

## Zespół wydłużonego QT — diagnostyka i leczenie

Agnieszka Zienciuk, Andrzej Lubiński

II Klinika Chorób Serca Akademii Medycznej w Gdańsku

**Wrodzony zespół wydłużonego QT (LQTS, *long QT syndrome*) należy do grupy genetycznie uwarunkowanych komorowych zaburzeń rytmu serca. Cechą charakterystyczną tej choroby jest wydłużenie odstępu QT w EKG oraz występowanie polimorficznego częstoskurczu komorowego typu *torsade de pointes*, który może być przyczyną omdleń i nagłej śmierci sercowej u zdrowych, młodych osób. Objawy występują najczęściej w czasie wysiłku fizycznego i silnego stresu. W niniejszej pracy omówiono najczęściej występujące typy LQTS, ich podłoże genetyczne i obraz kliniczny oraz współczesne metody diagnozowania i leczenia chorych z LQTS.**

**Słowa kluczowe:** *nagła śmierć sercowa, komorowe zaburzenia rytmu serca, zaburzenia repolaryzacji*

### WSTĘP

Wrodzony zespół wydłużonego QT (LQTS, *long QT syndrome*) należy do grupy genetycznie uwarunkowanych komorowych zaburzeń rytmu serca. Cechą charakterystyczną tej choroby jest wydłużenie odstępu QT w powierzchniowym EKG oraz występowanie polimorficznego częstoskurczu komorowego typu *torsade de pointes*, który może być przyczyną omdleń i nagłych zgonów sercowych u zdrowych, młodych osób.

### EPIDEMIOLOGIA

Wrodzony zespół wydłużonego QT jest rzadką chorobą, której częstość szacuje się na 1/5000–1/20 000 osób [1].

Praca została przygotowana ze środków KBN, grant nr 2 P05B 098 26

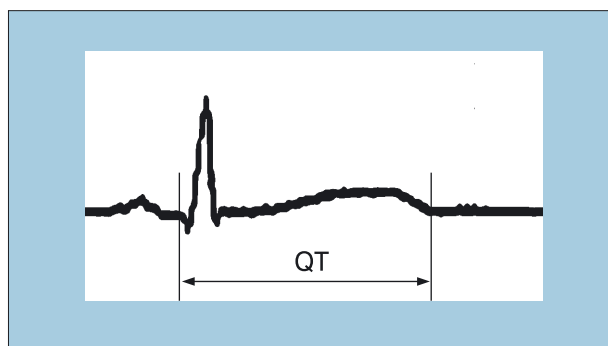
**Adres do korespondencji:**  
dr med. Agnieszka Zienciuk  
II Klinika Chorób Serca Akademii Medycznej  
ul. Dębinki 7, 80–211 Gdańsk  
tel.: (0 58) 349 38 34  
e-mail: agzien@amg.gda.pl

W latach 50. i 60. ubiegłego wieku opisano po raz pierwszy dwie kliniczne postaci LQTS: najpierw zespół Jarvell-Lange-Nielsen, a następnie zespół Romano-Warda [2–4]. Najczęściej, bo aż w 99% przypadków, występuje zespół Romano-Warda, który dziedziczy się autosomalnie dominująco [5]. Znacznie rzadziej, bo w około 1% przypadków, rozpoznawany jest zespół Jarvell-Lange-Nielsen, charakteryzujący się występowaniem wrodzonej głuchoty oraz wydłużeniem QT, który jest dziedziczony autosomalnie recesywnie. W ostatnich latach opisano także nowe postaci LQTS: zespół Andersena i zespół Timothy, w których poza wydłużeniem odstępu QT występują także liczne objawy pozasercowe. Na zespół Andersena składają się: wydłużenie odstępu QT z charakterystyczną dużą falą U, zależne od potasu porażenie okresowe oraz występowanie cech dysmorficznych, takich jak: niski wzrost, hiperteloryzm, *micrognathia* i klinodaktylia [6]. Z kolei w zespole Timothy, oprócz istotnego wydłużenia QT (często > 500 ms), występują: syndaktylia palców rąk i/lub stóp, zaburzenia odporności, skłonność do hipoglikemii, napadowa hipotermia oraz zaburzenia poznawcze o charakterze autyzmu [7].

Niniejsza praca jest poświęcona najczęściej występującym wariantom LQTS.

### WYDŁUŻENIE QT — CO TO OZNACZA?

Odstęp QT obejmuje czas trwania depolaryzacji (zespół QRS) i repolaryzacji (odcinek ST i załamek T) komórki mięśnia sercowego (ryc. 1). Wydłużenie odstępu QT świadczy o spowolnieniu procesu repolaryzacji, czyli oznacza, że opóźniony jest powrót do spoczynkowej (wyściowej) wartości potencjału błonowego po zakończeniu depolaryzacji kardiomiocytów. Sprzyja to wystąpieniu wczesnych potencjałów następczych (EADs, *early afterdepolarizations*), które mogą wyzwać arytmie.



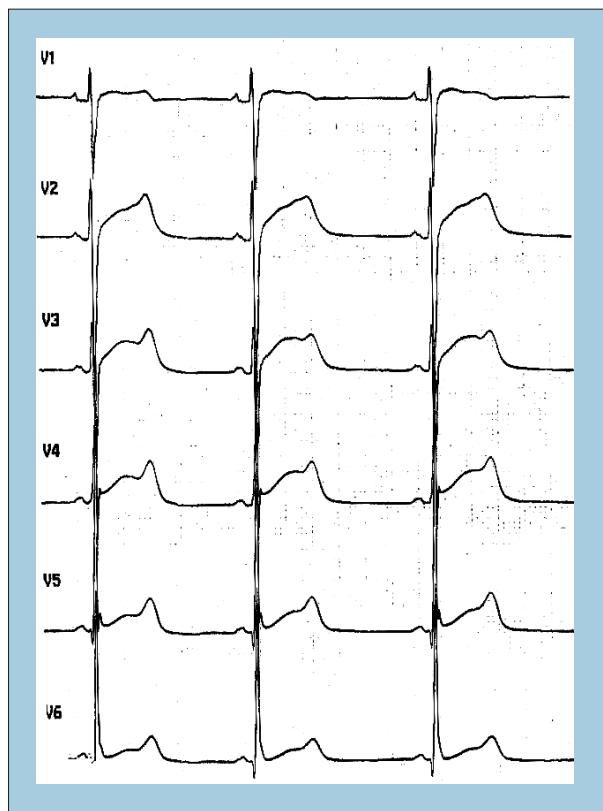
Rycina 1. Zasada pomiaru odstępu QT

Za prawidłowe uważa się QTc poniżej 450 ms u mężczyzn i QTc poniżej 460 ms u kobiet [8]. Ponieważ czas trwania fazy repolaryzacji zależy od częstości rytmu serca, czas trwania odstępu QT powinno się korygować względem długości cyklu serca. Istnieje kilka sposobów korekcji, najpowszechniej jednak jest stosowany wzór Bazetta:  $QTc = QT/\sqrt{RR}$ . Należy pamiętać, że formuła ta daje ścisłe wartości w zakresie rytmu serca 50–120/min.

#### CZY W EKG WYSTĘPUJĄ RÓWNIEŻ INNE ZMIANY?

Charakterystyczne dla LQTS zaburzenie procesu repolaryzacji znajduje swój wyraz nie tylko w wydłużeniu odstępu QT, ale także nierzadko w zmianie kształtu załameków T [9, 10]. Załamki T w zespole wydłużonego QT mogą ulec poszerzeniu (załamek T o szerokiej podstawie), spłaszczeniu, odwróceniu, a w niektórych typach tej choroby rejestruje się także dwugarbne („wcięte”) załamki T, które, jeśli występują w co najmniej 3 odprowadzeniach EKG, stanowią jedno z kryteriów rozpoznania LQTS [8] (ryc. 2 i tab. 1). Cechą mówiącą o dużej niestabilności elektrycznej mięśnia sercowego jest występowanie makroskopowej naprzemienności załameków T, czyli zmiany amplitudy i/lub kształtu kolejnych załameków T.

Do innych elektrokardiograficznych zmian rejestrowanych u pacjentów z LQTS należy bradykardia zatokowa, która jest potęgowana przez stosowane w tej chorobie leków  $\beta$ -adrenolitycznych. U niektórych chorych, oprócz bradykardii i wydłużenia QT, może występować także migotanie przedsionków [11]. U pacjentów z LQTS obserwowano również bloki przedsionkowo-komorowe, często o charakterze czynnościowym (blok przedsionkowo-komorowy 2:1 przy istotnie wydłużonym odstępie QT). Zaawansowane bloki przedsionkowo-komorowe II° i III° u dzieci z LQTS są uważane za czynnik niekorzystny rokowniczo [12].



Rycina 2. Charakterystyczne dla zespołu wydłużonego QT wcięte załamki T (*notched T-wave*) u pacjenta z mutacją w genie HERG (LQT2)

Specyficzną cechą LQTS jest występowanie szczególnej postaci polimorficznego częstoskurczu komorowego, cechującego się stopniową zmianą amplitudy i kształtu zespołów komorowych. Ponieważ przypomina to taniec baletnicy na linie, częstoskurcz ten nazwano *torsade de pointes*.

#### PODŁOŻE GENETYCZNE

W latach 90. odkryto większość ze znanych obecnie genów odpowiedzialnych za występowanie LQTS. U około 45% zdiagnozowanych „molekularnie” pacjentów z LQTS stwierdza się mutacje w genie *KvLQT1* (*KCNQ1*), który koduje białko kanału potasowego przewodzącego wolny prąd potasowy  $I_{Ks}$ . Podtyp ten określono jako LQT1. Z kolei mutacje w genie *HERG* (*KCNH2*), kodującym kanał dla szybkiego prądu potasowego  $I_{Kr}$ , odpowiadają za około 40% przypadków LQTS (LQT2). Jako typ 3 LQT określa się te przypadki choroby, które są spowodowane mutacjami genu *SCN5A*, kodującego białko kanału sodowego odpowiedzialnego za prąd depolaryzacji  $I_{Na}$ . Jest to 8–10% przypadków LQTS. Znacznie rzadziej występują podtypy LQT5 i LQT6, które są związane z mutacjami w jednostkach pomocni-

**Tabela 1. Kryteria diagnostyczne zespołu wydłużonego QT [8]**

Zmienne elektrokardiograficzne*	Punkty
QTc <sub>B</sub> > 480 ms ½	3
460–470 ms ½	2
450 ms ½ (M)	1
Torsade de pointes**	2
Naprzeniemość załamek T	1
„Wcięte” załamki T w 3 odprowadzeniach	1
Bradykardia***	0,5
<b>Dane z wywiadu chorobowego</b>	
Omdlenia** w czasie stresu	2
Omdlenia bez stresu	1
Wrodzona głuchota	0,5
<b>Wywiad rodzinny#</b>	
A) LQTS w rodzinie##	1
B) Nagła śmierć sercowa wśród krewnych I° < 30 rż.	0,5

\*Przy braku leków i chorób wydłużających czas trwania repolaryzacji komórek mięśnia sercowego; \*\*wzajemnie się wykluczają; \*\*\*spoczynkowy rytm serca < 2. percentyla dla danego wieku pacjenta; #dany członek rodziny może być uwzględniony tylko raz (A lub B); ## > 4 punktów w skali Schwartz; QTc<sub>B</sub> — odstęp QT skorygowany wg wzoru Bazetta; M — płeć męska

**Punktacja:**

≤ 1 pkt — niskie prawdopodobieństwo LQTS

2–3 pkt — średnie prawdopodobieństwo LQTS

≥ 4 pkt — wysoce prawdopodobne rozpoznanie LQTS

czych kanału potasowego I<sub>Ks</sub> i I<sub>Kr</sub> (odpowiednio geny KCNE1 i KCNE2) [5]. Przed kilkoma laty scharakteryzowano gen odpowiedzialny za występowanie LQT4. Jest to ankyryna B, tak zwane białko kotwiczące (*anchoring protein*), które odpowiada za właściwe umiejscowienie kanałów jonowych w błonie komórkowej kardiomiocytów [11].

**ZALEŻNOŚCI FENOTYP-GENOTYP**

Jak wykazano, istnieją pewne korelacje między genotypem a obrazem klinicznym LQTS. Dotyczy to i cech elektrokardiograficznych, i okoliczności wystąpienia objawów klinicznych [10, 13]. Przykład EKG charakterystycznego dla podtypu 2 LQTS przedstawiono na rycinie 2. Co interesujące, w LQT1 objawy występują najczęściej w czasie wysiłku, w LQT2 pod wpływem silnych emocji, a w LQT3 w czasie spoczynku/snu.

**OBJAWY**

Wrodzony zespół wydłużonego QT charakteryzuje się występowaniem omdleń lub nagłej śmierci sercowej (SCD, *sudden cardiac death*) w sytuacjach związanych z wyrzutem katecholamin, na przykład w czasie silnych emocji i/lub

wysiłku fizycznego. U części objawy mogą być prowokowane przez nagle głośne dźwięki, na przykład alarm budzika lub dzwonek do drzwi. Dzieje się tak przede wszystkim u chorych z LQT2. Z kolei u pacjentów z LQT1 arytmie pojawiają się najczęściej w czasie wysiłku fizycznego, w szczególności podczas pływania [13]. Występowanie krótkich utrat przytomności jest częstym powodem błędnego rozpoznawania padaczki, szczególnie u dzieci.

Należy pamiętać, że dla kobiet z LQTS szczególnie niebezpieczny jest okres połogu, co jest zapewne związane z zachodzącymi w tym czasie zmianami hormonalnymi [14]. U kilku naszych pacjentek do pierwszego w życiu zatrzymania krążenia doszło właśnie w czasie połogu. Ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia arytmii w tym okresie nie powinno się odstawać leków β-adrenolitycznych.

Szczególną postacią LQTS jest podtyp 3, związany z mutacjami w genie dla kanału sodowego. Mutacje w tym genie odpowiadają również za wystąpienie zespołu Brugada. Między tymi chorobami występują pewne podobieństwa: objawy występują częściej u mężczyzn, głównie w nocy lub w czasie spoczynku. LQT3 to choroba o szczególnie złym rokowaniu, w której skuteczność leków β-adrenolitycznych jest najmniejsza. Częstość nawrotów objawów u chorych LQT3 leczonych β-blokerami wynosi aż 50% [13]!

Zespół LQTS może odpowiadać również za część przypadków nagłych zgonów niemowląt (SIDS, *sudden infant death syndrome*) [15].

**DIAGNOSTYKA LQTS**

W 1993 roku opublikowano kryteria rozpoznawania LQTS w postaci skali punktowej (skali prawdopodobieństwa), w której uwzględniono zmienne elektrokardiograficzne, dane kliniczne i wywiad rodzinny. Suma punktów większa lub równa 4 pozwala na zdiagnozowanie LQTS z wysokim prawdopodobieństwem (tab. 1) [8].

Kilka lat później, po wprowadzeniu badań molekularnych do diagnostyki LQTS, okazało się że wspomniane powyżej kryteria diagnostyczne charakteryzują się zaledwie 38-procentową czułością. Wykazano również, że penetracja LQTS wynosi 25%, co oznacza, że u większości pacjentów przebieg tej choroby jest bezobjawowy [16]. Należy jednak pamiętać, że pod wpływem czynników wydłużających odstęp QT (niektóre leki, zaburzenia elektrolitowe), także u osób bez objawów będących nosicielami mutacji LQTS może dojść do zatrzymania krążenia. Dla

tego tak ważna jest identyfikacja wszystkich członków rodziny, którzy są nosicielami mutacji dla LQTS.

Obecnie najczulszą metodą diagnostyki LQTS jest badanie genetyczne [17, 18]. W Polsce takie badania prowadzone są między innymi w II Klinice Chorób Serca Akademii Medycznej w Gdańsku przy współpracy z Katedrą Biologii i Genetyki AMG. Badania wykonuje się nieodpłatnie. Nie u wszystkich pacjentów udaje się jednak znaleźć w DNA mutację odpowiadającą za wystąpienie LQTS, gdyż istnieją prawdopodobnie jeszcze inne, niepoznane dotychczas, geny odpowiedzialne za występowanie tej choroby [17].

## LECZENIE

### Farmakoterapia

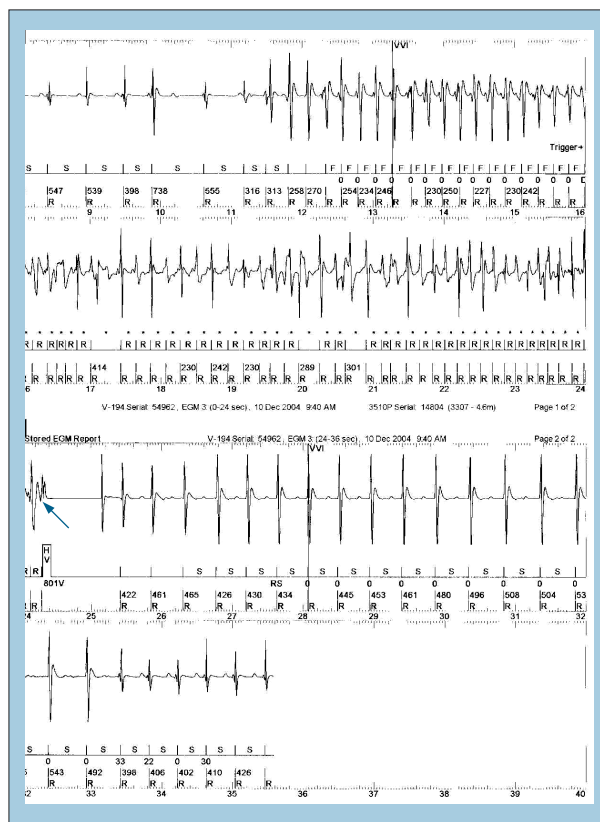
Podstawę leczenia chorych z LQTS stanowią obecnie leki blokujące receptory  $\beta$ -adrenergiczne. Skuteczność tych leków udowodniono podczas badań wśród dużych grup pacjentów [13, 19]. Preferowane są  $\beta$ -blokerki nieselektywne — nadolol i propranolol. U chorych z obturacyjnymi chorobami oskrzeli lepiej podawać odmiany kardioselektywne, na przykład metoprolol i atenolol. Nie wiadomo jednak, czy wszystkie leki z tej grupy są jednakowo skuteczne. W wielu krajach europejskich bardzo popularnym lekiem — ze względu na możliwość podawania raz na dobę, dobrą tolerancję oraz wysoką skuteczność w zapobieganiu napadom arytmii — jest nadolol (Corgard), który stosuje się w dawce 1 mg/kg masy ciała/dobę. Niestety w Polsce ten lek jest trudno osiągalny i drogi.

Podczas podawania leków  $\beta$ -adrenolitycznych dzieciom należy pamiętać o konieczności dostosowywania dawki do masy ciała pacjenta.

### Kardiowerter-defibrylator

Najskuteczniejszym sposobem zapobiegania nagłej śmierci sercowej u pacjentów z LQTS jest implantacja wszczepialnego kardiowertera-defibrylatora serca (ICD, *implantable cardioverter-defibrillator*). Bez względu na wskazanie do wszczęcia ICD jest przebyte zatrzymanie krążenia [20]. Na rycinie 3 przedstawiono zarejestrowany u pacjentki z LQTS epizod złośliwej arytmii komorowej przerwanej przez ICD.

Nieznane są jeszcze sposoby oceny ryzyka nagłej śmierci sercowej u chorych z LQTS, dlatego też nadal nie ustalono powszechnie akceptowanych wskazań do implantacji ICD w ramach prewencji pierwotnej. Wśród objawów wskazujących na zwiększone ryzyko nagłej śmierci sercowej wymieniane są: nawracające omdlenia mimo sto-



**Rycina 3.** Wydruk z pamięci wszczepialnego kardiowertera-defibrylatora serca (ICD), przedstawiający napad polimorficznego częstokurczu komorowego degenerującego do migotania komór, które zostało następnie przerwane przez ICD (moment defibrilacji wewnętrznej zaznaczono strzałką). Zapis zarejestrowano u 20-letniej kobiety, u której w 16. roku życia rozpoznano LQTS. Podstawą rozpoznania były QTc > 480 ms i występowanie omdleń w sytuacjach stresowych. Kilka lat później, około miesiąca po urodzeniu dziecka, u pacjentki doszło do zatrzymania krążenia w mechanizmie migotania komór, co było najprawdopodobniej związane z zaprzestaniem przyjmowania przez chorą leku  $\beta$ -adrenolitycznego. Badanie genetyczne wykazało u chorej obecność mutacji w genie HERG (LQT2)

sowania dużych dawek blokerów receptorów  $\beta$ -adrenergicznych, nietolerancja  $\beta$ -blokerów, obciążający wywiad rodzinny, czyli złośliwy przebieg choroby u najbliższych krewnych, a także występowanie podtypu LQT3, w którym skuteczność blokerów receptorów  $\beta$ -adrenergicznych jest najmniejsza [20, 21].

Nowy schemat stratyfikacji ryzyka zaproponowali Priori i wsp. [22]. Opiera się on na trzech zmiennych: płci pacjenta, wartości QTc oraz locus LQTS. Rokowanie istotnie pogarsza się, jeśli u pacjentów z LQT1 i LQT2 QTc wynosi ponad 500 ms oraz u pacjentów płci męskiej z LQT3, nawet dla QTc poniżej 500 ms. Powyższy sposób oszacowania ryzyka nagłej śmierci sercowej nie został jed-

nak jeszcze zaakceptowany przez wszystkich specjalistów zajmujących się chorymi z LQTS.

### Stymulator serca

Fizjologiczna stymulacja serca w połączeniu ze stosowaniem leków  $\beta$ -adrenolitycznych zmniejsza częstość występowania napadów arytmii u chorych z LQTS, nie zapobiega im jednak całkowicie [23]. Uznany obecnie wskazaniem do stymulacji serca są: nasilona bradykardia po stosowaniu  $\beta$ -blokerów, współistniejące zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego oraz występowanie arytmii wyzwalanych przez pauzy/bradykardię [20].

### Lewostronna sympatektomia szyjno-piersiowa

Zabieg lewostronnej sympatektomii szyjno-piersiowej (LCSD, *left cardiac sympathetic denervation*) polega na usunięciu dolnej części zwoju gwiaździstego oraz zwojów współczulnych Th1–Th5. Zabieg ten nie zapobiega wystąpieniu nagłej śmierci sercowej [24]. Obecnie zastosowanie tej metody ograniczono do pacjentów z LQTS i licznymi nawracającymi tachyarytmiami komorowymi (burzami elektrycznymi), powodującymi częste interwencje ICD, oraz do chorych nietolerujących  $\beta$ -blokerów, którzy nie zgadzają się na implantację ICD [24].

### Terapia zależna od genotypu (*gene-specific therapy*)

W badaniach przeprowadzonych w niewielkich grupach pacjentów z LQT2 wykazano korzystny wpływ soli potasu [25, 26]. Z kolei u pacjentów z LQT3 zaobserwowano, że podanie leków antyarytmicznych z grupy I według klasyfikacji Vaughana-Williamsa — meksyletyny i flekainidu — powoduje skrócenie odstępu QT [27, 28]. Niewiele wiadomo jednak o bezpieczeństwie i długoterminowej skuteczności tych metod leczenia. W przyszłości być może

zostanie wprowadzone leczenie specyficzne dla danej mutacji (*mutation-specific therapy*).

### ZALECENIA OGÓLNE

Pacjentów należy poinformować o konieczności wystrzegania się sytuacji wywołujących arytmie. Wskazane jest unikanie głośnych bodźców dźwiękowych i zmniejszenie głośności budzika, telefonu i dzwonka do drzwi. Pacjenci z LQTS nie powinni uprawiać sportów agonistycznych i trenować sportów wyczynowych. Dotyczy to przede wszystkim chorych z LQT1, w mniejszym stopniu pacjentów z podtypem 3 LQTS. Bardzo ważne jest, aby u pacjentów z LQTS nie stosować leków wydłużających odstęp QT. Takie właściwości wykazują między innymi niektóre antybiotyki, leki przeciwdepresyjne, neuroleptyki i leki regulujące pracę przewodu pokarmowego (tab. 2). Stale aktualizowana lista leków wydłużających odstęp QT jest dostępna w Internecie na stronie [www.qtdrugs.org](http://www.qtdrugs.org). Ponadto pacjenci z LQTS powinni pozostawać pod opieką kardiologa.

Powyższe zalecenia dotyczą pacjentów z LQTS oraz nosicieli mutacji dla LQTS z objawami i bez objawów.

### PODSUMOWANIE

Wrodzony zespół wydłużonego QT należy do grupy uwarunkowanych genetycznie komorowych zaburzeń rytmu serca. Cechą charakterystyczną tej choroby jest wydłużenie odstępu QT w EKG powierzchniowym oraz występowanie polimorficznego częstoskurczu komorowego typu *torsade de pointes*, który może być przyczyną omdleń i nagłej śmierci sercowej u zdrowych, młodych osób. Od lat 90. w diagnostyce LQTS posługiwano się tak zwaną skalą punktową, opierającą się na danych klinicznych, elektrokardiograficznych i wywiadzie rodzinnym. Ponie-

**Tabela 2. Leki wydłużające czas trwania odstępu QT, których stosowanie jest przeciwwskazane u pacjentów z LQTS (pełna lista leków dostępna jest na stronie [www.qtdrugs.org](http://www.qtdrugs.org))**

Anestetyki	Enfluran, izofluran, halotan
Antybiotyki i chemioterapeutyki	Ampicylina, azytromycyna, erytromycyna, ketokonazol, klarytromycyna, metronidazol, mykonazol, pentamidyna, trimetoprim — sulfometoksazol
Diuretyki	Indapamid
Gastrokinetyki i leki przeciwwymiotne	Cisaprid, dimenhidrynat, domperidon, metoklopramid
Leki przeciwarytmiczne	Amiodaron, chinidyna, dizopiramid, prokainamid, sotalol
Leki przeciwhistaminowe	Astemizol, difenhydramina, terfenadyna
Leki przeciwdepresyjne i psychotropowe	Amitryptylina, chloropromazyna, desipramina, doksepina, fluoksetyna, haloperidol, imipramina, risperidon, tiorydazyna
Inne	Adrenalina, sildenafil, tamoksyfen

waż czułość tych kryteriów wynosi tylko 38%, za „złoty standard” w diagnostyce LQTS obecnie uważa się badanie molekularne. Badanie genetyczne jest szczególnie pomocne w identyfikacji niemających objawów nosicieli mutacji dla LQTS, którzy pod wpływem czynników wydłużających czas trwania repolaryzacji, takich jak zaburzenia elektrolitowe i niektóre leki, mogą być zagrożeni wystąpieniem nagłej śmierci sercowej. Podstawę leczenia wszystkich

chorych, również osób bez objawów będących nosicielami mutacji dla LQTS, stanowią blokery receptorów  $\beta$ -adrenergicznych. U chorych po zatrzymaniu krążenia oraz u chorych z grup wysokiego ryzyka wskazana jest implantacja wszczepialnego kardiowertera-defibrylatora serca. Znaczenie pomocnicze mają inne metody lecznicze, takie jak stymulacja serca, lewostronna sympatektomia szyjnopiersiowa i terapia zależna od genotypu.

## PIŚMIENNICTWO

- Schwartz P.J., Priori S.G., Napolitano C. How really rare are rare diseases? The intriguing case of independent compound mutations in the long QT syndrome. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2003; 14: 1120–1121.
- Jervell A., Lange-Nielsen F. Congenital deaf mutism, functional heart disease with prolongation of the QT interval and sudden death. *Am. Heart. J.* 1957; 54: 59–61.
- Romano C., Gemme G., Pongiglione R. Aritmie cardiache rare dell'età pediatrica. *Clin. Pediat. (Bologna)* 1963; 45: 656–683.
- Ward D.C. A new familial cardiac syndrome in children. *J. Irish Med. Assoc.* 1964; 54: 103–106.
- Priori S.G., Cerrone M. Genetic arrhythmias. *Ital. Heart J.* 2005; 6: 241–248.
- Plaster N.M., Tawil R., Tristani-Firouzi M. i wsp. Mutations in Kir2.1 cause the developmental and episodic electrical phenotypes of Andersen's syndrome. *Cell* 2001; 105: 511–519.
- Splawski I., Timothy K.W., Sharpe L.M. i wsp. Ca(V)1.2 calcium channel dysfunction causes a multisystem disorder including arrhythmia and autism. *Cell* 2004; 119: 19–31.
- 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.
- Moss A.J., Zareba W., Benhorin J. i wsp. ECG T-wave patterns in genetically distinct forms of the hereditary long QT syndrome. *Circulation* 1995; 92: 2929–2934.
- Zhang L., Timothy K.W., Vincent G.M. i wsp. Spectrum of ST-T-wave patterns and repolarization parameters in congenital long-QT syndrome: ECG findings identify genotypes. *Circulation* 2000; 102: 2849–2855.
- Mohler P.J., Schott J.J., Gramolini A.O. i wsp. Ankyrin-B mutation causes type 4 long-QT cardiac arrhythmia and sudden cardiac death. *Nature* 2003; 421: 634–639.
- Garson A. Jr, Dick M. 2nd, Fournier A. i wsp. The long QT syndrome in children. An international study of 287 patients. *Circulation* 1993; 87: 1866–1872.
- Schwartz P.J., Priori S.G., Spazzolini C. i wsp. Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation* 2001; 103: 89–95.
- Rashba E.J., Zareba W., Moss A.J. i wsp. Influence of pregnancy on the risk for cardiac events in patients with hereditary long QT syndrome. LQTS Investigators. *Circulation* 1998; 97: 451–456.
- Schwartz P.J., Stramba-Badiale M., Segantini A. i wsp. Prolongation of the QT interval and the sudden infant death syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1998; 338: 1709–1714.
- Priori S.G., Napolitano C., Schwartz P.J. Low penetrance in the long-QT syndrome: clinical impact. *Circulation* 1999; 99: 529–533.
- Napolitano C., Priori S.G., Schwartz P.J. i wsp. Genetic testing in the long QT syndrome: development and validation of an efficient approach to genotyping in clinical practice. *JAMA* 2005; 294: 2975–2980.
- Zienciuł A., Priori S., Napolitano C. i wsp. Methods of screening for mutations in LQTS patients. 66 Konferencja Naukowa Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. XII Wiosenna Konferencja Sekcji Stymulacji Serca i Elektrofizjologii Klinicznej PTK, Katowice. *Folia Cardiol.* 2003; 10; 34.
- Moss A.J., Zareba W., Hall W.J. i wsp. Effectiveness and limitations of beta-blocker therapy in congenital long-QT syndrome. *Circulation* 2000; 101: 616–23.
- Priori S.G., Aliot E., Blomstrom-Lundqvist C. i wsp. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2001; 22: 1374–1450.
- Kaufman E.S. Saving lives in congenital long QT syndrome: who benefits from implantable cardioverter defibrillator therapy? *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2003; 14: 342–343.
- Priori S.G., Schwartz P.J., Napolitano C. i wsp. Risk stratification in the long-QT syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 1866–1874.
- Dorostkar P.C., Eldar M., Belhassen B., Scheinman M.M. Long-term follow-up of patients with long-QT syndrome treated with beta-blockers and continuous pacing. *Circulation* 1999; 100: 2431–2436.
- Schwartz P.J., Priori S.G., Cerrone M. i wsp. Left cardiac sympathetic denervation in the management of high-risk patients affected by the long-QT syndrome. *Circulation* 2004; 109: 1826–1833.
- Compton S.J., Lux R.L., Ramsey M.R. i wsp. Genetically defined therapy of inherited long-QT syndrome. Correction of abnormal repolarization by potassium. *Circulation* 1996; 94: 1018–1022.
- Tan H.L., Alings M., Van Olden R.W., Wilde A.A. Long-term (subacute) potassium treatment in congenital HERG-related long QT syndrome (LQTS2). *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 1999; 10: 229–233.
- Schwartz P.J., Priori S.G., Locati E.H. i wsp. Long QT syndrome patients with mutations of the SCN5A and HERG genes have differential responses to Na<sup>+</sup> channel blockade and to increases in heart rate. Implications for gene-specific therapy. *Circulation* 1995; 92: 3381–3386.
- Benhorin J., Taub R., Goldmit M., Kerem B., Kass R.S., Windman I., Medina A. Effects of flecainide in patients with new SCN5A mutation: mutation specific therapy for long-QT syndrome? *Circulation* 2000; 101: 1698–1706.