

Brugada sindromas

Laima Jankauskienė, Albinas Naudžiūnas

KMU Vidaus ligų klinika, Kauno 2-oji klinikinė ligoninė

Brugada sindromas charakterizuojamas skliauto formos ST segmento pakilimu dešiniuosiose krūtininėse derivacijose ir padidėjusia staigios mirties rizika jauno amžiaus žmonėms (rečiau vaikams), kurių širdies struktūra normali [1,2].

Pirmą kartą Brugada sindromas aprašytas ir pateiktas kaip atskira liga 1992 m. Nuo tada kasmet visose pasaulio šalyse diagnozuojama vis daugiau šios ligos atvejų. Tai sukėlė ir didžiulį klinikistų bei mokslininkų susidomėjimą. Pastaruoju dešimtmečiu liga išnagrinėta genų, ląstelių, jonų lygmenyje [1,3,4,5]. Nustatyta, kad Brugada sindromas – genetinė liga, susijusi su širdies natrio kanalų SCN5N geno mutacija, paveldima autosominiu dominantiniu būdu. Tačiau geno mutacija aptinkama ne visada. Diagnozavus Brugada sindromą, neretai būdingų elektrokardiogramos (EKG) pokyčių randama ir kitiems šeimos nariams [4]. Ligos paplitimas – serga 5 iš 10 tūkst. gyventojų, dažniau azijiečių kilmės asmenys [5,6]. Vyrų serga dažniau nei moterys – 8:1 [5,6].

KLINIKA

Kliniškai Brugada sindromas pasireiškia greita polimorfine skilveline tachikardija, skilvelių virpėjimu 41 ± 15 metų žmonėms. Jei tachikardija nutrūksta savaime, pacientai gali netekti sąmonės, nualpti. Jei gyvybei pavojinga skilvelinė tachiaritmija savaime nutrūksta, ligonį ištinka staigi mirtis [2,3,5]. Diagnozavus ligą, dažnai išsiaiškinama, kad pacientams jau anksčiau yra buvę sąmonės netekimo epizodų. Neretai jauniems žmonėms neskiriamas reikiamas dėmesys [3]. Apie 20 proc. sergančiųjų atsiranda supraventrikulinio mazgo re- entry tachikardijos [5]. Apskaičiuota, kad 4 proc. visų staigių mirčių ir apie 20 proc. staigių mirčių, esant struktūriškai normaliai širdžiai, įvyksta susirgus Brugada sindromu [5]. Neseniai nustatyta, kad staigios nepaaiškinamos mirties nakties metu sindromas (angl. *sudden unexplained nocturnal death syndrome, SUNDS*) ir Brugada sindromas fenotipiniu, genetiniu bei funkciniu požiūriu yra ta pati liga [5].

DIAGNOSTIKA

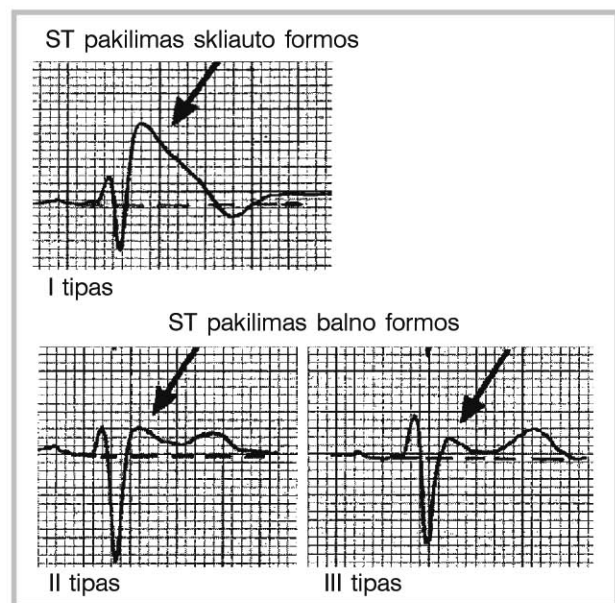
1992 m. buvo paskelbti elektrokardiografiniai Brugada sindromo kriterijai: ST segmento pakilimas dešiniuosiose krūtininėse derivacijose su atriiventrikulinio Hiso pluošto dešinės kojytės blokada. Vėliau pastebėta, kad dešinės kojytės blokada 12-os derivacijų būna ne visada [3].

2000 m. publikuotas Brugada sindromo diagnostikos kriterijų algoritmas patikslino EKG kriterijus. 2003 m. paskelbtas antrasis konsensusas: nustatyti tikslūs EKG diagnostikos kriterijai, pateiktos rizikos nustatymo schemos, gydymo rekomendacijos (2 pav.) [3,7].

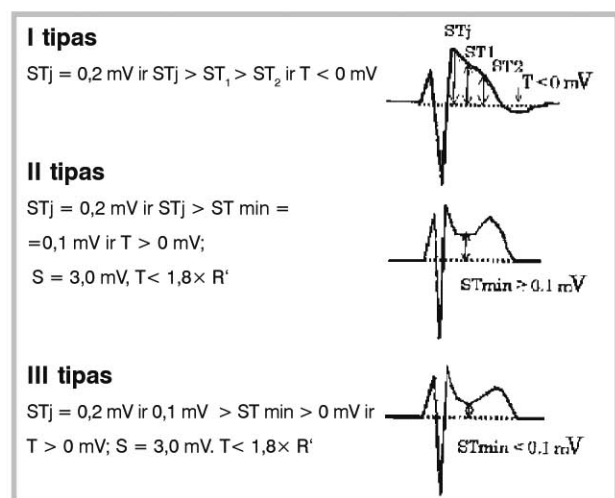
Skiriami trys Brugada sindromo tipai:

I tipui būdinga skliauto formos ST segmento pakilimas daugiau nei 2 mm (0,2 mV) bei neigiamas T dantelis. Pokyčių turi būti daugiau nei vienoje iš dešiniųjų krūtininių derivacijų (V_1 - V_3) (3 pav.).

II tipą charakterizuoja V_1 - V_3 derivacijose esantis R'



1 pav. Brugada sindromo tipai



2 pav. 2002 m. Europos kardiologų draugijos ir Amerikos širdies asociacijos patvirtinti Brugada sindromo elektrokardiografiniai diagnostikos kriterijai [7]

dantelis, ST segmento balno formos pakilimas = 2 mm ir teigiamas ar bifazis T dantelis.

III tipui būdinga: V_1 - V_3 derivacijose esantis R' dantelis, minimalus ST segmento pakilimas < 1 mm, išlikęs teigiamas T dantelis, suformuodami taip vadinamąją balno formą (1 pav.).

Nustačius II ir III tipo EKG pokyčius, sindromas yra tik įtariamas [1,2,5].

Diagnozuoti Brugada sindromą galima tik užregistravus I tipo ST pakilimą daugiau nei vienoje dešiniojoje krūtininėje derivacijoje (V_1 - V_3) bei esant vienai iš šių sąlygų: dokumentuotas skilvelių virpėjimas ar polimorfinė skilvelinė tachikadija, šeiminė staigios mirties jaunesnių nei 45 metų amžiaus asmenų anamnezė, skliauto formos EKG šeimos nariams; polinkis kilti skilvelinei tachikardijai atliekant programuotą elektrinę stimuliaciją; sinkopės, agoninis kvėpavimas nakties metu.

Brugada sindromui būdingas elektrokardiografinių pokyčių variabilumas: vienoje EKG gali būti tipiškas ST pakilimas, o skirtingu laiku užregistruota EKG gali būti visiškai normali.

Nustatyta, kad ST pakilimą mažina tachikadija, adrenerginė stimuliacija. ST segmento pakilimą išryškina bradikadija, karščiavimas, medikamentai, parasimpatinio tonuso vyraavimas. Tai paaiškina, kad dauguma staigių mirčių įvyksta naktį žmogui miegant [5].

METODAI, PADEDANTYS PATIKSLINTI ELEKTROKARDIOGRAFINĘ DIAGNOSTIKĄ

Diagnozuoti Brugada sindromą galima tik užregistravus I tipo EKG pokyčius. Jei užregistruojamas II arba III tipas ir šia liga serga kiti šeimos nariai, taikomi metodai, padedantys atskleisti užslėptą EKG ir užrašyti I tipo QRS kompleksus.

- Elektrodo padėtis. Registruoti EKG, elektrodus uždėjus aukščiau, t.y. antrame tarpšonkauliname tarpe.
- Fizinio krūvio mėginys. Atliekant fizinį krūvį, atsiradusi tachikadija sumažina ST segmento pakilimą. Atsistatymo periodu sulėtėjus širdies veiklai, ryškėja ST segmento pakilimas, kurį gali lydėti pavojingos aritmijos.
- Farmakologiniai mėginiai. Natrio kanalų blokatoriai (ajmalinas, prokainamidas, flekainidas, pilsikainamidas) gali sukelti ST segmento pakilimą, t.y. atskleisti I tipo EKG požymius. Kartais, gydant prieširdžių virpėjimą, antiaritminių medikamentų vartojimas demaskuoja ST segmento pakilimą V_1 - V_3 derivacijoje.

Isoprenalinas, panašiai kaip ir fizinis krūvis, infuzijos metu sukelia tachikadiją ir ST segmento nusileidimą.

Farmakologiniai mėginiai atliekami reanimacijos skyriuose, nes jie gali sukelti gyvybei pavojingas aritmijas.



3 pav. I tipo Brugada sindromo EKG

Natrio kanalų blokatorių vartojimas Brugados sindromui patvirtinti, kitų sergančių šeimos narių išaiškinimas, patvirtintas ir konsensuse [3,4,8].

DIFERENCINĖ DIAGNOSTIKA

Nustačius EKG pokyčius, reikia nuodugniai ištirti ligonį ir atmesti kitą patologiją (atipinė dešinės korytės blokada, kairiojo skilvelio hipertrofija, ankstyva skilvelio repoliarizacija, ūminis perikarditas, ūminė miokardo išemija ar infarktas, plaučių arterijos embolija, *Prinzmetal* angina, aortos aneurizmos disekacija, įvairi centrinės ir vegetacinės nervų sistemos patologija, *Duchenne* raumenų distrofija, tiarmino deficitas, hiperkalemija, hiperkalcemija, aritmogeninė dešiniojo skilvelio displazija, *pectus excavatus*, hipotermija, mediastinum navikai, kraujavimas į perikardo ertmę) [5,8]. Diferencijuoti su KSH padeda tai, kad S dantelis yra mažesnis 3,0 mV.

Nuo ūminio priekinio MI atskirti padeda T dantelio aukštis, mažesnis nei $1,8 \times R'$ amplitudės.

I tipo sindromo atveju diferencijuoti su dešinės korytės blokada padeda rSR' komplekso analizė: R' ir ST_1 skirtumas yra mažesnis 1,0 mV.

Panašų ST segmento pakilimą gali sukelti ir kai kurie medikamentai:

- Natrio kanalų blokatoriai, IC klasės: flekainidas, propafenonas; IA klasės: ajmalinas, prokainamidas, diizopiramidas.
- Kalcio kanalų blokatoriai: verapamilis, diltiazemas, nifedipinas.
- β blokatoriai.
- Nitratai.
- Antidepresantai: amitriptilinas, fluoksetinas.
- Intoksikacija alkoholiu, kokainu [3,5,8].

RIZIKOS NUSTATYMAS

Rizikos nustatymo tikslas – atrinkti asmenis, turinčius staigios mirties riziką.

Didžiausia rizika nustatyta Brugada sindromu sergantiems pacientams, kurie jau patyrė staigią mirtį ir buvo atgaivinti (69 proc. per 54 ± 54 mėn.).

Reliatyviai didelė staigios aritminės mirties rizika

sergantiesiems, bet dar nepatyrusiems staigios mirties (8,2 proc. įvyks staigi mirtis ar skilvelių virpėjimas per 24 ± 33 mėn.).

Asmenims, kuriems I tipo EKG atsiranda savaime, skilvelinių aritmijų rizika 7,7 karto didesnė, palyginti su pacientais, kuriems I tipo EKG pavyzdžiai atskleidė pavartojus natrio kanalų blokatorių.

Vyrams yra 5,5 karto didesnė staigios mirties rizika nei moterims.

Skilvelinė tachikardija (*sustained*) sukelta programuotos elektrinės stimuliacijos metu yra stipriausias rizikos žymuo. Staigios mirties rizika padidėja aštuonis kartus, palyginti su kitais, kuriems ST nebuvo sukelta.

Ligos šeiminės formos neturi didesnės rizikos nei atskiri ligos atvejai [5,6,9].

GYDYMO REKOMENDACIJOS

Šiuo metu vienintelis veiksmingas Brugada sindromo gydymo metodas – kardioverterio–defibriliatoriaus implantavimas, efektyviai atpažįstantis ir gydan- tis skilvelines aritmijas [5,6].

PATEIKIAMOS REKOMENDACIJOS KARDIOVERTERIO–DEFIBRILIATORIAUS IMPLANTAVIMUI

Simptominiai ligoniai

- Asmenims, kuriems registruojama I tipo EKG savaime ar po natrio kanalų blokatorių pavartojimo ir kuriems yra buvę staigių mirčių epizodų, papildomas intrakardinis elektrofiziologinis tyrimas (IET) nereikalingas.
- Pacientus, kuriems kartojausi sinkopės, naktinis agoninis kvėpavimas, reikia ištirti dėl galimų neširdinės kilmės priepuolių. Rekomenduojamas intrakardinis elektrofiziologinis ištyrimas tik supraventrikulinių aritmijų nustatymui.

Asimptominiai ligoniai

- Asmenims, kuriems rastas I tipo EKG pokytis

(savaime ar po atliekamos IET), esant šeiminei staigios mirties anamnezei, atlikus IET ir sukėlus skilvelines aritmijas.

Pacientai, kuriems I tipo EKG pokyčius sukelia natrio kanalų blokatoriai, tačiau nėra šeiminės anamnezės, turi būti stebimi. Kardioverterio–defibriliatoriaus implantavimas kūdikiams ir mažiems vaikams svarstomas individualiai [3,5,10].

Įrodyta, kad antiaritmieniai vaistai (amiodaromas, β blokatoriai) yra neveiksmingi.

IC klasės antiaritmieniai (flekainidas, propafenonas) ir IA klasės atstovas prokainidas yra kontraindikuotini.

Tačiau IA klasės atstovai, t.y. chinidinas, tedisamilas, gali turėti teigiamą gydomąjį poveikį (normalizuoja ST segmento pakilimą ir apsaugo nuo skilvelinių aritmijų). Rekomenduojamos gana didelės chinidino dozės – 1200–1500 mg per dieną.

Medikamentai, skatinantys L – tipo kalcio srovę (izoproterenolis), taip pat gali būti veiksmingi, ypač vaikams.

Neseniai pasirodė pranešimų apie fosfodiesterazės III inhibitoriaus cilostazolio veiksmingumą mažinant ST segmento pakilimą. Jo veikimas taip pat pagrįstas kalcio srovės skatinimu bei širdies susitraukimų dažnio didinimu [5].

APIBENDRINIMAS IR IŠVADOS

- Brugada sindromas – tai naujai atrasta liga, kuriai būdingas ST segmento pakilimas V_1 - V_3 derivacijose ir didelė staigios mirties rizika.
- Liga yra genetiškai determinuota.
- Užregistruotas ST segmento pakilimas EKG niekuomet nėra normalus reiškinys. Asmuo, kuriam randamas skliauto formos ST segmento pakilimas, turi būti nedelsiant nuodugnai ištiriamas.
- Asmenis, kuriems kartojausi sinkopės (alpimai), reikia kryptingai ištirti dėl Brugada sindromo.
- Brugada sindromo diagnozę patvirtina tik I tipo EKG.
- Nuo staigios mirties efektyviai apsaugoti gali tik implantuotas kardioverteris–defibriliatorius.

Literatūra

1. Wilde A. Arrhythmias and the electrocardiogram in inherited arrhythmia disorders. J Electrocardiol 2007;40(Suppl. 1):S7-S8.
2. Antzelevitch C, Wilde A, Eckardt L, Hiraoka M, Corrado D. Diagnostic and genetic aspects of the Brugada and other inherited arrhythmias syndromes. J Electrocardiol 2007;40(Suppl. 1):S11-4.
3. Brugada R, Brugada P, Brugada J. Electrocardiogram interpretation and I blocker challenge in Brugada syndrome. J Electrocardiol 2006;39(4S):S115-8.
4. Ozeke O, Aras D, Celenk MK, Devci B, Yildiz A, Topaloglu S, et al. Exercise-induced ventricular tachycardia associated with J point ST-segment elevation in inferior leads in a patient without apparent heart disease: a variant form of Brugada syndrome? J Electrocardiol 2006;39(4):409-12.
5. Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Corrado D, et al. Brugada syndrome: report of the second consensus conference: endorsed by the heart rhythm society and the European heart association. Circulation 2005;111(5):659-70.
6. Gehi AK, Duong TD, Metz LD, Gomes JA, Mehta D. Risk stratification of individuals with the Brugada electrocardiogram: a meta-analysis. J Cardiovasc Electrophysiol 2006;17(6):577-83.
7. Kaneko M, Isobe N, Yamaki T, Okamoto N, Watanabe Y, Iwatsuka T, et al. Automated detection of Brugada-type electrocardiogram using diagnostic criteria of European Society of Cardiology and the American Heart Association. J Electrocardiol 2005;38(4 Suppl):96-9.
8. Shimizu W. Acquired forms of the Brugada syndrome. J Electrocardiol 2005;38(4 Suppl):22-5.
9. Brugada J, Brugada R, Brugada P. Determinants of sudden cardiac death in individuals with the electrocardiographic pattern of Brugada syndrome and no previous cardiac arrest. Circulation 2003;108(25):3092-6.
10. Sarkozy A, Boussy T, Kourgiannides G, Chierchia GB, Richter S, De Potter T, et al. Long-term follow-up of primary prophylactic implantable cardioverter-defibrillator therapy in Brugada syndrome. Eur Heart J 2007;28(3):334-44.