

# Синдром удлиненного интервала QT

## Long-QT Syndrome From Genetics to Management

Peter J. Schwartz, MD; Lia Crotti, MD, PhD; Roberto Insolia, PhD

Доклад подготовила:  
Мусатова О.В. VI курс

# История открытия

**1856г.** (первое упоминание) - Т.Meissner, описание внезапную смерть глухой девочки с эпизодами потери сознания, два брата которой умерли внезапно на фоне стресса.

**1957г.** – А.Jervell и F.Lange-Nielsen представили полное клиническое описание «синдрома удлиненного интервала QT» у четырех членов одной семьи, страдавших врожденной глухотой, частыми приступами потери сознания и имевших стойкое удлинение интервала QT на ЭКГ

**1963г.** - С. Romano и **1964г.** - D. Ward представили наблюдения аналогичного синдрома, но без врожденной глухоты.

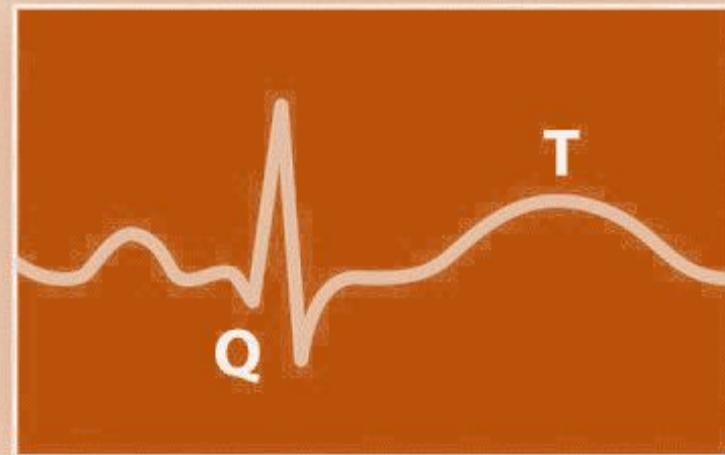
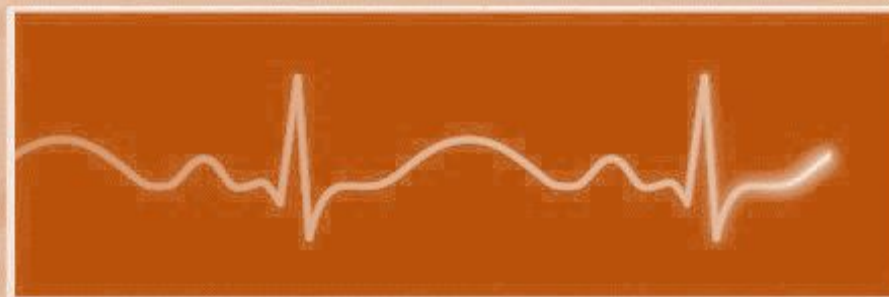
## Наследственные варианты:

Синдром **Romano-Ward (RWS)** - аутосомный доминантный тип наследования

Синдром **Jervell-Lange-Nielsen (JLNS)** - аутосомный-рецессивный тип наследования

• **LQTS** характеризуется удлинением интервала QT на ЭКГ, а также синкопе или остановкой сердца, в большинстве случаев вызванными эмоциональным или физическим стрессом, отличается высоким риском развития ФЖ и ВСС при первом синкопальном эпизоде.

## Long QT Syndrome



Летальность без терапии – **21%** в течение 1-го жизни после первого синкопе

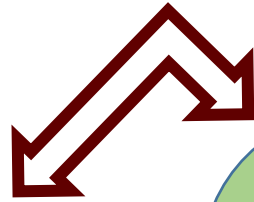
Летальность на терапии при 15 летнем ведении пациентов – **1%**

# Распространенность (2009г.)

1:2000 (95% CI, 1:1583 – 1:4350)

- LTQS определяется у пациентов во всем мире и во всех этнических группах.
- распространенность касается только младенцев с аномально длинным QTc и не может оценивать распространенность носителей т.н. молчащих мутаций.

# Основные причины **LQTS**

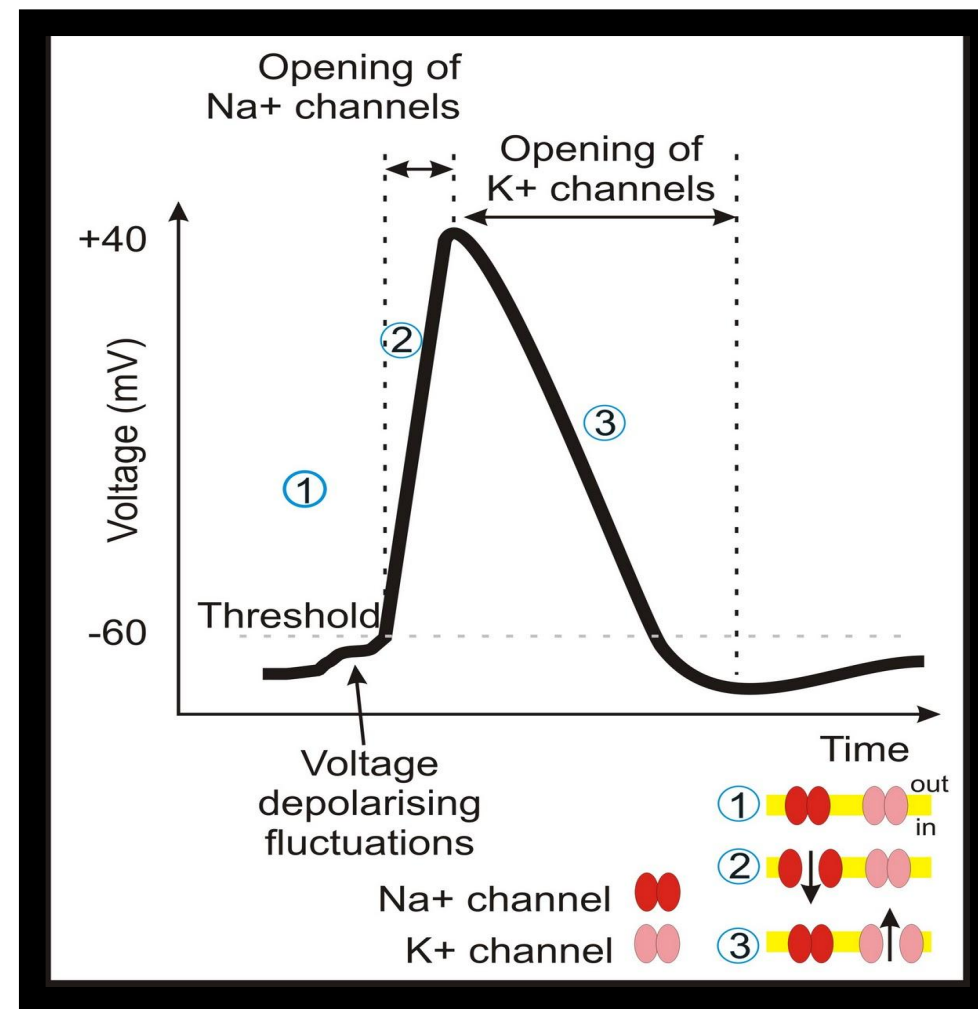
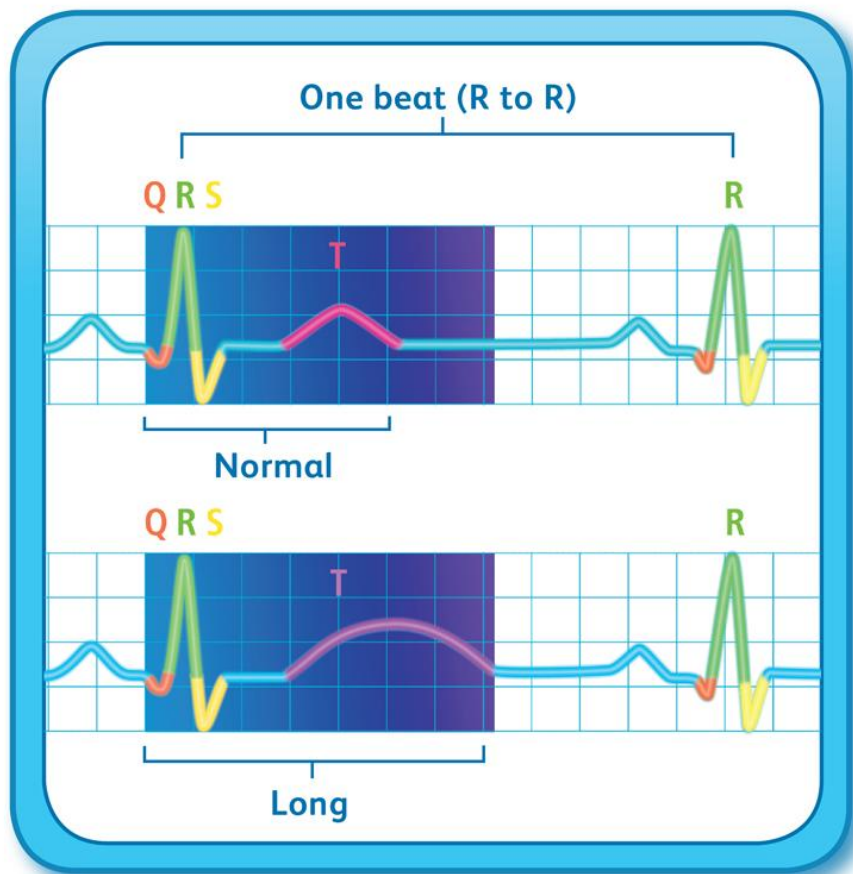


## Врожденные

- мутации генов, кодирующих белки ионных каналов

## Приобретенные

- лекарственные препараты (амиодарон, прокаинамид, соталол и др.)
- нарушение электролитного баланса (например, гипокалиемия)
- блокада ножки ПГ
- гипотиреоз
- ИБС
- злоупотребление алкоголем
- миокардиты



Увеличение в фазу деполяризации входящих **Na<sup>+</sup>** и **Ca<sup>+</sup>** или уменьшение в фазу реполяризации исходящих **K<sup>+</sup>** токов токов может привести к удлинению QT интервала, что представляет собой патофизиологический субстрат для LQTS.

# LQTS Genes

Gene	Syndrome	Frequency	Locus	Protein (Functional Effect)
<i>KCNQ1</i> (LQT1)	RWS, JLNS	40–55	11p15.5	Kv7.1 (↓)
<i>KCNH2</i> (LQT2)	RWS	30–45	7q35–36	Kv11.1 (↓)
<i>SCN5A</i> (LQT3)	RWS	5–10	3p21–p24	NaV1.5 (↑)
<i>ANKB</i> (LQT4)	RWS	<1%	4q25–q27	Ankyrin B (↓)
<i>KCNE1</i> (LQT5)	RWS, JLNS	<1%	21q22.1	MinK (↓)
<i>KCNE2</i> (LQT6)	RWS	<1%	21q22.1	MiRP1 (↓)
<i>KCNJ2</i> (LQT7)	AS	<1%	17q23	Kir2.1 (↓)
<i>CACNA1C</i> (LQT8)	TS	<1%	12p13.3	L-type calcium channel (↑)
<i>CAV3</i> (LQT9)	RWS	<1%	3p25	Caveolin 3 (↓)
<i>SCN4B</i> (LQT10)	RWS	<1%	11q23.3	Sodium channel-β4 (↓)
<i>AKAP9</i> (LQT11)	RWS	<1%	7q21–q22	Yotiao (↓)
<i>SNTA1</i> (LQT12)	RWS	<1%	20q11.2	Syntrophin α1 (↓)
<i>KCNJ5</i> (LQT13)	RWS	<1%	11q24	Kir3.4 (↓)

90%



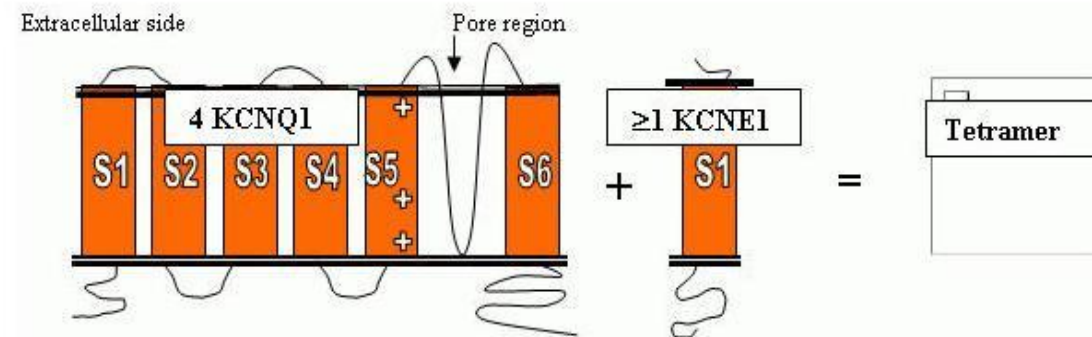
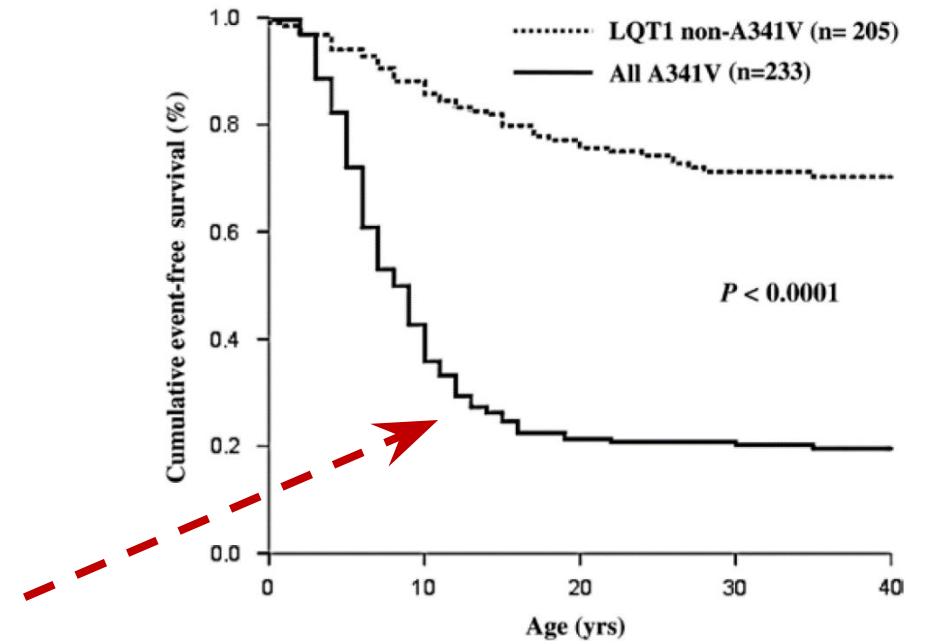
# Основные гены LQTS

<b>KCNQ1</b>	<b>LQT1</b>	Кодирует $\alpha$ -субъединицу K-канала Kv7.1, генерирующую медленный ток $I_{Ks}$ , который, физиологически увеличиваясь при симпатической активации, приводит к ускорению реполяризации и отвечает за адаптацию QT при увеличении ЧСС. Гетерозиготные мутации KCNQ1 вызывают доминантный RW LQT1 синдром и объясняют большинство вариантов, вызывающих заболевание. Гомозиготные мутации в KCNQ1 или компаунд-гетерозиготные мутации вызывают рецессивный JLN LQT1 вариант, для которого характерна тугоухость из-за уменьшения тока $I_{Ks}$ во внутреннем ухе.
<b>KCNH2</b>	<b>LQT2</b>	Кодирует $\alpha$ -субъединицу K-канала, проводящую быстрый ток $I_{Kr}$ . Мутации в KCNH2 вызывают уменьшение $I_{Kr}$ тока, по механизмам, схожим с эффектами, наблюдающимися при KCNQ1 мутации в токе $I_{Ks}$ .
<b>SCN5A</b>	<b>LQT3</b>	Кодирует $\alpha$ -субъединицу Na-канала, осуществляющего входящий Na ток Nav1.5. Мутация в гене SCN5A вызывает дефект инактивации натриевых каналов, приводящий к появлению позднего Na тока, отсутствующего в норме, что приводит к удлинению потенциала действия желудочков.



# Корреляция генотипа и фенотипа

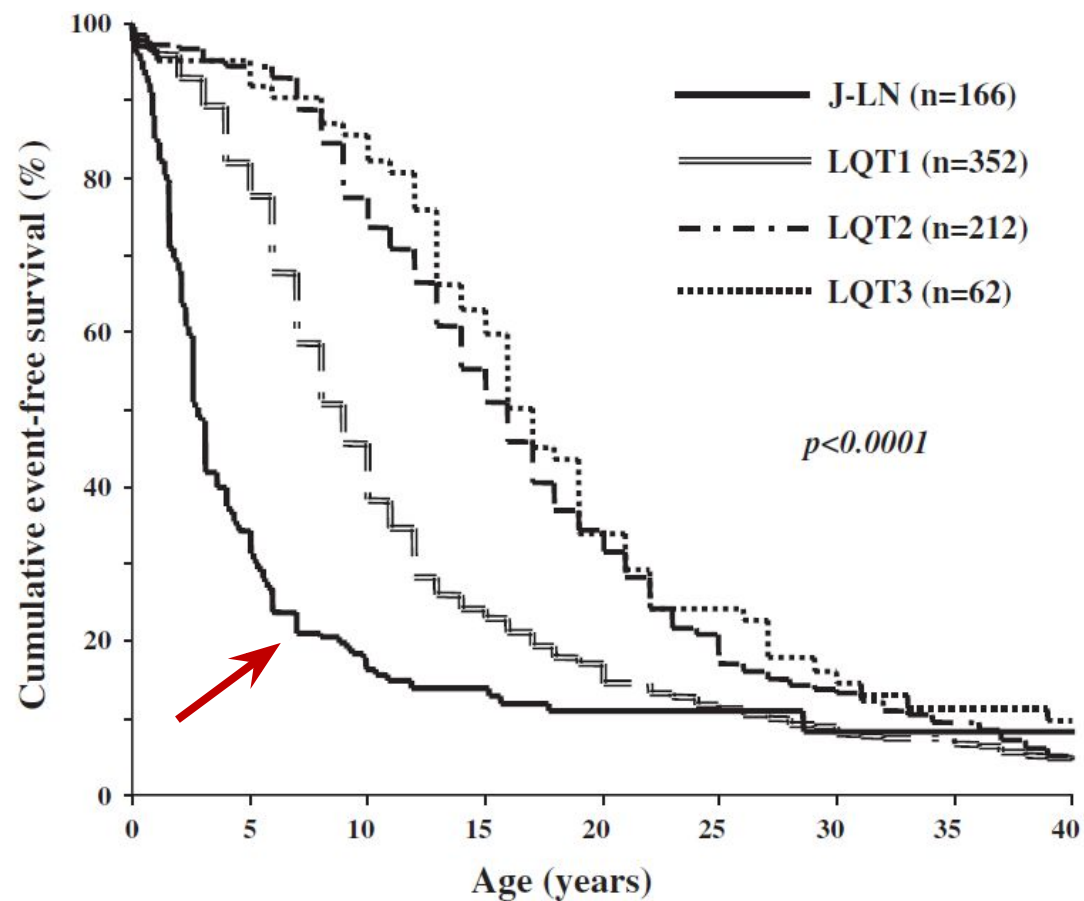
- Носители немых мутаций: 36% LQT1 19% LQT2 и 10% LQT3 (2003 г. данные по 647 пац.)
- Роль локализации мутации:
  - трансмембранная локализация
  - локализация в цитоплазматических петлях
  - локализация в области пор
  - мутация в горячей точке (hot-spot mutation)
- Доминант-негативный эффект мутаи
- Роль генов-модификаторов



# Злокачественные подтипы

Два варианта LQTS несут особенно высокий риск: синдром **JLN** и синдром **Timothy** (LQT8).

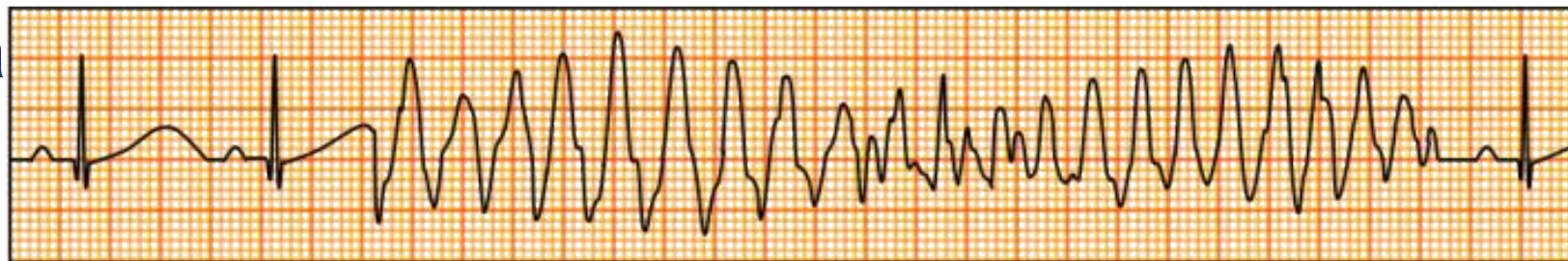
- 90% пациентов JLNS имеют сердечные события до 18 летнего возраста
- 15% пациентов JLNS становятся симптоматическими в течение первых 12 месяцев
- пациенты с JLNS и TS плохо отвечают на традиционную терапию

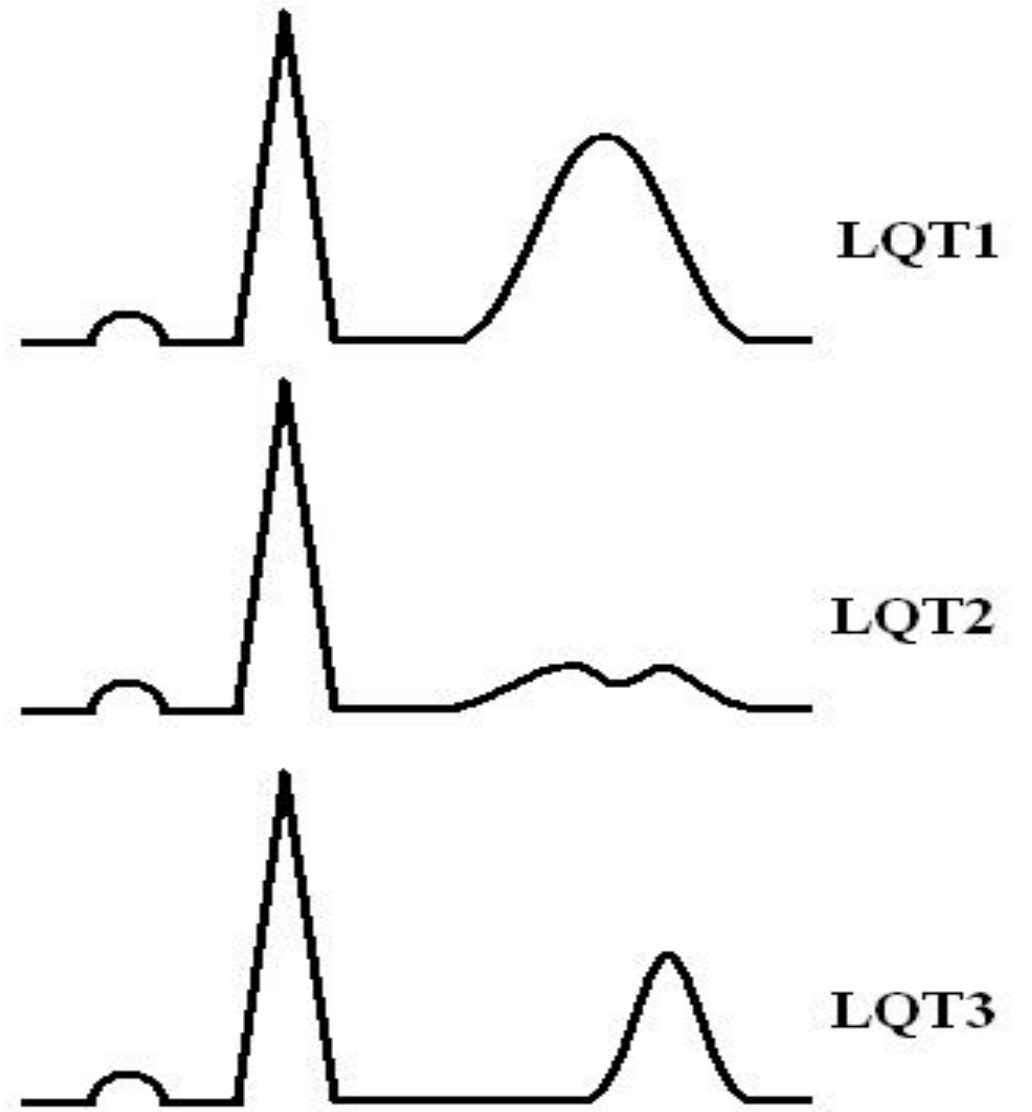


# Клинические проявления

- удлинения интервала QT на стандартной ЭКГ
- двухфазные, зазубренные зубцы T, альтернация зубца T в полярности или в амплитуде
- приступы потери сознания или синкопе, обусловленные специфичной для LQTS жизнеугрожающей полиморфной ЖТ, известной как **«torsades de pointes»**
- ФЖ
- остановка сердца

Torsades de pointes





**Figure 1.** Examples of T-wave alternans from a 2-year-old long-QT syndrome patient with multiple episodes of cardiac arrest. Tracings are from a 24-hour Holter recording.

# Диагностические критерии **LQTS** шкала оценки Шварца **1993 г.**

	Points
<b>Electrocardiographic findings*</b>	
A QTc, † ms	
≥480	3
460–479	2
450–459 (men)	1
B QTc † 4th minute of recovery from exercise stress test ≥480 ms	1
C Torsades-de-Pointes ‡	2
D T-wave alternans	1
E Notched T wave in 3 leads	1
F Low heart rate for age §	0.5
<b>Clinical history</b>	
A Syncope ‡	
With stress	2
Without stress	1
B Congenital deafness	0.5
<b>Family history</b>	
A Family members with definite LQTS	1
B Unexplained sudden cardiac death younger than age 30 among immediate family members	0.5

\* При отсутствии лекарственных средств или расстройств, способных вызвать данные изменения на ЭКГ.

† QTc вычисляется по формуле Базетта

$$QTc = QT / \sqrt{RR}$$

‡ Взаимоисключающие.

§ Сердечный ритм в покое ниже второго перцентиля для возраста.

|| Один и тот же член семьи не может быть учтен в А и в В.

≤1 балла: низкая вероятность LQTS;

1.5–3 балла: средняя вероятность LQTS;

≥3.5 балла: высокая вероятность.

# Рекомендации экспертов по диагностике **LQTS** (Heart Rhythm, Vol 10, No 12, December 2013)

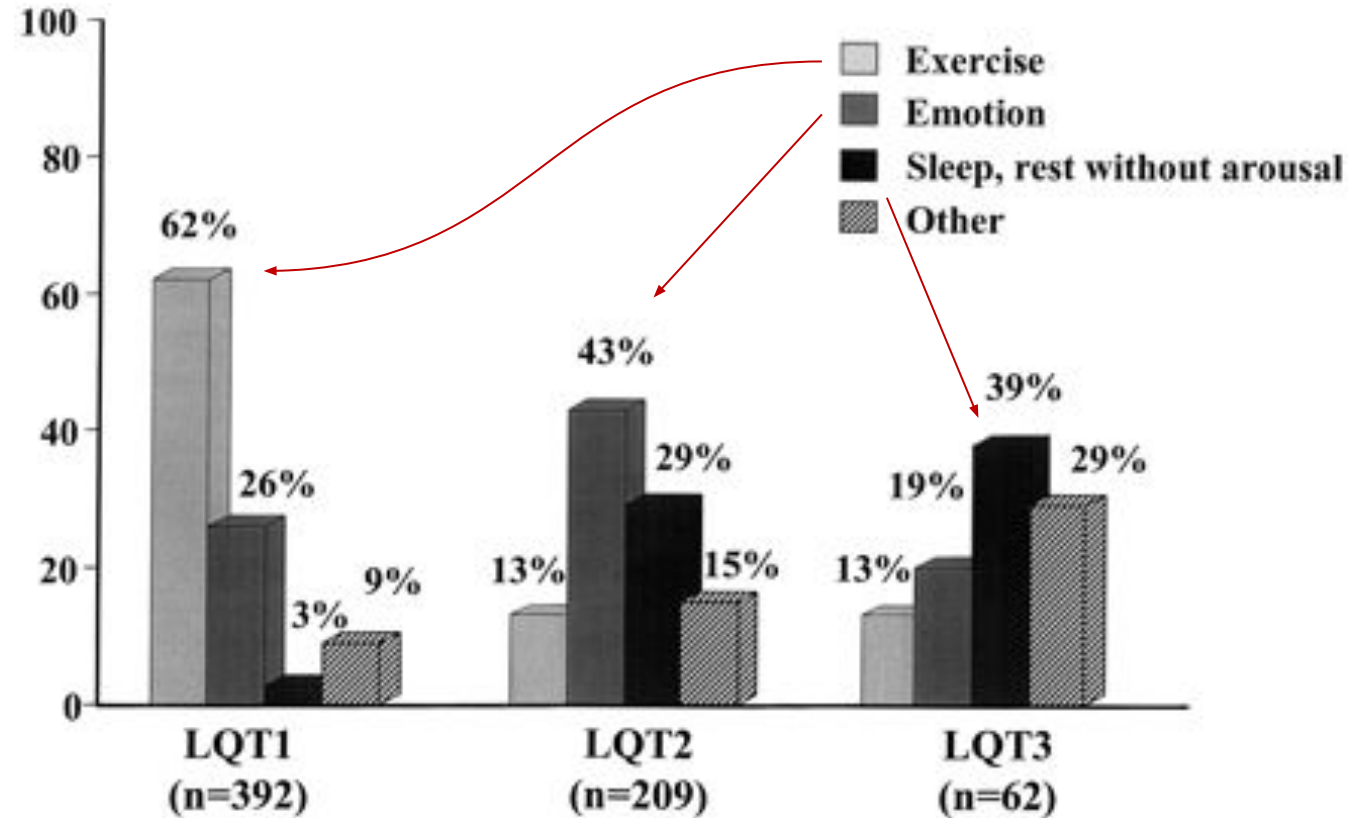
## 1. LQTS диагностируется:

- a. При наличии показателя шкалы риска LQTS  $\geq 3,5$  при отсутствии вторичной причины удлинения QT и / или
- b. При наличии безусловно патогенной мутации в одном из генов LQTS или
- c. При наличии QTc  $\geq 500$  мс на повторной электрокардиограмме с 12 отведениями и при отсутствии вторичной причины удлинения QT.

**2. LQTS можно диагностировать** при QTc в интервале 480-499 мс в повторных ЭКГ с 12 отведениями у пациента с необъяснимым обмороком при отсутствии вторичной причины удлинения QT и в отсутствие патогенной мутации.

Немые формы синдрома составляют **20-25%** и чаще встречаются среди больных с **LQT1**. В этих случаях актуальным становится использование провокационных тестов.

## Триггеры для **3** генотипов (**2001** г. данные по **670** пациентам)



Пациенты с **LQT2** и **LQT3** находятся в группе пониженного риска по угрожающим жизни аритмиям во время физической нагрузки т.к. у них хорошо сохранившийся ток I<sub>Ks</sub>, позволяющий всегда адекватно укоротиться интервалу QT при увеличении ЧСС.



# Стратификация риска

Синдром JLN и синдром T	Крайне злокачественные, рано манифестируют в виде тяжелых аритмий, плохо отвечают на терапию
QTc>500	Высокий риск
QTc>600	Чрезвычайно высокий риск
Альтернации зубца T	Высокий риск
Синкопальные состояния или остановка сердца до 7-летнего возраста	Вероятность рецидивов аритмических событий выше, не смотря на бета-блокаторы.
Пациенты с синкопе или остановкой сердца в течение первого года жизни	Высокий риск летального исхода и не могут быть полностью защищены традиционной терапией
Пациенты, страдающие аритмическими событиями, несмотря на полный объем терапии	Высокий риск
Пациенты со скрытыми мутациями	Низкий риск спонтанных аритмических событий (10% между рождением и 40-л возрастом без терапии)
Мужчины LQT1, бессимптомные в раннем возрасте	Низкий риск



# Тактика ведения пациентов

- Модификации стиля жизни:
  - отказ от интенсивных упражнений, особенно от плавания, без наблюдения за пациентами LQT1,
  - снижение воздействия резких громких звуков (будильника, звона телефона и т.д.) у пациентов с LQT2,
  - избежание приема лекарств, которые продлевают интервал QT, блокируют  $I_{Kr}$  ток, у всех больных LQTS.
- $\beta$ -блокаторы
- ICD
- LCSD
- Блокаторы  $Na$ -каналов (LQT3)

# β-блокаторы – терапия первого выбора

Пропранолол (2-4 мг/кг)

Надолол (1-1,5 мг/кг)

Атенолол

Метопролол – наименее эффективен

2 наиболее эффективных

Соблюдение терапии β-блокаторами и избегание препаратов, удлиняющих интервал QT, снижает риск развития сердечно-сосудистых событий на 97%!

Общая летальность у пациентов LQTS неизвестного генотипа при терапии β-блокаторами составила 2% и 1,6% у пациентов с синкопе (без остановки сердца) и без событий в течение первого года жизни (данные по 869 пациентам).

β-блокаторы являются чрезвычайно эффективными у **LQT1** пациентов. Данные из 2-х крупных исследований свидетельствуют о том, что летальность составляет 0,5%, а внезапная смерть в сочетании с остановкой сердца достигает 1%.

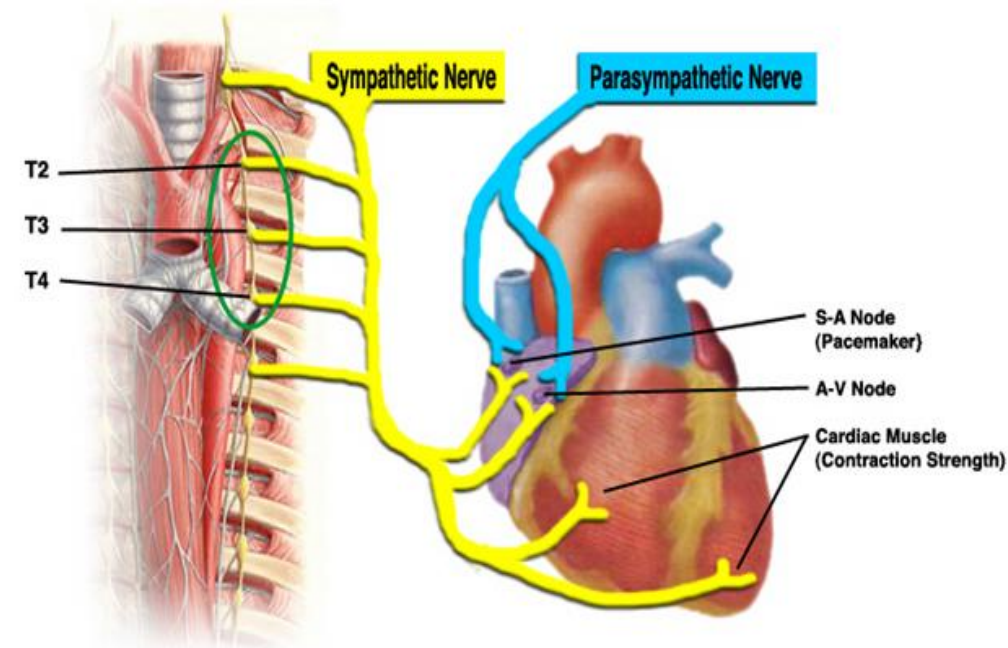
В сравнении с LQT1, **LQT2** пациенты имеют более угрожающие жизни события, несмотря на бета-блокаторы, но большинство из них — реанимированные с остановкой сердца (6% -7%).

У пациентов **LQT3** более старшего возраста летальность на терапии β-блокаторами составляет примерно 3% и наиболее высока у пациентов с заметно удлиненными интервалами QTc, приближающимися к 600 мс (данные по 400 пациентам).

Пациенты с **JLNS** или **TS** часто неадекватно защищены β-блокаторами и требуют дополнительной защиты.

# Левосторонняя симпатэктомия (LCSD)

- **147** пациентов, перенесших LCSD, в течение последних **35 лет**.
- Все из группы **высокого риска** (99% симптоматические, QTc [ $563 \pm 65$  мс], предшествующей остановкой сердца у 48%, рецидивирующим обмороком, несмотря на то, что  $\beta$ -блокаторы в полной дозе были у 75%).
- Во время 8-летнего наблюдения произошло **снижение сердечных событий на 91%**.
- У 5 пациентов, перенесших LCSD из-за множественных разрядов ICD, в течение 4-летнего периода произошло **снижение количества разрядов на 95%**.
- Среднее **сокращение QTc на 39 мс**.



Вывод: при повторных синкопальных эпизодах, несмотря на терапию  $\beta$ -блокаторами в полной дозе, или при их непереносимости необходимо проведение **LCSD**.

# Имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор (ICD)

- Терапию ICD следует рассматривать у пациентов с очень высоким риском.
- Осложнения нередки, особенно в младшей возрастной группе.
- Внезапная смерть, связанная с LQTS, у одного члена семьи не является показанием для ICD у выживших членов семьи, если у них нет индивидуального профиля высокого риска развития аритмических событий.
- Осторожность при использовании устройства у бессимптомных пациентов.
- $\beta$ -блокаторы остаются терапией первой линии.
- Решение о внедрении ИКД должно быть принято только после тщательного анализа риска внезапной смерти; краткосрочных и долгосрочных рисков имплантации ИКД; предпочтений пациента.

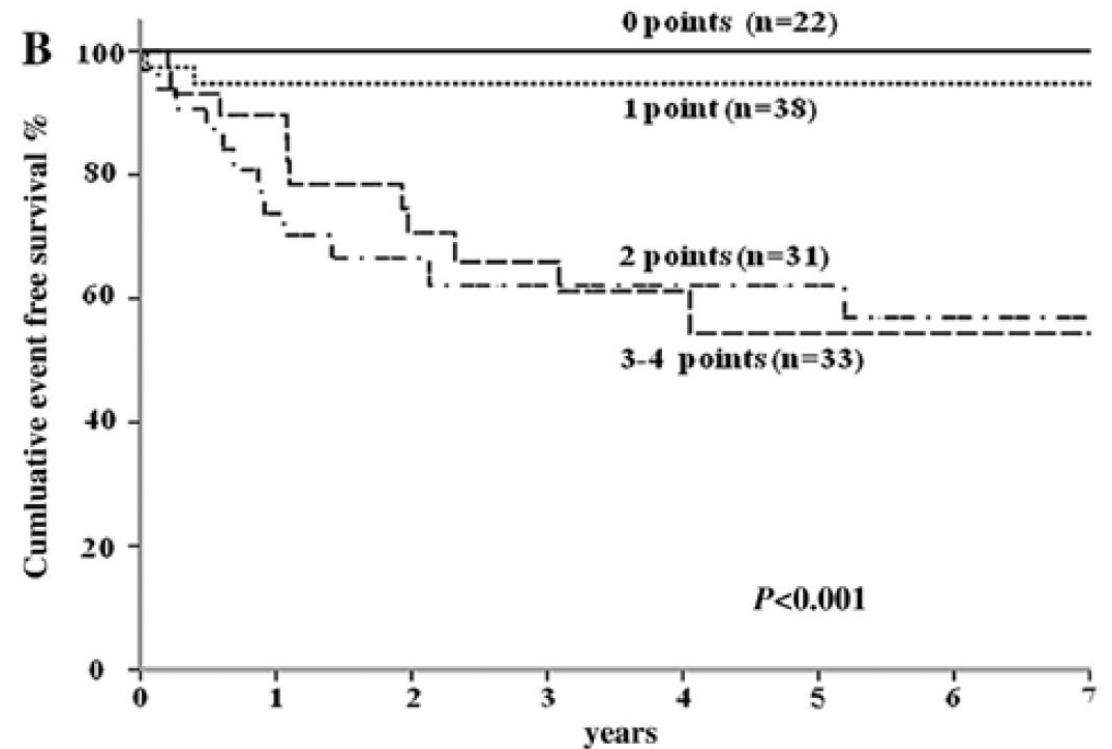
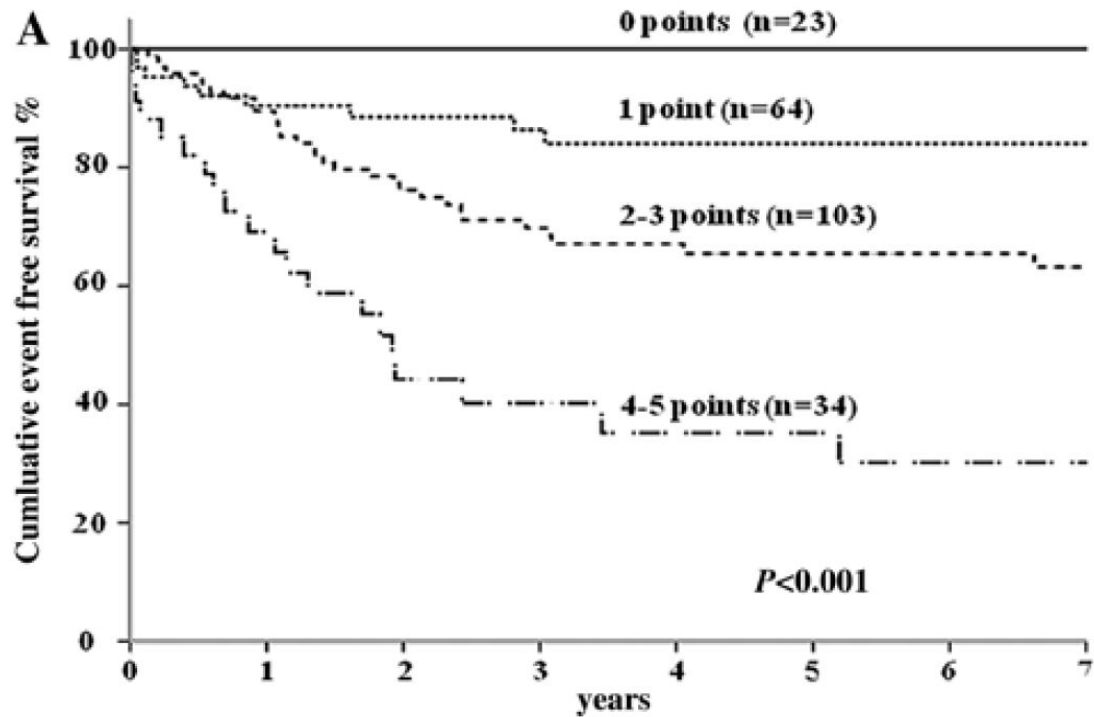
## M-FACT Risk Score

	-1 Point	0 Point	1 Point	2 Points
Event free on therapy for >10 y	Yes			
QTc, ms		≤500	>500 to ≤550	>550
Prior ACA		No	Yes	
Events on therapy		No	Yes	
Age at implant, y		>20	≤20	

M-FACT indicates M for Minus 1 point for being free of cardiac events while on therapy for >10 y; F for Five hundred and Five hundred and Fifty millisecond QTc; A for Age ≤20 y at implant; C for Cardiac arrest; T for events on Therapy; ACA, aborted cardiac arrest. Modified from Ref 72.

Кумулятивная выживаемость без событий для первого разряда кардиовертера-дефибриллятора в соответствии с увеличением показателя риска (**M\_FACT**)

А - у всех пациентов В – у пациентов без остановки сердца



в течение **7** лет адекватные разряды не наблюдались ни у одного из пациентов, у которых не было ни одного из этих факторов, и у **70%** пациентов, у которых наблюдались все факторы

# Установка ICD показана:

**Всем** тем, кто пережил остановку сердца на терапии.

Большинству из тех, кто пережил остановку сердца без терапии, за исключением тех, у кого была предотвратимая причина.

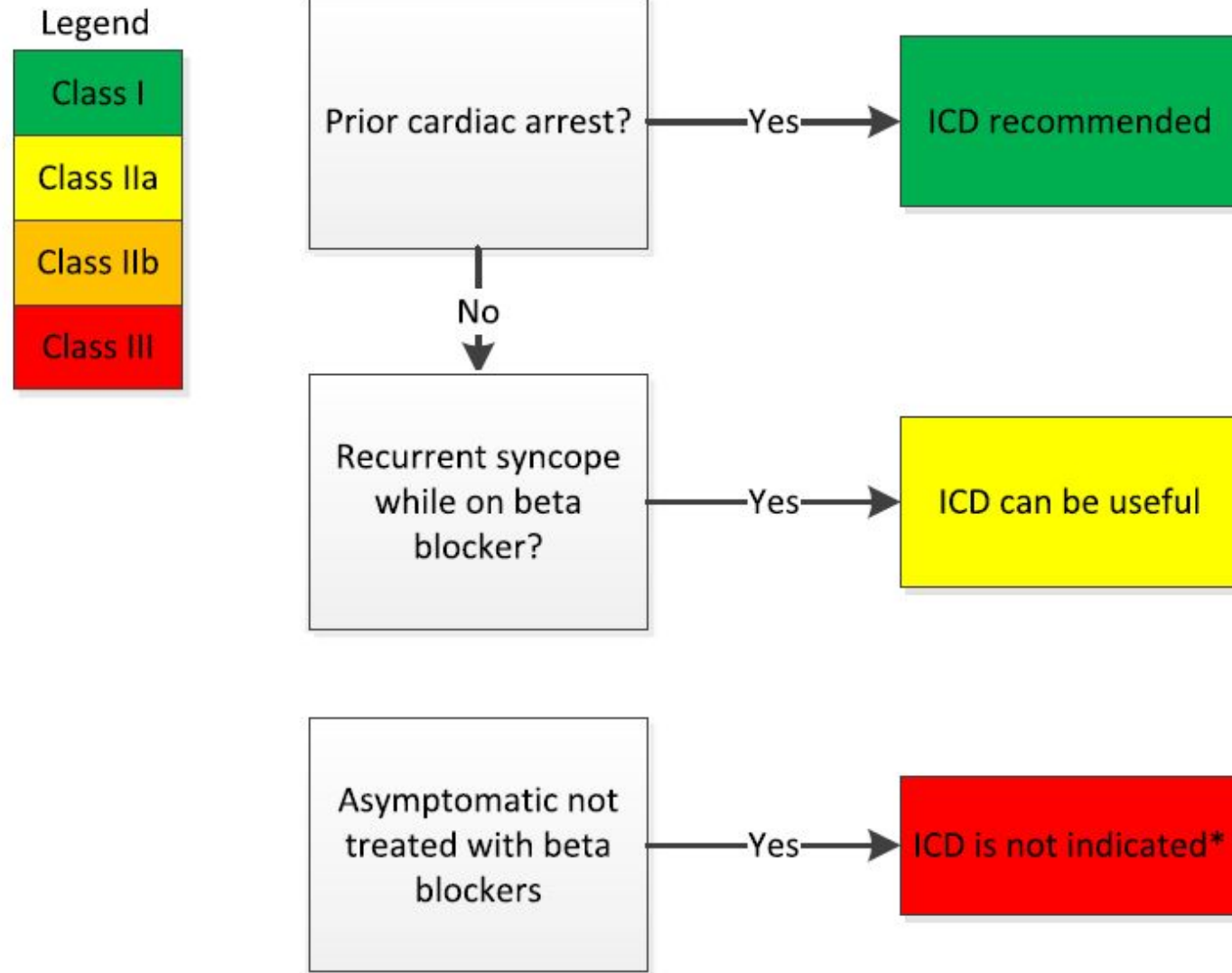
Пациентам с синкопальными эпизодами, несмотря на полную дозу  $\beta$ -блокаторов, когда проведение LCSD невозможно.

Всем пациентам с синкопальными эпизодами, несмотря на полную дозу  $\beta$ -блокаторов и LCSD.

В исключительных случаях, редким бессимптомным пациентам с  $QTc > 550$  мс, у которых также проявляются признаки высокой электрической нестабильности, несмотря на  $\beta$ -блокаторы и LCSD.

Для пациентов с JLN или TS обычно рассматривается возможность тройной терапии:  
 **$\beta$ -блокаторы + LCSD + ICD.**

## Установка **ICD** показана:



\*Except under special circumstances, ICD implantation is not indicated in asymptomatic patients who have not been tried on beta-blocker therapy



# Рекомендации экспертов по терапевтическим вмешательствам **LQTS**

(Heart Rhythm, Vol 10, No 12, December 2013)

## Класс I

1. Следующие изменения образа жизни **рекомендуются** всем пациентам с диагнозом LQTS:

А) Избегание препаратов, удлиняющих QT ([www.qtdrugs.org](http://www.qtdrugs.org))

В) Идентификация и коррекция аномалий электролитов, которые могут возникать при диарее, рвоте, метаболических состояниях или несбалансированных диетах для снижения веса.

2. Бета-блокаторы **рекомендуются** пациентам с диагнозом LQTS, которые:

А) Бессимптомные с QTc  $\geq 470$  мс и / или

Б) Симптоматичны по синкопе или документированной желудочковой тахикардии / фибрилляции желудочков (VT / VF).

3. LCSD **рекомендуется** пациентам с высоким риском с диагнозом LQTS, у которых:

А) ICD-терапия противопоказана или отклоняется и / или

Б) Бета-блокаторы либо не эффективны в предотвращении обмороков / аритмий, не переносятся, не принимаются или противопоказаны.

4. Имплантация ИКД **рекомендуется** пациентам с диагнозом LQTS, которые пережили остановку сердца.

5. Все пациенты LQTS, желающие участвовать в соревновательных видах спорта, **должны быть** направлены к

# Рекомендации экспертов по терапевтическим вмешательствам **LQTS** (продолжение)

## Класс **IIa**

6. Бета-блокаторы **могут** использоваться у пациентов с диагнозом LQTS, которые являются бессимптомными при  $QTc \leq 470$  мс.

7. Имплантация ICD **может быть** полезной у пациентов с диагнозом LQTS, которые испытывают рецидивы синкопальных событий, находясь на терапии бета-блокаторами.

8. LCSD **может быть** полезна пациентам с диагнозом LQTS, которые испытывают события, находясь на терапии бета-блокаторами / ICD.

9. Блокаторы натриевых каналов **могут быть** полезны в качестве дополнительной терапии для пациентов с LQT3 с  $QTc > 500$  мс, у которых сокращается  $QTc$  на  $> 40$  мс после перорального теста с одним из этих лекарственных препаратов.

## Класс **III**

10. За исключением особых случаев, имплантация ИКБ **не показана** бессимптомным пациентам LQTS, которым не назначалась терапия бета-блокаторами.

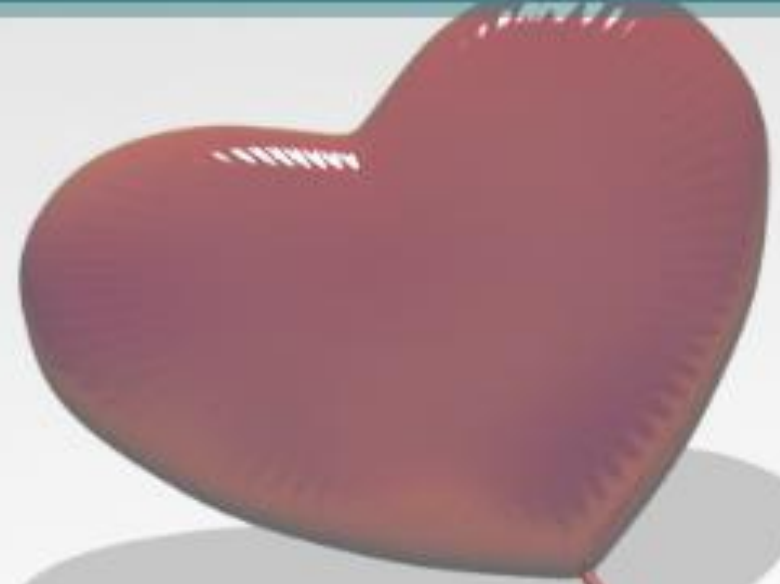
# Выводы

- LQTS характеризуется фенотипической вариабельностью и генетической гетерогенностью (тяжесть заболевания значительно варьирует даже в пределах одной семьи).
- Клинические особенности и эффективность различных методов лечения в значительной степени определяются пораженным геном.
- Недопустимо существование симптоматических пациентов, оставленных без терапии. Даже по современным схемам стратификации риска пациенты, отнесенные к группе пониженного риска, могут иметь риск ВСС.

# QT Prolonging Medications

Antimicrobials	Antidepressants	Antipsychotics	Anticonvulsants	Other Drugs
Atazanavir	Amitriptyline	Chlorpromazine	Felbamate	Moexipril
Azithromycin	Citalopram	Clozapine	Fosphenytoin	Nilotinib
Bactrim	Clomipramine	Haldol	Phenytoin	Octreotide
Ciprofloxacin	Desipramine	Mesoridazine		Oxytocin
Chloroquine	Doxepin	Paliperidone	<b>Other Drugs</b>	Probucol
Clarithromycin	Escitalopram	Pimozide	Alfuzosin	Ranolazine
Erythromycin	Fluoxetine	Quetiapine	Astemizole	Sunitinib
Fluconazole	Nortriptyline	Risperidone	Amantadine	Tacrolimus
Foscarnet	Paroxetine	Sertindole	Bepidil	Tamoxifen
Gatifloxacin	Protriptyline	Thioridazine	Cisapride	Terfenadine
Gemifloxacin	Sertraline	Ziprasidone	Diphenhydramine	Tizanidine
Halofantrine	Trazodone		Eribulin	Vandetanib
Imipramine	Trimipramine	<b>Antiarrhythmics</b>	Famotidine	Vardenafil
Itraconazole	Venlafaxine	Amiodarone	Fingolimod	
Ketoconazole		Disopyramide	Galantamine	
Levofloxacin	<b>Antiemetics</b>	Dofetilide	Indapamide	
Moxifloxacin	Dolasetron	Dronedarone	Lapatinib	
Ofloxacin	Domperidone	Flecainide	Levomethadyl	
Pentamidine	Droperidol	Ibutilide	Lithium	
Ritonavir	Granisetron	Nicardipine	Methadone	
Sparfloxacin	Odansetron	Procainamide		
Telithromycin		Quinidine		
Voriconazole		Sotalol		

[www.qtdrugs.org](http://www.qtdrugs.org)



***Спасибо за внимание!!!***