

# Obserwacje odległe u pacjentów z zespołem wydłużonego QT

Ewa Jakubowska, Wanda Popławska, Rafał Baranowski, Ewa Bujnowska  
i Wanda Rydlewska-Sadowska

Klinika Szybkiej Diagnostyki Instytutu Kardiologii w Warszawie

## Long term follow-up LQTS patients

**The aim of the study:** 60 LQTS patients diagnosed in National Institute of Cardiology in years 1982–1998 were subject to assessment.

**Material and methods:** The study population consisted of 49 F and 11 M, age 5–69 years old (mean 34.3 yrs). Every pt had: permanent or periodic QT and/or QTc prolongation interval above 450 ms (Bazett's formula) in resting ECG, exercise test or psychological stress, and repolarisation abnormality; 4 pts had the torsade de pointes. 50 persons reported a history of fainting or syncope. Sudden death had occurred in family of 23 pts, 9 persons before diagnosis of LQTS had a history of aborted sudden death, 1 during diagnostic procedure in hospital. 40 pts were probands (4 are the last living in family), and 20 pts are relatives.

7/10 asymptomatic individuals with QTc prolongation were without treatment. Others were treated with  $\beta$ -blocking agents. Doses were ascertained individually from 3 mg till 10 mg/kg. Eight pts needed modification of the treatment because of VT/TdP. Then the dose of  $\beta$ -blocking agents was increased or another antiarrhythmic agent (phenytoin, mexetil or propafenone) was added. 16 pts required concomitant pacemaker therapy (9 AAI, 4 DDD, and 3 VVI).

**Results:** The effectiveness of treatment was assessed by Holter recording, stress test and exercise test. The average follow up time was 6,8 yrs (3 months–16 years). During observation 2 sudden death and 1 cardiac arrest had occurred. The most of the symptomatic pts (43/48) had been stabilised. 5 females became pregnant and born healthy children. During pregnancy metoprolol or atenolol was used.

**Conclusion:** Treatment of LQTS pts with  $\beta$ -blocking agents in individually ascertained dose (with permanent pacemaker if needed), has good influence in clinical course and prognosis, but does not protect against sudden death. (Folia Cardiol. 2000; 7: 181–185)

## long QT syndrome, ventricular tachycardia, aborted sudden death, long-term follow-up

### Wstęp

Pierwotny (idiopatyczny) zespół wydłużonego QT (LQTS, *long QT syndrome*) jest chorobą wrodzoną, występującą rzadko. Charakteryzuje się on

stałym lub sporadycznym wydłużeniem odstępu QT w EKG oraz nawracającymi zasłabnięciami i utratami przytomności wywołanymi napadowymi, groźnymi dla życia komorowymi zaburzeniami rytmu serca, prowokowanymi przez emocje lub wysiłek fizyczny [1–4].

Występują dwie odmiany tego schorzenia: sporadyczna — współistniejąca z głuchotą, dziedziczona autosomalnie recesywnie (zespół Jervella-Lange-Nielsen) [5] i częsta — bez głuchoty, przekazywana autosomalnie dominująco (zespół Romano-Warda)

Adres do korespondencji: Dr Ewa Jakubowska  
Klinika Szybkiej Diagnostyki  
Instytut Kardiologii  
ul. Alpejska 42, 04–628 Warszawa

Nadesłano: 30.05.2000 r. Przyjęto to druku: 30.06.2000 r.

[6–9]. Klasycznym kryterium oceny odstępu QT jest wydłużenie jego wartości skorygowanej w stosunku do częstości rytmu serca (tzw. QTc), najczęściej według formuły Bazetta ( $QTc = QT/\sqrt{RR}$ ), powyżej 440 ms [1, 3, 6]. Oprócz wydłużenia odstępu QT w EKG, uwagę zwracają charakterystyczne zaburzenia okresu repolaryzacji, z niespotykaną w innych schorzeniach morfologią załamka T [2, 4, 6, 9].

Celem tego doniesienia jest przedstawienie wyników obserwacji odległych 60 chorych z wrodzonym zespołem wydłużonego QT (bez głuchoty), diagnozowanych i leczonych w Klinice Szybkiej Diagnostyki Instytutu Kardiologii w Warszawie w latach 1982–1998. Okres obserwacji wynosił od 3 miesięcy do 16 lat (średnio 6,8 lat).

### Material i metody

Badana grupa składała się z 49 kobiet (82%) w wieku 5–69 lat (średnio 37,6 lat) i 11 mężczyzn (18%) w wieku 11–59 lat (średnio 31,5 lat). Probandami było 40 osób, natomiast 20 osób było członkami rodzin pacjentów pierwotnie badanych w Instytucie Kardiologii. Wśród probantów 31 osób skierowano do szpitala z powodu omdleń [1, 3, 6], a 9 — z powodu zaburzeń rytmu serca. W grupie probantów 10 pacjentów (25%) przeżyło epizod nagłej śmierci sercowej przed przyjęciem do Instytutu Kardiologii, w tym jedna osoba w trakcie badań ambulatoryjnych w IK.

U 50 pacjentów w wywiadach występowały zasłabnięcia lub omdlenia, zaś u 23 — rodzinny wywiad nagłych zgonów [2, 3, 6, 9]. Większość badanych (37/60) stanowili członkowie rodzin (2–5 przedstawicieli), a 23 pacjentów było pojedynczymi probantami (4 z nich było ostatnimi żyjącymi członkami rodzin).

Istotną rolę w diagnostyce odgrywał dokładny wywiad lekarski. Omdlenia miały charakter nagły i związane były z gwałtownym wzrostem aktywności współczulnej wywołanym przez silne emocje, takie jak: lęk, gniew, nagłe obudzenie dźwiękiem budzika czy dzwonkiem telefonu, wysiłek fizyczny [3, 6, 7, 9].

U wszystkich pacjentów wykonywano EKG spoczynkowe i 24-godzinne monitorowanie metodą Holtera z testem stresu psychologicznego oraz próbę wysiłkową z oceną odstępu QT i QTc (skorygowanego w stosunku do częstości rytmu serca według formuły Bazetta) [2, 4, 6, 8, 9]. Odstęp QT uważano za wydłużony, gdy jego skorygowana wartość (QTc)  $\geq 450$  ms. W trakcie pierwszej hospitalizacji badania te powtarzano co najmniej 2-krotnie; wstępnie — diagnostycznie, później — dla oceny skuteczności wdrożonego leczenia.

### Wyniki

U 34 osób (57%) stwierdzano stałe wydłużenie odstępu QT w spoczynkowym EKG, co ułatwiało postawienie diagnozy, natomiast u 26 (43%) wydłużenie QTc rejestrowano okresowo (w trakcie testu stresu psychologicznego i/lub próby wysiłkowej) bądź sporadycznie.

Po ustaleniu rozpoznania włączano lek  $\beta$ -adrenolityczny, najczęściej propranolol. W wypadku nietolerancji (objawy bronchospastyczne, koszmarne sny) zamieniano go na preparat kardioselektywny. U 29 pacjentów zastosowano propranolol (40–400 mg/d), u 18 — metoprolol (150–500 mg/d), u 5 — atenolol (100–700 mg/d), u 1 — nadolol (180 mg/d). Dawki leku  $\beta$ -adrenolitycznego zwiększano stopniowo (czasem propranolol zaledwie o 10 mg/d), szczególnie ostrożnie u chorych ze skłonnością do bradykardii i/lub niskim ciśnieniem tętniczym. Dawki ustalano indywidualnie, zależnie od oceny klinicznej i wyników badań kontrolnych (EKG spoczynkowego, EKG metodą Holtera, próby wysiłkowej), i wynosiły one 3–10 mg/kg [3, 4, 6–11].

U 8 osób z powodu epizodów częstoskurczów komorowych (w tym także typu *torsade de pointes*) w badaniu holterowskim lub kolejnych omdleń zwiększano dawkę  $\beta$ -adrenolityka lub dołączano fenytoinę, meksyletynę, propafenon. Aktualnie fenytoinę otrzymuje 7 osób (średnio 150 mg/d), meksyletynę (400 mg/d) — 3 osoby, a 2 osoby — propafenon [3, 6, 7].

Jedenastu chorym już na początku hospitalizacji wszczepiono układ stymulujący z powodu znacznej bradykardii, uniemożliwiającej zwiększenie dawki leku  $\beta$ -adrenolitycznego. W latach 1987–1989 były to układy typu VVI. Od początku lat 90. są to rozruszniki typu AAI lub DDD (zależnie od stanu przewodzenia p-k po dużych dawkach leku  $\beta$ -adrenolitycznego). Pięciu pacjentom po kilku latach nieskutecznego leczenia farmakologicznego wszczepiono układy stymulujące, z narzuceniem rytmu 70–90/min. Łącznie, w grupie 16 pacjentów wszczepiono następujące układy: AAI (9 chorych), DDD (4 chorych), VVI (3 chorych) [3, 6, 11, 12].

Należy podkreślić, że u 10 osób z grupy badanej, włączonych do obserwacji ze względu na stopień pokrewieństwa, nie stwierdzono objawów klinicznych. Spośród nich 7 osób nie było leczonych farmakologicznie. Jednego chorego zabezpieczono układem stymulującym AAI z powodu znacznej bradykardii (do 30/min). Pozostałym 3 osobom zalecono leczenie farmakologiczne ze względu na bardzo obciążający wywiad rodzinny [3, 6, 10].

W okresie obserwacji 1 osoba z nagłym zatrzymaniem krążenia w wywiadzie zmarła w domu (08.86) po zaprzestaniu przyjmowaniu leku, 1 osoba przeżyła drugi w życiu epizod nagłego zatrzymania krążenia (09.87) po zmniejszeniu dawki leku. Już po zakończeniu gromadzenia danych do niniejszej pracy w omawianej grupie chorych miał miejsce jeszcze jeden nagły zgon. 11-letni chłopiec ze stałym wydłużeniem odstępu QTc > 500 ms (okresowo do 710 ms), którego brat bliźniak zmarł we śnie 5 lat wcześniej, zmarł nagle w lutym 1999. Chłopiec był zabezpieczony układem stymulującym AAI ze stałą stymulacją 90/min i przyjmował metoprolol w dawce 200 mg/d.

W okresie obserwacji 5 kobiet z LQTS urodziło sześcioro dzieci. Dwie kobiety to wieloródki. Jedna urodziła dwoje dzieci (w 1993 i 1995 roku) siłami natury ze skróceniem drugiego okresu porodu, druga w 1995 roku donosiła czwartą ciążę rozwiązana planowym cięciem cesarskim. Kolejne 2 kobiety to pierwiastki. Pierwsza z nich trafiła do Instytutu Kardiologii w II trymestrze ciąży i urodziła zdrowe dziecko w 1991 roku, druga — pozostająca pod opieką IK od 1990 roku — urodziła dziecko w 1996 roku. Piąta chora z tej grupy, z napadami MAS od 1983 roku, po epizodzie nagłego zatrzymania krążenia w 1985 roku, urodziła dziecko dopiero z trzeciej ciąży w 1995 roku, zabezpieczona wcześniej układem stymulującym. W latach 1990 i 1992 ciążę 2-krotnie kończyły się porodem martwych płodów. Wszystkie pacjentki przyjmowały w ciąży leki  $\beta$ -adrenolityczne, głównie metoprolol, jedna — atenolol [6]. Wśród urodzonych dzieci — u 4 chłopców występuje wydłużenie odstępu QT w spoczynkowym EKG.

Maksymalne wydłużenie odstępu QTc w omawianej grupie wynosiło 0,45–0,71 s (średnio 0,52 s). Zależnie od stopnia maksymalnego wydłużenia odstępu QTc pacjentów podzielono na 3 grupy:

- $0,45 \text{ s} \leq \text{QTc} < 0,5 \text{ s}$ ; 22 osoby; nagłe zatrzymanie krążenia 1 pt;
- $0,5 \text{ s} \leq \text{QTc} < 0,6 \text{ s}$ ; 31 osób; nagłe zatrzymanie krążenia 6 pt + 1 nagły zgon;
- $\text{QTc} \geq 0,6$ ; 7 osób; nagłe zatrzymanie krążenia 3 pt + 1 nagły zgon;

Wśród 7 osób (odstęp QTc  $\geq 0,6 \text{ s}$ ) 3 przeżyły nagłe zatrzymanie krążenia, zaś jedna nagłe zmarła.

Wśród 31 pacjentów (odstęp QTc  $\geq 0,5 \text{ i} < 0,6 \text{ s}$ ) u 6 chorych wystąpiło nagłe zatrzymanie krążenia oraz zarejestrowano 1 przypadek nagłego zgonu.

W grupie 22 osób z pierwszej grupy (odstęp QTc  $\geq 0,45$ , ale  $< 0,5 \text{ s}$ ) znalazł się tylko 1 pacjent z nagłym zatrzymaniem krążenia w wywiadzie.

## Dyskusja

Zespół wydłużonego QT opisywany w literaturze od ponad 40 lat [5] nadal bywa trudny do rozpoznania. Jego częstość nie jest dokładnie poznana. Można podejrzewać, że choroba ta jest przyczyną niektórych nagłych zgonów dzieci i młodych dorosłych. Trudności w postawieniu trafnej diagnozy dotyczą zwłaszcza osób z okresowym wydłużeniem odstępu QT (43% prezentowanej grupy). W takich wypadkach rozpoznanie sugeruje typowy wywiad [3, 6–8], a wydłużenie QT w trakcie prób prowokacyjnych potwierdza diagnozę. Według Mossa [6] u 30% pacjentów rozpoznanie LQTS ustala się w trakcie diagnostyki przyczyn niewyjaśnionych omdleń lub przebytych epizodów nagłego zatrzymania krążenia. W prezentowanej 60-osobowej grupie chorych 50% miało w wywiadach omdlenia lub przebyte NZK. Moss [6] podaje również, że podczas badania członków rodzin probantów rozpoznaje się około 60% wszystkich przypadków LQTS. W grupie badanej przez autorów niniejszej pracy tylko u 33% pacjentów rozpoznano chorobę w trakcie badania rodzin.

Według Schwartza [2, 9] śmiertelność wśród nieleczonych osób z LQTS jest wysoka i sięga 20% w ciągu roku od pierwszego omdlenia i około 50% w ciągu 10 lat. Z jednego ze wcześniejszych doniesień Schwartza (z 1975 roku) wynika, że w grupie 63 nieleczonych chorych z LQTS zmarło 41 osób, co daje wyjątkowo wysoki wskaźnik śmiertelności wynoszący 73%. Zastosowanie leku  $\beta$ -adrenolitycznego istotnie zmniejszyło ten wskaźnik do 6% (5 zgonów w 79-osobowej grupie leczonych). Rozpoznanie LQTS u objawowych pacjentów jest zawsze wskazaniem do leczenia. Według Mossa [1] cztery czynniki znacząco zwiększają ryzyko nagłego zgonu w przypadku LQTS. Są to: wrodzona głuchota, wywiad zasłabnięć, płeć żeńska, zarejestrowane epizody *torsade de pointes* czy przebyte nagłe zatrzymanie krążenia. Wśród chorych badanych przez autorów są tylko pacjenci z zespołem Romano-Warda, więc podczas decyzji o leczeniu brano pod uwagę jedynie 3 ostatnie czynniki.

W przedstawianej grupie chorych leki  $\beta$ -adrenolityczne stosowano u wszystkich pacjentów objawowych, w maksymalnej tolerowanej dawce [1, 3, 4, 6, 9] i u 30% pacjentów bezobjawowych. Leczenie skojarzone ( $\beta$ -adrenolityki i stała stymulacja serca) zastosowano z dobrym efektem u 34% chorych z epizodami zasłabnięć i zaburzeniami rytmu, co jest zgodne z doniesieniami Dorostkara i Eldara [11, 12]. Mała grupa pacjentów (7 osób) wymagała podawania dodatkowego leku antyarytmicznego i/lub fenytoiny [3, 6–8].

Wobec zadowalających efektów powyższego leczenia u żadnego z badanych chorych nie planowano leczenia chirurgicznego (przecięcie lewostronnych zwojów współczulnych) zalecanego w piśmiennictwie jako metoda z wyboru po terapii lekami  $\beta$ -adrenolitycznymi, przed stałą stymulacją lub łącznie z nią [1, 3, 4, 7, 9, 10].

Podstawowym warunkiem skuteczności zaproponowanego leczenia jest współpraca ze strony pacjentów i systematyczne przyjmowanie leku  $\beta$ -adrenolitycznego w zalecanej dawce. Nagłe odstawienie leku lub zmniejszenie dawki może doprowadzić do nagłego zatrzymania krążenia lub nagłego zgonu, jak w przypadku dwóch opisywanych pacjentek. Śmiertelność w omawianej grupie wyniosła 3,3% (2/60). Wystąpienie nagłego zgonu u drugiego pacjenta leczonego  $\beta$ -adrenolitykiem i stałą stymulacją serca świadczy o niepowodzeniu zaproponowanego leczenia i sugeruje konieczność zastosowania automatycznego defibrylatora jako zabezpieczenia u wybranych objawowych pacjentów z obciążającym wywiadem i stałym wydłużeniem odstępu QT [3, 4, 8, 10, 11].

Trudnym problemem klinicznym jest podjęcie decyzji o włączeniu tzw. profilaktycznego leczenia  $\beta$ -adrenolitykami u bezobjawowych osób z wydłużonym odstępem QT (bez omdleń, bez komorowych zaburzeń rytmu serca, nawet w czasie prób prowokacyjnych). Według Schwartza [10] prawdopodobieństwo zgonu podczas pierwszego w życiu epizodu omdlenia jest stosunkowo małe i wynosi 0,3–0,5%. Autor zaproponował wybrane sytuacje kliniczne, w których sugeruje profilaktyczne podanie leku  $\beta$ -adrenolitycznego: pierwszy rok życia pacjenta, współistnienie głuchoty, wywiad rodzinny dotyczący na-

głych zgonów wśród najbliższych krewnych. Na podstawie powyższych rekomendacji włączono profilaktyczne leczenie farmakologiczne u 3 osób.

W omawianym okresie obserwacji 5 kobiet urodziło zdrowe dzieci. Obserwacje o niewielkiej szkodliwości dla płodu  $\beta$ -adrenolityków (przyjmowanych przewlekłe przez kobiety ciężarne z LQTS) są zgodne z piśmiennictwem. Moss [6] zaleca kontynuację przewlekłego podawania leków  $\beta$ -adrenolitycznych w okresie ciąży u kobiet, które rozpoczęły leczenie wcześniej, ponieważ uważa przerwanie leczenia w czasie ciąży za niebezpieczne.

Na podstawie nowych doniesień [8] dotyczących genetycznego podłoża LQTS, w których próbuje się odnieść objawy kliniczne choroby do zjawisk zakłócających funkcję struktur na poziomie komórki, można przypuszczać, że w przyszłości część pacjentów będzie mogła otrzymać inne leki, które będą stanowiły terapię wspomagającą lub jedyną.

## Wnioski

1. Osoby z odstępem QTc > 500 ms obciążone są największym ryzykiem groźnych dla życia zaburzeń rytmu serca i nagłego zgonu.
2. U pacjentów z rozpoznaniem LQTS systematyczne przyjmowanie leków  $\beta$ -adrenolitycznych w ustalonych indywidualnie dawkach korzystnie wpływa na przebieg kliniczny i rokowanie, jednakże, co należy podkreślić, nie zabezpiecza całkowicie przed nagłym zgonem.
3. U osób bez stałego wydłużenia odstępu QT istotną rolę w postawieniu diagnozy odgrywają typowe dane uzyskane od pacjenta z wywiadu.

## Streszczenie

### Zespół wydłużonego QT

**Cel pracy:** *Obserwacjami odległymi objęto 60 pacjentów z rozpoznaniem zespołem wydłużonego QT (LQTS), diagnozowanych w Klinice Szybkiej Diagnostyki Instytutu Kardiologii w Warszawie w latach 1982–1998.*

**Materiał i metody:** *Badana grupa liczyła 49 kobiet i 11 mężczyzn w wieku 5–69 lat (średnio 34,3 lat). U wszystkich chorych stwierdzano stałe lub okresowe wydłużenie > 450 ms odstępu QT i QTc (obliczonego wg wzoru Bazetta) w spoczynkowym zapisie EKG, 24-godzinym EKG, podczas testu stresu psychologicznego i próby wysiłkowej. Rejestrowano również zmiany morfologii okresu repolaryzacji, zaś u 4 osób — częstoskurcze typu „torsade de pointes”. U 50 chorych w wywiadzie występowały zaszabnięcia i/lub utraty przytomności, a 23 pacjentów dotyczył rodzinny wywiad nagłych zgonów. Dziewięciu chorych przeżyło zatrzymanie krążenia przed hospitalizacją, a jeden — w trakcie badań diagnostycznych.*

*U większości osób z LQTS o bezobjawowym przebiegu (7/10) nie podejmowano leczenia farmakologicznego. Pozostali otrzymywali  $\beta$ -adrenolityki (propranolol, metoprolol, atenolol). Dawki leków ustalano indywidualnie (3–10 mg/kg).*

*U 8 osób z powodu kolejnych epizodów VT/TdP lub utrzymywania się objawów klinicznych zwiększano dawki lub dołączano fenytoinę, meksyletynę albo propafenon — z dobrym efektem.*

*U 16 osób konieczne było wszczęcie rozrusznika (typu AAI — w 9 przypadkach, DDD — w 4 i VVI — w 3). Skuteczność leczenia oceniano na podstawie przebiegu klinicznego oraz wyników spoczynkowego EKG, 24-godzinnego EKG, testu stresu psychologicznego i próby wysiłkowej.*

**Wyniki:** Średni czas obserwacji wynosił 6,8 lat (od 3 miesięcy do 16 lat). W tym okresie 2 osoby zmarły nagle, jedna przeżyła drugi epizod nagłego zatrzymania krążenia (zmniejszyła dawkę leku). Objawy kliniczne (zastąpienia, utraty przytomności) ustąpiły u większości leczonych pacjentów (43/48). Pięć kobiet zaszło w ciążę i urodziło zdrowe dzieci. W okresie ciąży przyjmowały metoprolol albo atenolol.

**Wnioski:** U pacjentów z rozpoznaniem LQTS systematyczne przyjmowanie leków  $\beta$ -adrenolitycznych (z jednoczesnym wszczęciem rozrusznika w wymagających tego przypadkach) w indywidualnie ustalonych dawkach wpływa korzystnie na przebieg kliniczny i rokowanie, jednak nie zabezpiecza całkowicie przed nagłym zgonem. (Folia Cardiol. 2000; 7: 181–185)

**zespół wydłużonego QT, częstoskurcze komorowe, nagłe zatrzymanie krążenia, leki  $\beta$ -adrenolityczne, obserwacje odległe**

### Piśmiennictwo

1. Moss A.J., Schwartz P.J., Crampton R.S., Locati E., Carleen E. The long QT syndrome: a prospective international study. *Circulation* 1985; 71: 17–21.
2. Schwartz P.J., Moss A.J., Vincent G.M., Crampton R.S. Diagnostic criteria for the long QT syndrome. an update. *Circulation* 1993; 88: 782–784.
3. Moss A.J. Prolonged QT- Interval Syndromes. *JAMA* 1986; 256: 2985–2987.
4. Schwartz P.J., Locati E. The idiopathic long QT syndrome: Pathogenic mechanism and therapy. *Eur. Heart J.* 1985; 6 (supl. D): 103–114.
5. Jervell A., Lange-Nielsen F. Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the Q-T interval and sudden death. *Am. Heart J.* 1957; 54: 59–68.
6. Moss A.J., Robinson J. Clinical Features of the Idiopathic Long QT Syndrome. *Circulation* 1992; 85 (supl. I): I-140—I-144.
7. Schwartz P.J., Paeti M., Malliani A. The long QT syndrome 1975; 89: 378–390.
8. Roden D.M., Lazzara R., Rosen M., Schwartz P.J., Towbin J., Vincent M. Multiple mechanism in the long-QT syndrome, current knowledge, gaps and future directions. *Circulation* 1996; 94: 1996–2012.
9. Schwartz P.J. Idiopathic long QT syndrome: Progress and questions. *Am. Heart J.* 1985; 109: 400–411.
10. Locati E.H., Schwartz P.J. The Idiopathic Long QT Syndrome: Therapeutic Management. *PACE* 1992; 15: 1374–1379.
11. Dorostkar P.C., Eldar M., Belhassen B. i wsp. Long-term follow-up of patients with Idiopathic Long-QT syndrome treated with combined beta-blokery and Chronic Pacing. *Circulation* 1998; (supl.) (streszczenie).
12. Eldar M., Griffin J.C., Abbot J.A., Benditt D. i wsp. Permanent cardiac pacing in patients with the long QT Syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1987; 10: 600–607.

