

Zbigniew Krenc^{1,2}

Wydłużony odstęp QT w spoczynkowym elektrokardiogramie – i co dalej? Punkt widzenia kardiologa sportowego

Część 2. Od testów prowokacyjnych do prewencji zdarzeń sercowych

Long QT interval in resting electrocardiogram – and what next? Sports cardiologist's point of view
Part 2. From provocative tests to prevention of cardiac events

¹ Pracownia Kardiologii Sportowej przy Klinice Pediatrii, Kardiologii Prewencyjnej i Immunologii Wieku Rozwojowego UM w Łodzi, Łódź, Polska.

Kierownik Pracowni: dr n. med. Zbigniew Krenc, Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Krzysztof Zeman

² Klinika Pediatrii i Immunologii z Pododdziałem Nefrologii, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi, Łódź, Polska. Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Krzysztof Zeman

Adres do korespondencji: Dr n. med. Zbigniew Krenc, Klinika Pediatrii, Kardiologii Prewencyjnej i Immunologii Wieku Rozwojowego UM, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, ul. Rzgowska 281/289, 93-338 Łódź, Polska, e-mail: zbigniew.krenc@umed.lodz.pl

¹ Laboratory of Sports Cardiology at the Department of Paediatrics, Preventive Cardiology and Immunology of Developmental Age, Medical University of Łódź, Łódź, Poland.

Head of the Laboratory: Zbigniew Krenc, MD, PhD, Head of the Department: Professor Krzysztof Zeman, MD, PhD

² Department of Paediatrics and Immunology with Nephrology Division, Institute of the Polish Mother's Health Centre in Łódź, Łódź, Poland. Head of the Department: Professor Krzysztof Zeman, MD, PhD

Correspondence: Zbigniew Krenc, MD, PhD, Department of Paediatrics, Preventive Cardiology and Immunology of Developmental Age, Medical University, Institute of the Polish Mother's Health Centre, Rzgowska 281/289, 93-338 Łódź, Poland, e-mail: zbigniew.krenc@umed.lodz.pl

Streszczenie

Elektrokardiografia spoczynkowa stanowi podstawowe narzędzie diagnostyczne w identyfikacji chorób mięśnia sercowego, których podłożem jest defekt genetyczny kanałów jonowych, prowadzący do niestabilności bioelektrycznej kardiomiocytów i ryzyka indukcji złożonej, zagrażającej życiu, arytmii komorowej. Wśród genetycznie uwarunkowanych chorób kanałów jonowych w populacji ogólnej najczęściej występuje zespół wydłużonego odstępu QT. Wrodzony zespół wydłużonego odstępu QT jest heterogenną, genetycznie uwarunkowaną grupą chorób kanałów jonowych, objawiającą się w elektrokardiografii spoczynkowej wydłużeniem odstępu QT. U części pacjentów z zespołem wydłużonego odstępu QT odstęp QTc mieści się w granicach wartości prawidłowych, co stwarza ryzyko stawiania fałszywie ujemnych diagnoz. Zastosowanie u pacjentów z niediagnostycznym odstępem QTc, ale jednocześnie przy uzasadnionym podejrzeniu zespołu wydłużonego odstępu QT, prób czynnościowych lub testów farmakologicznych może spowodować ujawnienie się fenotypowych cech kanałopatii. W profilaktyce zdarzeń sercowych u chorych z zespołem wydłużonego odstępu QT znalazły zastosowanie m.in. beta-blokery. U osób, u których doszło do zatrzymania krążenia, zaleca się wszczepienie kardiowertera-defibrylatora serca, a w niektórych przypadkach przeprowadzenie lewostronnej szyjno-piersiowej sympatektomii. W zakresie codziennego funkcjonowania pacjenci z zespołem wydłużonego odstępu QT powinni unikać leków wydłużających czas trwania odstępu QT oraz wyrównywać zaburzenia elektrolitowe. Udział w sporcie wyczynowym chorych z zespołem wydłużonego odstępu QT stanowi wciąż przedmiot dyskusji ekspertów. Celem drugiej części opracowania poświęconego wydłużonemu odstępowi QT w elektrokardiografii jest przedstawienie testów prowokacyjnych (czynnościowych i farmakologicznych) stosowanych w diagnostyce zespołu wydłużonego odstępu QT. Omówione zostaną także sposoby stratyfikacji zagrożenia nagłymi zdarzeniami sercowymi u osób z rozpoznaniem zespołem wydłużonego odstępu QT, aktualne możliwości działań prewencyjno-leczniczych oraz zalecenia dotyczące kwalifikacji do aktywności fizycznej.

Słowa kluczowe: wydłużony odstęp QT, próby prowokacyjne, stratyfikacja zagrożenia, kwalifikacja do sportu

Abstract

Resting electrocardiogram is a basic diagnostic tool used to identify myocardial diseases caused by a genetic defect of ion channels that results in bioelectric instability of cardiomyocytes and the risk of a complex induction of life-threatening ventricular arrhythmia. Long QT syndrome is the most common genetic ion channel disease affecting the general population. Congenital long QT syndrome is a heterogeneous group of ion channel genetic diseases, which manifest as a prolongation of QT interval on resting electrocardiogram. Some of the patients with long QT syndrome show QTc interval within

the normal range, which is associated with the risk of false negative diagnosis. The use of function or pharmacological tests in patients with nondiagnostic QTc interval, but with a justified suspicion of long QT syndrome may provoke manifestation of phenotypic features of channelopathies. Prevention of cardiac events in patients with long QT syndrome involves, among others, the use of beta blockers. Implantation of a cardioverter-defibrillator is recommended in patients who developed cardiac arrest, and left cervicothoracic sympathectomy is also recommended in some cases. In terms of everyday functioning, patients with long QT syndrome should avoid drugs that prolong QT interval and have their electrolyte abnormalities corrected. Participation of long QT syndrome patients in competitive sports is still a matter of debate among the experts. The second part of the study, which is devoted to the prolonged QT interval on the electrocardiogram, focuses on provocation tests (both function and pharmacological tests) used in the diagnostics of long QT syndrome. Methods of risk stratification for sudden cardiac events in patients diagnosed with long QT syndrome, current possibilities associated with prevention and treatment as well as recommendations related to sports participation are also discussed.

Key words: prolonged QT interval, provocation testing, risk stratification, sports participation

WSTĘP

Elektrokardiografia spoczynkowa stanowi podstawowe narzędzie diagnostyczne w identyfikacji chorób mięśnia sercowego, których podłożem jest defekt genetyczny kanałów jonowych. Choroby kanałów jonowych, odpowiadając za około 3–4% nagłych zgonów sercowych, są jedną z ważniejszych przyczyn wystąpienia tych zdarzeń u młodych sportowców⁽¹⁾.

Czasami nagły zgon w czasie aktywności fizycznej to pierwszy objaw wcześniej nierozpoznanej choroby serca.

Choroby kanałów jonowych stwarzają ryzyko indukcji złośliwej, zagrażającej życiu, arytmii komorowej, dla której czynnikiem wyzwalającym jest stymulacja adrenergiczna, towarzysząca np. aktywności sportowej – ponad 90% przypadków nagłej śmierci sercowej u sportowców występuje podczas lub bezpośrednio po rozpoczęciu sesji treningowej albo zawodów sportowych.

Wśród genetycznie uwarunkowanych chorób kanałów jonowych szczególnie ważne miejsce, przede wszystkim z uwagi na szacowaną częstość występowania (1:2000), zajmuje zespół wydłużonego odstępu QT (*long QT syndrome*, LQTS)⁽²⁾. Celem drugiej części opracowania poświęconego wydłużonemu odstępowi QT w rutynowym badaniu EKG jest przedstawienie testów prowokacyjnych (czynnościowych i farmakologicznych) stosowanych u pacjentów z ujemnym fenotypem (niediagnostycznym odstępem QTc), a jednocześnie uzasadnionym podejrzeniem LQTS. Omówione zostaną także sposoby stratyfikacji zagrożenia nagłymi zdarzeniami sercowymi u osób z rozpoznaniem LQTS, aktualne możliwości działań prewencyjno-leczniczych oraz zalecenia dotyczące kwalifikacji do aktywności fizycznej.

PRÓBY CZYNNOŚCIOWE I FARMAKOLOGICZNE TESTY PROWOKACYJNE

Ocenia się, że u około 20–25% pacjentów z genetycznie uwarunkowanym LQTS odstęp QTc mieści się w granicach wartości prawidłowych. Osoby z cichymi mutacjami stanowią 36% chorych z LQT1, 19% – z LQT2 oraz

INTRODUCTION

Resting electrocardiogram is a basic diagnostic tool used to identify myocardial diseases caused by a genetic defect of ion channels. Ion channel diseases, which account for approximately 3–4% of sudden cardiac deaths, are one of the major causes of these events in young athletes⁽¹⁾.

Sudden death is sometimes the first symptom of a previously undiagnosed heart condition.

Ion channel diseases pose a risk of malignant, life-threatening ventricular arrhythmia, which is triggered by adrenergic stimulation, such as during sports exercise – more than 90% of cases of sudden cardiac death in athletes occur during or immediately after a training session or athletic contest.

Long QT syndrome (LQTS) is particularly important among the genetic ion channel diseases, especially in view of its estimated incidence (1:2000)⁽²⁾.

The aim of the second part of the study, which is devoted to the prolonged QT interval in a routine ECG, is to present provocation tests (both function and pharmacological tests) used in patients with a negative phenotype (nondiagnostic QTc interval) and, at the same time, with a justified suspicion of LQTS. Methods of risk stratification for sudden cardiac events in patients diagnosed with LQTS, current possibilities associated with prevention and treatment as well as recommendations related to sports participation are also discussed.

FUNCTION TESTS AND PHARMACOLOGICAL PROVOCATION TESTS

It is estimated that about 20–25% of patients with genetically determined LQTS show QTc interval within the normal range. Individuals with silent mutations account for 36% of patients with LQT1, 19% – LQT2 and 10% – LQT3. This poses a real risk of false negative diagnosis based on resting electrocardiogram only^(3,4).

The use of function and pharmacological tests allows to reveal the phenotypic features of long QT syndrome, and sometimes also to differentiate between LQTS genotypes⁽⁵⁾.

10% – z LQT3. Stwarza to realne ryzyko ustalania fałszywie ujemnych rozpoznania tylko na podstawie spoczynkowego elektrokardiogramu^(3,4).

Zastosowanie prób czynnościowych i testów farmakologicznych pozwala na ujawnienie fenotypowych cech zespołu wydłużonego odstępu QT, a niekiedy także umożliwia przeprowadzenie różnicowania poszczególnych genotypów LQTS⁽⁵⁾.

Przykładem prostej próby czynnościowej stosowanej w diagnostyce LQTS może być **próba ortostatyczna** wykonywana z jednoczesną rejestracją EKG. Jak wykazali Viskin i Adler, u osób z LQTS w **odpowiedzi na pionizację** dochodzi do wydłużenia odstępu QTc zamiast oczekiwanego jego skrócenia, a wydłużenie to utrzymuje się nawet po zakończeniu próby i powrocie czynności serca do wartości wyjściowych^(6,7).

Z kolei **całodobowe badanie EKG metodą Holtera** może być szczególnie użyteczne w ocenie dobowej dynamiki zmian w przebiegu repolarizacji u pacjentów z LQT2 i LQT3, u których dochodzi do istotnego wydłużenia odstępu QT w czasie zwolnienia czynności serca (zwłaszcza w godzinach nocnych), co jednocześnie pozwala na różnicowanie z genotypem LQT1⁽⁸⁾.

Spośród czynnościowych największe jednak znaczenie praktyczne ma **próba wysiłkowa**. Wykorzystuje się w niej fakt, że pod wpływem wysiłku fizycznego, zależnie od genotypu LQTS, zmieniają się elektrofizjologiczne właściwości kardiomiocytów. W LQT1 i LQT2, u których podłoża leży dysfunkcja kanałów potasowych, dochodzi do zablokowania, typowego dla stymulacji adrenergicznej, skracania się potencjału czynnościowego, a tym samym zahamowania skracania się odstępu QTc.

W warunkach fizjologicznych szybki prąd potasowy (I_{Kr}), w porównaniu z prądem wolnym, jest gwałtownie aktywowany już przy niewielkiej stymulacji adrenergicznej, podczas gdy prąd wolny (I_{Ks}) aktywowany jest stopniowo i przy wyższych poziomach hipersympatykotonii. Stąd dysfunkcja kanałów potasowych w LQT1 i LQT2, prowadząca do osłabienia prądów potasowych (odpowiednio: wolnego prądu potasowego I_{Ks} i szybkiego prądu potasowego I_{Kr}), powoduje ujawnianie się fenotypowych cech LQTS (wydłużenia odstępu QTc) na różnych etapach próby wysiłkowej, zależnie od genotypu.

Ponieważ w LQT3 prądy potasowe nie są „uszkodzone” (defekt dotyczy późnego prądu sodowego), nie obserwuje się wydłużania odstępu QTc podczas stymulacji adrenergicznej; odstęp QTc wydłuża się natomiast w okresach fizjologicznej przewagi układu przywspółczulnego (ryc. 1).

Nawet jeśli dochodzi do skrócenia odstępu QT podczas wysiłku, to jest ono różne w poszczególnych genotypach LQTS. Schwartz i wsp. wykazali, że w czasie próby wysiłkowej odstęp QT ulega większemu skróceniu u pacjentów z LQT3 niż z LQT2, z kolei Swan i wsp. obserwowali większe wysiłkowe skracanie się QT u chorych z LQT2 niż z LQT1^(9,10).

Cennych informacji diagnostycznych może dostarczyć elektrokardiogram zarejestrowany w **okresie recovery**.

The **orthostatic test**, which is performed with simultaneous ECG recording, is an example of a simple function test used in LQTS diagnostics. As shown by Viskin and Adler, the **response to verticalisation** in patients with LQTS involves QTc interval prolongation instead of its expected shortening, and the prolongation persists even after the completion of the test and restoring baseline cardiac function^(6,7).

The **24 Hour Holter ECG monitoring**, on the other hand, may be particularly useful for the assessment of the daily dynamics of changes in the course of repolarization in patients with LQT2 and LQT3, who develop significantly prolonged QT interval during the slowing down of the cardiac function (especially at night), which also allows for the differentiation from LQT1 genotype⁽⁸⁾.

However, from the practical point of view, **cardiac stress testing** is the most important function test. It uses the fact that physical activity induces, depending on LQTS genotype, changes in the electrophysiological properties of cardiomyocytes. Patients with LQT1 and LQT2, both of which are caused by a dysfunction of the potassium channels, develop a blockage, shortened action potential, which is typical of adrenergic stimulation, and thus inhibition of the shortening of QTc interval.

Under physiological conditions, the fast potassium current (I_{Kr}) is rapidly activated, even at low adrenergic stimulation, as compared to the slow current, whereas the activation of the slow current (I_{Ks}) proceeds gradually and at lower levels of hypersympaticotony. Therefore, dysfunction of potassium channels in LQT1 and LQT2, which results in the reduction of potassium currents (slow potassium current, I_{Ks} , and fast potassium current, I_{Kr} , respectively) reveals the phenotypic features of LQTS (prolongation of QTc interval) at different stages of cardiac stress testing, depending on the genotype.

In LQT3, potassium currents remain “intact” (the defect involves the late sodium current), therefore no prolongation of QTc interval is observed during adrenergic stimulation; however, the QTc interval becomes prolonged during the physiological predominance of the parasympathetic activity (fig. 1).

Even in the case of exercise-induced QT interval shortening, it varies between the different LQTS genotypes. Schwartz *et al.* have shown that during cardiac stress testing the QT interval shortening is increased in patients with LQT3 compared to those with LQT2. Swan *et al.*, on the other hand, have observed an increased exercise-induced QT shortening in patients with LQT2 rather than those with LQT1^(9,10).

Recovery electrocardiogram may also provide valuable data. It was suggested already in 1988 that monitoring of QT interval following cardiac stress testing may have diagnostic value in patients with LQTS⁽¹¹⁾. Vincent *et al.* showed in 1991 that patients with LQTS do not develop the shortening of QT interval, along with the slowing down of the cardiac function following cardiac stress testing⁽¹²⁾. In addition, further lengthening of the QT interval may be observed, especially in LQT1 patients⁽¹⁰⁾.

Już w 1988 roku pojawiła się sugestia, że obserwacja odstępu QT po zakończonej próbie wysiłkowej może mieć znaczenie diagnostyczne u pacjentów z LQTS⁽¹¹⁾. W 1991 roku Vincent i wsp. wykazali, że u osób z LQTS nie dochodzi do skracania się odstępu QT wraz ze zwalnianiem czynności serca po zakończeniu próby wysiłkowej⁽¹²⁾. Co więcej – szczególnie u chorych z LQT1 – może nawet dochodzić do dalszego wydłużania się odstępu QT⁽¹⁰⁾.

Elektrokardiogram wykonany po zakończeniu próby wysiłkowej może także wzmacniać i ujawnić fenotypowe cechy załamka T u pacjentów z LQT1 i LQT2⁽⁵⁾.

W wątpliwych przypadkach można również wykonać **farmakologiczne testy prowokacyjne** z adrenaliną i adenyzną, których celem jest obserwacja zmian zachodzących w zakresie odstępu QT pod wpływem farmakologicznie wywołanego przyspieszenia lub zwolnienia czynności serca⁽¹³⁾.

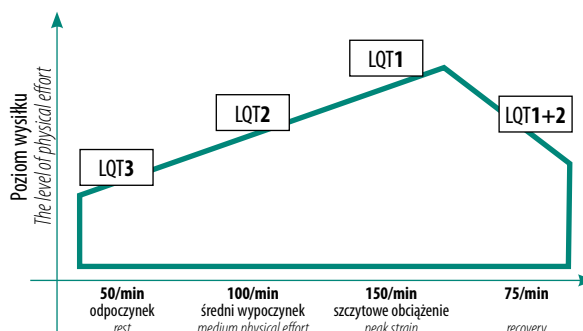
CZYNNIKI RYZYKA ZDARZEŃ SERCOWYCH I STRATYFIKACJA ZAGROŻENIA

Zespół wydłużonego odstępu QT wiąże się z podwyższonym ryzykiem nagłej śmierci. Do zatrzymania krążenia u pacjentów z LQTS dochodzi w mechanizmie polimorficznego częstoskurczu komorowego typu *torsade de pointes* („skręcenie punktów”), który może degenerować w migotanie komór. Ryzyko nagłych zdarzeń sercowych (omdlenie, zatrzymanie czynności serca, nagły zgon) jest różne w poszczególnych grupach osób z LQTS, różniących się płcią, wiekiem czy typem genetycznym choroby. Odmienne są też czynniki je wyzwalające (*triggers*).

Typowymi **czynnikami spustowymi** zdarzeń sercowych są: w LQT1 wysiłek fizyczny (zwłaszcza pływanie) oraz stres emocjonalny, w LQT2 głośny bodziec akustyczny (np. nagły dźwięk budzika). U pacjentów z LQT3 do zdarzeń sercowych dochodzi częściej w okresach fizjologicznie zwolnionej czynności serca (w czasie odpoczynku lub snu)⁽¹⁴⁾.

Podłoże genetyczne LQTS ma wyraźny wpływ na przebieg kliniczny choroby. O ile globalne ryzyko wystąpienia różnych zdarzeń sercowych (omdlenia, zatrzymania krążenia czy nagłego zgonu) jest istotnie wyższe wśród pacjentów z LQT1 i 2, o tyle w LQT3, przy względnie skąpoobjawowym przebiegu, ryzyko samych przypadków nagłej śmierci jest większe⁽¹⁵⁾.

W stratyfikacji zagrożenia nagłym incydem sercowym u osób z LQTS przed ukończeniem 40. roku życia i bez stosowania leczenia należy, poza długością odstępu QTc i typem genetycznym, brać pod uwagę także płeć pacjenta. Relatywnie najgorsze rokowanie dotyczy chorych z LQT1 i LQT2 oraz długością skorygowanego odstępu QT >500 ms, niezależnie od płci. Równie złe rokowanie odnosi się do mężczyzn z LQT3 i odstępem QTc >500 ms⁽³⁾ (ryc. 2). Z kolei Goldenberg i Moss, w oparciu o zastosowany estymator Kaplana–Meiera w grupie 869 pacjentów z zespołem wydłużonego odstępu QT, obliczyli stratyfikację 5-letniego ryzyka zatrzymania czynności serca lub nagłej śmierci sercowej⁽¹⁶⁾ (ryc. 3).



Ryc. 1. Odpoczynek i różne etapy próby wysiłkowej a ujawnianie się fenotypowych cech LQTS (wydłużenie odstępu QTc) w zależności od genotypu według Obeyesekerego⁽¹³⁾

Fig. 1. Rest and various stages of cardiac stress testing and the occurrence of phenotypic features of LQTS (QTc prolongation) depending on the genotype, according to Obeyesekere⁽¹³⁾

Electrocardiogram performed after the cardiac stress testing may also enhance and reveal the phenotypic features of T wave in patients with LQT1 and LQT2⁽⁵⁾.

Furthermore, **pharmacological provocation tests** with adrenaline and adenosine, whose purpose is to monitor QT interval alterations induced pharmacologically by increasing or decreasing the heart rate, may be performed in doubtful cases⁽¹³⁾.

RISK FACTORS FOR CARDIAC EVENTS AND RISK STRATIFICATION

Long QT syndrome is associated with an increased risk of sudden death. Patients with LQTS develop cardiac arrest the mechanism of which involves polymorphic ventricular tachycardia of torsade de pointes (“twisting of the points”) type, which may degenerate into ventricular fibrillation. The risk of sudden cardiac events (syncope, cardiac

Wysokie ryzyko High risk ≥50%	Średnie ryzyko Medium risk 30–49%	Niskie ryzyko Low risk <30%
Odstęp QTc ≥500 ms QTc interval ≥500 ms		Odstęp QTc <500 ms QTc interval <500 ms
LQT1 LQT2 LQT3 – płęć męska LQT3 – males	LQT3 – płęć żeńska LQT3 – females	LQT2 – płęć żeńska LQT2 – females LQT3 – płęć żeńska LQT3 – females LQT3 – płęć męska LQT3 – males
		LQT1 LQT2 – płęć męska LQT2 – males

Ryc. 2. Stratyfikacja zagrożenia nagłym incydem sercowym (omdlenie, zatrzymanie krążenia, nagły zgon) przed ukończeniem 40. roku życia i bez stosowanego leczenia według Priori i Schwartz⁽³⁾

Fig. 2. Risk stratification for sudden cardiac events (syncope, cardiac arrest, sudden death) in untreated patients under the age of 40 years, according to Priori and Schwartz⁽³⁾

POSTĘPOWANIE PROFILAKTYCZNO-TERAPEUTYCZNE W LQTS – PREWENCJA PIERWOTNA I WTÓRNA

Rozpoznanie LQTS jest wskazaniem do podjęcia działań prewencyjnych, których celem jest zapobieganie incydentom sercowym i zmniejszenie ryzyka nagłej śmierci.

Wśród zaleceń dotyczących **codziennego funkcjonowania** pacjentów z LQTS można znaleźć sugestie **unikania leków** wydłużających czas trwania odstępu QT (aktualną listę leków o tym działaniu można znaleźć na stronie: www.crediblemeds.org) oraz suplementacji **potasu, wapnia i magnezu**, w celu utrzymania na górnej granicy wartości referencyjnych stężeń ich jonów w surowicy. Ma to szczególne znaczenie u chorych z LQT2, którzy są szczególnie wrażliwi na hipokaliemię. W przypadku niedostatecznej skuteczności suplementacji potasu zaleca się dołączenie leku diuretycznego oszczędzającego potas⁽¹⁴⁾. Na **wyrównywanie zaburzeń elektrolitowych** należy zwracać szczególną uwagę w sytuacjach związanych z przejściową dysfunkcją przewodu pokarmowego (wymioty, biegunka), ale także przy stosowaniu niezrównoważonej diety, mającej obniżać masę ciała w trakcie leczenia otyłości⁽¹⁷⁾.

U pacjentów ze znanym genotypem LQTS możliwe jest sformułowanie szczegółowych zaleceń dotyczących **unikania typowych sytuacji wyzwalających** nagłe zdarzenia sercowe.

Chorzy z LQT1 powinni unikać wysiłku fizycznego oraz sytuacji stresowych. Większość (99%) epizodów arytmii komorowej w LQT1 rejestrowana jest w czasie pływania⁽¹⁴⁾.

W LQT2 do zdarzeń sercowych dochodzi zazwyczaj podczas snu lub odpoczynku (29%) przerwanych nagłym hałasem. Stąd zaleca się, aby z sypialni chorego usunąć budziki i inne urządzenia generujące głośne dźwięki⁽¹⁴⁾.

Na nagłe zdarzenia sercowe podczas odpoczynku lub snu narażeni są szczególnie (39%) pacjenci z genotypem LQT3⁽¹⁷⁾.

U bezobjawowych pacjentów z odstępem QT ≥ 470 ms oraz u osób po incydencie omdlenia lub udokumentowanym epizodzie częstoskurczu komorowego/migotania komór zaleca się prewencyjne stosowanie **beta-blokerów**⁽¹⁷⁾. Spośród leków blokujących receptory beta-adrenergiczne najbardziej efektywne są **propranolol** (zwykle w dawce 2–3 mg/kg mc.

arrest, sudden death) varies in different groups of LQTS patients that vary in terms of gender, age or genetic type of the disease. The triggers of cardiac events also differ.

Typical **triggers** for cardiac events include: physical exercise (swimming in particular) and emotional stress in LQT1, loud acoustic stimulus (e.g. sudden sound of an alarm clock) in LQT2. Patients with LQT3 usually develop cardiac events during physiological slowing down of the cardiac function (during rest or sleep)⁽¹⁴⁾.

Genetic causes of LQTS have a marked effect on the clinical course of the disease. The global risk of various cardiac events (syncope, cardiac arrest, sudden death) is significantly increased in LQT1 and LQT2 patients, whereas patients with LQT3, who develop relatively less symptoms in the course of the disease, show higher risk of sudden death⁽¹⁵⁾. Apart from the length of QTc interval and the genetic type of the disease, patient's gender should also be considered in the risk stratification for sudden cardiac event in non-treated LQTS patients under 40 years of age. Relatively the worst prognosis is observed in patients with LQT1 and LQT2 as well as those showing QTc of >500 ms, irrespective of gender. Males with LQT3 and QTc >500 ms have equally poor prognosis⁽³⁾ (fig. 2).

Goldenberg and Moss, on the other hand, calculated a 5-year risk stratification for cardiac arrest or sudden cardiac death in a group of 869 patients with long QT syndrome, based on the Kaplan–Meier estimator⁽¹⁶⁾ (fig. 3).

PREVENTIVE AND THERAPEUTIC MANAGEMENT IN LQTS – PRIMARY AND SECONDARY PREVENTION

Diagnosed LQTS is an indication to proceed with preventive measures aimed at preventing cardiac events as well as at decreasing the risk of sudden death.

The recommendations concerning the **daily functioning** of LQTS patients include a suggestion to **avoid medications** that prolong QT duration (the current list of such medications is available on www.crediblemeds.org), and to supplement **potassium, calcium and magnesium** in order to maintain the upper levels of the reference concentrations of their serum ions. This is particularly important in patients with LQT2, who are particularly susceptible to

Niskie ryzyko <i>Low risk</i> 0,5%	QTc ≤ 500 ms i brak omdleń w wywiadzie <i>QTc ≤ 500 ms and no history of syncope</i>
Wysokie ryzyko <i>High risk</i> 3%	(Pierwotna prewencja) jeden lub więcej czynników: QTc >500 ms, omdlenie w wywiadzie <i>(Primary prevention) one or more factors: QTc >500 ms, history of syncope</i>
Bardzo wysokie ryzyko <i>Very high risk</i> 14%	(Prewencja wtórna) w wywiadzie resuscytacja krążeniowo-oddechowa lub częstoskurcz <i>torsade de pointes</i> <i>(Secondary prevention) medical history of cardiopulmonary resuscitation or torsade de pointes tachycardia</i>

Ryc. 3. Stratyfikacja 5-letniego ryzyka zatrzymania czynności serca lub nagłej śmierci sercowej według Goldenberga i Mossa⁽¹⁶⁾
 Fig. 3. 5-year risk stratification for cardiac arrest or sudden cardiac death according to Goldenberg and Moss⁽¹⁶⁾

na dobę) oraz **nadolol** (w dawce 1–1,5 mg/kg mc. na dobę). Nie zaleca się natomiast, zwłaszcza u pacjentów objawowych, stosowania metoprololu lub atenololu (brak jest doniesień na temat efektywności innych leków beta-adrenolitycznych).

Beta-blokery są skuteczne głównie w LQT1, nieco mniej w LQT2. Mają natomiast ograniczoną wartość terapeutyczną w przypadku pacjentów z genotypem LQT3⁽¹⁸⁾. Z uwagi na fakt, że u podłoża LQT3 leży mutacja białka SCN5A, prowadząca do zwiększonej aktywności kanału sodowego, w terapii tego genotypu LQTS zastosowanie znalazły leki **blokujące kanał sodowy**, w szczególności **meksyletyna**, a ostatnio także **ranolazyna**^(19,20).

Przed rozpoczęciem leczenia meksyletiną zaleca się przeprowadzenie wstępnej oceny jej działania. W tym celu w 90. minucie od doustnego podania połowy dobowej dawki leku rejestruje się spoczynkowy elektrokardiogram – jeśli dochodzi do skrócenia odstępu QTc o co najmniej 40 ms, bez wydłużenia odstępu PQ, poszerzenia zespołu QRS oraz bez wywołania typowej dla zespołu Brugadów morfologii zespołów komorowych, meksyletyna może zostać dołączona do leczenia beta-blokerami⁽¹⁷⁾.

U osób z rozpoznaniem LQTS, u których doszło do zatrzymania krążenia (niezależnie od tego, czy wcześniej podejmowane były próby leczenia beta-blokerami), powinien zostać **wszczepiony kardiowerter-defibrylator serca** (*implantable cardioverter-defibrillator*, ICD). W przypadku istnienia przeciwwskazań do wszczepienia ICD, braku zgody pacjenta na ten rodzaj leczenia lub nietolerancji beta-blokerów, przy jednoczesnym wysokim ryzyku nagłych zdarzeń sercowych, zaleca się przeprowadzenie **lewostronnej szyjno-piersiowej sympatektomii**, czyli usunięcie dolnej części zwoju gwiaździstego oraz czterech pierwszych piersiowych zwojów współczulnych (*left cardiac sympathetic denervation*, LCS⁽¹⁷⁾).

REKOMENDACJE DOTYCZĄCE AKTYWNOŚCI FIZYCZNEJ

Ważnym elementem prewencji nagłej śmierci sercowej w LQTS jest **ograniczenie aktywności fizycznej**, co w przypadku sportowców może wiązać się z koniecznością zakończenia kariery sportowej.

Zgodnie z zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego rozpoznanie LQTS stanowi przeciwwskazanie do uprawiania jakiegokolwiek dyscypliny sportowej. Dopuszczalna jest jedynie aktywność fizyczna o niewielkiej intensywności i rekreacyjnym charakterze⁽²¹⁾.

Zdecydowanie łagodniejsze stanowisko w sprawie kwalifikacji do sportu osób z LQTS wyrazili eksperci Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego⁽²²⁾. Zgodnie z rekomendacjami ustalonymi w 2005 roku na konferencji w Nowym Orleanie (36th Bethesda Conference) u pacjentów z rozpoznaniem LQTS (na podstawie kryteriów elektrokardiograficznych lub badań genetycznych), którzy uprzednio doświadczili zatrzymania krążenia albo epizodu

hypokalaemia. In the case of insufficient efficacy of potassium supplementation, an inclusion of a potassium-sparing diuretic is recommended⁽¹⁴⁾. **Compensation of electrolyte imbalances** is particularly important in situations involving transient gastrointestinal dysfunctions (vomiting, diarrhoea) as well as unbalanced diet aimed at body weight reduction during the treatment of obesity⁽¹⁷⁾.

LQTS patients of known genotype may be provided with detailed recommendations on the **avoidance of typical situations that trigger** sudden cardiac events.

LQT1 patients should avoid physical exercise and stressful situations. Most of ventricular arrhythmia episodes (99%) in LQT1 occur during swimming⁽¹⁴⁾.

In the case of LQT2, cardiac events usually occur during sleep or rest (29%) interrupted by sudden noise. Therefore, it is recommended to remove alarm clocks and other noise-generating devices from patient's bedroom⁽¹⁴⁾.

Patients with LQT3 genotype are at particular risk of sudden cardiac events during rest or sleep (39%)⁽¹⁷⁾.

Preventive use of **beta blockers** is recommended in asymptomatic patients with QT \geq 470 ms as well as in individuals with a history of syncope or documented episode of ventricular tachycardia/ventricular fibrillation⁽¹⁷⁾.

Propranolol (usually at a dose of 2–3 mg/kg bw/day) and **nadolol** (at a dose of 1–1.5 mg/kg bw/day) are the most effective beta-adrenergic blocking agents. The use of metoprolol or atenolol is not recommended, especially in asymptomatic patients (there are no reports on the efficacy of other beta blockers).

Beta blockers are an effective treatment mainly for LQT1, slightly less effective for LQT2, and they have only limited therapeutic value in patients with LQT3 genotype⁽¹⁸⁾. Due to the fact that LQT3 is caused by SCN5A gene mutation, which results in an increased activity of sodium channel, **sodium channel blockers**, especially **mexiletine** and, more recently, **ranolazine**, are used in the treatment of this LQTS genotype^(19,20).

A preliminary assessment of mexiletine effects prior to treatment is recommended. The assessment involves recording the resting electrocardiogram at 90 minutes after an oral administration of half of the daily dose – if QTc shortening of at least 40 ms occurs with no PQ prolongation, QRS widening or inducing morphology of ventricular complexes typical of Brugada syndrome, then mexiletine may be added to beta blocker therapy⁽¹⁷⁾.

Patients diagnosed with LQTS who experienced cardiac arrest (regardless of whether attempts had been made to use beta blockers) should have **implantable cardioverter-defibrillator (ICD) implanted**. In the case of contraindications to ICD implantation, lack of patient's consent to this type of treatment or beta blocker intolerance with simultaneous, high risk of sudden cardiac events, it is recommended to perform **left cervical-thoracic sympathectomy**, i.e. a removal of the lower portion of the stellate ganglion as well as first four thoracic sympathetic ganglia (*left cardiac sympathetic denervation*, LCS⁽¹⁷⁾).

omdlenia o prawdopodobnym arytmicznym podłożu, zaleca się ograniczenie aktywności fizycznej do dyscyplin z grupy IA według klasyfikacji Mitchella⁽²³⁾ (ryc. 4).

Również u chorych bezobjawowych z wydłużonym odstępem QTc w spoczynkowym EKG (powyżej 470 ms u mężczyzn i 480 ms u kobiet) dopuszcza się uprawianie sportów klasy IA. Potwierdzone genetycznie rozpoznanie LQT3 może stanowić podstawę do bardziej liberalnego podejścia i kwalifikacji do uprawiania dyscyplin sportowych także spoza grupy IA. Warunkiem jest brak w wywiadzie zdarzeń sercowych.

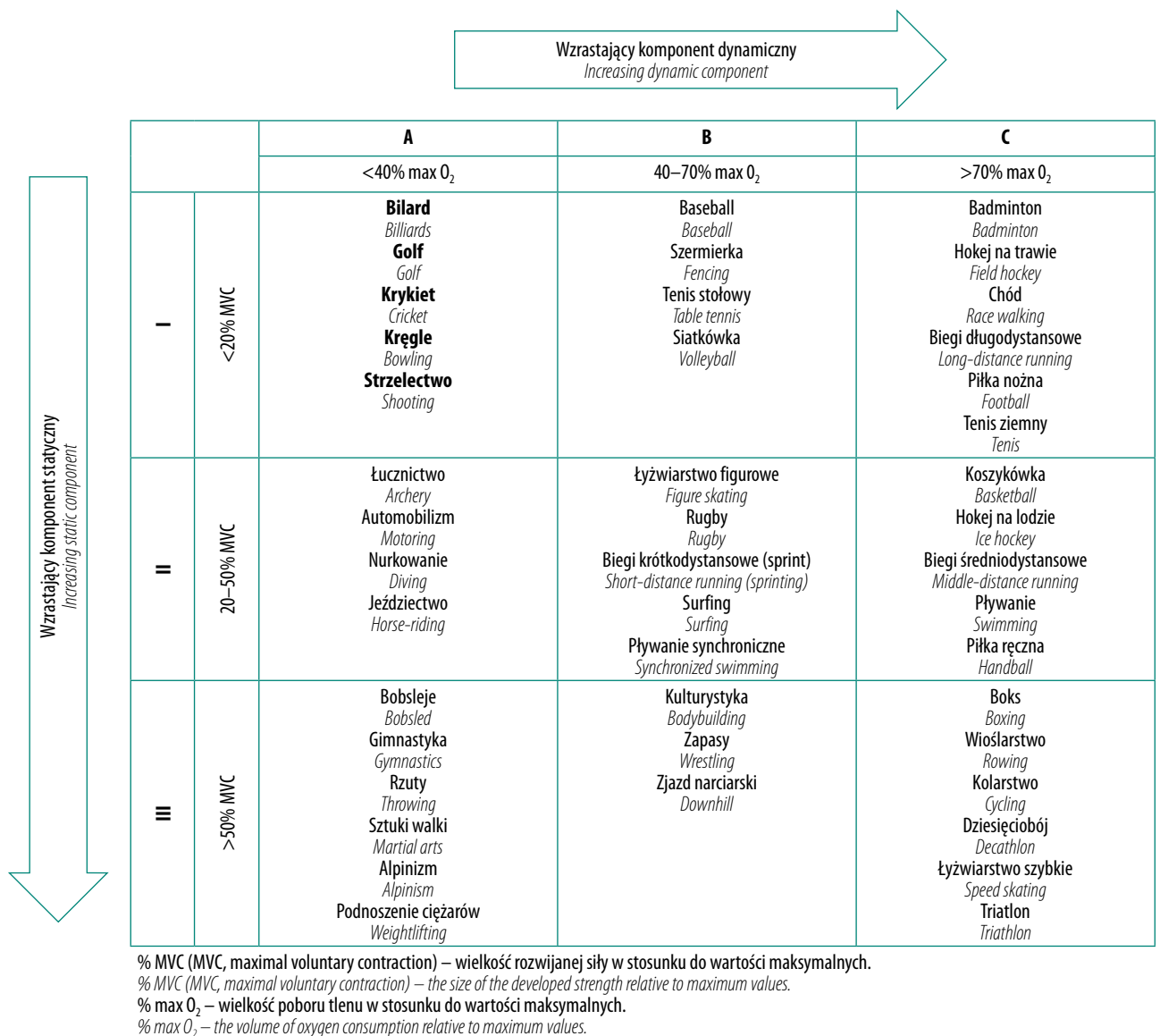
Pacjenci z pozytywnym wynikiem badań genetycznych w kierunku mutacji genów LQTS i ujemnym fenotypem (niediagnostycznym odstępem QTc) mogą zostać dopuszczeni do współzawodnictwa sportowego we wszystkich

RECOMMENDATIONS FOR PHYSICAL ACTIVITY

Limitation of physical activity, which in the case of athletes may be associated with the necessity to end a sporting career, is an important element in the prevention of sudden cardiac death in LQTS.

According to the recommendations of the European Society of Cardiology, diagnosis of LQTS is a contraindication to practice any sports discipline. Only less intense, recreational forms of physical activity are acceptable⁽²¹⁾.

Definitely less strict views associated with the participation of LQTS patients in sports were presented by the American Heart Association⁽²²⁾. According to the recommendations set during New Orleans Conference in



Ryc. 4. Klasyfikacja dyscyplin sportowych w zależności od udziału w treningu sportowym obciążeń statycznych i dynamicznych według Mitchella⁽²³⁾. Dyscypliny sportowe z grupy IA zaznaczone pogrubioną czcionką

Fig. 4. Classification of sports disciplines depending on static and dynamic strain involved in sports training, according to Mitchell⁽²³⁾. Class IA sports discipline are given in bold

dyscyplinach. Wyjątkiem są nosiciele mutacji genu *KCNQ1*, którzy powinni być wykluczeni z udziału w treningach pływackich (podobnie jak osoby z dodatnim fenotypem LQT1). Chorzy z LQTS, u których został wszczepiony ICD, nie powinni uczestniczyć w aktywnościach sportowych wiążących się z ryzykiem urazu ciała, a tym samym zniszczenia urządzenia. Przeciwwskazane są również sporty, w których omdlenie może stanowić zagrożenie dla pacjenta lub innych osób (np. sporty motorowe). Eksperti amerykańscy zalecają więc ograniczenie wyboru dyscypliny sportowej do tych z grupy IA⁽²²⁾.

Opublikowane w 2013 roku wyniki badania Johnsona i Ackermana skłaniają jednak do postawienia pytania, czy rekomendacje towarzystw kardiologicznych dotyczące kwalifikacji do uprawiania sportu osób z LQTS nie są zbyt rygorystyczne. Grupę badaną stanowiło 130 sportowców z rozpoznaniem LQTS (w tym 20 miało implantowany ICD), którzy wbrew zaleceniom lekarskim nadal pozostawali aktywni fizycznie. Najczęściej uprawianymi dyscyplinami sportowymi w tej grupie były: koszykówka (27 osób – klasa dyscyplin sportowych według Mitchella IIC), taniec lub gimnastyka (16 osób – klasa IIIA), piłka nożna (15 osób – klasa IC), baseball/softball (14 osób – klasa IB), siatkówka (8 osób – klasa IB) i futbol amerykański (7 osób – klasa IIB). Średni czas obserwacji wyniósł 5,5 roku.

W podgrupie sportowców z dodatnim wynikiem badania genetycznego w kierunku LQTS i ujemnym fenotypem (liczącej 70 osób) nie obserwowano żadnych zdarzeń sercowych zależnych od aktywności fizycznej. Z kolei w podgrupie z dodatnim zarówno genotypem, jak i fenotypem LQTS (60 osób) doszło do tylko jednego incydentu częstoskurczu komorowego/migotania komór, skutecznie przerwane go wyładowaniem ICD⁽²⁴⁾.

Konflikt interesów

Autor nie zgłasza żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo/References

1. Maron BJ, Doerer JJ, Haas TS *et al.*: Sudden deaths in young competitive athletes: analysis of 1866 deaths in the United States, 1980–2006. *Circulation* 2009; 119: 1085–1092.
2. Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Crotti L *et al.*: Prevalence of the congenital long-QT syndrome. *Circulation* 2009; 120: 1761–1767.
3. Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C *et al.*: Risk stratification in the long-QT syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348: 1866–1874.
4. Goldenberg I, Horr S, Moss AJ *et al.*: Risk for life-threatening cardiac events in patients with genotype-confirmed long-QT syndrome and normal-range corrected QT intervals. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 51–59.
5. Takenaka K, Ai T, Shimizu W *et al.*: Exercise stress test amplifies genotype-phenotype correlation in the LQT1 and LQT2 forms of the long-QT syndrome. *Circulation* 2003; 107: 838–844.
6. Viskin S, Postema PG, Bhuiyan ZA *et al.*: The response of the QT interval to the brief tachycardia provoked by standing: a bedside

2005 (36th Bethesda Conference), patients diagnosed with LQTS (based on electrocardiographic criteria or genetic studies), with a history of cardiac arrest or syncope episode probably associated with arrhythmia are recommended to limit physical activity to IA class, according to Mitchell classification⁽²³⁾ (fig. 4).

Class IA sports disciplines are also acceptable in asymptomatic patients with prolonged QTc on resting ECG (more than 470 ms in males and 480 ms in females). Genetically confirmed diagnosis of LQT3 may be a basis for a more liberal approach and eligibility to practice sports disciplines other than those included in class IA on condition that no cardiac events are present in medical history.

Patients with positive genetic testing for LQTS gene mutation and negative phenotype (nondiagnostic QTc interval) may be allowed to compete in all sports disciplines. Carriers of *KCNQ1* mutation are an exception and should be excluded from swimming training sessions (as in the case of individuals with a positive LQT1 phenotype).

LQTS patients with ICD should not participate in sports activities associated with the risk of injury, and thus the damage of the implanted device. Sports in which syncope may pose a threat to patients or others (e.g. motor sports) are also contraindicated. Therefore, American experts recommend to limit the choice of sports disciplines to those belonging to class IA⁽²²⁾.

A study by Johnson and Ackerman, which was published in 2013, raises the question whether the recommendations of the heart societies on sports eligibility of patients with LQTS are not too strict. The study group included 130 athletes diagnosed with LQTS (including 20 individuals with implanted ICD) who remained physically active against the advice of their physicians. The most common sports disciplines practised by this population included basketball (27 individuals – Mitchell's Class IIC), dancing or gymnastics (16 individuals – Class IIIA), football (15 individuals – Class IC), baseball/softball (14 individuals – Class IB), volleyball (8 individuals – Class IB) and American football (7 individuals – Class IIB). The mean follow-up was 5.5 years.

No physical activity-related cardiac events were observed in the subgroup of patients with a positive genetic testing for LQTS and a negative phenotype (70 subjects), and only one incident of ventricular tachycardia/ventricular fibrillation, which was effectively interrupted by ICD discharge, occurred in the subgroup with positive LQTS genotype and phenotype (60 subjects)⁽²⁴⁾.

Conflict of interest

The author does not report any financial or personal links with other persons or organizations, which might affect negatively the content of this publication or claim authorship rights to this publication.

- test for diagnosing long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1955–1961.
7. Adler A, van der Werf C, Postema PG *et al.*: The phenomenon of “QT stunning”: the abnormal QT prolongation provoked by standing persists even as the heart rate returns to normal in patients with long QT syndrome. *Heart Rhythm* 2012; 9: 901–908.
 8. Nemeč J, Buncová M, Bůlková V *et al.*: Heart rate dependence of the QT interval duration: differences among congenital long QT syndrome subtypes. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004; 15: 550–556.
 9. Schwartz PJ, Priori SG, Locati EH *et al.*: Long QT syndrome patients with mutations of the *SCN5A* and *HERG* genes have differential responses to Na⁺ channel blockade and to increases in heart rate: implications for gene-specific therapy. *Circulation* 1995; 92: 3381–3386.
 10. Swan H, Viitasalo M, Piippo K *et al.*: Sinus node function and ventricular repolarization during exercise stress test in long QT syndrome patients with KvLQT1 and HERG potassium channel defects. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 823–829.
 11. Locati E, Pancaldi A, Pala M *et al.*: Exercise-induced electrocardiographic changes in patients with the long QT syndrome. *Circulation* 1988; 78 (Suppl. 2): 42 (abstract).
 12. Vincent GM, Jaiswal D, Timothy KW: Effects of exercise on heart rate, QT, QTc and QT/QTc in the Romano-Ward inherited long QT syndrome. *Am J Cardiol* 1991; 68: 498–503.
 13. Obeyesekere MN, Klein GJ, Modi S *et al.*: How to perform and interpret provocative testing for the diagnosis of Brugada syndrome, long-QT syndrome, and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011; 4: 958–964.
 14. Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C *et al.*: Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation* 2001; 103: 89–95.
 15. Zareba W, Moss AJ, Schwartz PJ *et al.*: Influence of genotype on the clinical course of the long-QT syndrome. International Long-QT Syndrome Registry Research Group. *N Engl J Med* 1998; 339: 960–965.
 16. Goldenberg I, Moss AJ: Long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 2291–2300.
 17. Priori SG, Wilde AA, Horie M *et al.*: Executive summary: HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes. *Europace* 2013; 15: 1389–1406.
 18. Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ *et al.*: Association of long QT syndrome loci and cardiac events among patients treated with beta-blockers. *JAMA* 2004; 292: 1341–1344.
 19. Ruan Y, Liu N, Bloise R *et al.*: Gating properties of *SCN5A* mutations and the response to mexiletine in long-QT syndrome type 3 patients. *Circulation* 2007; 116: 1137–1144.
 20. Moss AJ, Zareba W, Schwarz KQ *et al.*: Ranolazine shortens repolarization in patients with sustained inward sodium current due to type-3 long-QT syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008; 19: 1289–1293.
 21. Pelliccia A, Fagard R, Bjørnstad HH *et al.*: Recommendations for competitive sports participation in athletes with cardiovascular disease: a consensus document from the Study Group of Sports Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology, and the Working Group of Myocardial and Pericardial diseases of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 1422–1445.
 22. Zipes DP, Ackerman MJ, Estes NA 3rd *et al.*: Task Force 7: arrhythmias. In: Maron BJ, Zipes DP (eds.): 36th Bethesda Conference: eligibility recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1354–1363.
 23. Mitchell JH, Haskell W, Snell P *et al.*: Task Force 8: classification of sports. In: Maron BJ, Zipes DP (eds.): 36th Bethesda Conference: eligibility recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1364–1367.
 24. Johnson JN, Ackerman MJ: Return to play? Athletes with congenital long QT syndrome. *Br J Sports Med* 2013; 47: 28–33.