny: 2–5 μ 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: > +

Efektywny okres refrakcji przedsionków: > +

Efektywny okres refrakcji węzła przedsionkowo-komorowego: > +

Efektywny okres refrakcji układu Hisa-Purkiniego: > +

Efektywny okres refrakcji komór: > +

Efektywny 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 Brugada, 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 Brugadów uniesień odcinka ST w prawokomorowych odprowadzeniach EKG [7, 8]. Ponadto wykazano, że lek zmniejsza istotnie liczbę przedwczesnych ektopowych pobudzeń 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 Brugadów 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 Brugadów [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 pobudzeń komorowych [14].

Probst i wsp. [15] przedstawili niedawno bardzo zachęcające wyniki 16-miesięcznej obserwacji 3-letniego dziecka z zespołem Brugadów, 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 Brugadów 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 β -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]. Ciąły 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 β -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 odstępek 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, sprzyjając 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 β -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 wszczępienie ICD.

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

Prewencja wtórna

Implantacja ICD jest postępowaniem z wyboru u wszystkich chorych po przebyłym 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 wszczepienie 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 Brugadów, 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 wszczepiono 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 Brugadów, kardiomiopatią przerostową oraz arytmogenną prawokomorową), są kandydatami do profilaktycznego wszczepienia 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 wszczepieniu, 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 Brugadów i podobnych kanałopatii

Mutacja genu SCN5A fenotypowo może objawiać się zmianami charakterystycznymi dla zespołu Brugadów, 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 Brugadów dzięki szybkiej stymulacji narzuconej przez implantowany dwujamowy ICD [32].

Oczywistym wskazaniem do wszczepienia ICD jest obecność objawowych zaburzeń przewodzenia przedsionkowo-komorowego, z występowaniem omdleń i/lub zasłانیęć [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 β -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⁺ 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⁺ 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 [Ca²⁺] 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_{Ca} inhibition and I_{K-ATP} 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.