

종 설(Review)

돌연사의 일차적 예방을 위한 삽입형 제세동기 치료

계명대학교 동산의료원 심장내과

박형섭 · 한성욱

Implantable Cardioverter-Defibrillators for Primary Prevention of Sudden Cardiac Death

Hyoung-Seob Park and Seongwook Han

Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Keimyung University Dongsan Medical Center, Daegu, Korea

Implantable cardioverter-defibrillators (ICDs) are an effective treatment strategy for patients with aborted sudden cardiac death (SCD) and ventricular tachyarrhythmias. Primary prevention of SCD is a strategy involving the use of ICDs in patients who are at high risk for, but have not had, any previous events of ventricular arrhythmias or cardiac arrest. Several randomized clinical trials have demonstrated the efficacy of ICDs in the primary prevention of SCD. Therefore, ICD implantation is recommended as a standard of care by the guidelines in patients who have ischemic or nonischemic cardiomyopathy and a low left ventricular ejection fraction. However, the rates of ICD implantation as a primary prevention in Korea is quite low compared to western countries. In this review, we will summarize the results and efficacy of ICDs in the clinical trials about primary prevention of SCD, the current treatment guidelines, and the reimbursement policy of Korean health insurance. We hope that this review will help broaden the recognition of importance of ICD implantation for the primary prevention of SCD. (Korean J Med 2016;90:115-120)

Keywords: Implantable cardioverter-defibrillator; Sudden cardiac death; Primary prevention

서 론

삽입형 제세동기(implantable cardioverter-defibrillator, ICD)는 심실세동 등에 의한 심정지 환자나 구조적 심장질환이 있는 심실빈맥 환자에서 이차 예방을 위해 삽입하여 이후 나타나는 돌연사를 줄이는 목적으로 사용되었다[1]. 하지만 2000년 초반부터는 비록 심실세동이나 심정지 등을 경험하지 않았더라도 심기능이 심하게 저하되어 있는 환자군에서 삽입형 제세동기를 삽입하는 것이 시작되어 현재는 그 빈도가 점차

증가하고 있으며 이를 ICD 삽입을 통한 돌연사의 일차적 예방이라고 이야기한다.

여기에서는 이러한 일차적 예방을 위한 ICD 삽입의 치료의 임상결과들을 통해 그 근거와 효과를 알아보고자 한다.

본 론

허혈성 심근병증에서의 ICD를 통한 일차적 예방

ICD 삽입은 주로 심실세동이나 심실빈맥 환자에서의 이차

Correspondence to Seongwook Han, M.D., Ph.D., FACC, FHRS

Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Keimyung University Dongsan Medical Center, 56 Dalsung-ro, Jung-gu, Daegu 41931, Korea

Tel: +82-53-250-7404, Fax: +82-53-250-7034, E-mail: swhan@dsmc.or.kr

Copyright © 2016 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

적 예방을 위해 시행되다가 1990년대 후반부터 허혈성 심장 질환으로 인해 좌심실기능이 저하된 환자에서 ICD를 삽입하여 돌연사의 빈도를 줄인 여러 연구들이 보고되었다. Table 1은 이러한 연구들을 정리하여 보여주고 있다.

The Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT) 연구[2]는 심근경색의 과거력이 있으면서 좌심실 구혈률이 35% 이하인 환자들 중에서 무증상의 비지속성 심실빈맥이 있고 전기생리학적 검사로 유발된 심실빈맥이 procainamide에 의해 억제되지 않은 환자들을 대상으로 하였다. 이런 환자들을 무작위 배정을 통하여 항부정맥제제를 사용한 군과 ICD 삽입군으로 나누어 27개월간 추적관찰한 결과 항부정맥제에 비해 ICD 삽입군에서 54%의 사망률 감소 효과를 보여 연구가 조기종료되었다.

Multicenter Unsustained Tachycardia Trial (MUSTT) 연구[3]는 좌심실 구혈률이 40% 이하이면서 비지속성 심실빈맥이

있는 관상동맥질환 환자를 대상으로 전기생리학적 검사를 통해 심실빈맥을 유발 후 procainamide에 의한 심실빈맥 억제 반응이 있는 경우에는 약물 치료를 진행하였고 반응이 없는 경우에는 ICD를 삽입하였다. 5년 동안의 관찰기간 동안 심정지 혹은 부정맥에 의한 사망의 위험도는 ICD를 삽입한 군이 약물 치료군에 비해 76% 감소하였다.

MADIT II 연구[4]에서는 이전의 연구들과는 달리 심근경색증의 과거력이 있으면서 좌심실 구혈률이 30% 이하이지만 이전에 증명된 비지속성 혹은 지속성의 심실빈맥 유무와 상관 없이 약물투여군과 ICD 삽입군으로 나누어 치료하여 관찰하였다. 20개월간의 추적관찰 기간 동안 ICD군에서 약물투여군에 비해 사망률이 31% 감소하여 나타났다.

Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) 연구[5]는 허혈성 및 비허혈성 심근증에 의해 좌심실 구혈률이 35% 이하이면서 New York Heart Association (NYHA) class

Table 1. Major implantable cardioverter-defibrillator trials for primary prevention of sudden cardiac death

Study	Population	No. of patients	Endpoint	Hazard ratio	p value
MADIT I [2]	Post MI NSVT LVEF \leq 35% Inducible VT on EP study	196	Death from any cause	0.46	0.009
MUSTT [3]	Post MI LVEF \leq 40% NSVT Inducible VT on EP study	707	Cardiac arrest or death from arrhythmia	0.24	< 0.001
MADIT II [4]	Post MI LVEF \leq 30%	1232	Death from any cause	0.69	0.016
SCD-HeFT [5]	Prior MI or NICM LVEF \leq 35% NYHA class II/III	2521	Death from any cause	0.77	0.007
CABG-patch [6]	CABG LVEF < 36% Positive SAECG	900	Death from any cause	1.07	0.64
DINAMIT [7]	Recent MI (within 6-40 d) LVEF \leq 35% Impaired cardiac autonomic function	674	Death from any cause	1.08	0.66
DEFINITE [11]	NICM LVEF < 36% PVCs, or NSVT	458	Death from any cause Sudden death from arrhythmia	0.65 0.20	0.08 0.006

MADIT, Multicenter Automatic Defibrillator Trial; MI, myocardial infarction; NSVT, nonsustained ventricular tachycardia; LVEF, left ventricular ejection fraction; VT, ventricular tachycardia; EP, electrophysiology study; MUSTT, Multicenter Unsustained Tachycardia Trial; SCD-HeFT, Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial; NICM, nonischemic cardiomyopathy; NYHA, New York Heart Association; CABG, coronary artery bypass graft surgery; SAECG, signal-averaged electrocardiogram; DINAMIT, Defibrillator IN Acute Myocardial Infarction Trial; DEFINITE, The Defibrillators in Nonischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation; PVCs, premature ventricular complexes.

II, III의 심부전이 있는 환자들을 대상으로 하였다. 환자들은 기존의 치료군과 amiodarone 사용군 그리고 ICD 삽입군으로 나누어 치료를 하였으며 45.5개월의 추적관찰 동안 ICD 치료는 사망률을 23% 낮추는 효과를 보였으나 amiodarone의 사용은 위약에 비해 사망률을 감소시키지 못하였다.

위와 같이 대부분의 연구가 ICD 삽입을 통해 사망률의 감소를 보여 준 반면, Coronary Artery Bypass Graft Patch (CABG-Patch) 연구[6]는 다른 결과를 보여주었다. 이 연구는 관상동맥질환을 가지고 좌심실 구혈률이 36% 미만인 반면 평균심호심전도의 이상을 가진 환자들을 관상동맥우회수술만 받는 군과 수술에 추가적으로 ICD를 삽입한 군으로 나누어 32개월 동안 추적관찰하였다. 추적관찰 기간 동안 대조군의 사망률은 24%, ICD군은 27%로 양 군 간의 사망률의 차이는 보이지 못하였다.

또한 Defibrillator IN Acute Myocardial Infarction Trial (DINAMIT) 연구[7]에서는 심근경색증 발생 후 6-40일이면서 좌심실 구혈률이 35% 이하이고 심장의 자율신경기능이 저하된 환자들을 대상으로 하여 ICD를 삽입한 군과 삽입하지 않은 군을 비교하였다. 평균 30개월의 관찰 기간 동안 ICD 삽입은 사망률의 차이를 보이지 않아 심근경색 발생 후 40일 이내의 초기에 ICD를 일차적 예방의 목적으로 삽입하는 것은 이득이 없는 것으로 나타났다.

위의 결과들을 토대로 하여 2012년 개정된 American College of Cardiology Foundation (ACCF)/American Heart Association (AHA)/Heart Rhythm Society (HRS) 치료 지침[8]에서는 심근경색 발생 후 40일이 경과한 허혈성 심부전으로 좌심실 구혈률이 35% 이하이면서 NYHA class II, III의 증상을 보이거나 좌심실 구혈률이 30% 이하이면서 NYHA class I의 증상을 보일 때 ICD 삽입을 권고하고 있다(Class I, Level of Evidence B). 또한 이전의 심근경색증에 의한 비지속성 심실빈맥이 있으면서 좌심실 구혈률이 40% 이하일 경우에는 전기생리학적 검사에서 심실세동이나 지속적인 심실빈맥이 유발된 경우에 ICD 삽입을 권고한다(Class I, Level of Evidence B).

현재 국내에서의 심근경색증 환자 일차 예방을 위한 ICD 인정기준은 심근경색 발생 후 40일이 경과한 허혈성 심부전으로 적절한 약물 치료에도 불구하고 NYHA class II, III의 증상을 보이고 1년 이상 생존이 예상되는 환자의 경우에서 심구혈률이 30% 이하이거나, 심구혈률이 31-35%로 비지속성 심실빈맥이 있으며 임상전기생리학적 검사에서 지속성 심실빈맥이 유발된 경우이다.

비허혈성 심근병증에서의 ICD를 통한 일차적 예방

허혈성 심근병증의 경우와는 달리 비허혈성 심근병증에서 ICD의 일차적 예방 효과에 대해서는 아직까지 이견이 있다.

Cardiomyopathy Trial (CAT) 연구 [9]에서는 확장성 심근병증으로 좌심실 구혈률이 30% 이하인 환자를 ICD 삽입군과 대조군으로 나누어 추적관찰하였다. 평균 5.5년의 추적관찰 기간 동안 양 군 간에 사망률의 차이는 보이지 않았다.

Amiodarone Versus Implantable Cardioverter-Defibrillator (AMIOVIRT) 연구[10]에서는 좌심실 구혈률이 35% 이하인 비허혈성 심근병증 환자 중 무증상의 비지속성 심실빈맥이 있는 환자를 대상으로 하여 amiodarone 투여군과 ICD 삽입군으로 나누어 치료를 하여 3년간 관찰한 결과 전체 사망률은 양 군 간에 차이가 없었다.

CAT와 AMIOVIRT 연구의 결과에서 보면 비허혈성 심근병증에서 일차적 예방을 위한 ICD 삽입은 사망률의 감소 효과를 보이지 못하였다. 하지만 두 연구 모두 대상 환자 수가 많지 않고 비허혈성 심근병증으로 진단 후 초기에 ICD 삽입이 이루어져 초기 치료 이후 적절한 약물 치료를 통해 심기능이 증가할 수 있는 가능성을 염두에 두지 못한 제한점을 가지고 있었다. 이러한 고려를 통해 심기능이 호전된 환자들을 배제하고 연구를 진행하였다면 더 좋은 결과를 보여주었을 것으로 사료된다.

최근의 몇몇 연구들은 ICD 삽입을 통한 효과에 대해서 보고를 하고 있다. The Defibrillators in Nonischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE) 연구[11]는 비허혈성 심근병증 환자이면서 좌심실 구혈률이 36% 미만인 환자 중에서 심실기의 수축 또는 비지속성 심실빈맥을 보인 환자를 대상으로 한 연구였다. 총 458명의 환자를 대상으로 평균 29개월 동안 추적관찰한 결과 ICD 삽입군은 표준 약물 치료군에 비해 부정맥에 의한 급사율을 통계적으로 유의하게 80% 감소시켰다. 전체 사망률도 34% 감소시켰으나 통계적 유의성은 얻지 못하였다. DEFINITE 연구의 결과도 Table 1에서 같이 보여주고 있다.

위와 같이 비허혈성 심근병증 환자에서의 ICD 삽입의 유용성은 각 연구마다 차이를 보인다. 하지만 여러 전향적 연구를 메타분석한 결과[12]에 의하면 ICD 삽입을 통해 약물 치료에 비해 31%의 사망률 감소를 얻을 수 있었다. 그 외에 SCD-HeFT 연구 중 비허혈성 심근병증을 환자만을 추가적으로 분석한 경우에도 사망률에 대한 이득은 전체 환자군에서의 결과와 비슷한 경향을 보였다.

따라서 비허혈성 심근병증 환자에서도 적절한 환자를 선택하여 ICD를 삽입한다면 사망률의 감소 효과를 얻을 수 있을 것으로 생각된다.

이런 연구 결과들을 바탕으로 ACCF/AHA/HRS 치료 지침[8]에서는 비허혈성 심근병증으로 좌심실 구혈률이 35% 이하 이면서 NYHA class II, III인 환자들에게 ICD 삽입을 권고하고 있다(Class I, Level of Evidence B). 하지만 국내의 ICD 인정기준은 비허혈성 심부전으로 3개월 이상의 약물 치료에도 불구하고 NYHA class II, III의 증상을 보이고 1년 이상 생존이 예상되는 환자의 경우에서 심구혈률이 30% 이하일 때 인정을 해주고 있으며 심구혈률이 31-35%일 경우에는 비지속성 심실빈맥이 있으면서 전기생리학적 검사에서 지속성 심실빈맥이 유발되는 경우에 한해 인정하고 있다.

Cardiac resynchronization therapy with defibrillator (CRT-D) 삽입을 통한 돌연사의 일차적 예방

앞서 ICD 삽입만을 통한 일차적 예방의 효과에 대해서 기술하였지만 CRT-D가 심부전 환자에서의 일차적 예방 효과가 어느 정도인지에 대한 연구도 있었다.

Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) 연구[13]는 허혈성 혹은 비허혈성 심근병증에 의해 좌심실 구혈률이 35% 이하이면서 NYHA class III 또는 IV의 심부전이 있고 QRS 간격이 120 msec 이상인 환자를 대상으로 하여 적절한 약물 치료, Cardiac resynchronization therapy with pacemaker (CRT-P) 삽입군 그리고 CRT-D 삽입군으로 나누어 사망 혹은 입원까지의 시간을 일차 유효성 평가변수로 하여 추적관찰하였다. 일차 유효성 평가 변수의 측면에서는 약물 치료군에 비해 CRT-P와 CRT-D 삽입군 모두 사건 발생을 줄이는 효과를 보여주었다. 하지만 전체 사망률로 보았을 경우에는 약물 치료군에 비해 CRT-P의 경우에는 통계적으로 유의한 사망률의 감소를 보여주지 못하였으나 CRT-D의 삽입은 사망률을 36% 감소시켰다.

기타 질환에서의 돌연사의 일차적 예방

돌연사의 예방을 위해 ICD를 삽입하여야 하는 질환들은 그 외에도 비후성 심근병증(hypertrophic cardiomyopathy, HCM), 긴 QT (long QT) 증후군, 브루가다(Brugada) 증후군, 부정맥 호발성 우심실심근병증 등 여러 질환이 있다.

HCM 환자들은 증상이 없는 경우가 많고 임상적으로 처음 나타나는 증상이 돌연사로 나타나는 경우가 있다. HCM 환자에서의 돌연사는 심실성 부정맥과 연관되는 것으로 알려

져 있고 이는 심근허혈, 심방세동 등의 여러 가지 원인에 의해 유발될 수 있다. 돌연사의 위험인자를 가진 환자의 경우에는 많게는 연간 6%의 사망률을 보고하고 있다[14]. HCM에서 돌연사의 위험인자에 대해서는 여러 관찰연구에서 언급하고 있지만 이를 종합하여 2003년에 American College of Cardiology (ACC)/European Society of Cardiology (ESC)에서 발표된 전문가 의견[14]에서는 돌연사의 7가지 주요 위험인자를 제시하였다. 이들은 심실세동에 의한 심정지, 자발적 심실성 빈맥, 돌연사의 가족력, 원인을 알 수 없는 실신, 좌심실 증격의 비후가 30 mm 이상, 운동 중의 비정상적 혈압 반응, 홀터(holter) 모니터 상의 비지속성 빈맥이다. ACCF/AHA/HRS 치료 지침[8]에서는 이러한 주요 위험인자 중 1개 이상을 가지고 있을 경우에는 ICD 삽입의 적응증이 된다고 제시하고 있다(Class IIa, Level of Evidence C).

국내에서는 HCM 환자에서 이차적인 예방으로의 ICD 삽입뿐 만 아니라 일차적인 예방을 위한 ICD 삽입을 다음 5개의 위험인자 중에서 두 가지 이상에 해당되는 경우에 인정하는데 그 위험인자들은 (1) 실신의 증상 (2) 급사의 가족력 (3) 좌심실 증격의 과도한 비후 (> 30 mm) (4) 24시간 활동 중 전도에서 나타난 비지속성 심실빈맥 (5) 운동부하검사상 혈압상승 반응이 없는 경우(충분한 운동부하에도 혈압상승이 < 20 mmHg인 경우)이다.

브루가다증후군에서 심실세동으로 인한 심정지의 병력이 있는 환자에서 ICD 삽입을 해야 하는 것은 이견이 없다. 하지만 브루가다 패턴의 심전도만 가지고 ICD 삽입 등의 치료를 결정하는 것은 아직 논란이 많다. 이런 브루가다증후군 환자에서 돌연사의 위험도를 평가하는 것이 매우 중요하며 이는 ICD 삽입만이 브루가다증후군에서 돌연사를 예방할 수 있는 유일한 방법이기 때문이다. 대부분 연구[15,16]에서 자발적인 I형 브루가다 패턴의 심전도를 가지고 실신의 병력이 있는 환자들은 이후 부정맥 관련 심장사건 발생의 고위험군으로 분류하고 있다. 최근 발표된 HRS/European Heart Rhythm Association (EHRA)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) 전문가 의견서[17] 및 ACCF/AHA/HRS 치료 지침[8]에 의하면 자발적인 I형 패턴의 브루가다 심전도를 가지고 심실성 부정맥에 의해 나타났을 가능성이 높은 실신의 과거력이 있는 경우 ICD 삽입을 권고하고 있다(Class IIa, Level of Evidence C). 따라서 브루가다 증후군 환자에서 실신의 과거력은 매우 중요하며 국내 ICD 인정기준은 '실신이 있는 브루가다증후군 환자에서', 충분한 평가로도 실신의 원인을 알 수 없거나, 임상전기생리학적 검사에서 심실세동 또는 빈

맥이 유발되는 경우이다.

긴 QT 증후군에서의 ICD 치료는 베타차단제를 사용한 약물 치료 후에도 반복적으로 실신 혹은 심실빈맥이 나타날 때 적응이 되므로[8] 이를 일차적 예방으로 단정지어 말하기는 힘들 것 같다. 미국의 치료 지침이나 국내 ICD 인정기준에서는 긴 QT 증후군 환자로 실신에 대한 충분한 평가로도 원인을 알 수 없는 실신의 경력이 있고 베타차단제 치료에도 재발하거나 약물 치료를 지속할 수 없는 경우에 ICD를 삽입해야 한다고 제시하고 있다.

결 론

여러 전향적인 연구를 통해 돌연사의 일차적 예방을 위한 ICD 삽입의 돌연사와 사망률의 감소 효과가 증명되었으며 이를 기반으로 만들어진 치료 지침과 보험 규정이 돌연사 고위험군에서 일차적 예방을 위한 ICD 삽입을 권고하는 것이 치료의 표준(standard of care)임을 명시하고 있다. 현재 국내에서도 그 건수가 점점 증가하는 추세에 있지만 아직도 한국에서 일차적 예방을 위한 ICD 삽입술의 빈도가 외국에 비해서 매우 낮다. 동양과 서양의 문화적 차이로 인해 환자들이 시술을 거부하는 것이 그 이유 중 하나이지만 상당수의 환자들이 급사의 예방에 대해서 적절히 권고받고 있지 못하다는 것이 큰 이유일 것이다.

따라서 심부전 환자에서 돌연사 위험에 대해 시기적절한 평가가 중요하고, 치료 지침에 따른 ICD 삽입의 권고가 반드시 고려되어야 한다.

중심 단어: 삽입형 제세동기; 돌연사; 일차적 예방

REFERENCES

1. European Heart Rhythm Association; Heart Rhythm Society, Zipes DP, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death). *J Am Coll Cardiol* 2006;48:e247-e346.
2. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1933-1940.
3. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, Josephson ME, Prystowsky EN, Hafley G. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:1882-1890.
4. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346:877-883.
5. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:225-237.
6. Bigger JT Jr. Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary-artery bypass graft surgery. Coronary Artery Bypass Graft (CABG) Patch Trial Investigators. *N Engl J Med* 1997;337:1569-1575.
7. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, et al. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004;351:2481-2488.
8. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, et al. 2012 ACCF/AHA/HRS focused update incorporated into the ACCF/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:e6-75.
9. Bänsch D, Antz M, Boczor S, et al. Primary prevention of sudden cardiac death in idiopathic dilated cardiomyopathy: the Cardiomyopathy Trial (CAT). *Circulation* 2002;105:1453-1458.
10. Strickberger SA, Hummel JD, Bartlett TG, et al. Amiodarone versus implantable cardioverter-defibrillator: randomized trial in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic nonsustained ventricular tachycardia--AMIOVIRT. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1707-1712.
11. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2004;350:2151-2158.
12. Desai AS, Fang JC, Maisel WH, Baughman KL. Implantable defibrillators for the prevention of mortality in patients with nonischemic cardiomyopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2004;292:2874-2879.
13. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004;350:2140-2150.
14. Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, et al. American College of Cardiology/European Society of Cardiology clin-

- ical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1687-1713.
15. 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;108:3092-3096.
 16. Priori SG, Gasparini M, Napolitano C, et al. Risk stratification in Brugada syndrome: results of the PRELUDE (PRogrammed ELectrical stimUlation preDictive valuE) registry. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:37-45.
 17. Priori SG, Wilde AA, Horie M, 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* 2013;10:1932-1963.