

КЛИНИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ И ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ В БОЛЬШОЙ СЕМЬЕ С СИНДРОМОМ БРУГАДА

Сабер С.¹, Fazelifar A.F.², Haghjoo M.², Emkanjoo Z.², Alizadeh A.², Shojaifard M.², Dalili M.², Houshmand M.³, Гавриленко А. В.^{1,4}, Заклязьминская Е. В.

Синдром Бругада (СБ) — наследственное нарушение ритма, характеризующееся элевацией сегмента ST в отведениях V₁-V₂, отрицательным зубцом T на стандартной ЭКГ, высоким риском развития желудочковой тахикардии и внезапной сердечной смерти (ВСС). Описан также широкий спектр наджелудочковых аритмий и нарушений проводимости. Заболевание считалось частым только в регионах Юго-Восточной Азии, но, по современным оценкам, его частота в других этнических группах также составляет около 1:10 000 населения. Известно не менее 17 генов, ответственных за синдром Бругада. Около 15–30% всех случаев заболевания являются результатом мутаций в гене SCN5A. В настоящей работе мы представляем анализ клинического полиморфизма и хирургического лечения в большой семье с синдромом Бругада, обусловленным мутацией p.A735V в гене SCN5A.

Российский кардиологический журнал 2014, 5 (109): 66–71

Ключевые слова: синдром Бругада, фибрилляция/трепетание предсердий, синдром слабости синусового узла, SCN5A, имплантация кардиовертера-дефибриллятора (ИКД).

¹Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова, Москва, Россия; ²Rajaie Cardiovascular Medical and Research Center, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran; ³Dept. of Medical Genetics, National Institute of Genetic Engineering and Biotechnology, Tehran, Iran; ⁴Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского, Москва, Россия.

Сабер С.* — аспирант по специальностям “Сердечно-сосудистая хирургия” и “Генетика”, Fazelifar A.F. — Associate professor of cardiac electrophysiology, Interventional Electrophysiologist; Haghjoo M. — Associate professor of cardiac

electrophysiology, Interventional Electrophysiologist, Emkanjoo Z. — Associate professor of cardiac electrophysiology, Interventional Electrophysiologist, Alizadeh A. — Associate professor of cardiac electrophysiology, Interventional Electrophysiologist, Shojaifard M. — Associate professor of cardiac Echocardiography, Dalili M. — Assistant Professor, Pediatric Cardiologist, Interventional Electrophysiologist, Houshmand M. — Assistant Professor, Medical Molecular Geneticist; Dept. of Medical Genetics, Гавриленко А. В. — д.м.н., член-корреспондент РАМН, Заклязьминская Е. В. — д.м.н., доцент кафедры медицинской генетики, ведущий научный сотрудник медико-генетического научного центра, заведующая лабораторией медицинской генетики.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): s_saber2002@yahoo.com

СБ — синдром Бругада, ВСС — внезапная сердечная смерть, ПЖТ — полиморфная желудочковая тахикардия, СССУ — синдром слабости синусового узла, АКПЖ — аритмогенная кардиомиопатия/дисплазия правого желудочка, LQT3 — синдром удлинённого интервала QT тип 3, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, УЗИ — ультразвуковое исследование, ЭФИ — эндокардиальное электрофизиологическое исследование, HV интервал — интервал между зубцами деполяризации пучка Гиса и желудочков, АВ — атриоventрикулярный, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, РЧА — радиочастотная абляция, ПДРФ-анализ — анализ полиморфизма длины рестрикционных фрагментов, ФП — фибрилляция предсердий, ФЖ — фибрилляция желудочков, ЖТ — желудочковая тахикардия.

Рукопись получена 25.04.2014

Рецензия получена 28.04.2014

Принята к публикации 05.05.2014

THE CLINICAL POLYMORPHISM AND TREATMENT STRATEGY IN A LARGE FAMILY WITH BRUGADA SYNDROME

Saber S., Fazelifar A.F., Haghjoo M., Emkanjoo Z., Alizadeh A., Shojaifard M., Dalili M., Houshmand M., Gavrilenco A.V., Zaklyazminskaya E.V.

Brugada syndrome (BrS) is an inherited arrhythmia characterized by ST-segment elevation in V₁-V₂ leads followed by negative T-wave on standard ECG, and high risk of ventricular tachyarrhythmias and sudden cardiac death (SCD). A wide range of supraventricular arrhythmias and conduction disturbances was described for BrS. The disease was considered of the high frequency in Southeast Asia, but current estimation of BrS is at least 1:10 000 in all ethnic groups. At least 17 genes are known to be responsible for BrS. Approximately 15–30% of individuals with Brugada syndrome cases are affected by mutations in SCN5A gene. In this study we discuss the clinical polymorphism and surgical treatment in a large family with Brugada syndrome caused by p.A735V mutation in SCN5A gene.

Russ J Cardiol 2014, 5 (109): 66–71

Key words: Brugada syndrome, atrial fibrillation/flutter, sick sinus syndrome, SCN5A, implantable cardioverter-defibrillator (ICD).

¹The Sechenov First State Medical University, Moscow, Russia; ²Rajaie Cardiovascular Medical and Research Center, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran; ³Dept. of Medical Genetics, National Institute of Genetic Engineering and Biotechnology, Tehran, Iran; ⁴FSBI Petrovsky Russian Scientific Centre for Surgery, Moscow, Russia.

Синдром Бругада (СБ) — наследственное нарушение сердечного ритма, впервые описанное П. и Р. Бругада в 1992 году как самая частая причина ВСС в странах Юго-Восточной Азии [1]. Долгое время считалось, что СБ в других странах встречается исключительно редко. Однако в настоящее время его частота оценивается 1–5:10 000 во всех этнических группах, в том числе и в России [1, 2]. Заболевание характеризуется блокадой правой

ножки пучка Гиса, элевацией сегмента ST ≥ 2 мм в отведениях V₁-V₂ с отрицательным зубцом T на стандартной ЭКГ, синкопальными состояниями вследствие развития эпизодов полиморфной желудочковой тахикардии (ПЖТ) и высоким риском внезапной сердечной смерти (ВСС) [3]. На сегодняшний день известны, по крайней мере, 17 генов, ответственных за развитие этого состояния, и этот список ещё не исчерпан [4]. Наиболее

часто мутации у больных с СБ выявляются в гене *SCN5A*, ответственном за 15–30% всех случаев заболевания [5].

Ген *SCN5A* кодирует α -субъединицу белка потенциал-зависимого ионного канала $Na_v1.5$. Мутации в этом гене могут приводить к широкому спектру клинических фенотипов, включающих, помимо синдрома Бругада, синдром удлинённого интервала QT, тип 3 (LQT3), болезнь Лева-Ленегра, идиопатическую фибрилляцию желудочков, врождённый синдром слабости синусового узла (СССУ), наследственную фибрилляцию предсердий, аритмогенную кардиомиопатию/ дисплазию правого желудочка (АКПЖ), дилатационную кардиомиопатию [6, 7].

Единственным достоверным методом снижения риска ВСС у больных с СБ является имплантация кардиовертера-дефибриллятора (ИКД). Единичные публикации описывают примеры эффективности радиочастотной абляции при фибрилляции желудочков при СБ. [9]. Однако стратификация риска при СБ всё ещё остаётся предметом дискуссий [5]. В настоящей работе мы представляем результаты клинко-генеалогического обследования и лечения большой иранской семьи с синдромом Бругада и другими нарушениями ритма.

Материал и методы

Исследование было проведено в соответствии с положениями Хельсинской декларации и в соответствии с протоколом, утвержденным этическим комитетом. Было получено письменное информированное согласие от каждого члена семьи на участие в исследовании. Обследование включало сбор персонального и семейного анамнеза, полный клинический осмотр, 12-канальную ЭКГ, 24-ч Холтеровское мониторирование ЭКГ, УЗИ сердца. Диагноз СБ и мерцательная аритмия были установлены на основании общепринятых диагностических критериев [3, 8]. Фармакологическая проба с прокаинамидом или флекаинидом (антиаритмические

препараты классов Ia и Ic) была выполнена только пробанду. Остальные члены семьи от проведения нагрузочного теста отказались. Генетическое исследование включало забор венозной крови, выделение ДНК стандартным методом, поиск мутаций в гене *SCN5A*. Поиск мутаций в кодирующих последовательностях и прилегающих регуляторных областях гена *SCN5A* осуществлялся методом прямого секвенирования по Сенгеру с использованием автоматического анализатора ABI300 (Life Technology-USA) согласно протоколу фирмы-производителя. Частота выявленного генетического варианта оценивалась в образцах ДНК здоровых добровольцев (100 человек) той же этнической принадлежности методом ПДРФ-анализа.

Результаты

Клиническое исследование. Под нашим наблюдением находилась большая иранская семья (59 ее членов) с 2006 по 2013 год (рис. 1), общий период наблюдения составил 7 лет.

Впервые диагноз СБ был поставлен пробанду (III.23) в 2006г и был опубликован как изолированное клиническое наблюдение [10]. Пробанд (III.23), мужчина в возрасте 23 лет, впервые обратился в клинику с жалобами на сердцебиение, одышку и эпизоды потери сознания, случавшиеся преимущественно в утренние часы. При первом клиническом обследовании были выявлены трепетание предсердий и СССУ. На УЗИ сердца структурных изменений выявлено не было. Было также выполнено инвазивное эндокардиальное электрофизиологическое исследование (ЭФИ). Нарушений АВ проводимости и желудочковых нарушений ритма сердца выявлено не было, желудочковые нарушения сердечного ритма не индуцированы. Типичный Бругада-паттерн на стандартной ЭКГ впервые был зарегистрирован через 4 месяца после первого обследования (рис. 2. А, Б).

Семейный анамнез был отягощен случаями внезапной смерти среди родственников (рис. 1). Вне-

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов в семье № 10, носителей мутации p.A735V

Номер по родословной (рис. 1)	Возраст	Пол	Жалобы	Синдром Бругада	Наджелудочковые аритмии
II.8	62	Ж	Головокружения	-	+
II.10	65	Ж	Сердцебиения	-	-
III.1	44	М	Головокружения, синкопе	+	+
III.12	68	М	Головокружения, синкопе	+	+
III.23 (пробанд)	23	М	Головокружения, синкопе	+	+
IV.6	27	М	Сердцебиения	-	-
IV.8	28	Ж	Сердцебиения	-	-
IV.13	24	Ж	Сердцебиения	-	-
IV.16	34	М	Головокружения, синкопе	+	+

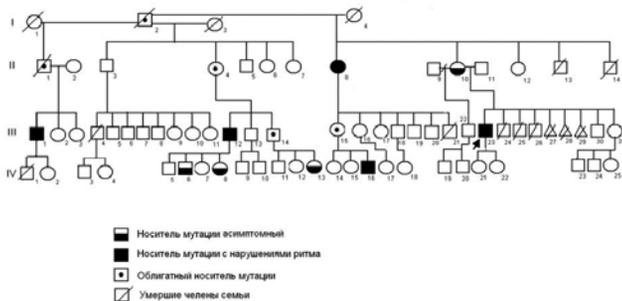


Рис. 1. Родословная семьи № 10, пробанд указан стрелкой. Номер поколения указан римскими цифрами, номер человека в поколении — арабскими.

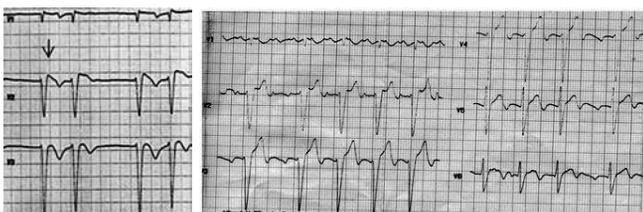


Рис. 2. А) Фрагмент ЭКГ пробанда (III.23). Характерный Бругада паттерн (V^1-V^2) указан стрелкой; Б) Фрагмент ЭКГ пробанда (III.23). Рецидив фибрилляции предсердий через 4 месяца после РЧА с подъемом сегмента ST в отведениях (V^1-V^3) и отрицательный зубец T.

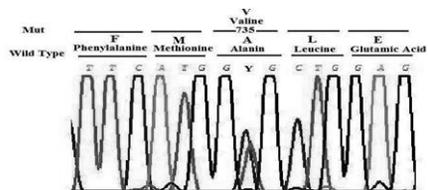


Рис. 3. Фрагменты прямого секвенирования по Сенгеру ДНК пробанда (III.23). Мутация p.A735V в гетерозиготном состоянии отмечена стрелкой.

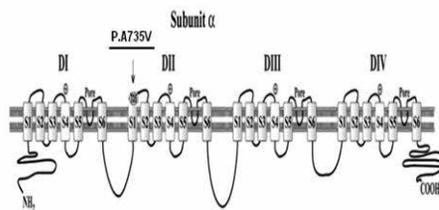


Рис. 4. Молекулярная структура натриевого канала (альфа-субъединица). Локализация мутации p.A735V отмечена стрелкой.

запно умерли 5 взрослых мужчин в возрасте до 45 лет (II.13, II.14, III.4, III.21 и IV.1), трое мальчиков в возрасте от 2 до 4 лет (III.24, III.25 и III.26), а также 3 случая внезапной смерти плода у obligate носительниц мутации (рис. 1). Нарушения сердечного ритма были зарегистрированы у четырёх членов семьи. У двоих родственников (II.8 и III.1) был выявлен изолированный СССУ, а через год

после первичного обследования у больного (III.1) присоединился Бругада-паттерн на ЭКГ. У двоих родственников (III.12 и IV.16) при первом обращении наблюдались СССУ, фибрилляция предсердий, трепетание предсердий и Бругада-паттерн на ЭКГ. Диагноз СБ был подтвержден у всех членов семьи со спонтанным Бругада-паттерном на ЭКГ. Ни у кого из обследованных членов семьи не было выявлено признаков кардиомиопатии или других структурных аномалий сердца. Продолжительность QTc у всех членов семьи была в пределах нормы. Нарушения сердечного ритма в семье наследовались по аутосомно-доминантному типу (рис.1).

Генетическое обследование. Была проведена ДНК-диагностика с целью подтверждения синдрома Бругада.

У пробанда была выявлена мутация p.A735V в гене *SCN5A* (рис. 3). Выявленный генетический вариант не был обнаружен в контрольной группе здоровых лиц той же этнической принадлежности.

При семейном обследовании эта мутация была также диагностирована у 8 членов семьи. При тщательном клиническом обследовании носителей мутации у четверых (II.8, III.1, III.12 и IV.16) были выявлены нарушения ритма сердца. Еще четверо носителей мутации (II.10, IV.6, IV.8 и IV.13) были клинически асимптомными (табл. 1).

Лечение. Пробанду (23 года), после выявления трепетания предсердий и СССУ, была выполнена катетерная радиочастотная абляция (РЧА) (орошаемый катетер, 48 °С, 40w) и имплантирован двухкамерный ЭКС. Рецидив фибрилляции/трепетания предсердий развился через 4 месяца после вмешательства (рис. 2. Б). Во время обследования по поводу рецидива фибрилляции/трепетания предсердий, был также впервые зарегистрирован спонтанный Бругада-паттерн на ЭКГ. Диагноз СБ был подтвержден положительной фармакологической пробой с флекаинидом. Так как у пробанда был верифицирован СБ, и в семейном анамнезе имелись случаи ВСС, была произведена плановая замена ЭКС на ИКД. В течение года после имплантации срабатываний не было. Через год после операции в месте имплантации ИКД развилось острое воспаление, что потребовало удаления устройства. Пациент отказался от антиаритмической терапии по поводу фибрилляции предсердий, а также от повторной имплантации ИКД. В течение последующих 6 лет синкопальных состояний и эпизодов остановки сердца отмечено не было. Троем родственникам мужского пола (III.1, III.12 и IV.16) со спонтанным Бругада-паттерном и фибрилляцией/трепетанием предсердий были имплантированы ИКД без дополнительной антиаритмической терапии. За 5 лет наблюдения срабатываний антиаритмических устройств не было. Единственной

Таблица 2

Показания к имплантации ИКД у больных с синдромом Бругада

Имплантация кардиовертера-дефибриллятора показана:
 Класс I: пациентам с синдромом Бругада,
 1) Имеющим в анамнезе ВСС
 2) С документированной спонтанной фибрилляцией желудочково/полиморфной желудочковой тахикардией.
 Класс IIa: Пациентам с синдромом Бругада, имеющим два или более следующих трех факторов риска:
 1) Синкопе в анамнезе
 2) Семейный анамнез внезапной сердечной смерти
 3) Фибрилляция желудочков (ФЖ), индуцируемая при электрофизиологическом исследовании
 Класс IIb: Пациенты с синдромом Бругада, имеющие только один из трех перечисленных факторов риска ВСС.
 Класс III: нет

симптомной носительнице мутации женского пола (П.8), у которой был диагностирован СССУ в возрасте 62 лет, был имплантирован ЭКС. В течение 5 лет после имплантации ЭКС фибрилляция/трепетания предсердий, Бругада-паттерна, обмороков, остановки сердца или других кардиальных событий отмечено не было.

Обсуждение

В большой иранской семье был выявлен синдром Бругада, обусловленный мутацией p.A735V в гене *SCN5A* у пробанда и 8 членов семьи.

Замена локализована в домене DII натриевого канала $Na_v1.5$, во внеклеточной области между субъединицами S1 и S2 (рис. 4). Электрофизиологическое исследование $Na_v1.5$ -p.A735V белка показало замедленное восстановление канала после инактивации, что приводит к снижению натриевого тока I_{Na} в фазы 1 потенциала действия, аналогично другим миссенс-мутациям, описанным при СБ [1].

Лечение синдрома Бругада — хирургическое. Лекарственная терапия СБ имеет ограниченную эффективность, так до настоящее время нет ни одного антиаритмического препарата, достоверно снижающего риск ВСС у этих больных [8]. Общепризнанной является эффективность ИКД в снижении ВСС, однако отбор больных для имплантации кардиовертера-дефибриллятора всё ещё представляет серьезные трудности, так как нет однозначного мнения о том, какие факторы вносят наибольший вклад в оценку риска жизнеугрожающих желудочковых событий.

Наиболее очевидным фактором риска ВСС является мужской пол. Синдром Бругада наследуется по аутосомно-доминантному типу, что предполагает равное поражение обоих полов. Хотя к настоящему моменту не было выявлено ни одного гена, сцепленного с полом и связанного с СБ, клинический фенотип проявляется у мужчин в 8–10 раз чаще, чем у женщин [1]. Природа такого выраженного неравновесия по полу до сих пор остается

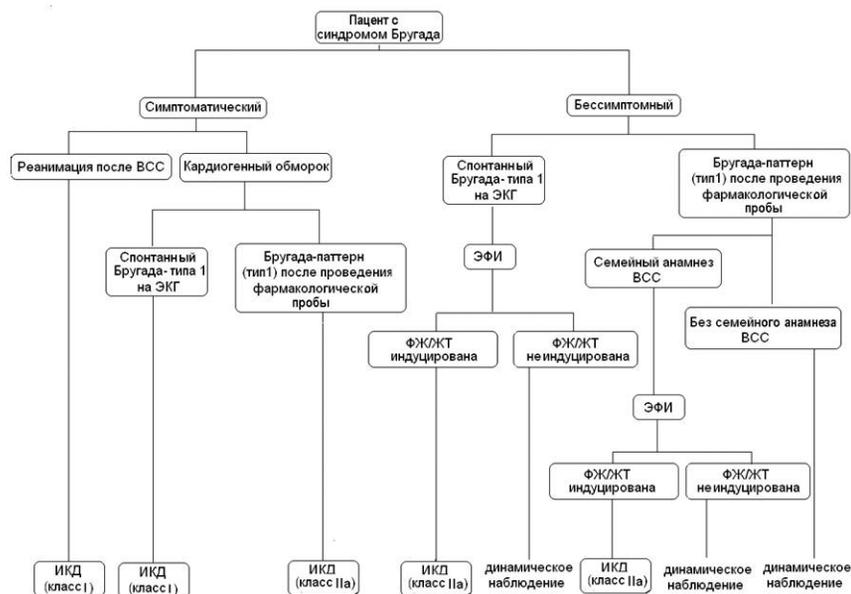


Рис. 5. Алгоритм принятия решения об имплантации ИКД у больных с синдромом Бругада.

неясной. Независимыми предикторами риска являются нарушения проводимости и продолжительность интервала $PR > 200$ мс, однако эти параметры являются значимыми только для женщин [11]. В наблюдаемой семье соотношение полов носителей мутаций было 5:4 (М:Ж), а соотношение полов у лиц, имеющих аритмии, составило 4:1 (М:Ж), что соответствует ожидаемому. В нашем наблюдении все мужчины-носители мутации, имели нарушения ритма сердца, тогда как из четырех женщин признаки аритмии были выявлены только у одной. Согласно имеющимся публикациям и собственным наблюдениям, необходимость в интервенционном лечении асимптомных женщин с синдромом Бругада не доказана. В наблюдаемой нами семье имплантация кардиовертера-дефибриллятора женщинам не предлагалась.

Другим безусловным фактором риска ВСС является документированная остановка сердца. Частота срабатываний ИКД у перенесших ВСС, составляет 3.7% в год [11]. Синкопальные состояния также являются фактором, существенно ухудшающим прогноз. Больные со спонтанным Бругада-паттерном на ЭКГ и обмороками имеют в 6 раз выше риск ВСС, чем бессинкопальные пациенты. При этом синкопе чаще наблюдаются у пациентов с синдромом Бругада и документированной ФП (около 60%), чем у пациентов без признаков ФП (22%) [12].

Спонтанный Бругада-паттерн также является неблагоприятным прогностическим фактором по сравнению с появлением его на ЭКГ только после проведения фармакологической пробы. Вклад выявленных мутаций в гене *SCN5A* или других генах, ответственных за СБ, в оценку риска ВСС в настоящее время дискутируется [12].

Принятие решения о хирургическом лечении пациентов, имеющих только один фактор риска, представляет сложность, так как асимптомные больные с СБ, без отягощенного семейного анамнеза, необязательно имеют низкий риск ВСС.

Существуют два подхода к оценке показаний к имплантации ИКД у больных с синдромом Бругада [12, 13]. Основное различие касается прогностического значения эндокардиального ЭФИ (рис. 5, табл. 2).

Согласно одному подходу [12], отсутствие индуцируемой желудочковой тахикардии (ЖТ) при эндокардиальном ЭФИ, не дает оснований для хирургического лечения, и все больные в наблюдаемой семье нуждаются только в динамическом наблюдении.

Согласно более радикальному алгоритму [13], все члены семьи с СБ имеют не менее 2 независимых факторов риска ВСС, что является показанием к имплантации кардиовертера-дефибрилля-

тора (Класс IIa). В отношении наблюдаемой семьи, мы приняли решение о хирургическом лечении с учетом неоднократных ВСС в семье, спонтанного характера Бругада-паттерна и сопутствующей ФП. Несмотря на отсутствие срабатываний устройств и документированных желудочковых событий в течение 6 лет, мы по-прежнему считаем такую тактику оправданной, так как часто первый эпизод ЖТ/ФЖ у больных с СБ заканчивается летально.

При СБ описаны высокая частота предсердных аритмий, которые встречаются у 36% больных и имеют зависимый от возраста характер. Вклад ФП в оценку риска ВСС и необходимость интервенционного лечения при синдроме Бругада однозначно не определен, и для уточнения этого вопроса требуются дополнительные исследования. Существуют данные, что при сочетании СБ и ФП частота мотивированных разрядов составляет около 4% в год, тогда как уровень немотивированных шоков может достигать до 20% и более [13].

Имеются лишь единичные публикации, посвященные эффективности РЧА при СБ с сопутствующей ФП. В исследовании А. Sairaku [14] была показана долговременная эффективность РЧА у 5 из 6 больных. Мы также полагаем, что проведение РЧА у больных с СБ может снижать частоту немотивированных разрядов ИКД. Однако у нас был единственный опыт аблации в представленной семье с кратковременным эффектом (не более 4 месяцев), что не позволяет сделать каких-либо выводов.

Синдром Бругада — это наследственное заболевание, однако его течение также подвержено модифицирующим воздействиям внешней среды. Поэтому чрезвычайно важной задачей является своевременное информирование больных о средовых факторах риска желудочковых событий (повышение температуры тела, парасимпатические влияния, блокада натриевых и кальциевых каналов в результате приема ряда лекарственных препаратов [15]).

Заключение

Пациенты с СБ и фибрилляцией/трепетанием предсердий и семейным анамнезом ВСС нуждаются в имплантации кардиовертера-дефибриллятора с целью первичной профилактики внезапной смерти. Настоящее наблюдение большой семьи с выявленной мутацией *r.A735V* показало, что фибрилляция предсердий и синдром слабости синусового узла могут быть первым проявлением синдрома Бругада или сопутствовать его классическим электрокардиографическим проявлениям. По-видимому, одна и та же мутация в гене *SCN5A* может проявляться различными вариантами аритмий в зависимости от пола. Результаты генетических исследо-

ваний являются важным инструментом принятия решений о выборе тактики наблюдения за пациентами с синдромом Бругада. Хотя значение выявленных мутаций в стратификации риска ВСС ещё нуждается в уточнении, их роль в выявлении групп риска по развитию клинически значимых нарушений ритма сердца несомненно. Фибрилляция пред-

сердий является частым симптомом при синдроме Бругада, способным существенно модифицировать течение и эффективность лечения заболевания. Требуется дополнительные исследования больших групп больных, направленные на определение прогностического значения ФП при СБ и эффективности радиочастотной абляции.

Литература

1. Vatta M, Dumaine R, Varghese G, et al. Genetic and biophysical basis of sudden unexplained nocturnal death syndrome (SUNDS), a disease allelic to Brugada syndrome. *Hum Mol Genet* 2002; 11: 337–45.
2. Duplyakov DV, Glukhova VL, Maksimova SV, et al. Частота выявления признаков синдрома Бругада в ходе регистрации ЭКГ. *Кардиология* 2007; 47 (11): 55–9. Russian (Дупляков Д. В., Глухова В. Л., Максимова С. В., др. Частота выявления признаков синдрома Бругада в ходе регистрации ЭКГ. *Кардиология* 2007; 47 (11): 55–9).
3. de Luna AB, Brugada J, Baranchuk A, et al. Current electrocardiographic criteria for diagnosis of Brugada pattern: a consensus report. *Journal of Electrocardiology* 45 (2012) 433–42.
4. Nielsen MW, Holst AG, Olesen S-P, et al. The genetic component of Brugada syndrome. *REVIEWARTICLE* published: 15 July 2013.
5. Brugada P, Borggrefe M, Brugada J, et al. Brugada syndrome: Report of the Second Consensus Conference: Endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. *Circulation*. 2005; 111: 659–70.
6. McNair WP, Ku L, Taylor MR, et al. *SCN5A* mutation associated with dilated cardiomyopathy, conduction disorder, and arrhythmia / *Circulation*. 2004; 110: 2163.
7. Olson T, Michels V, Ballew J, et al. Sodium channel mutations and susceptibility to heart failure and atrial fibrillation; *JAMA*. 2005; 293: 447–55.
8. Francis J, Antzelevitch C. Atrial Fibrillation and Brugada Syndrome. *Journal of the American College of Cardiology* 2008; 51: 12.
9. Nademanee K, et al. Prevention of Ventricular Fibrillation Episodes in Brugada syndrome by Catheter Ablation Over the Anterior Right Ventricular Outflow Tract Epicardium. *Circulation*. 2011; 123: 1270–9.
10. Fazelifar AF, Haghjoo M, Arya A, et al; Spontaneous Alternance in Brugada ECG Morphology. *J Interv Card Electrophysiol* 2006; 15: 131–4.
11. Benito B, Brugada J, Brugada R, et al. Brugada Syndrome. *Rev Esp Cardiol*. 2009; 62 (11): 1297–315.
12. Okumura K, Aizawa Y, Aonuma K, et al. Guidelines for Non-Pharmaco-therapy of Cardiac Arrhythmias. *JCS2011*, /<http://www.j-circ.or.jp/guidelineJCS2011>.
13. Takagi M. Risk Stratification in Brugada Syndrome: Role of Programmed Electrical Stimulation. *J Clin Exp Heart Cardiol* 2013; S10: 004.
14. Sairaku A, Yoshida Y, Nakanob Y, et al. Ablation of atrial fibrillation in Brugada syndrome patients with an implantable cardioverter defibrillator to prevent inappropriate shocks resulting from rapid atrial fibrillation. *International Journal of Cardiology* 2013; 168: 5273–6.
15. <http://brugadadrugs.org>