



## Přehledový článek | Review article

## Syndrom Brugadových – co je nového?

(What is new in Brugada syndrome?)

Ondřej Bolek, Dan Marek a Miloš Táborský

I. interní klinika – kardiologie, Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc, Olomouc, Česká republika

## INFORMACE O ČLÁNKU

## Historie článku:

Došel do redakce: 28. 2. 2013

Připraveno: 11. 9. 2013

Přijato: 16. 9. 2013

Dostupný online: 21. 9. 2013

## Klíčová slova:

Arytmie

Elevace úseku ST

Kanálopatie

Náhlá srdeční smrt

Syndrom Brugadových

## SOUHRN

Syndrom Brugadových (BrS) a syndrom dlouhého QT jsou nejčastěji diagnostikované, geneticky podmíněné arytmické syndromy. Syndrom Brugadových je způsoben primární poruchou elektrické srdeční aktivity, která se manifestuje elevací úseku ST ve svodech  $V_1$ – $V_3$  a zvýšeným rizikem náhlé smrti u nemocných bez strukturálního srdečního onemocnění. V tomto článku je diskutována genetická heterogenita syndromu, jeho patofyziologie, EKG diagnostika a léčba, včetně nejnovějších poznatků posledních let. Je zde rovněž popsána stručná kasuistika nemocného prezentujícího se synkopou a elevací úseku ST.

© 2013, ČKS. Published by Elsevier Urban and Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

## ABSTRACT

The Brugada syndrome (BrS) and the long QT syndrome are the most frequently diagnosed genetically-conditioned arrhythmogenic syndromes. It is a primary disorder of electric cardiac activity which is demonstrated by elevation of the ST segment in the right precordial leads connected to an increased risk of sudden death in patients without a structural damage of the heart. In this article, an overview of genetic heterogeneity, pathophysiology, ECG diagnostics and therapy possibilities are discussed, including the innovations of the recent years. A brief case report of a patient presenting with syncope and ST segment elevation is described.

## Keywords:

Arrhythmia

Brugada syndrome

Channelopathies

ST-segment elevation

Sudden cardiac death

## Úvod

Syndrom Brugadových (BrS) je pojmenován podle dvou bratrů španělského původu – kardiologů Pedra a Josepa Brugadových. Josep Brugada je specialistou v obecné kardiologii, srdečních arytmiích, kardiovaskulárních onemocněních a sportovní kardiologii. Třetí muž na fotografii je jejich bratr Ramon Brugada, který s nimi spolupracoval na mnoha studiích a byl jmenován přednostou Centra kardio-

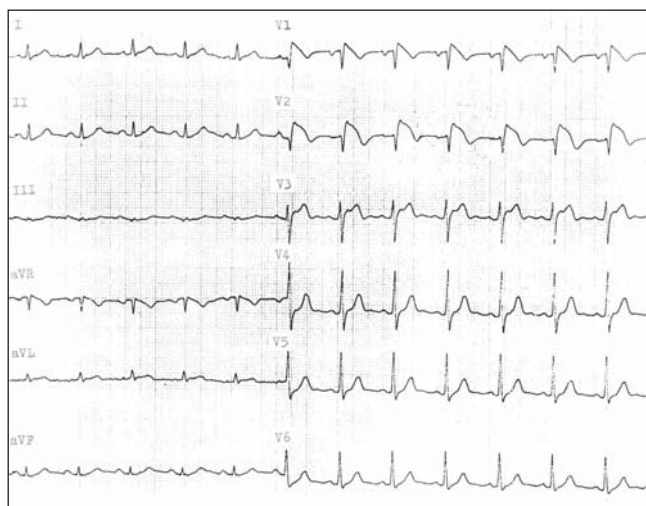
vaskulární genetiky na Univerzitě v Gironě ve Španělsku (obr. 1). Tento syndrom je charakterizován abnormálním nálezem na EKG a zvýšeným rizikem náhlé srdeční smrti (obr. 2) [1,2]. Syndrom Brugadových byl poprvé zjištěn a popsán v roce 1989 u pacientů, kteří přežili srdeční zástavu [3]. V roce 1992 bratři Brugadové publikovali zásadní práci týkající se souboru osmi pacientů, kteří zemřeli náhlou srdeční smrtí [4,5]. „Tento syndrom se typicky manifestuje během dospělosti, kdy průměrný věk v době náhlé

Adresa: MUDr. Ondřej Bolek, I. interní klinika – kardiologie, Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc, I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc, e-mail: [ondrejbolek@seznam.cz](mailto:ondrejbolek@seznam.cz)

DOI: 10.1016/j.crvasa.2013.09.003



Obr. 1 – Tři bratři: kardiologové Pedro, Josep a Ramon Brugada (otištěno se svolením R. Brugady)



Obr. 2 – Syndrom Brugadových typu 1 – jeden z prvních EKG stripů, na kterém MUDr. Brugada popsal syndrom Brugadových. Poskytl laskavě MUDr. Čihák.

smrti je  $41 \pm 15$  let, ale může se objevit také v kojeneckém a dětském věku.“[6] Syndrom Brugadových je nejčastější příčinou náhlé smrti u mladých Thajců bez anamnézy srdečního onemocnění [5]. Celosvětová prevalence BrS je  $\approx$  jeden nemocný na 10 000 obyvatel, ale v asijských zemích je mnohem vyšší a dosahuje pěti až deseti nemocných na 10 000 obyvatel [6,7].

## Genetická heterogenita a patofyziologie

Přibližně 20 % případů syndromu Brugadových je spojeno s mutacemi v genu *SCN5A* [8], jenž kóduje  $\alpha$ -podjednotku srdečního sodíkového kanálu (hNav1.5) (obr. 3), která je součástí sodíkového kanálu v buněčných membránách – myocytech [9]. Tento gen je lokalizován na krátkém raménku třetího chromosomu (3p21) [10]. Tento gen může být postižen mutacemi, které vedou k oslabení nárůstu

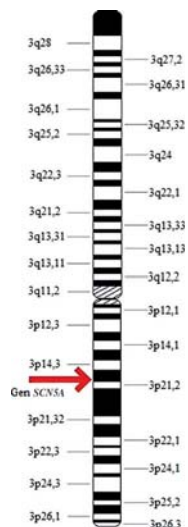
membránového potenciálu ve fázi 0 depolarizace v některých epikardiálních oblastech pravé komory, a tím ke zvýšení transmurní a epikardiální disperze repolarizace. Transmurní disperze je zodpovědná za elevace úseku ST a také za vznik vulnerabilního „okna“ v myokardu komor. Epikardiální disperze repolarizace umožňuje vznik reentry fáze 2, která vede ke vzniku extrasystol. Taková extrasystola vstoupí pak do vulnerabilní fáze a dojde ke vzniku komorové tachykardie a/nebo fibrilace komor, která často končí náhlou srdeční smrtí [11]. Dodnes bylo objeveno 160 mutací v genu *SCN5A*. Každá z nich má za následek odlišnou změnu funkce a postižení organismu, což vysvětluje expresi tohoto onemocnění a variabilní penetraci [12,13].

Antzelevitch v nedávné době identifikoval mutace v podjednotce L-typu kalciového kanálu (*CACNA1C* [A39V a G490R] a *CACNB2* [S481L]), které způsobují elevace úseku ST a relativně krátký interval QT ( $< 360$  ms) [14]. Dědičností této mutace je autosomálně dominantní a je častější u mužů, zejména v asijské populaci.

Ishikawa a spol. objevili v květnu 2012 nový patogene- netický substrát pro BrS. Jejich tým testoval význam zjištěných mutací sarkolemálního membránového proteinu (sarcolemmal membrane-associated protein – SLMAP), který je jednou ze složek T-tubulů a sarkoplazmatického retikula, jejichž dokonalá součinnost je nezbytná pro správnou kontrakci kardiomyocytů [15,16]. Abnormality těchto proteinů mohou způsobovat komorové arytmie [17–19]. Mutace SLMAP způsobující onemocnění (byly identifikovány dvě „missense“ mutace SLMAP asociované s BrS) neovlivnily napěťovou regulaci kanálů, nezměnily biofyzikálně otevírání kanálů hNav1.5, ale narušily expresi hNav1.5 na povrchu buněk a zmenšily sodíkový proud tekoucí do buňky v transfekovaných buňkách a zvýšily ná- chylnost k BrS [15].

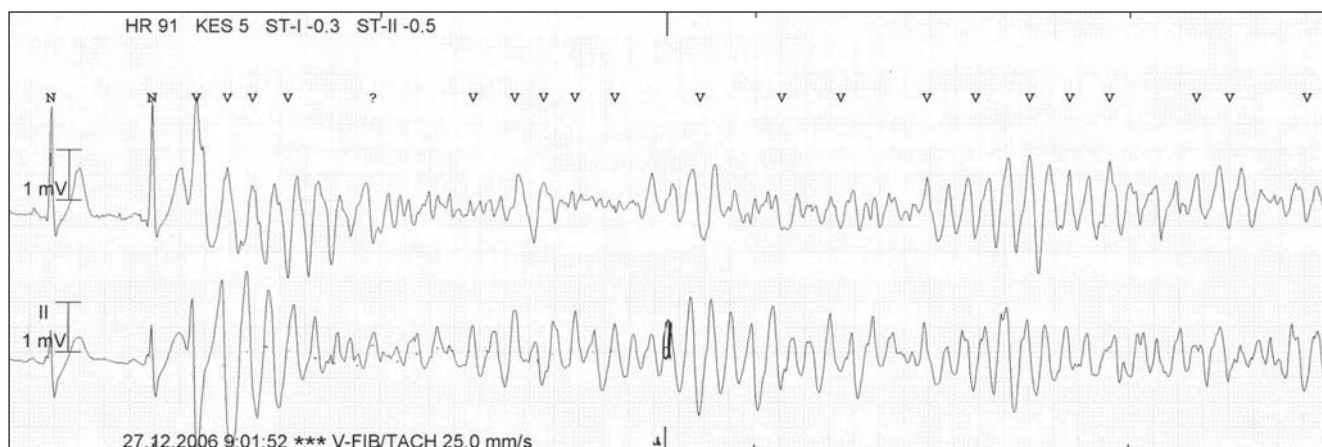
H. Liu a spol. nedávno publikovali studii týkající se ge- netických a funkčních abnormalit u mutací v genu *TRPM4* (transient receptor potential melastatin-4), který kódu- je TRPM4 kationtový kanál nazývaný také melastatin-4. Jeho gen je lokalizovaný na chromosomu 19 (19q13.33) [20,21]. Je to kalcium aktivovaný neselektivní kationtový kanál a byl v nedávné době objeven v rodinách s progre- sivními poruchami vedení vzruchu v srdci [22]. Výsledky studie tvrdí, že mutace genu *TRPM4*

jsou zodpovědné za cca 2,7–6 % pří- padů BrS. Je pozoruhodné, že ně- které mutace genu *TRPM4* vedou k poklesu nebo ztrátě hustoty prou- du a jiné proud zvyšují [20]. Situace je také komplikována skutečností, že *TRPM4* je exprimován v různých tkáních, a může tudíž ovlivnit také neurohumorální regulaci nebo vývoj srdce [23,24].



Obr. 3 – Umístění genu *SCN5A* na třetím chromosomu (volně překresleno podle ob- rázku dr. Jonase de Jonga na <http://en.ecgpedia.org/wiki/File:Scn5a.jpg>, 2006-07-28)





Obr. 4 – Kasuistika: polymorfni komorová tachykardie dokumentovaná při telemetrické EKG monitoraci

## Klinický obraz

Kompletní syndrom je charakterizován epizodami rychlé polymorfni komorové tachykardie (KT) (obr. 4) u pacientů s EKG obrazem blokady pravého Tawarova raménka a elevacemi úseku ST ve svodech  $V_1$  až  $V_3$ . Pokud vznikne pouze krátká KT, může pacient prodělat epizodu vertiga nebo synkopu. Pokud KT trvá delší dobu nebo vznikne fibrilace komor (FK), může vyústit v srdeční zástavu nebo náhlou smrt [25].

V roce 2012 publikovali Jeevaratnam a spol. výsledky své studie „Analýza distribuce četnosti aktivačních časů a regionální fibrózy v myších *Scn5a*(+/-) srdcích: vliv věku a pohlaví“. Zjistili vyšší výskyt raménkové blokady u všech *Scn5a*(+/-) myší ve srovnání s „wildtype“ myši, což přímo korelovalo s histomorfometrickým vyhodnocením regionální fibrózy jak v septu, tak ve volných stěnách, preferenčně postihující pravou komoru. Tento nález byl dále závislý na věku a pohlaví [26].

Priori a spol. publikovali rozbor souboru 130 pacientů s BrS a 70 postižených členů rodiny. Celkově byly mutace *SCN5A* zjištěny u 28 probandů; zbývající pacienti splňovali diagnostická EKG kritéria. Mnohonásobná regresní analýza (Coxův model) ukázala, že po adjustaci na pohlaví, rodinnou anamnézu náhlé smrti a mutaci v genu *SCN5A* byl nejsilnějším prediktorem srdeční zástavy současný výskyt spontánních elevací úseku ST v hrudních svodech na klinickém dvanáctisvodovém EKG a anamnéza synkopy [27].

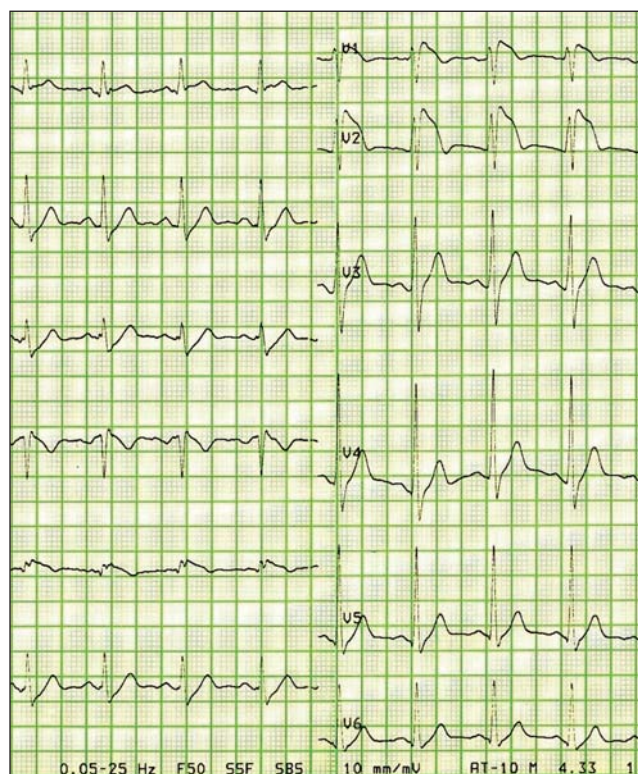
Chockalingam popsal, že horečka a vakcinace mohou být potenciálními spouštěči arytmií u dětí. Nejčastějším EKG nálezem je zpomalení převodu [28].

## Diagnóza

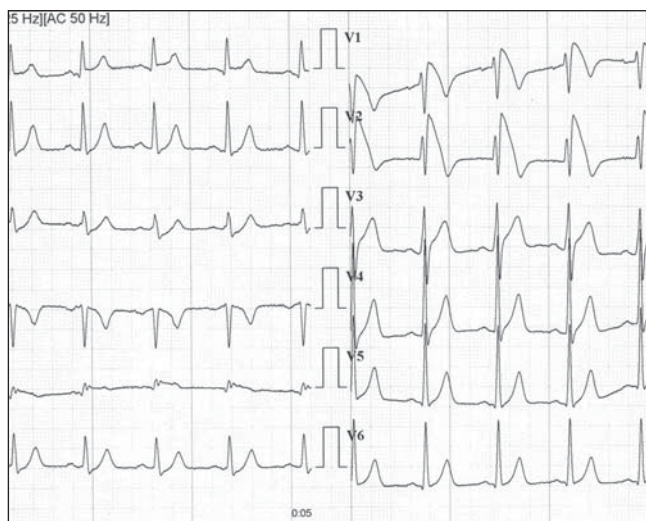
Toto onemocnění je možno diagnostikovat na základě charakteristického EKG obrazu. U BrS jsou popisovány tři různé typy EKG. Pro typ 1 je charakteristická výrazná „coved type“ elevace úseku ST s vlnou J nebo elevace úseku ST  $\geq 2$  mm nebo 0,2 mV ve svém vrcholu následovaná negativní vlnou T. Úsek ST protíná izoelektrickou linii. Typ 2 je charakterizován elevací úseku ST, která je descendentní a je následována pozitivní nebo bifázickou

vlnou T („saddle back“). Typ 3 je elevace úseku ST  $< 1$  mm tvaru „saddle back“, „coved“ nebo obou uvedených [6,13].

Bratři Brugadaové popsali EKG nález jako perzistentní elevaci ST ve svodech  $V_1$ – $V_3$  s obrazem blokady pravého Tawarova raménka (RBBB) s terminálními vlnami S ve svodech z boční stěny nebo bez nich. Tyto vlny jsou obvykle přítomny u typického RBBB. Častým nálezem je rovněž prodloužený PR interval ukazující na převodní poruchu. EKG se může v průběhu času měnit; adrenergní stimulace například snižuje elevace úseku ST, zatímco vagová stimulace je zvýrazňuje. Co se týče podávání antiarytmik, vede podání antiarytmik třídy Ia (ajmalin), Ic (flecainid)



Obr. 5 – Kasuistika: Dvanáctisvodové EKG s elevacemi úseku ST ve  $V_1$ – $V_3$



Obr. 6 – Kasuistika: Dvanáctisvodové EKG s elevacemi úseku ST ve  $V_1$ – $V_3$  po kardiopulmonální resuscitaci v terénu

a III k nárůstu elevací úseku ST. Elevace ST se mohou u některých pacientů zmenšovat při cvičení, ale u jiných může cvičení vést k jejich zvýraznění (po cvičení, když stoupne tělesná teplota). Změny srdeční frekvence při síňové stimulaci mění stupeň elevace ST: když srdeční frekvence klesá, zvyšuje se elevace úseku ST, a naopak. Avšak v některých případech může být reakce na změny srdeční frekvence zcela opačná [25].

Elektrofyzilogické vyšetření by mělo být provedeno u všech pacientů s neobjasněnou synkopou s výjimkou těch, kteří byli resuscitováni pro FK. U těchto pacientů je implantace ICD rutinně indikována v rámci sekundární prevence náhlé srdeční smrti [5,6,27].

Pro syndrom Brugadových je dostupná genetická diagnostika z krevních vzorků. Ta může být užitečná při potvrzení diagnózy u pacientů se suspektním BrS nebo také při rozlišení mezi příbuznými, kteří mají toto onemocnění a kteří jej nemají [14].

## Diferenciální diagnóza

Diferenciální diagnostika syndromu Brugadových je velmi široká, protože mnoho onemocnění může vést k elevacím úseku ST ve  $V_1$ – $V_3$ : akutní infarkt myokardu, infarkt pravé komory, akutní myokarditida, akutní plicní embolie, blokáda pravého nebo levého Tawarova raménka, hypertrofie levé komory, syndrom dlouhého QT, syndrom časné repolarizace, hyperkalcemie, hyperkalemie, předávkování tricyklickými antidepresivy, intoxikace kokainem, deficit vitamínu  $B_1$ , mediastinální tumor komprimující výtokový trakt pravé komory, Duchenneova dystrofie a Friedreichova ataxie [13,29].

## Léčba

Fibrilace komor nebo rychlá polymorfni komorová tachykardie jsou nejčastější příčinou smrti u pacientů se syndromem Brugadových. Tyto arytmie se objevují ná-

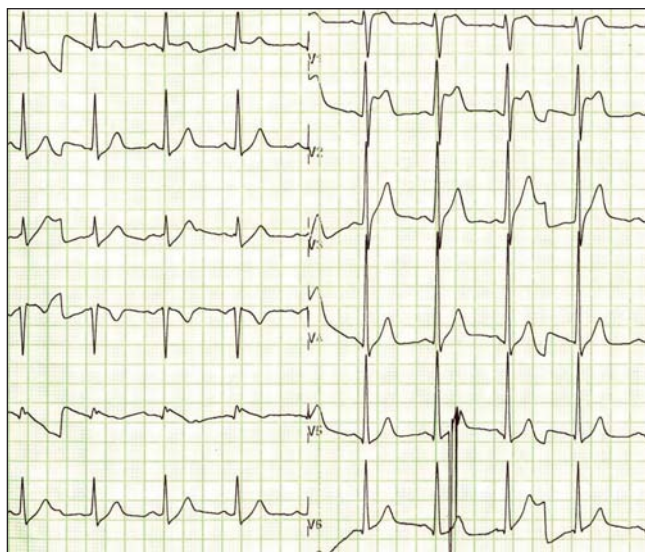
hle, bez varování. Není známa žádná spolehlivá léčba, která by mohla zcela zabránit vzniku fibrilace komor u tohoto onemocnění. Implantabilní kardiovertery-defibrilátory (ICD) kontinuálně monitorují srdeční rytmus a mohou defibrilovat pacienta, pokud dojde k FK. Bylo zjištěno, že chinidin, antiarytmikum Ia třídy, snižuje počet epizod FK a koriguje spontánní změny na EKG, pravděpodobně prostřednictvím inhibice  $I_{to}$  kanálů [25,30]. Na druhé straně jiné léky (jako např. propafenon) mohou u pacientů s BrS indukovat vznik EKG obrazu typu 1 a/nebo potenciálně maligních arytmii. U pacientů s BrS je jednoznačně doporučeno vyhýbat se takovým lékům, nebo je používat jen za pečlivě kontrolovaných podmínek [31]. Pacientům s BrS mohou být rovněž podávány beta-blokátory [27].

Priori a spol. navrhli v roce 2002 rizikovou stratifikaci pacientů s BrS s cílem sledovat používání ICD u pacientů s BrS [27]. O deset let později (v roce 2012) publikovali výsledky registru PRELUDE (PROgrammed ELEctrical stimulation preDICTive valuE registry), rozsáhlé kohorty prospektivně sledovaných pacientů, z kterých vyplynulo, že inducibilita KT a FK během programované stimulace komor není prediktorem pro arytmiickou epizodu. Na druhé straně studie potvrdila prognostický význam EKG obrazu typu 1 a anamnézy synkopy, a navíc poprvé ukázala, že komorová efektivní refrakterní perioda < 200 ms a fragmentace QRS jsou nezávislými prediktory rizika. Tyto výsledky by mohly být podkladem pro novou rizikovou stratifikaci pacientů s BrS, která by mohla být používána k identifikaci pacientů profitujících z profylaktické implantace ICD [32].

## Kasuistika: Synkopa u pacienta se syndromem Brugadových s telemetricky dokumentovanou polymorfni komorovou tachykardií

Mladý muž, narozený v roce 1977, s anamnézou běžných dětských onemocnění, salmonelózy a alergie (prach, sezonní senná rýma) byl vyšetřen na akutním příjmu pro průjemové onemocnění. Na EKG byly patrné elevace úseku ST ve  $V_1$ – $V_3$  (obr. 5). Tento náález vyvolal podezření na akutní koronární syndrom, a nemocný byl proto přijat na kardiologické oddělení ke koronarografii. Vzhledem k negativitě kardiomarkerů nebyla koronarografie provedena. Byla vyslovena suspekce na BrS a pacient byl dále vyšetřen za hospitalizace na kardiologickém oddělení a později v kardiologické ambulanci. Byl proveden kompletní soubor kardiologických vyšetření včetně echokardiografie s normálním nálezem. Byla naplánována magnetická rezonance srdce. Před jejím provedením byl pacient znovu přijat do nemocnice pro synkopu, která se udála doma během odpočinku a která byla následována laickou a profesionální kardiopulmonální resuscitací (KPR) v terénu. Při přijetí byly na EKG patrné změny typické pro BrS (obr. 6). Echokardiografie byla znovu zopakována a nebyla zjištěna žádná patologie. Neurologické vyšetření neodhalilo žádný abnormální náález stejně jako CT mozku. Příští den byl pacient znovu resuscitován pro náhle vzniklou poruchu vědomí s polymorfni KT dokumentovanou při telemetrické EKG monitoraci (obr. 4). Na EKG křivce natočené 20 min po KPR na





Obr. 7 – Kasuistika: EKG 20 minut po kardiopulmonální resuscitaci na kardiologickém oddělení

kardiologickém oddělení byly opět změny typické pro BrS (obr. 7). Vzhledem k výše uvedené anamnéze bylo zřejmé, že pacient trpí syndromem Brugadaových. Byla provedena implantace ICD. Výkon proběhl bez komplikací. EKG nález se během dalšího sledování nezměnil. Pacient byl z nemocnice propuštěn bez antiarytmické léčby. Během následujících sedmi let dostal pacient dva adekvátní výboje ICD a je stále bez antiarytmické léčby. Nadále nemá žádné další příznaky.

## Závěr

Syndrom Brugadaových je onemocnění s vysokým rizikem náhlé srdeční smrti. To je potřeba mít stále na mysli zejména při diferenciální diagnostice synkopy u mladších nemocných, kteří mají abnormality úseku ST na EKG a normální echokardiografický nález. Správně diagnostikovaný pacient s implantovaným ICD, který představuje jedinou efektivní léčbu, může mít normální kvalitu života a významně snížené riziko náhlé srdeční smrti. Přestože indikace k implantaci ICD u nemocných po kardiopulmonální resuscitaci pro fibrilaci komor je jednoznačná, je u pacientů bez jasného morfologického substrátu doporučováno rovněž farmakologické testování, protože některé léky by neměly být u BrS podávány, aby se omezil počet výbojů ICD.

Tento článek byl laskavě podpořen dr. Ramonem Brugada, který souhlasil s otištěním jeho fotografie spolu s jeho bratry v tomto článku.

V České republice je předním odborníkem na poli syndromu dlouhého QT a syndromu Brugadaových MUDr. Tomáš Novotný, Ph.D., spolu se svým týmem, který pracuje na Interní kardiologické klinice Fakultní nemocnice Brno-Bohunice. Tato klinika má mnohaleté zkušenosti podpořené řadou studií, grantů a nových poznatků v této kardiologické problematice. Pokud máte podezření na syndrom dlouhého QT nebo jiný geneticky podmíněný arytmijský syndrom, můžete tento tým kontaktovat telefonicky na číslo 532 232 980 nebo e-mailem na [tomnov@yahoo.com](mailto:tomnov@yahoo.com).

## Literatura

- [1] K. Nademanee, G. Veerakul, S. Nimmannit, et al., Arrhythmogenic marker for the sudden unexplained death syndrome in Thai men, *Circulation* 96 (1997) 2595–2600.
- [2] M. Vatta, R. Dumaine, G. Varghese, et al., Genetic and biophysical basis of sudden unexplained nocturnal death syndrome (SUNDS), a disease allelic to Brugada syndrome, *Human Molecular Genetics* 11 (2002) 337–345.
- [3] B. Martini, A. Nava, G. Thiene, et al., Ventricular fibrillation without apparent heart disease: description of six cases, *American Heart Journal* 118 (1989) 1203–1209.
- [4] P. Brugada, J. Brugada, Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report, *Journal of the American College of Cardiology* 20 (1992) 1391–1396.
- [5] J. Brugada, P. Brugada, R. Brugada, The syndrome of right bundle branch block ST segment elevation in V1 to V3 and sudden death—the Brugada syndrome, *Europace* 1 (1999) 156–166.
- [6] C. Antzelevitch, P. Brugada, M. Borggrefe, et al., Brugada syndrome: report of the second consensus conference, *Circulation* 111 (2005) 659–670, [Erratum: *Circulation* 112 (2005) e74].
- [7] Y. Miyasaka, H. Tsuji, K. Yamada, et al., Prevalence and mortality of the Brugada-type electrocardiogram in one city in Japan, *Journal of the American College of Cardiology* 38 (2001) 771–774.
- [8] F. Potet, P. Mabo, G. Le Coq, et al., Novel Brugada SCN5A mutation leading to ST-segment elevation in the inferior or the right precordial leads, *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 14 (2003) 200–203.
- [9] M. Chaturvedi, A. Pandey, A. Patel, et al., Brugada syndrome revisited, *Journal of Indian Academy of Clinical Medicine* 12 (2011) 28–31.
- [10] P.G. Meregalli, A.A. Wilde, H.L. Tan, Pathophysiological mechanisms of Brugada syndrome: depolarisation disorder, repolarisation disorder, or more?, *Cardiovascular Research* 67 (3) (2005) 367–378.
- [11] C. Antzelevitch, Late potentials and the Brugada syndrome, *Journal of the American College of Cardiology* 39 (2002) 1996–1999, <http://medind.nic.in/jac/t11/i1/jact11i1p28.pdf>
- [12] P.L. Hedley, P. Jorgensen, S. Schlamowitz, et al., Brugada syndrome, *Human Mutation* 30 (2009) 1256–1266.
- [13] R. Brugada, O. Campuzano, P. Brugada, et al., Brugada Syndrome. GeneReviews™ Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2005 Mar 31 [updated 2012 Aug 16]. PMID: 20301690 Overview of Brugada Syndrome Genetic Testing. [www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=brugada](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=brugada)
- [14] C. Antzelevitch, Genetic basis of Brugada syndrome, *Heart Rhythm* 4 (2007) 756–757.
- [15] T. Ishikawa, A. Sato, Ch.A. Marcou, et al., A novel disease gene for Brugada syndrome sarcolemmal membrane-associated protein gene mutations impair intracellular trafficking of hNav1.5, *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology* 5 (2012) 1098–1107.
- [16] F. Brette, C. Orchard, T-tubule function in mammalian cardiac myocytes, *Circulation Research* 92 (2003) 1182–1192.
- [17] S.G. Priori, C. Napolitano, N. Tiso, et al., Mutations in the cardiac ryanodine receptor gene (hRyR2) underlie catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, *Circulation* 103 (2001) 196–200.
- [18] N. Tiso, D.A. Stephan, A. Nava, et al., Identification of mutations in the cardiac ryanodine receptor gene in families affected with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 2 (ARVD2), *Human Molecular Genetics* 10 (2001) 189–194.
- [19] H. Lahat, E. Pras, T. Olender, et al., A missense mutation in a highly conserved region of CASQ2 is associated with autosomal recessive catecholamine-induced polymorphic

- ventricular tachycardia in Bedouin families from Israel, *American Journal of Human Genetics* 69 (2001) 1378–1384.
- [20] H. Liu, S. Chatel, C. Simard, et al., Molecular genetics and functional anomalies in a series of 248 Brugada cases with 11 mutations in the TRPM4 channel, *PLoS ONE* 8 (1) (2013) e54131.
- [21] O. Campuzano, C. Allegue, A. Iglesias, R. Brugada, Genetic basis of Brugada syndrome, *Journal of Genetic Syndromes & Gene Therapy* 4 (2013) 167.
- [22] B. Stallmeyer, S. Zumhagen, I. Denjoy, et al., Mutational spectrum in the Ca(2+)-activated cation channel gene TRPM4 in patients with cardiac conductance disturbances. *Human Mutation* 33 (1) (2012) 109–117.
- [23] B. Nilius, G. Owsianik, The transient receptor potential family of ion channels, *Genome Biology* 12 (2011) 218.
- [24] I. Mathar, R. Vennekens, M. Meissner, et al., Increased catecholamine secretion contributes to hypertension in TRPM4-deficient mice, *Journal of Clinical Investigation* 120 (2010) 3267–3279.
- [25] [www.brugada.org/about/disease-diagnosis.html](http://www.brugada.org/about/disease-diagnosis.html)
- [26] K. Jeevaratnam, R. Rewbury, Y. Zhang, et al., Frequency distribution analysis of activation times and regional fibrosis in murine Scn5a(+/-) hearts: The effects of ageing and sex, *Mechanisms of Ageing and Development* 133 (2012) 591–599.
- [27] S.G. Priori, C. Napolitano, M. Gasparini, et al., Natural history of Brugada syndrome: insights for risk stratification and management, *Circulation* 105 (2002) 1342–1347.
- [28] P. Chockalingam, S.A. Clur, J.M. Breur, The diagnostic and therapeutic aspects of loss-of-function cardiac sodium channelopathies in children, *Heart Rhythm* 9 (2012) 1986–1992.
- [29] S. Křištofová, K. Dvořák, Brugadův syndrom jako příčina náhlého úmrtí, *Intervenční a akutní kardiologie* 3 (2004) 79–82.
- [30] B. Belhassen, A. Glick, S. Viskin, et al., Efficacy of quinidine in high-risk patients with Brugada syndrome, *Circulation* 110 (2004) 1731–1737.
- [31] P.G. Postema, C. Wolpert, A.S. Amin, et al., Drugs and Brugada syndrome patients: Review of the literature, recommendations, and an up-to-date website ([www.brugadadrugs.org](http://www.brugadadrugs.org)), *Heart Rhythm* 6 (2009) 1335–1341.
- [32] S.G. Priori, M. Gasparini, C. Napolitano, et al., Risk Stratification in Brugada Syndrome: Results of the PRELUDE (PROgrammed ELEctrical stimUlation preDICTive valuE) Registry, *Journal of the American College of Cardiology* 59 (1) (2012) 37–45.

*Z anglického originálu přeložila MUDr. Tereza Benešová.*