



Risk stratification in Brugada syndrome

Rūta Kerytė-Lalienė¹

¹Lithuanian university of health sciences, faculty of medicine

ABSTRACT

Brugada syndrome manifests itself in specific clinical, electrocardiographic changes, and with frequent cardiac arrest, when there is no other pathology associated with cardiac structure or coronary arteries. It is still difficult to assess the risk of patients with Brugada's syndrome, especially those who do not feel any symptoms. Changes in type 1 ECG, syncope, sudden cardiac arrest are the most reliable prognostic indicators. The latest research indicates that it is appropriate to evaluate the fragmentation of QRS. The value of an electrophysiological examination is controversial, but it may be important for the evaluation of multi-parametric data to identify the risk.

Keywords: Brugada syndrome, risk stratification, electrophysiological study.

Rizikos vertinimas sergantiems Brugada sindromu

Rūta Kerytė-Lalienė¹

¹*Lietuvos sveikatos mokslų universitetas*

SANTRAUKA

Brugada sindromas pasireiškia specifiniais klinikiniais, elektrokardiografiniais pokyčiais ir dažnu staigiu širdies sustojimu, kuomet nėra jokios kitos patologijos, susijusios su širdies struktūra ar vainikinėmis arterijomis. Iki šiol lieka sunku įvertinti pacientų sergančių Brugada sindromu riziką, ypač tų, kurie nejaučia jokių simptomų. I tipo EKG pakitimai, sinkopė, staigus širdies sustojimas - tai labiausiai patikimi prognostiniai rodikliai. Naujausių tyrimų duomenimis tikslinga įvertinti QRS fragmentaciją. Elektrofiziologinio ištyrimo vertė yra prieštaringa, tačiau gali būti svarbi vertinant daugiaparametrinius duomenis siekiant nustatyti riziką.

Raktiniai žodžiai: Brugada sindromas, rizikos vertinimas, elektrofiziologiniai tyrimai.

Įvadas

Brugada sindromas pirmą kartą aprašytas 1992 metais, dviejų ispanų kardiologų Pedro ir Josep Brugada [1]. Tai liga, kuri pasireiškia specifiniais klinikiniais, elektrokardiografiniais pokyčiais ir dažna staigia širdine mirtimi, kuomet nėra jokios kitos patologijos, susijusios su širdies struktūra ar vainikinėmis arterijomis [2]. Brugada sindromas dažniausiai pasireiškia sinkope ar širdies sustojimu III–IV–ame gyvenimo dešimtmėčiuose, tačiau daugeliui pacientų ši liga nepasireiškia jokiais simptomais ir yra nustatoma atsitiktinai [3]. Naujausi tyrimai atskleidžia, kad vis dar išlieka sunku įvertinti riziką pacientams, kurie serga Brugada sindromu ir ypač tiems, kuriems nepasireiškia jokie klinikiniai simptomai [4].

Rizikos vertinimas sergantiems Brugada sindromu

Plačiai pripažįstama, kad Brugada sindromu sergantys pacientai, kuriems nepasireiškia jokie simptomai, susiduria su didesne staigos mirties rizika [5]. Nepaisant to, viename naujausių tyrimų

didžioji dalis staigaus širdies sustojimo, susijusio su Brugada sindromu, atvejų užregistruota būtent asimptomatiniais asmenimis (72 proc.). Remiantis Antrąja ekspertų konsensuso konferencija Brugada sindromo tema, 68 proc. šios populiacijos būtų priskirta mažos rizikos kategorijai [6]. Asimptomatinių pacientų sergančių Brugada sindromu, metinis aritmijų dažnis svyruoja nuo 0,5 iki 1 proc. [7]. Apie 50 proc. tokių atvejų pasireiškia kaip skilvelių virpėjimas be jokių išpėjamųjų simptomų [8]. Rizikos vertinimui siūlomi keli klinikiniai, echokardiografiniai, elektrokardiografiniai ir elektrofiziologiniai rodikliai.

Klinikiniai požymiai

Visuose atliktuose tyrimuose, buvęs staigus širdies sustojimas yra siejama su aukščiausia būsimų aritmijų rizika. Dėl šios priežasties tai yra vienas pagrindinių prognostinių veiksnių [10–11]. Fauchier Laurent su bendraautorais atliktoje metaanalizėje nustatyta, jog pacientams, kuriuos buvo ištikusi staigi širdies mirtis, aritmijų dažnis siekė 13,5 proc. per metus. Tuo tarpu pacientų, kuriems pasireiškė sinkopės epizodai – 3,2 proc. per metus, o asimptomatinių pacientų atveju šis dažnis buvo lygus 1 proc. per metus [12]. Priori su bendraautorais atskleidė, kad būtent apalpmų ir spontaniško ST

segmento pakilimo sąsaja, o ne apalpipimai, kaip atskiras rizikos veiksnys, padeda identifikuoti asmenis, kuriems kyla didelė rizika [13]. Kamakura ir kiti savo tyrime nustatė, jog pacientų, kuriuos buvo ištikęs staigus širdies sustojimas, prognozės buvo blogos, tuo tarpu pacientų, kuries buvo sinkopės epizodai ir pacientų, kuriems nepasireiškia jokie simptomai, atveju prognozės buvo labai geros, nepriklausomai nuo jų EKG pokyčių [14]. Conte ir kiti iš P. Brugada grupės neseniai pareiškė, kad pacientai, kuriems pasireiškė apalpimo epizodai, pasižymi panašia klinicine eiga kaip ir asimptotiniai pacientai [7]. Gali būti, jog šis nenuoseklumas atspindi sunkumus, su kuriais susiduriame, norėdami diferencijuoti aritmijas nuo refleksinių apalpipimų. Letoso su bendraautorais atliktame tyrime teigiama, kad po IKD (implantuojamas kardioverteris- defibriliatorius) implantavimo 21 pacientas (11,9 proc.) susidūrė su apalpimo epizodais. 5 iš jų pasireiškė refleksinis apalpipimas. 8 pacientų, kuriems po IKD implantavimo pasireiškė pasikartojantys apalpipimai, skilvelių stimuliavimo (*angl. ventricular pacing*) dažnis siekė < 1 proc., jiems neaptikta jokių skilvelinių aritmijų [15]. Tai paaiškina, kodėl tam tikrų pacientų, turinčių nenustatyto pobūdžio apalpipimų istoriją, prognozės yra puikios. Didžiojoje dalyje tyrimų, kuriuose nagrinėtas Brugada sindromas, nustatė, jog duomenys apie šeiminių staigios širdinės mirties anamnezę nėra prognostinis būsimų aritmijų veiksnys [16, 17]. Kamakura ir kiti, priešingai, atskleidė, kad šeiminių staigios širdinės mirties, pasireiškiančios < 45 metų amžiuje, anamnezė – tai nepriklausomas rizikos veiksnys, lemiantis blogą prognozę, nepriklausomai nuo EKG tipo [14]. Delise ir kiti nustatė, jog šeiminių staigios širdinės mirties istorija gali turėti reikšmės prognozei, tačiau tik kartu su kitais rizikos veiksniais [10]. Gehi Anil K su bendraautorais atliktoje metaanalizėje, buvo surinkti 1 545 pacientų duomenys ir nustatyta, jog vyrų lytis siejama su nepalankia klinicine eiga [18]. S. Priori ir kitų atlikto tyrimo duomenys atskleidė nereikšmingai didesnę aritmijų skaičių vyrų atveju (13 proc.), palyginus su moterimis (9 proc.) [13], todėl šie duomenys rodo, kad moterys, kurių EKG rodo Brugada sindromui būdingus pokyčius, neturėtų būti priskiriamos mažos rizikos grupei. Prieširdžių virpėjimas Brugada sindromu sergantiems pacientams pasireiškia dažniau nei to paties amžiaus bendrajai populiacijai. Tyrime, kuriame dalyvavo 560 Brugada sindromu sergantys pacientai, 48 (9 proc.) iš jų pasireiškė prieširdžių virpėjimas/plazdėjimas. Iš 176 Brugada sindromu sergančių pacientų su IKD, ilgalaikio (57,3 mėn.) tolesnio gydymo laikotarpiu 18 proc. pasireiškė paroksizminis prieširdžių virpėjimas [7]. Spontaniškas prieširdžių virpėjimas siejamas su

dažnesniais apalpipimų epizodais (60,0 proc. ir 22,2 proc.) ir dokumentuotu skilvelių virpėjimu (40,0 proc. ir 14,3 proc.). Siera ir kiti nustatė, kad Brugada sindromu sergantys, tačiau jokių simptomų nepatiriantys pacientai su sinusinio mazgo disfunkcija susiduria su 8 kartus didesne aritmijų rizika [17].

Genetiniai žymenys

Keliuose tyrimuose nustatyta, jog SCN5A genetinis defektas nėra siejamas su būsimomis aritmijomis, todėl galima teigti, kad genetinis tyrimas yra naudingas diagnostinis parametras, tačiau jis nepadeda rizikos vertinimui [7, 18].

Elektrokardiografiniai tyrimai

Spontaninis 1 tipo EKG požymis, būdingas Brugada sindromui, yra nuolat siejamas su blogesnėmis pasekmėmis [7]. Dėl šios priežasties jis turėtų būti laikomas blogos prognozės rodikliu. Metaanalizė atskleidė, kad asmenys, kuriems pasireiškia spontaniniai 1 tipo EKG požymiai, susiduria su 3–4 kartus didesne rizika nei asmenims su vaistų sukeltais EKG pokyčiais [19]. Dėl šios priežasties be galo svarbu nustatyti, ar Brugada sindromu sergančių pacientų EKG yra spontaninių 1–am tipui būdingų požymių. Be spontaninių 1 tipo EKG požymių, rizikos vertinimui siūlomi keli kiti EKG paktimai. Vienas iš jų QRS fragmentacija, dvylikos derivacijų EKG. Morita ir kiti tvirtina, kad QRS fragmentacija dažniau pastebima Brugada sindromu sergančių pacientų su skilvelių virpėjimu (85 proc.) ir apalpipimais (50 proc.) atveju, palyginus su asimptotiniais pacientais (34 proc.) [25]. PRELUDE tyrimas patvirtino šias išvadas ir atskleidė, kad QRS fragmentacija yra nepriklausomas prognostinis būsimų aritmijų veiksnys [13]. Tokioka ir kiti neseniai nustatė, kad QRS fragmentacija 5 kartus padidina aritmijų riziką [20]. Masrur ir kiti atliko sisteminę apžvalgą, į ją įtraukdami 166 Brugada sindromų sergančius pacientus, kuriems buvo skirti fiziniai pratimai [22]. ST segmento pakilimas pastebėtas 95 iš 166 (57 proc.) pacientų. 93 pacientams ST segmento pakilimas stebėtas iškart po fizinių pratimų, tuo tarpu 2 pacientams – pratimų metu. 5 pacientams pratimai parodė Brugada požymius EKG. Trims pacientams pasireiškė skilvelinės aritmijos: 2 – skilvelinė tachikardija, o 1 – skilvelinės ekstrasistolės. Visos trys aritmijos pasireiškė ankstyvuoju laikotarpiu po pratimų ir spontaniškai išnyko. Makimoto ir kiti pastebėjo, kad ST segmento pakilimas ankstyvuoju laikotarpiu po pratimų buvo būdingas Brugada sindromu sergantiems pacientams ir ženkliai susijęs su didesniu širdies sutrikimų dažniu – ypač pacientams,

turintiems apalpimų istoriją, ir asimptomatiniams pacientams [23]. Tuo tarpu Amin ir kiti, priešingai, nenustatė jokių žymių EKG kintamųjų ir jų kaitos skirtumų tarp simptomatinių (su apalpimų istorija) ir asimptomatinų (be apalpimų istorijos) pacientų [24]. Tokioka ir kiti atskleidė, kad QRS fragmentacija ir ankstyvosios repoliarizacijos požymis padeda identifikuoti didelės rizikos pacientus [20]. Reikėtų pažymėti, jog aVR požymis, apibrėžiamas kaip R banga $\geq 0,3$ mV arba R/q $\geq 0,75$ aVR derivacijoje, taip pat siejamas su būsimois aritmijomis [21].

Elektrofiziologinis tyrimas

Daugiausia diskusijų vertinant prognostinę reikšmę pacientams, sergantiems Brugada sindromu sukelia elektrofiziologinis tyrimas. Nors kai kurie autoriai teigia, kad tarp skilvelių virpėjimo ir širdies veiklos sutrikimų yra akivaizdi sąsaja, daugumoje tyrimų įrodyta, kad šis tyrimas nepadaeda įvertinti aritmijų rizikos [26, 27]. Naujausiose gairėse draudžiama naudoti elektrofiziologinį tyrimą IIB klasės indikacijai IKD implantavimui [28].

Nors daugelio tyrimų duomenimis, po teigiamo elektrofiziologinio tyrimo rezultato identifikuotas didesnis aritmijų pasireiškimo dažnis, kyla klausimas, ar reikia integruoti šį tyrimą į Brugada sindromo rizikos vertinimą. Sroubek ir kiti atliko didelės apimties metaanalizę ir nustatė, kad skilvelinės aritmijos sukėlimas yra siejamas su dvigubai – trigubai didesne skilvelių virpėjimo rizika [29]. Vis dėlto elektrofiziologinio tyrimo reikšmė pacientams, susiduriantiems su didele arba maža aritmijų rizika, kurią apibrėžia klinikiniai požymiai, yra maža. Kalbant apie vidutinės rizikos pacientus, papildoma teigiamo elektrofiziologinio tyrimo rezultato rizika neviršija 1 proc. per metus siekiančio skilvelių virpėjimo dažnio. Atsižvelgiant į elektrofiziologinio tyrimo atkuriamumo trūkumus [27] ir faktą, kad neigiamas elektrofiziologinio tyrimo rezultatas, dar nereiškia, jog aritmija nepasireišk. Jo įtraukimo į rizikos vertinimą klausimas yra prieštaringas.

Daugiaparametrinio rizikos vertinimo rezultatai

Šių rodiklių tarpusavio ryšys ir nauda, kuri pasireiškia, naudojant juos kartu, dar nėra pakankamai išnagrinėta. Brugada ir kiti savo tyrime nustatė, kad tikimybė, jog pacientai su spontaniniais nenormaliais EKG požymiais, ankstesnėmis sinkopėmis ir ilgalaikėmis skilvelinėmis aritmijomis tolesnio gydymo laikotarpiu susidurs su aritmijomis, siekė 27, 2 proc. [30]. Priori ir kiti atskleidė, kad spontaninio I tipo EKG ir apalpimų istorija kartu

identifikuoja širdies sustojimo riziką [13]. Delise ir kiti taip pat tvirtina, kad tie pacientai, kuriems nustatyta spontaninio I tipo EKG ir bent du papildomi rizikos veiksniai (apalpmiai, šeiminė staigios širdinės mirties istorija arba teigiamas elektrofiziologinio ištyrimo rezultatas), susiduria su didžiausia rizika [10]. Okamura ir kiti teigia, kad buvę sinkopijų epizodai, spontaninio I tipo EKG ir sukeltos skilvelinės aritmijos – tai svarbūs rizikos veiksniai, kurie drauge gali padėti įvertinti būsimų aritmijų riziką. Skirstant pacientus pagal šiuos 3 veiksnius, pacientai, kuriems pasireiškia 2 arba 3 rizikos veiksniai, susidūrė su aritmijomis dažniau nei tie, kuriems nustatytas 0 arba 1 rizikos veiksnys [31].

Išvados

Pacientams, kuriems yra nustatyta Brugada sindromas rizikos įvertinimas yra didelis iššūkis gydančiam gydytojui. Nepaisant to, kad nėra įrodymų, labai svarbu panaudoti visus galimus tyrimus siekiant įvertinti bei prognozuoti galimą riziką. Pavieniai ištirti rodikliai turi nedidelę prognostinę reikšmę, tačiau daugiaparametrinis tyrimas lemia geresnę rizikos įvertinimą.

Literatūros sąrašas

1. Furuhashi M, Uno K, Tsuchihashi K, Nagahara D, Hyakukoku M, Ohtomo T, Satoh S, Nishimiya T, Shimamoto K. Prevalence of asymptomatic ST segment elevation in right precordial leads with right bundle branch block (Brugada-type ST shift) among the general Japanese population. *Heart*. 2001 Aug;86 (2):161–6.
2. Brugada P, Benito B, Brugada R, Brugada J. Brugada syndrome: update 2009. *Hellenic J Cardiol* 2009; 50 : 352-72.
3. Antzelevitch Charles, Patocskai Bence. Brugada Syndrome: Clinical, Genetic, Molecular, Cellular, and Ionic Aspects. *Curr Probl Cardiol*. 2016 Jan;41 (1):7–57.
4. Yoshifusa Aizawa, MD, PhD. Brugada Syndrome: Risk Stratification And Management J Atr Fibrillation. 2016 Oct-Nov; 9(3): 1507.

5. Mizusawa Yuka, Wilde Arthur A M. Brugada syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012 Jun 1;5 (3):606–16.
6. Antzelevitch Charles, Brugada Pedro, Borggrefe Martin, Brugada Josep, Brugada Ramon, Corrado Domenico, Gussak Ihor, LeMarec Herve, Nademanee Koonlawee, Perez Riera Andres Ricardo, Shimizu Wataru, Schulze-Bahr Eric, Tan Hanno, Wilde Arthur. Brugada syndrome: report of the second consensus conference: endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. *Circulation.* 2005 Feb 8;111 (5):659–70.
7. Conte Giulio, Sieira Juan, Ciconte Giuseppe, de Asmundis Carlo, Chierchia Gian-Battista, Baltogiannis Giannis, Di Giovanni Giacomo, La Meir Mark, Wellens Francis, Czaplá Jens, Wauters Kristel, Levinstein Moises, Saitoh Yukio, Irfan Ghazala, Julià Justo, Pappaert Gudrun, Brugada Pedro. Implantable cardioverter-defibrillator therapy in Brugada syndrome: a 20-year single-center experience. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015 Mar 10;65 (9):879–88
8. Viskin Sami, Rogowski Ori. Asymptomatic Brugada syndrome: a cardiac ticking time-bomb? *Europace.* 2007 Sep;9 (9):707–10.
9. Konstantinos P Letsas, Stamatis Georgopoulos, Konstantinos Vlachos, Nikolaos karamichalakis, Ioannis Liatakis, Panagiotis Korantzopoulos, Tong Liu, Michael Efremidis and Antonios Sideris. Brugada Syndrome: Risk Stratification And Management. *J Atr Fibrillation.* 2016 Aug-Sep; 9(2): 1413.
10. Delise Pietro, Allocca Giuseppe, Marras Elena, Giustetto Carla, Gaita Fiorenzo, Sciarra Luigi, Calo Leonardo, Proclemer Alessandro, Marziali Marta, Rebellato Luca, Berton Giuseppe, Coro Leonardo, Sitta Nadir. Risk stratification in individuals with the Brugada type 1 ECG pattern without previous cardiac arrest: usefulness of a combined clinical and electrophysiologic approach. *Eur. Heart J.* 2011 Jan;32 (2):169–76.
11. Giustetto Carla, Drago Stefano, Demarchi Pier Giuseppe, Dalmasso Paola, Bianchi Francesca, Masi Andrea Sibona, Carvalho Paula, Occhetta Eraldo, Rossetti Guido, Riccardi Riccardo, Bertona Roberta, Gaita Fiorenzo. Risk stratification of the patients with Brugada type electrocardiogram: a community-based prospective study. *Europace.* 2009 Apr;11 (4):507–13.
12. Fauchier Laurent, Isorni Marc Antoine, Clementy Nicolas, Pierre Bertrand, Simeon Edouard, Babuty Dominique. Prognostic value of programmed ventricular stimulation in Brugada syndrome according to clinical presentation: an updated meta-analysis of worldwide published data. *Int. J. Cardiol.* 2013 Oct 3;168 (3):3027–9.
13. Priori Silvia G, Napolitano Carlo, Gasparini Maurizio, Pappone Carlo, Della Bella Paolo, Giordano Umberto, Bloise Raffaella, Giustetto Carla, De Nardis Roberto, Grillo Massimiliano, Ronchetti Elena, Faggiano Giovanna, Nastoli Janni. Natural history of Brugada syndrome: insights for risk stratification and management. *Circulation.* 2002 Mar 19;105 (11):1342–7.
14. Kamakura Shiro, Ohe Tohru, Nakazawa Kiyoshi, Aizawa Yoshifusa, Shimizu Akihiko, Horie Minoru, Ogawa Satoshi, Okumura Ken, Tsuchihashi Kazufumi, Sugi Kaoru, Makita Naomasa, Hagiwara Nobuhisa, Inoue Hiroshi, Atarashi Hirotsugu, Aihara Naohiko, Shimizu Wataru, Kurita Takashi, Suyama Kazuhiro, Noda Takashi, Satomi Kazuhiro, Okamura Hideo, Tomoike Hitonobu. Long-term prognosis of probands with Brugada-pattern ST-elevation in leads V1-V3. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2009 Oct;2 (5):495–503.
15. Letsas Konstantinos P, Efremidis Michalis, Gavrielatos Gerasimos, Filippatos Gerasimos S, Sideris Antonios, Kardaras Fotios. Neurally mediated susceptibility in individuals with Brugada-type ECG pattern. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2008 Apr;31 (4):418–21.
16. 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 Nov 15;20 (6):1391–6.
17. Sieira Juan, Conte Giulio, Ciconte Giuseppe, de Asmundis Carlo, Chierchia Gian-Battista, Baltogiannis Giannis, Di Giovanni Giacomo, Saitoh Yukio, Irfan Ghazala, Casado-Arroyo Ruben, Juliá Justo, La Meir Mark, Wellens Francis, Wauters Kristel, Van Malderen Sophie, Pappaert Gudrun, Brugada Pedro. Prognostic value of programmed electrical stimulation in Brugada syndrome: 20 years experience. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015 Aug;8 (4):777–84.
 18. Sarkozy Andrea, Boussy Tim, Kourgiannides Georgios, Chierchia Gian-Battista, Richter Sergio, De Potter Tom, Geelen Peter, Wellens Francis, Spreeuwenberg Marieke Dingena, Brugada Pedro. Long-term follow-up of primary prophylactic implantable cardioverter-defibrillator therapy in Brugada syndrome. *Eur. Heart J.* 2007 Feb;28 (3):334–44.
 19. Gehi Anil K, Duong Truong D, Metz Louise D, Gomes J Anthony, Mehta Davendra. Risk stratification of individuals with the Brugada electrocardiogram: a meta-analysis. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2006 Jun;17 (6):577–83.
 20. Tokioka Koji, Kusano Kengo F, Morita Hiroshi, Miura Daiji, Nishii Nobuhiro, Nagase Satoshi, Nakamura Kazufumi, Kohno Kuniyoshi, Ito Hiroshi, Ohe Tohru. Electrocardiographic parameters and fatal arrhythmic events in patients with Brugada syndrome: combination of depolarization and repolarization abnormalities. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014 May 27;63 (20):2131–8.
 21. Babai Bigi Mohamad Ali, Aslani Amir, Shahrzad Shahab. aVR sign as a risk factor for life-threatening arrhythmic events in patients with Brugada syndrome. *Heart Rhythm.* 2007 Aug;4 (8):1009–12.
 22. Masrur Shihab, Memon Sarfaraz, Thompson Paul D. Brugada syndrome, exercise, and exercise testing. *Clin Cardiol.* 2015 May;38 (5):323–6.
 23. Makimoto Hisaki, Nakagawa Eiichiro, Takaki Hiroshi, Yamada Yuko, Okamura Hideo, Noda Takashi, Satomi Kazuhiro, Suyama Kazuhiro, Aihara Naohiko, Kurita Takashi, Kamakura Shiro, Shimizu Wataru. Augmented ST-segment elevation during recovery from exercise predicts cardiac events in patients with Brugada syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010 Nov 2;56 (19):1576–84.
 24. Amin Ahmad S, de Groot Elisabeth A A, Ruijter Jan M, Wilde Arthur A M, Tan Hanno L. Exercise-induced ECG changes in Brugada syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2009 Oct;2 (5):531–9.
 25. Morita Hiroshi, Kusano Kengo F, Miura Daiji, Nagase Satoshi, Nakamura Kazufumi, Morita Shiho T, Ohe Tohru, Zipes Douglas P, Wu Jiashin. Fragmented QRS as a marker of conduction abnormality and a predictor of prognosis of Brugada syndrome. *Circulation.* 2008 Oct 21;118 (17):1697–704.
 26. L. Fauchier, M.A. Isorni, N. Clementy, B. Pierre, E. Simeon, D. Babuty. Prognostic value of programmed ventricular stimulation in Brugada syndrome according to clinical presentation: an updated meta-analysis of worldwide published data. *Int J Cardiol.* 168 (2013), pp. 3027–3029
 27. S.G. Priori, M. Gasparini, C. Napolitano, et al. Risk stratification in Brugada syndrome: results of the PRELUDE (PRogrammed ELectrical stimulation preDICTive value) registry. *J Am Coll Cardiol.* 59 (2012), pp. 37–45
 28. S.G. Priori, A.A. Wilde, M. Horie, et al. HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes: document endorsed by HRS, EHRA, and APHRS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPC in June 2013. *Heart Rhythm.* 10 (2013), pp. 1932–1963
 29. J. Sroubek, V. Probst, A. Mazzanti, et al. Programmed ventricular stimulation for risk stratification in the Brugada syndrome: a pooled analysis. *Circulation.* 133 (2016), pp. 622–630

30. Brugada Josep, Brugada Ramon, Brugada Pedro. Determinants of sudden cardiac death in individuals with the electrocardiographic pattern of Brugada syndrome and no previous cardiac arrest. *Circulation*. 2003 Dec 23;108 (25):3092–6.
 31. Okamura Hideo, Kamakura Tsukasa, Morita Hiroshi, Tokioka Koji, Nakajima Ikutaro, Wada Mitsuru, Ishibashi Kohei, Miyamoto Koji, Noda Takashi, Aiba Takeshi, Nishii Nobuhiro, Nagase Satoshi, Shimizu Wataru, Yasuda Satoshi, Ogawa Hisao, Kamakura Shiro, Ito Hiroshi, Ohe Tohru, Kusano Kengo F. Risk stratification in patients with Brugada syndrome without previous cardiac arrest – prognostic value of combined risk factors. *Circ. J.* 2015;79 (2):310–7.
-