

BRUGADA SINDROMAS

DAGMARA REINGARDIENĖ¹, JOLITA VILČINSKAITĖ²

¹Kauno respublikinė ligoninė, ²Lietuvos sveikatos mokslų universiteto MA
Intensyviosios terapijos klinika

Raktažodžiai: *Brugada sindromas, staigi širdinė mirtis, Brugada elektrokardiograma.*

Santrauka

Brugada sindromui būdingas ST segmento pakilimas dešiniuosiose krūtininėse derivacijose ir didelis staigios širdinės mirties dažnis nesant struktūrinės širdies ligos. Sindromas kliniškai pasireiškia suaugus. Staigi mirtis nutinka apie 40 metus. Sindromas sukelia 4 – 12% visų staigių mirčių ir mažiausiai 20% staigių mirčių esant struktūriškai sveikai širdžiai. Aprašytas sindromas 1992 m. Tai kanaloopatija, sukelta širdies kanalų, dalyvaujančių veikimo potenciale, disfunkcijos. Brugada sindromas paveldimas autosominiu dominantiniu keliu. Šiame apžvalginame straipsnyje aptartas ligos apibrėžimas, jos epidemiologija, elektrokardiografiniai sindromo požymiai (trijų tipų repoliarizacijos sutrikimai dešiniuosiose krūtininėse derivacijose, klinikiniai simptomai, diagnostiniai Brugada sindromo kriterijai, diferencinė diagnostika, vaistų sukeltas Brugada EKG vaizdas, sindromo dažnesnio vyrams priežastys, genetiniai Brugada sindromo pakitimai, patofiziologiniai ląsteliniai ir jonų srovių mechanizmai, gydymas (indikacijos skilvelių defibriliatoriaus implantacijai, farmakologiniai vaistai Brugada sindromo gydymui), profilaktika, prognozė ir rizikos faktorių aptarimas.

ĮVADAS

Brugada sindromas tai specifinė klinikinė ir elektrokardiografinė, neretai šeiminė, patologija, pasireiškianti tipingais elektrokardiografiniais (EKG) pokyčiais ir dažna staigia širdine mirtimi, nesant struktūrinės širdies ligos ir vainikinių arterijų patologijos (1-4).

Sindromas aprašytas 1953 m. Osher HL, Wolff L (5), 1989 m. Martin B ir kt. (2), bet pirmą kartą šios elektrinės širdies patologijos esmę 1992 m. aprašė du ispanų kardiologai broliai Pedro ir Josep Brugada (vėliau į šio sindromo tyrimą įsijungė ir trečiasis brolis Ramon Brugada) (1,2,5-8). Todėl šis sindromas ir pavadintas jų vardu.

DARBO OBJEKTAS IR REZULTATAI

Epidemiologija. Brugada sindromo (BS) dažnis ben-droje populiacijoje 0,05 – 0,1% (11), 5/10.000 (1,6), 5 – 66/10.000 gyventojų (5,12). Tikslus dažnis nežinomas, nes BS kurį laiką gali kliniškai nepasireikšti arba EKG pokyčiai jo atveju gali būti nepastovūs ir todėl likti nediagnozuoti (10,13). Dažnį veikia ir geografinė padėtis. Vakarų Europoje, Amerikoje BS daug retesnis (1,2,6) – 0,01 – 0,03% (10), o Pietryčių Azijoje šis susirgimas tiesiog endeminis (1,2,5,6). Ten jo dažnis gali siekti net 3% (10), 1/2000 gyventojų (13). Japonijoje BS I EKG tipas sutinkamas net 0,27% (10), 0,6% (13), 12/10.000 (1) dažniu. Tarp priežasčių, sukeliančių visas staigias širdines mirtis, BS tenka 4 – 12%, o tarp šios mirties priežasčių sveikoje širdyje – per 20% (6,9), nors kiti nurodo ir didesnius 20 – 50% (1), 40 – 60% (2) dydžius. Dėl dažnesnių BS atvejų Pietryčių Azijoje, ten dažnesnės ir staigios širdinės mirtys. Tose šalyse labiau įvairuoja ir jos pavadinimai (be įprasto – *sudden cardiac death*, - *sudden unexpected nocturnal death syndrome* (SUNDS), *sudden and unexpected death syndrome* (SUDS), *bangungut* (Filipinuose) – staigi mirtis miego metu, *non-lai tai* (Laose), *lai-tai* (Tailandė) – mirtis miegant, *pokkuri* (Japonijoje) – netikėta staigi mirtis naktį) (2,13). Nors mirtys dažniausiai nutinka suaugusiems ir vyrams (vidutinis amžius 40 metų) (3,5,13), bet retai jos gali ištikti ir vaikams. Taigi, BS gali būti ir staigios kūdikių mirties (*sudden infant death syndrome* – SIDS) priežastimi (13).

BS daug dažnesnis vyrams nei moterims (4,6,12), net 8 – 10 kartų (1,2,5,9,10). Jiems dažniau registruojamas ir spontaniškas BS I tipas (1) ir yra didesnė tikimybė sukelti skilvelių virpėjimą (SV) programuojamos elektrinės stimuliacijos (PES) metu (1). Skirtumas aiškinamas lyties hormonų poveikiu: aprašytas BS I EKG tipo išnykimas po kastracijos dėl prostatos vėžio; vyrai su BS turi didesnę testosterono koncentraciją kraujyje; tarp lyčių yra transmembraninių jonų srovių skirtumai – vyrams labiau išreikšta, su I_{to} susijusi veikimo potencialo išpjova dešiniojo skilvelio epikarde (1,2,4,6,10,12).

Elektrokardiografiniai požymiai. EKG stebima pilna ar nepilna dešiniuosios Hiso pluošto kojtės blokada

– DHPKB (5,6,11,16), bet tikros DHPKB gali ir nebūti (2). Svarbiausia registruojami būdingi ST segmento ir T dantelio pokyčiai dešiniuosiose krūtininėse derivacijose (V_{1-3}) (1 lentelė).

EKG ST segmento pokyčiai krūtininėse derivacijose, esant Brugada sindromui, pavaizduoti 1 pav.

BS atveju protarpiais gali būti registruojama ir normali EKG arba skirtingu laiku gali būti užregistruoti visi minėti EKG tipai (1,9,12). EKG požymiai kartais išryškėja registruojant aukštesnes (trečiame ar net antrame tarpšonkauliniame tarpe) V_{1-3} derivacijas (4,6,18). Kartais tie specifiniai ST segmento pokyčiai gali būti stebimi ir apatinėse derivacijose (10,17).

QT intervalo trukmė dažnai normali, bet gali būti ir pailgėjusi ($QTc > 440$ ms) (2,5). Dažniau ji būna pailgėjusi tik dešiniuosiose, o ne kairiosiose krūtininėse derivacijose (1,4,6,12). Gali būti registruojamas aVR požymis ($R \geq 3$ mm arba R/q santykis aVR derivacijoje $\geq 0,75$) (1,6). Neretai stebimas ilgesnis (> 200 ms) PR intervalas, platesnis QRS. PR intervalo pailgėjimas paprastai atspindi pablogėjusį intraventrikulinį laidumą ($H-V \geq 55$ ms, ar net $65 = 110$ ms) (1,2,4-6,10,13). Gali būti ir pablogėjęs laidumas prieširdžiuose (ilgesnė P dantelio trukmė) (10). Galimos supraventrikulinės aritmijos (4) ar bradikardijos epizodai (ypač prieš skilvelinių aritmijų pradžią) (4,13).

Kadangi EKG BS požymiai gali būti nepastovūs, tai tą EKG pokyčių išryškinimui ar paslėptų atskleidimui vartojami mėginiai su antiaritmiais vaistais, blokuojančiais natrio kanalus (2,4,5,9,10,12,13,18-22). Tai ajmalinas 1 mg/kg i.v. per 5 min.; flekainidas 2 mg/kg i.v. per 10 min. ar 400 mg peroraliai, prokainamidas 10 mg/kg i.v. per 10 min., pilsikainidas 1 mg/kg i.v. per 10 min. Ligonis turi būti pastoviai stebimas, EKG registruojama kas minutę. Mėginys užbaigiamas kai: \emptyset pasirodo BS EKG I tipas – tai patvirtina BS diagnozę; \emptyset kyla gausios skilvelinės ekstrasistolės ar kitos skilvelinės aritmijos; \emptyset praplatėja QRS $\geq 30\%$, lyginant su pradine

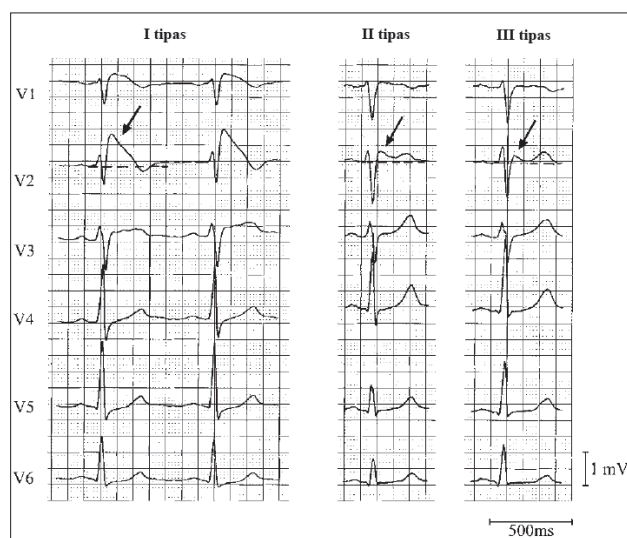
1 lentelė. ST segmento ir T dantelio pokyčių tipai Brugada sindromo atveju (2,4-6,9,15)

Požymiai	I tipas	II tipas	III tipas
J bangos amplitudė	≥ 2 mm*	≥ 2 mm	≥ 2 mm
T dantelis	Neigiamas	Teigiamas ar bifazinis	Teigiamas
ST – T konfigūracija	Skliauto formos	Balno formos	Balno formos
ST segmento terminalinė dalis**	Laipsniškai nusileidžiantis	Pakilęs ≥ 1 mm	Pakilęs < 1 mm

Paiškinimai: *1mm = 0,1 mV; **terminalinė ST segmento dalis – paskutinė, antroji ST segmento pusė.

trukme (1,5,6). Atliekant mėginį dėl galimų kilti grėsmingų skilvelinių aritmijų privalu turėti defibriliatorių ir izoproterenolio (5). Diagnostine prasme efektyviausias ajmalinas. Mėginio su juo jautrumas 80%, specifiskumas 94,4%, teigiama numatoma vertė 93,3%, neigiama numatoma vertė 82,9%. Flekainido šie skaičiai mažesni, atitinkamai – 77%, 80%, 96%, 36% (1,6). Mažiausiai efektyvus prokainamidas (5). Palanku ir tai, kad ajmalinas inaktyvuojamas per kelias minutes, o pusinis eliminacijos laikas flekainido 20 val., prokainamido – 3-4 val.(2,5). Japonijoje (19) itin vertinamas pilsikainidas, I C klasės pagal V. Williams antiaritminius vaistus, grynas natrio kanalų blokatorius, nes kiti be natrio kanalų blokuoja ir kalio kanalus (19-21).

Klinika. Ligoniai, turį EKG BS požymius, gali išlikti ir asimptomiais (1,6), tačiau visiems yra didelė skilvelių aritmijų (savaime praeinanti polimorfinė, rečiau monomorfinė, skilvelių tachikardija (ST); skilvelių virpėjimas; staigi širdinė mirtis) rizika (2,4,5,9,23). Skilvelinės aritmijos dažniausiai prasideda trečiąjį, ketvirtąjį gyvenimo dešimtmetį, ypač sulaukus 40 metų (1,2,6,9,10,13,23), bet gali prasidėti ir kelių dienų – 1 – 84 metų gyvenimo laikotarpiu (5,9,10). Staigi širdinė mirtis gali būti pirmuoju BS pasireiškimu (1,2,5,12), tačiau dažniau – 23% (1,2,6,13) ar net 80% (5) atvejų ligoniai anamnezėje jau yra turėję apalpmių. Skilvelinės aritmijos, staigi mirtis dažniausiai įvyksta tuomet, kai dominuoja vagalinis aktyvumas, pvz., poilsio, miego metu, ankstyvų rytinių valandų laiku (1,2,4-6,10). Ligoniams su implantuotu skilvelių defibriliatoriumi



1 pav. Trijų tipų ST segmento pokyčiai elektrokardiogramoje esant Brugada sindromui (5)

net 26 iš 30 SV epizodų nutiko naktį (6). Grėsmingos skilvelinės aritmijos gali prasidėti ir sukarščiauvus, gausiai pavalgius, pavartojus alkoholio (10). Dalį žmonių su BS vargina ekstrasistolės, galvos svaigimai (1,6). Dažnesnės, nei įprasta, ir supraventrikulinės aritmijos (5): dažniausiai (6 – 20 – 38%) prieširdžių virpėjimas (1,6,10,24), bet gali būti ir prieširdinės, atrioventrikulinės tachikardijos (2,5,10).

Diagnostika. BS diagnostiniai kriterijai: I tipo ST segmento skliauto formos pakilimas ≥ 2 mm daugiau nei vienoje iš dešiniųjų krūtininių derivacijų (V_{1-3}), užregistruotas spontaniškai ar mėginių su natrio blokatoriais metu, ir kuris nors vienas iš žemiau minimų: Θ dokumentuota skilvelių aritmija (SV; praeinanti polimorfine ST; skilvelių aritmijų sukėlimas PES metu – jos teigiama nusakomoji vertė 37 – 50% ir neigiama nusakomoji vertė 46 – 97% (2,5); Θ šeiminė anamnezė (staigios mirtys šeimoje iki 45 metų, I tipo EKG požymiai šeimos nariams. Šeiminę anamnezę turi apie 50% BS turinčių ligonių (21); simptomai susiję su aritmijomis (apalpinimas – syncope, naktinis agoninis kvėpavimas) (1,2,4-6,10,13,18).

Taigi, tik I EKG tipas yra diagnostinis BS požyriūri (1,4,25). Jei registruojami tik II arba III EKG tipai, reikalingi mėginiai su natrio kanalų blokatoriais ir būtinas užregistravimas I EKG tipo. Asimptominiai ligoniai, turintys I EKG tipą, negali būti vertinami kaip turį BS, o tik kaip turintys idiopatinį Brugados EKG vaizdą (1). Nors ir asimptominiai, bet žmonės su I EKG tipu, vis tik turėtų būti vertinami kaip turį riziką staigiai širdinei mirčiai (6). Richter S ir bendr. nuomone (14), EKG BS diagnostiniai kriterijai turėtų būti peržiūrėti. Jų duomenimis, V_3 derivacija nėra diagnostinė. Pakanka I tipo EKG požymių V_1 ir V_2 arba tik vienoje V_1 derivacijoje. Ligoniai su I tipo EKG požymiais dviejuose $V_1 + V_2$ derivacijose arba tik vienoje V_1 derivacijoje nesisiskyrė nei klinika, nei baigtimi.

Kai apalpinimai ar staigi širdinė mirtis nutinka struktūriškai normalioje širdyje, visuomet privalu pagalvoti apie BS galimybę (10,13).

Diferencinė diagnostika. Reikia prisiminti galimus ST segmento pakilimus V_{1-3} derivacijose ir kitų būklių metu. Tai: Θ atipinė dešiniojos Hiso pluošto kojytės blokada (tuomet rekomenduojama matuoti terminalinį QRS kampą tarp kylančios S dantelio dalies ir besileidžiančios r' dantelio dalies ašių; to kampo dydis 42° (esant II EKG tipui), 54° (esant III EKG tipui) ir 12° (esant nepilnai DHPKB) (25); Θ ūminis miokardo infarktas, ypač dešiniojo skilvelio; Θ ūminis perikarditas (miopeirikarditas); Θ hemoperikardas; Θ plaučių arterijos em-

bolija; Θ disekuojanti aortos aneurizma; Θ centrinės ir autonominės nervų sistemos sutrikimai; Θ Duchenne raumenų distrofija; Θ Friedreich ataksija; Θ kairiojo skilvelio hipertrofija; Θ aritmogeninė dešiniojo skilvelio displazija (atskirti kartais nėra lengva (2,5,12); esant minėtai patologijai būdingi normalus atrioventrikulinis laidumas, fiksuoti EKG pokyčiai, monomorfinė skilvelių tachikardija, širdies nepakankamumo požymiai, teigiamas antiaritminių vaistų I, II, III klasių poveikis ir kt.); Θ mechaninė dešiniojo skilvelio nutekamųjų takų kompresija (tumoras mediastinume, *pectus excavatum*); Θ po elektrinės širdies defibriliacijos (ypač negali būti vertinama EKG tuoj po gaivinimo) (5); ankstyvos repolarizacijos sindromas, ypač atletams (ST pakilimas labiau pasislinkęs į kairę, t.y. V_{3-4} derivacijose ir siauras QRS (< 110 ms); rekomenduojama painesniais atvejais 3 mėn. nutraukti treniruotes ir tuomet EKG vertinti iš naujo (4,5,10); Θ hipotermija (J – Osbornio banga būna kairiosiose krūtininėse ir apatinėse standartinėse derivacijose) (1,2,4-6,10,12,15,16).

Yra dar elektrolitų pokyčių, gydymo vaistais ar vaistų perdozavimo, apsinuodijimų jais pasekmės, galinčios sukelti I, II ir III tipų EKG Brugada požymius, dalinę DHPKB. Ne visuomet lengva nutarti, ar elektrolitų disbalansas, vaistai tik sukėlė Brugada EKG vaizdus, ar atskleidė prieš tai neregistruotą BS EKG. Tai: Θ hiperkalemija; Θ hiperkalcemija; Θ apsinuodijimas kokainu, alkoholiu; Θ gydymas ir/ar apsinuodijimas šiais vaistais: antiaritminiai preparatai (natrio kanalų blokatoriai, I C klasė – flekainidas, pilsikainidas, propafenonas ir I A klasė – ajmalinas, prokainamidas, dizopiramidas, cibenzolinas); kalcio kanalų blokatoriai – verapamilis; β adrenoreceptorių blokatoriai – apsinuodijimas propranololiu; antiangininiai vaistai (kalcio kanalų blokatoriai – nifedipinas, diltiazemas; nitratai – izosorbido dinitratas, nitroglicerinas); kalio kanalų atvėrėjai (nikorandilis); Θ psichotropiniai vaistai (tricikliai antidepressantai: amitriptilinas, nortriptilinas, desipraminas, kломipraminas; tetracikliai antidepressantai – maprotilinas; fenotiazinai – perfenazinas, ciamemazinas; selektyvūs serotonino reabsorbcijos inhibitoriai – fluoksetinas; lītis; prieštraukuliniai – klanazepamas; antipsichoziniai – trifluoperazinas, loksapinas); Θ kiti vaistai (histamino H_1 receptorių blokatoriai dimenhidrinatas, difenhidraminas – 4,9,18; lokalus anestetikas bupivakainas – 9; bendrinis anestetikas propofolis; muskarininiai stimulatoriai acetilcholinas, edroforiumas – 18) (1,2,4-6,9,11-13,15,16,18,20,26,28). Aprašytas ir karščiaavimo laikinai sukeltas Brugada EKG II tipas (29).

Genetika ir patomechanizmas. BS paveldimas au-

tosominiu dominantiniu būdu (1,6,13). Per 60% ligonių BS gali būti sporadinis, t.y. jo nėra tėvams ir kitiems giminėms, nors tą tiksliai įvertinti sunku (tėvai gali būti jau mirę, BS gali pasireikšti vėlai) (13). Pirmasis genas atsakingas už šią ligą nustatytas 1998 m. Chen Q ir bendr. (6,9,12,13,23). Šis genas SCN5A koduoja širdies natrio kanalus ir yra atsakingas už širdies veikimo potencialo 0 fazę (1,2,10,13). Kiekvienas vaikas, jei kuris iš tėvų serga BS, turi 50% riziką paveldėti šią ligą (13). Nors vyrai ir moterys šį pakitusį geną paveldi vienodai, vyrai BS, kaip minėta, serga 8 – 10 kartų dažniau (12). SCN5A mutacija dažniau randama šeimių nei sporadinių BS atvejų metu (1,4,13). Nėra aišku, ar ši mutacija susijusi su BS blogesne prognoze, staigios širdinės mirties rizika (4). Nustatyta 50 – 100 skirtingų SCN5A mutacijų (1,4,6,23). Be Brugada sindromo šio geno mutacijos gali sukelti įvairius fenotipus: ilgo QT (Romano – Ward) sindromą, izoliuotus progresuojančius širdies laidumo (Lenegre liga) sutrikimus, idiopatinį SV ir staigią nepaaiškinamą mirtį naktį. Jos visos, kaip genetinės alelinės ligos, sukeltos to paties geno mutacijų (13,23). SCN5A mutacija randama maždaug 18 – 30% ligonių su BS. Tai reiškia, kad gali būti ir kitų genų pokyčiai, sąlygojantys šią ligą (1,4,6,7,13,23). Paskutiniaisiais metais nustatyti 4 nauji genai, susiję su BS, nors tikslus jų skaičius nežinomas (6). Geno T1620M mutacija keičia jonų sroves esant pakilusiai kūno temperatūrai. Paskelbti keli atvejai, kuomet sukarščiavus pasireiškė BS su SV (23).

2002 m. Weiss R ir kt. gausiai šeimai su BS nustatė pokyčius ant chromosomos 3 (3p 22 – p24), nesusijusių su SCN5A. Tai GDP - 1L genas, veikiantis širdies natrio kanalus ant ląstelių paviršiaus (1). Šio geno mutacija sumažina natrio srovių jėgimą apie 50%, o SCN5A – apie 31% (1,6,9). Esant BS kombinacijai su trumpu QT intervalu ($QTc \leq 360$ ms), nustatyta CACNA1C ir CACNB2 genų, siejamų su α – tipo kalcio kanalais, mutacija (9). Neseniai, BS atveju, nustatyta geno KCNE3, susijusio su išeinančia kalio srove, mutacija (6).

BS diagnozė apie 75% atvejų gali būti patvirtinta be molekulinio genetinio tyrimo (13). Genetinis tyrimas nėra rekomenduojamas kaip rutina patvirtintų ar įtartų BS atvejais. Kartais jis gali būti atliekamas klinikiniam smulkesniam šeimos įvertinimui, ekspertizei, žinių apie genotipo – fenotipo ryšius praplėtimui (4,13,30).

BS pagrindinai elektrinė širdies liga, kanalopatija. Kinta skilvelių kardiomiocitų normalus veikimo potencialas, kykla jonų srovių variacijos tarp endokardo ir epikardo. Įėjimo natrio kanalų I_{Na} srovių slopinimas (sutrikimas esant SCN5A mutacijai) sukelia įėjimo ir

išėjimo srovių disbalansą ląstelių veikimo potencialo 1 fazės gale. Panaši situacija yra ir kuomet mažėja α – tipo įėjimo kalcio srovė (I_{Ca} (α)) sukelta CACNA1C ar CACNB2 mutacijų ar kuomet didėja išėjimo kalio srovė (I_{to}), sukelta neseniai aprašytos KCNE3 mutacijos. Tai sukuria transmuralinio voltažo gradientą, žymią dešiniojo skilvelio transmuralinę ir epikardinę repolarizacijos dispersiją ir substratą reentry aritmijoms (lengvina fazės 2 reentry mechanizmą tarp dviejų dešiniojo skilvelio epikardo sričių ar tarp šio skilvelio endokardo ir epikardo) (1,2,6,9,12,17,23).

Gydymas. Vienintelis įrodytas efektyvus BS gydymas yra skilvelių defibriliatoriaus implantacija (1,2,6,12,13). Pagal 2006 m. ACC/AHA/ESC (ACC – *American College of Cardiology*; AHA – *American Heart Association*; ESC – *European Society of Cardiology Committee*) gaires rekomenduojama implantuoti defibriliatorių po staigios mirties (naudingumo klasė I – metodas neabejotinai naudingas; pagrįstumo lygis B – nuomonė pagrįsta vieno atsitiktinių imčių klinikinio tyrimo arba neatsitiktinių imčių tyrimų duomenimis) ir ligoniams su I tipo EKG patyrusiems *syncope* (klasė IIA – daugumos ekspertų nuomone metodas naudingas; pagrįstumo lygis C – bendra ekspertų nuomonė) (31). Dėl defibriliatoriaus implantacijos asimptominiams ligoniams aiškumo nėra. Programuojamos elektrinės stimuliacijos (PES) vaidmuo nustatant rizikos dydį nepatvirtintas. Jei jos metu pavyko sukelti SV/ST – siūloma II b rekomendacijų klasė (naudingumas yra mažiau pagrįstas) (31). Nors kai kurie autoriai teigia, kad reikia implantuoti defibriliatorių ir ligonių su BS ir staigia mirtimi giminėms - klinikinės studijos didesnės staigios mirties rizikos jiems nepatvirtino (31). 2003 m. II sutarimo konferencijos (*the second consensus conference: endorsed by the heart rhythm society and the European heart rhythm association*) rekomendacijos: ligoniams, patyrusiems staigią mirtį ar *syncope* (su I tipo EKG) – implantuoti (I klasė); jei *syncope* ir I tipo EKG tik po natrio blokatorių – II klasė (nuomonės apie metodo naudingumą prieštaringos), esant spontaniniam EKG I tipui ir PES sukelti SV/ST (IIA klasė), jei SV/ST nesukelti – tik ligonį sekti; I tipo EKG po natrio blokatorių, apsunkinta šeiminė anamnezė ir PES sukelti SV/ST – II klasė; jei tais atvejais PES skilvelinių aritmijų nesukėlė ir nėra šeiminės anamnezės – tik sekti (1). Pastarajai II sutarimo konferencijos nuomonei pritaria dauguma autorių (6,8,13,18,19). Defibriliatoriaus implantacija gali sukelti įvairių komplikacijų (31). Be to, sudėtingesnė gydymo taktika dėl užėinančių ir prieširdžių aritmijų (10). Implantavus defibriliatorių sektų ligonių miršta-

mumas per 10 metų buvo nulinis (2). Retai bandoma radiodažnuminė – kateterinė skilvelių ektopinių židinių ablacija (10).

Medikamentiniam BS gydymui siūlomi vaistai, mažinantys kalio jonų išėjimo sroves (Ito inhibitoriai) arba didinantys kalcio (I_{Ca}), natrio (I_{Na}) įėjimo sroves. Ito blokatoriai: 4-aminopiridinas (galimai neurotoksiškas), chinidinas, tedisamilis, AVEO 118. Visi jie efektyvūs eksperimente – slopina 2 fazės reentry. I_{Ca} aktyvatoriai: β adrenerginis vaistas izoproterenolis (eksperimente slopina 2 fazės reentry), fosfodiesterazės inhibitorius cilostazolis (apie jo naudą išvengiant SV nuomonės prieštaringos). I_{Na} atvėrėjai: kiniečių žolinis vaistas dimetil litospermatas B (dmLSB) (eksperimente slopina 2 fazės reentry) (1,2,6,12). Labiausiai vertinamas ir tinkamas ilgalaikiai terapijai išvengti staigios mirties yra IA klasės antiaritminis vaistas chinidinas (1 – 2 g/d) (1,2,6,12,13). Tedisamilis, izoproterenolis tinkami ST gydymui (2,10,12,13). Chinidinas, izoproterenolis ypač palankūs vaikų gydymui: normalizuoja ST segmento pakilimą, užkerta kelią ST/SV (2). β adreno-receptorių blokatoriai, amiodaronas ar jų kombinacija neturi naudos (2).

Profilaktika. Ligoniai su BS ar asimptominiai, tik turį EKG Brugada požymius, turėtų vengti karščiavimo, anestetikų, antidepresantų, antipsichozinių vaistų su natrio kanalus blokuojančiu poveikiu, vagotoninų medikamentų, α adrenerginių agonistų, β adreno-receptorių blokatorių, kokaino, I generacijos antihistamininių, IC ir IA klasių antiaritminių vaistų (4,13).

Prognozė. Sergančiųjų BS ligonių prognozę daugiausia blogina staigios mirties požūriū:

- spontaniškai registruojamas I EKG tipas (4,10,13,23). Jis staigios mirties riziką didina 7,7 karto (10). Nakano Y ir bendr. (32) duomenimis, nepriklausomas staigios mirties rizikos faktorius yra spontanis I EKG tipas ne V₁, o tik V₂ derivacijose;

- anamnezėje buvusios *syncope*, staigi mirtis. Tai patikimai (p < 0,01) (12) didina SV riziką ir jis įvyksta per 54 mėn. (1), 50% ligonių – per 5 metus (23). Buvęs SV didžiausias rizikos faktorius (1,4);

- PES sukeltos skilvelinės aritmijos (4,13). Jos SV riziką taip pat didina patikimai, p < 0,0001 (12). Visi šie faktoriai sąlygoja ženkliai didesnę staigios mirties riziką (1,2,6,12), su 27,2% dažniu per 2 metus (2) ar su 45% rizika bet kokių gyvenimo laikotarpiu (13).

Blogesnė prognozė sergančiųjų BS vyrų negu moterų (1,4,6,13). Jiems staigios mirties dažnesnės net 5,5 karto (10). Ligos baigtį blogina vaikystėje prasidėjęs BS su *syncope* (10), BS lydinčios prieširdinės aritmijos

(6,10), QTc prailgėjimas dešiniuosiose krūtininėse derivacijose (1), aVR požymis (1). Jei I EKG tipą sukėlė tik natrio kanalų blokatoriai, bet ligonių anamnezėje buvęs SV, tai jų rizika staigiai mirčiai panaši į turinčiųjų spontanių I EKG tipą (19). Asimptominiai ligoniai su I EKG tipu tik po mėginio su natrio kanalų blokatoriais ir negalėjimu jiems sukelti skilvelinių aritmijų PES metu turi minimalią staigios mirties riziką ar jos išvis neturi (1,2,18). Jiems metinis galimas aritmijų dažnis 0,24 – 3,6% (19). Neįrodyta, kad rizikos faktoriais yra nepalanki šeiminė anamnezė, SCN5A mutacija (1).

Literatūra

1. Brugada P, Benito B, Brugada R, Brugada J. Brugada syndrome: update 2009. *Hellenic J Cardiol* 2009; 50 : 352-72.
2. Satish OS, Yeh KH, Wen MS. Brugada syndrome – an update. *Chang Gung Med J* 2005; 28 : 69-76.
3. Wren Ch. Screening children with a family history of sudden cardiac death. *Heart* 2006; 92: 1001-6.
4. Antzelevitch Ch, Brugada P, Brugada J, Brugada R. Brugada syndrome: from cell to bedside. *Curr Probl Cardiol* 2005; 30: 9-38.
5. Wilde AAM, Antzelevitch Ch, Borggrefe M, Brugada J, Benito B, Brugada R, Brugada P, et al. Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome. Consensus report. *Circulation* 2002; 106: 2514-19.
6. Benito B, Brugada J, Brugada R, Brugada P. Brugada syndrome. *Rev Esp Cardiol* 2009; 62: 1297-315.
7. Tan HL, Hofman N, Langen IM, Wal AC, Wilde AAM. Sudden unexplained death: heritability and diagnostic yield of cardiological and genetic examination in surviving relatives. *Circulation* 2005; 112: 207-13.
8. A. Lukoševičiūtė. Brugada sindromas. Širdies ritmo sutrikimai ir jų gydymas: intensyvioji terapija. Konferencijos medžiaga. Kaunas, 2006, p. 28-35.
9. Yap YG, Behr ER, Camm AJ. Drug – induced Brugada syndrome. *Europace* 2009; 11: 989-94.
10. Fowler SJ, Priori SG. Clinical spectrum of patients with Brugada ECG. *Curr Opin Cardiol* 2008; 24: 74-81.
11. Monteban-Kooistra WE, Berg MP, Tulleken JE, Ligtenberg JJM, Meertens JHJM, Zijlstra JG. Brugada electrocardiographic pattern elicited by cyclic antidepressants overdose. *Intensive Care Med* 2006; 32: 281-5.
12. Francis J, Antzelevitch Ch. Brugada syndrome. *Int J Cardiol* 2005; 101: 173-8.
13. Brugada R, Brugada P, Brugada J, Hong K. Brugada syndrome. *GeneReviews* 2007, p. 1-16. Available from: (www.genetests.org), University of Washington, Seattle.
14. Richter S, Sarkozy A, Paparella G, Henkens S, Boussy T, Chierchia GB, et al. Number of electrocardiogram leads displaying the diagnostic coved – type pattern in Brugada syndrome: a diagnostic consensus criterion to be revised. *Eur Heart J* 2010; 31: 1357-64.
15. Kukar A, Alikhani Z, Steinberg JS. Brugada syndrome diagnosed after sudden cardiac arrest. *Hospital Physician* 2007; May, pp. 43-9.
16. Gallo D, Pines JM, Brady W. Abnormalities of the ST segment. In: 2009 Yearbook of intensive care and emergency medicine. Edit. JL Vincent. Springer – Verlag Berlin Heidelberg 2009. Printed in Germany, p. 531-42.

17. Chinushi M, Tagawa M, Izumi D, Furushima H, Aizawa Y. Pilsicainide – induced ST segment elevation and ST segment depression in two patients with variant forms of Brugada – type electrocardiographic abnormalities. *Pace* 2009; 32: 811-5.
18. Nishizaki M, Sakurada H, Yamawake N, Ueda - Tatsumoto AQ, Hiraoka M. Low risk for arrhythmic events in asymptomatic patients with drug - induced type 1 EKG. Do patients with drug – induced Brugada type ECG have poor prognosis? *Circ J* 2010; 74: 2464-73.
19. Shimizu A. Is this a philosophic issue? – Do patients with drug – induced Brugada type ECG have poor prognosis? *Circ J* 2010; 74: 2455-63.
20. Tashiro N, Sato N, Talib AK, Talib AK, Saito E, Okura M, et al. Brugada syndrome case: difficult differentiation between a concealed form and tricyclic antidepressant – induced Brugada sign. *Inter Med* 2009; 48: 1535-9.
21. Kanemori T, Shimizu H, Oka K, Furukawa Y, Hiromoto K, Mine T, et al. Sodium channel blockers enhance the temporal QT interval variability in the right precordial leads in Brugada syndrome. *A.N.E.* 2008; 13: 74-80.
22. Brugada R, Brugada J, Antzelevitch Ch, Kirsch GE, Potenza D, Towbin JA, 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: 510-5.
23. Hong K, Antzelevitch Ch, Brugada P, Brugada J, Ohe T, Brugada R. Brugada syndrome: 12 years of progression. *Acta Medica Okayama* 2004; 58: 255-61.
24. Choi KJ, Kim J, Kim SH, Nam GB, Kim YH. Increased dispersion of atrial repolarization in Brugada syndrome. *Europace* 2011; May 15: 1-6.
25. Ohkubo K, Watanabe I, Okumura y, Ashino S, Kofune M, Nagashima K, et al. A new criteria differentiating type 2 and 3 Brugada patterns from ordinary incomplete right bundle branch block. *Int Heart J* 2011; 52: 159-63.
26. Palaniswamy Ch, Selvaraj DR, Chugh T, Singh T, Khaliq O, Tsai F, et al. Brugada electrocardiographic pattern induced by amitriptyline overdose. *Amer J Therapeutics* 2010; 17: 529-32.
27. Bebartha VS. Brugada electrocardiographic pattern induced by cocaine toxicity. *Annals of Emergency Medicine* 2007; 49: 827-9.
28. Garnier F, Mathe A, Bruyeres R. Electrical aspects of Brugada: hyperkalaemia and intoxication with phenothiazines. *Heart* 2008; 94: 1578.
29. Unlu M, Bengi F, Amasyali B, Kose S. Brugada – like electrocardiographic changes induced by fever. *Emerg Med J* 2007; 24: 4-5.
30. Clinical indications for genetic testing in familial sudden cardiac death syndromes: an HRUK position statement. *Heart Rhythm UK Familial Sudden Death Syndromes Statement Development Group.* *Heart* 2008; 94: 502-7.
31. Rossenbacker T, Priori SG, Zipes DP. The fight against sudden cardiac death: consensus guidelines as a reference. *Eur Heart J* 2007; 9 (supplement 1): 150-8.
32. Nakano Y, Shimizu W, Ogi H, Suenari K, Oda N, Makita Y, et al. A spontaneous type 1 electrocardiogram pattern in lead V₂ is an independent predictor of ventricular fibrillation in Brugada syndrome. *Europace* 2010; 12: 410-6.

BRUGADA SYNDROME

Dagmara Reingardienė, Jolita Vilčinskaitė

Summary

Key words: Brugada syndrome, sudden cardiac death, Brugada electrocardiographic pattern.

The Brugada syndrome is characterized by ST segment elevation in the right precordial ECG leads and a high incidence of sudden death in patients with structurally normal hearts. The syndrome manifests primarily during adulthood, with a mean age of sudden death of approximately 40 years. The syndrome is thought to be responsible for 4 – 12% of all sudden deaths and at least 20% of deaths in patients with structurally normal hearts. The syndrome was described in 1992. The Brugada syndrome is a channelopathy that causes dysfunction of a cardiac channel participating in the action potential.

Inheritance in Brugada syndrome occurs as an autosomal dominant trait. In this review article there are discussed about definition and epidemiology of the disease, the electrocardiographic manifestations of the Brugada syndrome (three types of repolarization patterns in the right precordial leads), clinical characteristics, diagnostic criteria for Brugada syndrome, differential diagnosis, drug – induced Brugada – like ECG patterns, basis for the greater prevalence of the Brugada phenotype in males, genetic factors underlying the Brugada syndrome, cellular and ionic mechanisms, management (indications for implantable cardioverter defibrillator, pharmacological approach to therapy in the Brugada syndrome), prevention and prognosis, and risk stratification.

Correspondence to: dagmara.reingardiene@gmail.com

Gauta 2011-10-04

