

СИНДРОМ БРУГАДА

Ружица ЈУРЧЕВИЋ, Лазар АНГЕЛКОВ, Драган БУРИЋ, Срђан БОШКОВИЋ,
Милутин МИРИЋ

Институт за Кардиоваскуларне болести Дедиње, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Синдром Бругада је наследно обољење миокарда које одликује специфична елевација сегмента ST у одводима V_1 - V_3 електрокардиограма, структурно нормалан миокард и висока инциденција напрасне срчане смрти као последица тахиаритмија комора срца. Узрок настанка синдрома Бругада су мутације на гену $SCN5A$ канала јона натријума, које доводе до смањења броја ових канала или њиховог успореног опоравка после инактивације. Ово условљава елевацију сегмента ST , која је последица губитка плато-фазе акционог потенцијала у епикарду десне коморе срца и неравнотеже у протоку јона натријума, калијума и калцијума за време прве и друге фазе акционог потенцијала. Хетерогеност реполаризације миокарда омогућава, механизмом фазе "реентри-два", настанак екстрасистола комора, које почињу полиморфну тахикардију или фибрилацију комора срца. Уградња имплантабилних кардиовертерских дефибрилатора једина је ефикасна терапија код симптомских, али и код асимптомских болесника са синдромом Бругада, код којих се за време електрофизиолошког испитивања индукује хемодинамски нестабилна тахикардија или фибрилација комора срца.

Кључне речи: синдром Бругада, имплантабилни кардиовертерски дефибрилатор, напрасна срчана смрт. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

Дефиниција и електрокардиографске одлике

Синдром Бругада је примарна "електрична" болест миокарда, коју одликује специфична елевација сегмента ST у одводима V_1 - V_3 и висока инциденција полиморфне тахикардије комора срца или фибрилације комора срца [1, 2]. Електрокардиограм болесника је променљив, односно срећу се различити облици елевације сегмента ST , али такође може доћи до његове нормализације. Елевација сегмента ST облика платоа или свода (облик мајор) типична је за акутне епизоде тахиаритмија комора. У хроничним фазама болести срећу се облик седла (облик минор) или троугласт (триангуларни облик). Степен елевације сегмента ST је у корелацији с инциденцијом аритмогених догађаја комора срца [3]. Талас T је најчешће негативан у десним прекордијалним одводима, при чему не постоје реципрочне промене у супротним одводима (Слика 1). Интервал QT је нормалан или скраћен. У неким случајевима открива се дисперзија QT већа од 120 ms, што је знак склоности за настаanak вентрикуларне тахикардије или фибрилације [2]. Блок десне гране, који је у почетку описиван као саставни део синдрома, не мора обавезно постојати.

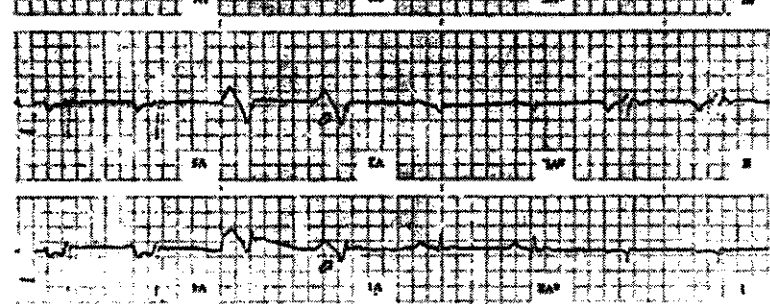
Етиологија обољења

Јосеф и Педро Бругада [1] су, 1992. године, описали осам болесника с нормалном структуром миокарда, блоком десне гране и елевацијом сегмента ST у одводима V_1 - V_3 , које су успешно реанимисали. Овај нови клинички и електрокардиографски ентитет назван је синдром Бругада. Код емиграната из подручја Југоисточне Азије у Сједињеним Америчким Државама, Надмани [5] је, 1980. године, открио високу инциденцију напрасне срчане смрти. За ова ендемска обољења, позната као синдром смрти Вуду или Лај Тај на Тајланду, болест Покури у Јапану, Бангунгут на Филипинима, накнадно је утврђено да је реч о синдрому Бругада [4, 5]. У већини случајева у питању су

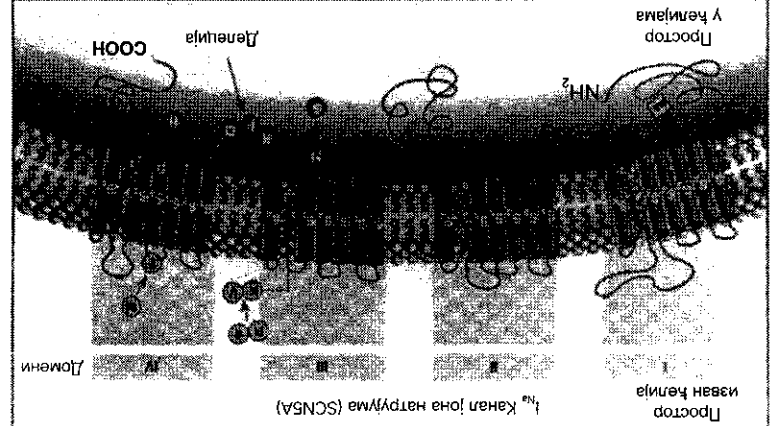
били млади мушкарци с изненадном срчаном смрти и фамилијарном етиологијом обољења.

Етиологија синдрома Бругада била је енигма за истраживаче до 1998. године, када је Чен (Chen) [6] открио прве три мутације на хромозому три, на гену $SCN5A$, који је одговоран за канале јона натријума (I_{Na}) (Слика 2). Мутација "мисен" $T1620M$ (домен четири - сегмент $S3$ - $S4$) доводи до промене у кинетици канала натријума (инактивисани канал се брзо дезактивише), док мутације инсерција и делеција (у пределу домена три) доводе до смањења броја канала натријума [6]. На истом гену, у току 1999. године, откривене су нове мутације, као што су мутација "мисен" $R1512W$, на цитоплазматској вези домена три и четири, и мутација "мисен" $A1924T$ на терминалном крају C цитоплазматског домена, које доводе до квалитативних поремећаја функције канала натријума [7, 8]. Описани су болесници са синдромом Бругада без ових мутација, што значи да постоји генска хетерогеност и да треба испитати друге гене-кандидате, као што су гени јонских канала калијума (I_{K} , I_{K-ATP}), калцијума (I_{Ca}) итд [2].

Фаза два акционог потенцијала (фаза платоа) одговара изоелектричном сегменту ST у електрокардиограму. Код синдрома Бругада губи се плато-фаза у епикарду десне коморе срца, као последица поремећаја равнотеже протока јона натријума, калијума и калцијума. За време фазе један акционог потенцијала продужен је интензиван излазак јона калијума из ћелије кроз канале јона калијума (I_{K}), а успорен је уток јона калцијума кроз канале јона калцијума (I_{Ca}) за време фазе два акционог потенцијала. На тај начин, настаје специфична елевација сегмента ST искључиво у десним прекордијалним одводима, што се може објаснити знатно већом концентрацијом канала јона калијума (I_{K}) у десној него у левој комори срца, а такође и већим бројем ових канала у епикарду



СЛИКА 1. Стандардни електрограм болесника са синдромом Бругада: Септична елевација сегмента ST с негативним таласом T у прекардијалним одводима од V₁ до V₆; интервал QT је нормалан, али постоји дисперзија QT између одвода V₂ и V₆ већа од 120 ms (оргинална слика је објављена - референција 2).



СЛИКА 2. Јонски канал натријума: приказане су структура и локација мутација гена SCN5A на хромозому три, одговорних за синдром Бругада (заокружена црна слова) и синдром Long QT (заокружена бела слова). (Оригинална слика је објављена - референција 2).

Код болесника с нормалним електрокардиограмом може се изазвати елевација сегмента ST, такозвано "демаскирање" синдрома, применом лекова блокатора канала јона натријума (I_{Na}), као што су ај-малин, прокаиnamид и флекаинид [18, 19]. Ови лекови слабо блоkiraју канале јона калијума (I_K), проаритмогени су и не треба их користити у терапијске сврхе код болесника са синдромом Бругада. Дисоптијума (I_{Na}) и калијума (I_K) изазивају елевацију сегмента ST, али често спречавају изазивање вентрикуларне тахикардије и фибрилације при електрофизиолошким испитивањима [20, 21]. Генетска анализа свих чланова породице је неопходна зато што су и асимптомски болесници, који су носиоци мутација на каналу јона натријума (I_{Na}), с повећаним ризиком од напрасне срчане смрти.

Диференцијална дијагностика

Да би поставили дијагнозу идиопатске, специфичне елевације сегмента ST у одводима V₁-V₆, потребно је да се искључе други познати поремећаји који су слични елекрокардиограма, као што су: блок десне гра-

нето у ендокарду [9]. Јубитак плато-фазе аксионол потенцијала у епикарду десне коморе, доводи до дисперзије репарације и настанка екстрасистола коморе, кратким "купијумом", које механизмом фазе "рентри-два" почиње најчешће полиморфну вентрикуларну тахикардију или фибрилацију, а ређе мономорфну вентрикуларну тахикардију [10].

Клиничка дијагностика

Клиничка дијагноза синдрома Бругада се поставља на основу симптома и знакова оболела, као и испитивања помоћу неинвазивних и инвазивних дијагностичких метода.

Болесници могу да буду асимптомски или да осећају палпитације, синкопе, пре-синкопе. Понекад је први и једини симптом напрасна срчана смрт. У тропици ширем надземљау болесника слична је инцидентна аритмогених догађаја код симптомских (34 посто) и асимптомских болесника (27 посто) [11]. Већином оболелају мушкарци, с врхом инцидентције у трећој деценији живота, али описани су болесници старости три године, као и 70 година [4, 12]. Код већине болесника вентрикуларне тахикардије настају у току ноћи, што се објашњава доминантним дејством пара-симпатикусног тонууса, али се наводе и провокационни фактори који могу изазвати малигне поремећаје ритма пада срца, као што су ментални стрес и прекомерна употреба алкохола [2].

Поред типичних промена у стандардном електрокардиограму, чести су позитивни касни потенцијали у електрокардиограму с урдачањем сигнала [12]. Холтерским мониторингом у току 24 сата обично се не откривају вентрикуларне тахикардије, али уколико се појаве није потребно њихово електрофизиолошко провизирање. Испитивањем варијабилности фреквенције пада срца доказана је позитивна корелација између повећаног тонууса парасимпатикуса и степена елевације сегмента ST [13]. За време теста с физичким напрезањем обично се нормализује елевисани сегмент ST и не могу се изазвати вентрикуларна тахикардија и фибрилација (утицај симпатикуса) [14]. Резултати коронарографије, вентрикулографије, биопсије ендомиокарда, нуклеарне матетске резонанције и ултразвучка срца су нормални.

Електрофизиолошко испитивање игра кључну улогу у постављању индицијација за уградњу имплантибилног кардиовертекор дефибрилатора [15]. Спроводећи програмисана електрична стимулација вентрикула, с процентом успеха односно индупцибилности вентрикуларних тахикардија или фибрилација код асимптомских облика синдрома Бругада до 83 посто [16], а код симптомских болесника и до 100 посто [17].

не, блок леве гране, хипертрофија леве коморе срца, акутни инфаркт миокарда [22], анеуризма леве коморе, елевација сегмента *ST* изазвана тестом оптерећења, акутни миокардитис [23], дисекантна анеуризма аорте, акутна тромбоемболија плућа [24], инфаркт миокарда десне коморе, различите ненормалности централног и аутономног нервног система [25], Дишенова мускуларна дистрофија [26], Фридрихова атаксија, хиперкалцемија [27], хиперкалијемиа, недостатак тијамина, интоксикација кокаином, предозирање трицикличних антидепресивних лекова, компресија излазног тракта десне коморе срца метастатским тумором или тумором медијастинума [28] или елевација сегмента *ST* изазвана лековима (блокатори канала јона натријума (I_{Na}), бета-блокатори, пинацидил, ацетилхолин итд.). Симпатикус и парасимпатикус делују антагонистички на изглед сегмента *ST*, односно фазу-два акционог потенцијала, која у највећој мери зависи од спорог уласка јона калцијума путем канала јона калцијума (I_{Ca}) [29].

Постоји сличан јонски и електрофизиолошки механизам за настанак синдрома Бругада и синдрома ране реполаризације, као и утицај хипотермије на миокард.

Синдром ране реполаризације одликује елевација сегмента *ST* у одводима V_2 до V_4 , изостанак негативних таласа *T* и вентрикуларних тахиаритмија, али постоји, као код синдрома Бругада, слична реакција на лекове, алфа-агонисте, бета-агонисте и антагонисте [30]. Осборнов талас, који одговара завршном делу фазе један акционог потенцијала, настаје тако што ниска температура средине успорава кинетику канала I_{Ca} више него канала I_{K} [31].

Поједини истраживачи сматрају да постоји "преклапање" између синдрома Бругада и аритмогене дисплазије десне коморе срца. Насупрот става да је синдром Бругада примарно "електрична" болест миокарда, постоје и мишљења да је реч о посебном облику аритмогене дисплазије десне коморе срца или раној њеној фази, или да болест почиње примарно као "електрична", а да затим настаје ремоделовање структуре коморе срца. Основне одлике аритмогене кардиомиопатије десне коморе срца су: 1) у електрокардиограму обично постоји типичан постексцитациони талас епсилон, негативан талас *T* у десним прекордијалним одводима и инкомплетан блок десне гране [32]; 2) ендомиокардном биопсијом се открива инфилтрација фиброзног и масног ткива, уз атрофију и дегенерацију кардиомиоцита [33]; 3) гени одговорни за аритмогену дисплазију десне коморе срца се налазе на хромозомима 14 ($q23-24$ и $q42-43$), $2q32$, $3q23$, $17q21$ и хромозому 1 ($q42-43$) [34]. Коррадо (*Corrado*) и сарадници [35] су описали осам болесника с типичним променама у електрокардиограму за синдром Бругада и патохистолошким налазом типичним за аритмогену кардиомиопатију десне коморе срца. Такође, Тада и сарадници [36] су код пет од шест Јапанаца са синдромом Бругада открили морфолошке промене типичне за аритмогену кардиомиопатију десне коморе срца.

Поред синдрома Бругада нормална структура миокарда и појава вентрикуларних фибрилација су мо-

гуће и код акутне исхемије миокарда, синдрома Волф-Паркинсон-Вајт, синдрома урођено продуженог интервала *QT* или идиопатске фибрилације комора срца [4, 37]. Такође, обољења без органске болести миокарда која се могу манифестовати појавом полиморфне вентрикуларне тахикардије су [38]: 1) катехоламин-сензитивна полиморфна вентрикуларна тахикардија (лако се може изазвати тестом оптерећења и повољно реагује на терапију бета-блокаторима); 2) синдром урођено продуженог интервала *QT* (одликује се појавом типичних полиморфних вентрикуларних тахикардија типа *torsade de pointes*, а мутације се налазе на хромозомима 3 ($p21-24$), 4 ($q25-27$), 7 ($q35-36$) и 11 ($p15.5$)) [39]; 3) варијанта *torsade de pointes* с кратким "куплунгом" (наследно обољење миокарда које се одликује истом морфологијом, као и синдром *Long QT*, али постоји нормалан интервал *QT*) [40]. Важно је разликовати ова два обољења због различите прогнозе и терапијског приступа. Синдром урођено продужен интервал *QT* је добре прогнозе и већином се успешно лечи бета-блокаторима и првом групом *b* антиаритмијских лекова, ређе се примењује ганглектомија стелатума, ендоскопска коагулација ганглиона стелатума и уградња имплантабилног кардиовертерског дефибрилатора. "*Short-Coupled variant of Torsades de Pointes*" висок је морталитета, а најефикаснији третман вентрикуларних тахиаритмија је имплантабилним кардиовертерским дефибрилатором [41]; 4) идиопатски облик полиморфне вентрикуларне тахикардије обично се јавља у млађем животном добу код оба пола.

Терапија синдрома Бругада

Инциденција аритмогенних догађаја је слична код болесника са синдромом Бругада, лечених имплантабилним кардиовертерским дефибрилатором, амиодароном или бета-блокаторима [2, 42]. Укупни морталитет је био нула у групи с уграђеним кардиовертерским дефибрилатором, 26 посто у групи третираној лековима (амиодарон или бета-блокатори) и 31 посто код болесника који су били без терапије [42].

На малом броју болесника добијени су задовољавајући резултати применом лекова дисопирамид и кинидин који су спречавали изазивање вентрикуларне тахикардије и фибрилације [17, 20]. Белхазен (*Belhasen*) и сарадници [17] су указали на ефикасност кинидина у превенцији индукције вентрикуларне тахикардије и фибрилације код четири од пет (80 посто) болесника са синдромом Бругада.

Терапија избора код болесника са синдромом Бругада је уградња имплантабилних кардиовертерских дефибрилатора у циљу примарне и секундарне превенције вентрикуларне тахикардије и фибрилације [2, 4]. Имплантабилни кардиовертерски дефибрилатор је супериорнији него медикаментна терапија и треба га применити код симптомских и асимптомских болесника код којих се електрофизиолошким тестирањем изазива вентрикуларна тахикардија или фибрилација [2, 43, 44].

Терапија будућности би подразумевала еволуцију нових лекова, селективних блокатора канала јона ка-

24. Sreeram N, Chertek EC, Smet J, Gorgels AP, Wellens HJ. Value of the 12-lead electrocardiogram at hospital admission in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1994;73:298-303.
25. Abbott JA, Chetlin MD. The nonspecific camel-hump sign. *JAMA* 1976;235:413-4.
26. Perloff JK, Henze E, Scheibert HR. Alterations in regional myocardial metabolism, perfusion, and wall motion in Duchenne muscular dystrophy studied by radionuclide imaging. *Circulation* 1984;69:33-42.
27. Yan G, Antzelevitch C. Cellular basis for the electrocardiographic J wave. *Circulation* 1996;93:3372-9.
28. Tatin N, Farte J, Rubio MJ, Tinnon J, Castro-Dorticos J, Brugada-Like wave. *Circulation* 1996;93:3372-9.
29. Zipes D. Genesis of cardiac arrhythmias: Electrophysiological considerations. In: Braunwald E (Ed). *Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Saunders, Philadelphia 1997;548-93.
30. Wasserburger RH, Alt WJ, Loyd CJ. The normal R5-T segment elevation variant. *Am J Cardiol* 1961;8:184-92.
31. Osborn JJ. Experimental hypothermia: respiratory and blood pH changes in relation to cardiac function. *Am J Physiol* 1953;175:389-98.
32. Tada H, Nogami A, Naito S, Taniuchi K. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with regional left ventricular involvement. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10:762.
33. Plamont B, Di Lenarda A, Sinagra G, Silvestri F, Bussati R, Camerini M. Long-term evaluation of right ventricular dysplasia-cardiomyopathy. *Am Heart J* 1995;129:412-5.
34. Bauc B, Nava A, Rampazzo A, Dallentio L, Michia M, Basso C et al. Familial effort polymorphic ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy map to chromosome 1q42-43. *Am J Cardiol* 2000;85:573-9.
35. Corrado D, Nava A, Buja G, Martini B, Fasso G, Osselladore L et al. Familial cardiomyopathy underlines syndrome of right bundle branch block, ST segment elevation and sudden death. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:443-8.
36. Tada H, Aihara N, Ohe T, Yurani C, Humada S, Miyama H et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy underlines syndrome of right bundle branch block, ST-segment elevation, and sudden death. *Am J Cardiol* 1998;81:519-22.
37. Altemose GT, Buxton AE. Idiopathic ventricular tachycardia. *Annu Rev Med* 1999;50:159-77.
38. Viskin S, Behar S, B. Polymorphic ventricular tachycardias in the absence of organic heart disease: classification, differential diagnosis, and implications for therapy. *Prog Cardiovasc Dis* 1998;41:17-34.
39. Compton S, Lux R, Ramsey M, Srelich K, Sangunetti M, Green L et al. Genetically defined therapy of inherited long-QT syndrome. Correction of abnormal repolarization by potassium. *Circulation* 1996;94:1018-22.
40. Zipes D. Specific arrhythmias: Diagnosis and treatment. In: Braunwald E (Ed). *Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Saunders, Philadelphia 1997;640-704.
41. Lenhardt A, Cosson S, Joubert JP, Thomas O, Courmel P. Short-coupled variant of Torsade de Pointes. *Cardiovasc (Abstr)* 1998;122-5.
42. Brugada J, Brugada R, Brugada R. Right bundle branch block, ST segment elevation in leads V₁-V₃ and sudden death. *Cardiovasc (Abstr)* 1998;122-4.
43. Breithardt G, Wichter T, Haverkamp W, Borggrefe M, Block M, Hummel D et al. Implantable cardioverter defibrillator therapy in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, long QT syndrome, or no structural heart disease. *Am Heart J* 1994;127:1151-8.
44. Berraglia E, Machiuleto M, Spedicato L, Pascatro R. Right bundle branch block, intermittent ST segment elevation and inducible ventricular tachycardia in an asymptomatic patient: an unusual presentation of the Brugada syndrome. *Ital Cardiol* 1998;28:893-8.
45. Carmeliet E. Arrhythmogenic drugs and ion channels: Have we made the connection? *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10:755-9.
46. Nabel E. Gene therapy for cardiovascular disease. *Circulation* 1995;91:541-8.
47. Janse MJ, Wilde AA. Molecular mechanisms of arrhythmias. *Rev Port Cardiol* 1998; Suppl. 2:41-6.
- RUŽICA JURČEVIĆ
Institut za kardiovaskularne bolesti "Dedinje"
11 040 Beograd, Miliana Tepića
Tel.: 3601666; faks: 666-445
E-mail: ruzicajurcevic@hotmail.com
21. Miyazaki T, Mitamura H, Miyoshi S, Soejima K, Aizawa Z, Ogawa S. Autonomic and antiarrhythmic drug modulation of ST segment elevation in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1061-70.
22. Goldberger AL. *Miscellaneous Electrocardiographic Diagnosis*, 4th ed. Mosby-Year Book, St. Louis MO 1991.
23. Spodick DH, Greene TO, Saperia G. Acute myocarditis masquerading as acute myocardial infarction. *Circulation* 1995;91:1886-7.
1. Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:1391-6.
2. Gussak I, Antzelevitch C, Brugada P, Towbin J, Chaitman B. The Brugada syndrome: Clinical, electrophysiologic and genetic aspects. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:5-15.
3. Tale RB, Manfreda J, Cuddy TE. Electrocardiographic abnormalities and the risk of sudden death: the Mantoba follow-up study, 1948-1993 (Abstr). *Circulation* 1997;96 (Suppl):2272.
4. Brugada R, Brugada J, Geelen R. Use of the prophylactic implantable cardioverter defibrillator for patients with normal hearts. *Am J Cardiol* 1999;83:98-100.
5. Nadeeman K, Vetrakul G, Nimmannit S, Chaowakul V, Bhuripanyo K, Likitanasombot K et al. Arrhythmogenic marker for the sudden death syndrome in Thai men. *Circulation* 1997;96:2595-600.
6. Chen Q, Kirsch GE, Zhang D. Genetic basis and molecular mechanisms for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature* 1998;392:293-45.
7. Deschamps J, Baroud G, Berthet M, Barde J, Chavardan T, Denjoy I et al. Electrophysiological characterization of SCN5A mutations causing long QT (E1784K) and Brugada (R1512W and R1432G) syndromes. *Am J Cardiol* 2000;85:55-65.
8. Rook M, Aishnawi BC, Groenewegen WA, vanGelder CJ, vanGimken CGA, Jongsma HH et al. Human SCN5A gene mutations alter cardiac sodium channel kinetics and are associated with the Brugada syndrome. *Am J Cardiol* 1999;84:507-17.
9. Di Diego JM, Sun ZQ, Antzelevitch C. Ik₁ and action potential notch are smaller in left vs. right canine ventricular epicardium. *Am J Physiol* 1996;271:48-61.
10. Brugada P, Brugada J, Brugada R. The Brugada Syndrome (Abstr). *Ann Nonvasc Electrocard* 1999;4(4):23.
11. Brugada J, Brugada R, Brugada P. Right bundle branch block and ST segment elevation in leads V₁-V₃: A marker for sudden death in patients with no demonstrable structural heart disease. *Circulation* 1998;97:457-60.
12. Douard H, Sagarduz J, Chevalier L, Labbe L, Broustet JF. Fortuitous discovery of Brugada syndrome in an asymptomatic 70-year-old sportsman. *Ann Cardiol Angiol* 1996;45:577-80.
13. Nomura M, Nada T, Endo J, Kondo Y, Yukinaka M, Saito K et al. Brugada syndrome associated with an autonomic disorder. *Heart* 1998;80:194-6.
14. Washizuka T, Chinushi M, Niwano S, Aizawa Y, Bifid T waves induced by isoproterenol in a patient with Brugada syndrome. *Heart* 1998;79:305-7.
15. Jurčević R, Angerkov L, Mintic M, Neskovik NA, Ristic V, Bojic M, Impanabiani K, Kariševac D, Kariševac I, Kariševac K, Ohe H, Takenaka S, Emori T, Koyama S, Morita H, Fukushima K, Ohe H. Implantable cardioverter-defibrillator. *Kardiologija* 2000;3(4):33-41.
16. Impanabiani K, Kariševac D, Kariševac I, Kariševac K, Ohe H, Takenaka S, Emori T, Koyama S, Morita H, Fukushima K, Ohe H. Asymptomatic form of Brugada syndrome. *PACE* 1999;22:1261-3.
17. Behar S, Viskin S, Fish R, Click A, Seibon I, Eldor M. 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;10:1301-12.
18. Fujiki A, Usui M, Nagasawa H, Mizumaki K, Hayashi H, Inoue H. ST segment elevation in the right precordial leads induced with class Ic antiarrhythmic drugs: Insight into the mechanism of Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10:1301-12.
19. Roden D, Wilde A. Drug induced J point elevation: A marker for genetic risk of sudden death or ECG curiosity? *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10:219-23.
20. Chinushi M, Aizawa Y, Shiba M, Takahashi K. Discrepant drug action of disopyramide on ECG abnormalities and induction of ventricular arrhythmias in a patient with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10:219-23.
21. Miyazaki T, Mitamura H, Miyoshi S, Soejima K, Aizawa Z, Ogawa S. Autonomic and antiarrhythmic drug modulation of ST segment elevation in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1061-70.
22. Goldberger AL. *Miscellaneous Electrocardiographic Diagnosis*, 4th ed. Mosby-Year Book, St. Louis MO 1991.
23. Spodick DH, Greene TO, Saperia G. Acute myocarditis masquerading as acute myocardial infarction. *Circulation* 1995;91:1886-7.

ЛИТЕРАТУРА

циденцијом напрасне срчане смрти [45-47].

нија не само за болеснике са синдроном Бругада, већ и код дугих наследних обољења срца с високим ниво