

# Zespół Brugadów

## etiopatogeneza, diagnostyka i leczenie

Brugada syndrome – etiopathogenesis, diagnosis and treatment

**Grzegorz K. Jakubiak**

Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze

Oddano do publikacji: 01.09.2016, Copyright© Medyk Sp. z o.o. **PDF TEXT** [www.gabinetprywatny.com.pl](http://www.gabinetprywatny.com.pl)

**Streszczenie:** Zespół Brugadów charakteryzuje się występowaniem typowych zmian w prawostronnych odprowadzeniach przedsercowych EKG oraz zwiększonym prawdopodobieństwem zagrażających życiu tachyarytmii komorowych. Zmiany w zapisie elektrokardiogramu mogą występować spontanicznie lub w czasie próby farmakologicznej z lekiem antyarytmicznym klasy I (ajmalina, flekainid). Choroba najczęściej jest rozpoznawana pomiędzy trzecią i piątą dekadą życia; częściej chorują mężczyźni. Etiopatogeneza obejmuje czynniki genetyczne, środowiskowe i hormonalne. Zaburzenia genetyczne dotyczą genów, które kodują białka kanałów jonowych, dlatego zespół Brugadów jest zaliczany do grupy kanałopatii. Najczęściej mutacja dotyczy genu SCN5A, kodującego jeden z kanałów sodowych. Jedyną skuteczną metodą zapobiegania nagłej śmierci sercowej pacjentów z zespołem Brugadów jest zastosowanie wszczepialnego kardiowertera-defibrylatora. **Słowa kluczowe:** zespół Brugadów, nagła śmierć sercowa, arytmia.

**Abstract:** Brugada syndrome is characterized by occurrence of typical ECG changes in right-hand leads and increased risk of life-threatening ventricular tachyarrhythmia. The ECG changes may occur spontaneously or during pharmacological test with class I antiarrhythmic drugs (ajmaline, flecainide). The disease is in the majority recognized between third and fifth decade of life, men are more often affected. Etiopathogenesis consists of genetic, hormonal and environmental factors. Genetic disorders pertain to genes, which encode proteins of ion channels, therefore Brugada syndrome is classified to the group of channelopathies. Mutation of the gene SCN5A occurs most frequently; this gene encodes one of sodium channels. Only application of implantable cardioverter-defibrillator is the effective method of sudden cardiac death prevention in patients with Brugada syndrome. **Keywords:** Brugada syndrome, sudden cardiac death, arrhythmia.

### Wprowadzenie

Wśród dużej grupy chorób z zakresu zaburzeń rytmu serca szczególnie miejsce zajmują genetycznie uwarunkowane zespoły arytmogenne. Są to choroby względnie rzadkie, zaś ich przebieg kliniczny może być dramatyczny, ponieważ niejednokrotnie pierwszą manifestacją jest wystąpienie groźnych komorowych zaburzeń rytmu serca u osoby młodej, dotychczas uchodzącej za zdrową. Z drugiej zaś strony,

w ostatnich latach dzięki postępowi genetyki, biologii molekularnej, czy też elektrofizjologii wiedza na ich temat wzrasta. Do przykładów takich chorób, nie licząc jednostki będącej tematem niniejszej pracy, należą: wrodzony zespół długiego QT (w postaci zespołu Romana i Warda – bez zaburzeń słuchu lub w postaci Jervella i Lange-Nielsena – z głuchotą), wrodzony zespół krótkiego QT, wielokształtny częstoskurcz komorowy zależny od katechola-

min, czy też arytmogenna kardiomiopatia prawokomorowa.

W 1992 r. dwaj hiszpańscy kardiologowie, bracia Pedro Brugada oraz Josep Brugada, opublikowali na łamach czasopisma *Journal of the American College of Cardiology* opis niezab obserwowanego wcześniej zespołu klinicznego, który polegał na występowaniu charakterystycznych zmian w badaniu EKG oraz powtarzających się epizodach utraty przytomności i nagłego zatrzymania krążenia w mechanizmie polimorficznego częstoskurczu komorowego bez tętna lub migotania komór u osób bez organicznej choroby serca. Opis obejmował 8 pacjentów z różnych ośrodków na świecie. Wśród nich było troje dzieci oraz pięcioro dorosłych, dwie osoby płci żeńskiej i sześć osób płci męskiej, wszystkie osoby rasy białej. Podstawowe badania biochemiczne krwi, ocena funkcji nerek, wątroby, tarczycy, echokardiografia, angiografia tętnic wieńcowych oraz biopsja endomiokardialna nie wykazały żadnych nieprawidłowości. U jednego z pacjentów wkrótce po urodzeniu rozpoznano napadowe migotanie przedsionków i z tego powodu był leczony digoksyną i propranololem, zaś w wieku 8 lat doznał pierwszego epizodu omdlenia [1, 2].

Po niespełna ćwierćwieczu od pierwszego doniesienia o nowym zespole arytmogennym, stan wiedzy o jego etiopatogenezie znacznie się zwiększył, choć pozostaje jeszcze wiele niewiadomych. Dla upamiętnienia nazwiska odkrywcy omawiana jednostka chorobowa przeszła do historii medycyny oraz do praktyki klinicznej jako zespół Brugadów (ang. *Brugada syndrome*).

### ■ Obraz kliniczny i epidemiologia

Obraz kliniczny zespołu Brugadów polega na występowaniu epizodów omdleń, stanów

przedomdleniowych czy też nagłego zatrzymania krążenia w przebiegu arytmii komorowych. W okresie pomiędzy takimi epizodami pacjent może nie wykazywać żadnych objawów podmiotowych ani przedmiotowych. Może również się zdarzyć, że pierwszym objawem klinicznym będzie nagła śmierć sercowa. Innymi objawami, które mogą być obserwowane są epizody kołatania serca, nietypowego bólu w klatce piersiowej. Może wystąpić również nocny oddech agonalny. Zaburzenia rytmu serca częściej występują w nocy [3]. U chorych na zespół Brugadów z większą częstością pojawiają się również nadkomorowe zaburzenia rytmu serca [4].

Częstość występowania zespołu Brugadów w populacji ogólnej w skali całego świata szacuje się na poziomie od 5 do 20 przypadków na 10 tys. osób, zaś największe rozpowszechnienie obserwuje się wśród mieszkańców Azji Południowo-Wschodniej i osób pochodzących z tego regionu [5, 6]. Częściej chorują mężczyźni, stanowiąc ponad 80% dorosłych pacjentów, zaś wśród dzieci zespół występuje z podobną częstością u obu płci [7]. Należy jednak podkreślić, że rozpowszechnienie omawianej jednostki chorobowej jest trudne do ścisłego określenia, ponieważ wśród osób dotkniętych tym zespołem charakterystyczne zmiany w EKG mogą nie zawsze być obecne, lecz ujawniają się dopiero po wykonaniu specjalistycznej próby farmakologicznej. Potwierdzeniem tych trudności może być relatywnie duża rozbieżność danych w dostępnej literaturze naukowej. Niektórzy badacze szacują bowiem częstość występowania choroby w populacji ogólnej na poziomie od 1 do 5 przypadków na 10 tys. osób [8], inni zaś uważają, że należy mówić o liczbie od 5 do aż 66 przypadków na 10 tys. osób [4].

Choroba ujawnia się najczęściej pomiędzy trzecią i piątą dekadą życia, natomiast opisa-

no przypadki klinicznej manifestacji zespołu Brugadów u osób pomiędzy 1. i 84. r.ż. [5,8]. Warto jednakże podkreślić, że u wielu osób w ciągu całego życia nie dochodzi do klinicznej manifestacji zespołu [7].

W 2014 r. grupa badaczy z Holandii (Blom i współpracownicy) opublikowała bardzo interesujące wyniki badań, z których wynika, że częstość występowania zespołu Brugadów w populacji pacjentów cierpiących z powodu schizofrenii jest znacznie większa w porównaniu z danymi dotyczącymi populacji ogólnej (4% vs. 0,05%). Co istotne, tendencja taka utrzymuje się również po wykluczeniu z grupy badawczej osób otrzymujących leki, które blokują kanały sodowe [9].

Uważa się, że zespół Brugadów odpowiada za 4-12% przypadków nagłej śmierci sercowej w ogóle oraz za 20% przypadków nagłej śmierci sercowej u osób bez organicznej choroby serca [10]. Nagłą śmierć sercową (ang. *sudden cardiac death*, SCD) definiuje się jako zgon spowodowany nieoczekiwanym zatrzymaniem czynności serca, który nastąpił w ciągu godziny od pojawienia się objawów choroby [11].

Co interesujące, 26% pacjentów podaje w wywiadzie rodzinnym przypadek nagłej śmierci sercowej, natomiast u 36% pacjentów zespół Brugadów zostaje rozpoznany podczas badań skringingowych po nagłej śmierci sercowej lub rozpoznaniu choroby u członka rodziny [6].

## ■ Etiopatogeneza

Według współczesnego stanu wiedzy etiologię zespołu Brugadów można określić mianem wieloczynnikowej. Wyróżnia się bowiem trzy grupy czynników, które decydują o wystąpieniu choroby i jej klinicznej manifestacji: genetyczne, środowiskowe oraz hormonalne [5]. W 1998 r. pojawiły się pierwsze naukowe do-

niesienia dotyczące genetycznego podłoża choroby i od tego czasu wiedza na ten temat systematycznie się powiększa [12]. Do 2016 r. opisano bowiem mutacje 23 genów, związane z patogenezą tej jednostki chorobowej [6]. Ze względu na fakt, że genetyczne podłoże zespołu Brugadów stanowią mutacje w genach kodujących kanały jonowe lub białka ściśle powiązane funkcjonalnie z tymi kanałami, zaliczamy tę jednostkę do grupy chorób określanych mianem kanałopatii. Opisane dotąd geny można podzielić na trzy grupy, w zależności od rodzaju jonów, z przewodnictwem których są związane białka kodowane przez te geny (jony sodowe  $\text{Na}^+$ , potasowe  $\text{K}^+$ , wapniowe  $\text{Ca}^{2+}$ ). Mutacje dotyczące kanałów sodowych i wapniowych prowadzą do spadku ich aktywności, zaś dotyczące kanałów potasowych – do wzrostu aktywności [13].

Najczęstsza mutacja związana z zespołem Brugadów dotyczy genu *SCN5A*, kodującego podjednostkę  $\alpha$  białka, które pełni funkcję kanału sodowego  $\text{Na}_v1.5$ . Wspomniany kanał jest kluczowym białkiem w procesie generowania potencjału czynnościowego oraz propagacji impulsu elektrycznego w obrębie miokardium. Opisano ponad 300 różnych mutacji genu *SCN5A*, ale nie wszystkie z nich mają związek przyczynowy z opisywaną jednostką chorobową. Szacuje się jednak, że u 20-25% pacjentów z zespołem Brugadów występuje mutacja genu *SCN5A* [7,14].

Inne, stosunkowo częste mutacje dotyczą genów *CACNA1C* (podjednostka  $\alpha 1C$  kanału wapniowego  $\text{Ca}_v1.2$ ), *CACNB2b* (podjednostka  $\text{Ca}_v\beta 2b$  kanału wapniowego) oraz *SCN10A* (podjednostka  $\alpha$  kanału sodowego  $\text{Na}_v1.8$ ), jednakże częstość ich występowania wśród pacjentów to zaledwie odpowiednio 1-2%, 1-2% oraz mniej niż 5%. Inne mutacje są jeszcze rzadsze [6].

Warto podkreślić, że choć dostępna wiedza na temat genetycznego podłoża zespołu Brugada wykazuje się relatywnie duża, to wszystkie znane mutacje odpowiadają łącznie jedynie za 35% przypadków [15].

W ostatnim czasie poglądy na sposób dziedziczenia zespołu Brugada ulegają zmianie. Początkowo uważano bowiem, że choroba jest uwarunkowana monogenowo, a typ dziedziczenia jest autosomalny dominujący o niepełnej penetracji. Obecnie natomiast zyskuje na znaczeniu hipoteza, iż uwarunkowanie podatności na wystąpienie zespołu jest bardziej skomplikowane i zależy prawdopodobnie od nagromadzenia polimorfizmów genetycznych i mutacji, które wspólnie wpływają na występowanie zaburzeń rytmu serca [6,7].

Należy zauważyć, iż obecna wiedza na temat korelacji genotypu i fenotypu pacjentów z zespołem Brugada jest bardzo ograniczona, w przeciwieństwie do zespołu długiego QT, co sprawia, że badania genetyczne mogą być użyteczne jedynie jako badanie dodatkowe, nie zaś element kluczowy w stratyfikacji ryzyka nagłej śmierci sercowej czy też wyboru sposobu terapii [16].

Dokładna patofizjologia zespołu Brugada nie jest jeszcze w pełni znana, natomiast uważa się, że podstawowym mechanizmem prowadzącym do zaburzeń rytmu serca jest zjawisko *re-entry*, które powstaje na skutek dyspersji repolaryzacji mięśnia sercowego w okolicy drogi odpływu prawej komory, co jest z kolei skutkiem dysfunkcji kanałów jonowych [4]. Istnieją doniesienia naukowe o roli testosteronu w etiopatogenezie zespołu Brugada. Stwierdzono, iż u mężczyzn z takim rozpoznaniem stężenie testosteronu we krwi jest wyższe, zaś wskaźnik BMI i procentowy udział tkanki tłuszczowej w masie ciała niższe niż u osób płci męskiej w podobnym wieku spo-

śród populacji ogólnej [17]. Ponadto choroba jest rozpoznawana najczęściej u młodych dorosłych mężczyzn. Stwierdzono również, że mężczyźni ze zmianami w EKG charakterystycznymi dla zespołu Brugada mają większe ryzyko zachorowania na raka gruczołu krokowego. W 2009 r. naukowcy z Japonii (Haruta i współpracownicy) opublikowali wyniki retrospektywnej analizy, obejmującej grupę 2681 mężczyzn, spośród których 34 wykazywało typowe zmiany w zapisie EKG. Rak gruczołu krokowego wystąpił u 11,8% osób z charakterystycznym dla zespołu Brugada uniesieniem odcinka ST oraz u 2% spośród mężczyzn z zapisem EKG bez takich nieprawidłowości [18].

### ■ Diagnostyka i kryteria rozpoznania

Badaniami dodatkowymi, które mają zastosowanie w diagnostyce zespołu Brugada jest elektrokardiogram 12-odprowadzeniowy oraz ewentualnie próba farmakologiczna polegająca na rejestracji zapisu EKG po podaniu leku antyarytmicznego klasy I według Vaughana-Williamsa. Inne badania (na przykład badania laboratoryjne, badania obrazowe) mogą służyć jedynie diagnostyce różnicowej w poszukiwaniu przyczyny omdleń czy też nagłego zatrzymania krążenia, zaś u pacjenta z zespołem Brugada nie ujawniają żadnych nieprawidłowości.

Zmiany w zapisie elektrokardiogramu w zespole Brugada dotyczą odprowadzeń przedsercowych  $V_1$ - $V_2$  (ewentualnie  $V_1$ - $V_3$ ). Wyróżnia się trzy typy:

- typ 1 – uniesienie punktu J z odcinkiem ST o co najmniej 0,2 mV oraz odcinek ST przechodzi w ujemny załamek T;
- typ 2 – uniesienie punktu J o co najmniej 0,2 mV, siodełkowate uniesienie odcinka ST o co najmniej 0,1 mV z dodatnim lub dwufazowym załamkiem T;

- typ 3 – uniesienie punktu J o co najmniej 0,2 mV z uniesieniem odcinka ST o mniej niż 0,1 mV [19].

Warto zwrócić uwagę, iż warunkiem *sine qua non* rozpoznania zespołu Brugada jest zaobserwowanie w zapisie EKG pacjenta zmiany typu 1, samoistnie lub po podaniu odpowiednich leków antyarytmicznych [20].

Do wykonania próby farmakologicznej stosuje się ajmalinę w dawce 1 mg/kg mc. (lek podaje się dożylnie w ciągu 5 minut) lub prokainamid w dawce 10 mg/kg mc. (lek podaje się dożylnie w ciągu 10 minut). Próbę uważa się za dodatnią, gdy zapis EKG typu 2 lub 3 zmienia się w typ 1 bądź uniesienie punktu J wzrasta o co najmniej 0,2 mV w stosunku do stanu sprzed podania leku [21]. Podczas wykonywania badania należy zachować ostrożność, zaś w przypadku stwierdzenia diagnostycznego uniesienia odcinka ST, poszerzenia zespołów QRS o ponad 30% lub wystąpienia ektopii komorowej infuzję leku należy natychmiast przerwać. Pacjenci z wcześniej rozpoznany zaburzeniem przewodnictwa przedsionkowo-komorowego powinni być poddawani próbie farmakologicznej najlepiej w warunkach pracowni elektrofizjologicznej lub oddziału intensywnej opieki kardiologicznej z możliwością założenia elektrody endokawitarnej. Inne leki stosowane w diagnostyce zespołu Brugada to flekainid, czy też pilsikainid [4]. Za najlepszy lek w próbie farmakologicznej uważa się ajmalinę ze względu na krótki czas działania tej substancji oraz dużą czułość próby z ajmaliną [7].

Zgodnie ze stanowiskiem ekspertów z roku 2013, zrzeszonych w towarzystwach naukowych Heart Rhythm Society (HRS), European Heart Rhythm Association (EHRA) oraz Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), definitywne rozpoznanie zespołu Brugada można postawić jedynie na podstawie stwierdzenia

zmian typu 1 w zapisie EKG standardowym lub po podaniu leku antyarytmicznego klasy I, w co najmniej jednym odprowadzeniu spośród  $V_1$  oraz  $V_2$ . Zatem według tego konsensusu pozytywny wywiad rodzinny i obecność objawów klinicznych u pacjenta nie są konieczne do rozpoznania choroby [22]. Zgodnie z wcześniej obowiązującymi zasadami rozpoznawania zespołu Brugada wymagane było spełnienie kryterium elektrokardiograficznego w co najmniej dwóch odprowadzeniach, a ponadto kryterium klinicznego [8]. Należy zatem oczekiwać, że czułość rozpoznawania choroby zwiększy się, a ponadto będzie rozpoznawana u większej liczby osób bezobjawowych.

## Leczenie

Jedyną skuteczną metodą zapobiegania nagłej śmierci sercowej pacjenta, u którego rozpoznano zespół Brugada jest według aktualnego stanu wiedzy wszczepienie kardiowertera-defibrylatora. Z takim postępowaniem wiążą się również negatywne konsekwencje, na przykład występowanie nieuzasadnionych wyładowań, czy też burz elektrycznych, co znacząco pogarsza jakość życia. Decyzja o zastosowaniu takiego leczenia musi być zatem podjęta indywidualnie tak, aby ryzyko działań niepożądanych nie przeważało nad przewidywanymi korzyściami.

W podjęciu decyzji o wszczepieniu kardiowertera-defibrylatora istotne jest dokonanie stratyfikacji ryzyka wystąpienia nagłej śmierci sercowej pacjenta. Za czynniki niekorzystne rokowniczo uważa się:

- wystąpienie w przeszłości omdlenia z powodu arytmii lub nagłego zatrzymania krążenia (roczne ryzyko wystąpienia migotania komór szacuje się na poziomie 7,7%-13,8% według badań retrospektywnych);
- samoistnie występujący typ 1 zmian w zapisie EKG [23].

Według rekomendacji towarzystw naukowych (HRS, EHRA, APHRS) z 2013 r. zalecenia dotyczące wszczepienia kardiowertera-defibrylatora (ICD) są następujące:

- po przebyciu nagłego zatrzymania krążenia lub trwałego częstoskurczu komorowego zaleca się wszczepienie ICD (klasa I zalecenia);
- w razie spontanicznej obecności typu 1 zmian w EKG lub po przebyciu epizodu omdlenia spowodowanego arytmia komorową wszczepienie ICD może być użyteczne (klasa IIa zalecenia);
- po wystąpieniu migotania komór w trakcie badania elektrofizjologicznego można rozważyć wszczepienie ICD (klasa IIb zalecenia);
- nie zaleca się wszczepienia ICD u pacjentów bezobjawowych, u których typ 1 w EKG zmian występuje tylko w trakcie próby farmakologicznej (klasa III zaleceń) [22].

Wykazano, że picie alkoholu, zażywanie kokainy, spożywanie obfitych bogatowęglowodanowych posiłków, czy też kąpiele w bardzo gorącej wodzie mogą prowadzić do ujawnienia typowych zmian, jeśli nie występują w spoczynkowym EKG, jak również wymienione zachowania zwiększają prawdopodobieństwo groźnych zaburzeń rytmu serca u pacjentów z zespołem Brugadów [7,24]. Uzasadnione jest zatem zalecenie pacjentowi ewentualnej modyfikacji stylu życia poprzez unikanie takich czynności.

Równie ważne jest zapobieganie, czy też szybkie rozpoznawanie i skuteczne leczenie takich stanów, jak hipokaliemia, hiperkaliemia, hiperkalcemia, gorączka. Osoby z zespołem Brugadów powinny unikać niektórych grup leków. Należą do nich m.in.: trójpierścieniowe

leki przeciwdepresyjne, czteropierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki przeciwhistaminowe pierwszej generacji, insulina z glukozą, antagoniści receptorów  $\beta$ -adrenergicznych, inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny. Pełną listę leków można znaleźć na stronie internetowej: [www.brugadadrugs.org](http://www.brugadadrugs.org) [7, 8, 24].

Wpływ gorączki na zapis EKG pacjentów z zespołem Brugadów dobrze przedstawia interesujący opis przypadku klinicznego, opublikowany przez grupę badaczy z USA w 2015 r. Otóż u 49-letniej pacjentki, która w przebiegu zapalenia płuc gorączkowała do 39,4°C stwierdzono typ 1 uniesienia odcinka ST, który po kilku dniach leczenia zniknął. Pacjentka w wywiadzie podawała występowanie omdleń, zaś przeprowadzona w przeszłości diagnostyka, obejmująca monitorowanie EKG metodą Holtera, próbę wysiłkową oraz echokardiografię, nie ujawniła żadnych nieprawidłowości [25].

## ■ Podsumowanie

Mimo iż zespół Brugadów jest chorobą relatywnie rzadką, warto brać ją pod uwagę w diagnostyce różnicowej przyczyn nagłego zatrzymania krążenia, szczególnie u osoby w młodym lub średnim wieku, gdy rutynowe badania laboratoryjne i obrazowe wraz z analizą okoliczności zdarzenia nie ujawniają innych, częściej występujących przyczyn. Natomiast czujność w interpretacji zapisu EKG pod kątem rozpoznania typowych zmian, wykonywanego z innej przyczyny u chorego bezobjawowego z jeszcze nierozpoznanym zespołem Brugadów, może pokierować diagnostykę w odpowiednim kierunku i uchronić pacjenta przed przedwczesnym zgonem. Wydaje się to być szczególnie istotne z perspektywy praktyki lekarzy szerokich specjalności, takich jak choroby wewnętrzne, medycyna rodzinna, czy też pediatria.

Bardzo istotna dla praktyki lekarskiej w każdej dziedzinie medycyny klinicznej jest również znajomość i wczesne reagowanie bądź unikanie czynników, które u chorego mogą spowodować wystąpienie zagrażających życiu tachyarytmii komorowych.

Z perspektywy naukowej natomiast postęp wiedzy na temat patologii zespołu Brugadów na poziomie molekularnym i elektrofizjologicznym, jaki dokonał się przez niespełna ćwierć wieku od opisanie choroby, jest imponujący. Jednakże wiele pytań wciąż pozostaje otwarte i należy oczekiwać, iż następne lata badań dostarczą nowych, interesujących informacji. © P

#### Piśmiennictwo:

- 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(6): 1391-1396.
- Brugada P. Pioneers in cardiology: Pedro Brugada, MD, PhD. Interview by Ingrid Torjesen. *Circulation* 2008; 117(7): f37-f39.
- Sethi KK, Sethi K, Chutani SK. Early repolarisation and J wave syndromes. *Indian Heart J* 2014; 66(4): 443-452.
- Nowak J, Salomon P, Mazurek W. Zespół Brugadów: kryteria diagnostyczne i aktualne zalecenia terapeutyczne. *Adv Clin Exp Med*. 2006; 15(6): 1079-1085.
- Brugada R, Campuzano O, Saruella-Brugada G, et al. Brugada syndrome. *Methodist Debaque Cardiovasc J* 2014; 10(1): 25-28.
- Gourraud JB, Barc J, Thollet A et al. The Brugada syndrome: a rare arrhythmia disorder with complex inheritance. *Front Cardiovasc Med* 2016; 3: 9. DOI: 10.3389/fcvm.2016.00009.
- Vohra J, Rajagopalan S. Update on the diagnosis and management of Brugada syndrome. *Heart Lung Circ* 2015; 24: 1141-1148.
- Steinfurt J, Biermann J, Bode C, et al. The diagnosis, risk stratification and treatment of Brugada syndrome. *Dtsch Arztebl Int* 2015; 112: 394-401.
- Blom MT, Cohen D, Seldenrijk A, et al. Brugada syndrome ECG is highly prevalent in schizophrenia. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014; 7: 384-391.
- Juang JM, Huang SK. Brugada syndrome an under-recognized electrical disease in patients with sudden cardiac death [Abstract]. *Cardiology* 2004; 101(4): 157-169.
- Kozieł M, Kalarus Z. Automatyczny kardiowerter-defibrylator w prewencji pierwotnej nagłego zgonu sercowego – u kogo i kiedy należy go zastosować? *Kardiologia po Dyplomie* 2012; 11 (1): 36-41.
- Abriel H. Genetic background of Brugada syndrome is more complex than what we would like it to be! *Cardiovasc Res* 2015; 106: 351-352.
- You T, Mao W, Cai B, et al. Two novel Brugada syndrome-associated mutations increase KV4.3 membrane expression and function. *Int J Mol Med* 2015; 36: 309-315.
- Campuzano O, Sarquella-Brugada G, Brugada R, et al. Genetics of channelopathies associated with sudden cardiac death. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2015; 3: 39. DOI: 10.5339/gcsp.2015.39
- Spears DA, Gollub MH. Genetics of inherited primary arrhythmia disorders. *Appl Clin Genet* 2015; 8: 215-233.
- Nakajima T, Kaneko Y, Kurabayashi M. Unveiling specific triggers and precipitating factors for fatal cardiac events in inherited arrhythmia syndromes. *Circ J* 2015; 79: 1185-1192.
- Shimizu W, Matsuo K, Kokubo Y, et al. Sex hormone and gender difference-role of testosterone on male predominance in Brugada syndrome [Abstract]. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007; 18(4): 415-421.
- Haruta D, Matsuo K, Ichimaru S, et al. Men with Brugada-like electrocardiogram have higher risk of prostate cancer. *Circ J* 2009; 73: 63-68.
- Trusz-Gluza M, Leśniak W. Zaburzenia rytmu serca. W: *Interna Szczeklika* 2015/16. Mały podręcznik, red. Gajewski P. Medycyna Praktyczna, Kraków 2015; 179-213.
- Shimizu W. Clinical and genetic diagnosis for inherited cardiac arrhythmias. *J Nippon Med Sch* 2014; 81(4): 203-210.
- Dąbrowska B, Dąbrowski A. Arytmogenne zespoły elektrokardiograficzne. W: *Podręcznik elektrokardiografii*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2007; 200-220.
- Priori SG, Wilde AA, Horie M, et al. Executive summary: HRS/EHRA/APHS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes. *Europace* 2013; 15: 1389-1406.
- Naseef A, Behr ER, Batschvarov VN. Electrocardiographic methods for diagnosis and risk stratification in the Brugada syndrome. *J Saudi Heart Assoc* 2015; 27: 96-108.
- Veerakul G, Nademanee K. Brugada syndrome. Two decades of progress. *Circ J* 2012; 76: 2713-2722.
- Sharma AK, Lama L, Heist EK. Brugada pattern induced by fever. *Indian Heart J* 2015; 67: 159-160.

Grzegorz K. Jakubiak  
grzegorz.k.jakubiak@gmail.com

## PRENUMERATA GABINETU PRYWATNEGO

## PROMOCYJNA CENA

# 50 zł

ZAMÓW JUŻ TERAZ! ZADZWOŃ 22 666 43 32, infolinia 801 55 45 42

Czasopismo klasyfikowane przez



Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego

Index Copernicus