

e-ISSN: 2345-0592 Online issue Indexed in <i>Index Copernicus</i>	Medical Sciences Official website: www.medicisciences.com	
--	--	---

Long QT interval syndrome: etiology, diagnostic and treatment

Indrė Sasnauskaitė¹, Vilija Grumulytė¹, Kamilė Gerulytė¹

¹Lithuanian University of Health Sciences, Academy of Medicine, Faculty of Medicine, Kaunas, Lithuania

Abstract

Long QT syndrome (LQTS) is a genetic or acquired condition characterized by a prolonged QT interval due to increased action potential and is associated with lethal ventricular tachyarrhythmias, such as *Torsades de Pointes* [1]. The primary symptoms in patients with LQTS include palpitations, syncope, seizures, and sudden cardiac death in an otherwise healthy young individual with a structurally normal heart [2]. Rapid progress of genetic technology has significantly improved our understanding of molecular and genetic mechanisms of LQTS [3,4]. The vast majority of acquired LQTS is the result of the adverse effect of drugs and electrolyte imbalance [5]. For instance, hydroxychloroquine and azithromycin prolong QT interval and nowadays they are both used to treat COVID – 19. These medications can lead to dangerous consequences for the patients [6]. Therefore, ECG should be carefully monitored for patients who use certain drugs that prolong QT interval [7]. This article will outline the current knowledge about the congenital and acquired LQTS causes and provide essential diagnostic and clinical data.

Keywords: long QT syndrome, genetic testing, drug-induced QT prolongation.

Ilgo QT intervalo sindromas: etiologija, diagnostika ir gydymas

Indrė Sasnauskaitė¹, Vilija Grumuldytė¹, Kamilė Gerulytė¹

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos Akademija

Santrauka

Ilgo QT intervalo sindromas (IQTS) – paveldėta arba įgyta, kardiomiocituose esančių jonų kanalų disfunkcija, kuri lemia sutrikusią repoliarizaciją ir veikimo potencialo pailgėjimą. Jis siejamas su grėsmingomis skilvelinėmis aritmijomis, pavyzdžiui, polimorfine skilveline tachikardija – *Torsades de Pointes* [1]. IQTS gali pasireikšti širdies permušimais, sinkope ir staigia širdine mirtimi, kuri gali būti pirmas ir vienintelis simptomas sveikam jaunuoliui be struktūrinių širdies pakitimų [2]. Spartus genetinių tyrimų bei kitų technologijų tobulėjimas žymiai pagerino supratimą apie molekulinis ir genetinius IQTS patogenetinius mechanizmus [3,4]. Didžioji dalis įgyto IQTS yra vaistų nepageidaujamo poveikio ir elektrolitų disbalanso pasekmė [5]. Pavyzdžiui, šiuo metu COVID – 19 infekcijai gydyti vartojamas hidroksichlorochino ir azitromicino derinys reikšmingai prailgina QT intervalą [6]. Abiejų vaistų vartojimas tiek kartu, tiek atskirai, gali sukelti pavojingas aritmijas, todėl nuolat turi būti monitoruojama EKG [7]. Šiame straipsnyje yra apibendrinamos dabartinės žinios apie įgimtas ir įgytas IQTS priežastis ir pateikiamos svarbiausios diagnostinės ir klinikinės išvalgos.

Raktiniai žodžiai: ilgo QT sindromas, genetinis ištyrimas, vaistų sukeltas QT prailgėjimas.

Apibrėžimas, priežastys ir paplitimas

Įgimtas ilgo QT intervalo sindromas (IQTS) yra apibrėžiamas kaip įvairių jonų kanalų kardiomiocituose disfunkcija, kuri lemia sutrikusią repoliarizaciją ir veikimo potencialo pailgėjimą. Šie repoliarizacijos sutrikimai labiau išreikšti endomiokarde ir viduriniame miokardo sluoksnyje bei sukuria transmuralinę repoliarizacijos srovę (gradientą). Ši transmurali repoliarizacijos dispersija atspindi proaritminių elektrinių substratą, kuris yra linkęs į trigerinį aktyvumą – podelipoliarizaciją. Dėl šios priežasties gali išsivystyti polimorfinė skilvelinė tachikardija *Torsades de pointes*, kuri reikalauja skubaus gydymo [8]. Įgimto Ilgo QT grėsmingas aritmijas taip pat gali išprovokuoti katecholaminų antplūdis, patiriamas streso ar fizinio krūvio metu.

Įgimtas IQTS pasireiškia 1 iš 2500 gyventojų [9]. Patogeninis geno variantas genetiniiais tyrimais randamas apie 60 % įgimto IQTS pacientų [10]. Dažniausiai IQTS paveldimas autosominiu dominantiniu būdu. Retas *Jerven ir Lange – Nielsen* sindromas taip pat sukelia įgimtą neurosensorinį kurtumą ir yra paveldimas autosominiu recesyviniu būdu. Jis nustatomas 1 iš 1 000 000 ar 1 iš 4 000 000 gyventojų bei yra sukiamas sudėtinės heterozigotinės arba homozigotinės mutacijos *KCNQ1* ar *KCNE2* genuose [10].

IQTS genų penetrantiškumas yra įvairus. Apytiksliai ketvirtadaliui žmonių, turinčių geno patogeninį variantą, elektrokardiogramoje (EKG) QTc yra normalus (mažiau nei 440 ms). Normalus QTc buvo rastas 36 % - 1 tipo IQTS, 19 % - 2 tipo IQTS, 10% - 3 tipo IQTS fenotipo pacientams [11]. Simptomai nepasireiškia 36 % 1 tipo IQTS, 54 % - 2 tipo IQTS, 82% - 3 tipo IQTS fenotipo pacientams [12].

Kadangi IQTS gali būti ne tik įgimtas, bet ir įgytas, reikia žinoti pagrindines QT intervalo prailgėjimo pagrindinius rizikos veiksnius. Šis suvokimas padeda diagnozuoti, gydyti ir apsaugoti pacientą nuo QT intervalo prailgėjimo. Viena dažniausių priežasčių, kodėl prailgėja QT intervalas, yra nepageidaujamas medikamentų poveikis. Taip pat šią riziką didina farmakodinaminės ir farmakokinetinės vaistų sąveikos, didelė vaistų dozė, greita intraveninė infuzija, polifarmacija, todėl svarbu prieš skiriant šiuos vaistus užrašyti pirminę paciento EKG ir toliau sekti gydymo metu.

Medikamentai, kurie ilgina QT intervalą:

- IA, IC, III klasės antiaritmniai vaistai (kvindinas, sotalolis, amiodaronas),
- Makrolidų (eritromicinas, azitromicinas) ir fluorchinolonų (gemiflokascinas, sparfloksacinas, ciprofloksacino ir levofloksacino rizika mažesnė) klasės antibiotikai,
- Antivirusiniai vaistai nuo ŽIV (sakvinaviras),
- Vaistai nuo maliarijos (chininas, hidroksichlorochinas),
- Vaistų nuo grybelio, azolų grupės vaistai (ketokonazolis, itrakonazolis, flukonazolis)
- Neuroleptikai, ypač tipiniai (chlorpromazinas, haloperidolis),
- Tricikliai ir tetracikliai antidepresantai (amitriptilinas, maprotilinas, nortriptilinas), SSRI rizika yra mažesnė
- Antiemetikai (ondansetronas), triptanai, kai kurie anestetikai ir kiti vaistai. [13]

Reikia atkreipti dėmesį į hidroksichlorochiną ir azitromiciną, kuriais imta gydyti COVID-19 infekciją. Abiejų vaistų kombinacija gali pavojingai ilginti QT intervalą. [6]

QT intervalo prailgėjimą taip pati gali sukelti elektrolitų disbalansas: hipokalemija, hipomagnezemija, hipokalcemija, sutrikusi kepenų ar inkstų funkcija, bradiaritmijos [14]. Ventrikulinių aritmijų riziką didina moteriškoji lytis, vyresnis amžius, struktūrinė širdies liga, diuretikų vartojimas dėl įtakos kalio koncentracijai, įgimtas besimptomis IQTS.

Moterys yra jautresnės QT intervalo prailgėjimui dėl lytinių hormonų poveikio miokardo repoliarizacijai. Estradiolis prailgina QT intervalą, o testosteronas ir progesteronas veikia priešingai. [15]

Diagnostika

Genetinis ištyrimas turi tiek diagnostinę, tiek prognostinę reikšmę įvertinant IQTS sergančių pacientų riziką. Šiuo metu yra išskirta 15 įgimto IQTS genetinių tipų. Didžiąją dalį (apie 90 %) sudaro *KCNQ1*, *KCNH2* – šių genų patogeninis pokytis slopina kalio jonų patekimą į kardiomiocitą, o *SCN5A* patogeninis geno pokytis didina natrio jonų patekimą į kardiomiocitą. *KCNQ1* geno patogeninis variantas sukelia 1 tipo IQTS, *KCNH2* - 2 tipo

IQTS, *SCN5A* – 3 tipo IQTS [16]. Jie gali būti išskiriami pagal T dantelio morfologiją elektrokardiogramoje (EKG) ir specifinius, simptomus provokuojančius veiksnius. Pirmasis IQTS tipas yra dažniausias. Jis EKG pasižymi plačiu, aukštos amplitudės T danteliu ir būdingi simptomai bei sinkopės dažniau ištinka didesnio fizinio krūvio metu, pavyzdžiui, sportuojant ar plaukiant. Antrojo tipo IQTS EKG stebimas žemos amplitudės įgaubtas ar dvikupris T dantelis ir būdingus simptomus ypač provokuoja didelis triukšmas, emocinis stresas. Trečiojo tipo IQTS EKG fiksuojamas ilgas izoelektrinis segmentas po kurio eina siauras, žemas T dantelis. Šio tipo pacientams lemtingi ritmo sutrikimai dažniausiai įvyksta miegant [17]. Esant įgimtam IQTS, širdiniai įvykiai paprastai pasireiškia paauglystėje ar jaunystėje, o vyresniems pacientams, kurie yra virš 40 metų jie yra dažniau išprovokuojami QT intervalą ilginančių vaistų ar kitų įgyto IQTS rizikos veiksnių. 10 -15 % pacientų staigi širdinė mirtis gali būti pats pirmas ir vienintelis IQTS pasireiškimo simptomas [18].

Vertinant paciento riziką dėl IQTS, galima naudotis *Schwartz* kriterijais (angl. *Schwartz Score*)[3]. Jie nurodyti 1 lentelėje.

1 lentelė. *Schwartz* kriterijai:

EKG radiniai	Balai
QTc ramybėje (ms) ^a	
≥480 ms	3
460-479 ms	2
450-459 ms (vyrų)	1
QTc praėjus 4 min. po krūvio mėginio ≥480 ms	1
<i>Torsades de-pointes</i>	2
T dantelio kintamumas	1
Dvikupris T dantelis trijose gretimose derivacijose	1
Santykinai mažas ŠSD pritaikytas pagal amžių ^b	0,5
Gyvenimo anamnezė	
Sinkopės epizodas	
Susijęs su stresu	2
Nesusijęs su stresu	1
Įgimtas kurtumas	0,5
Šeiminė anamnezė	
Šeimos nariui yra nustatytas IQTS ^c	1
Pirmos eilės giminaičiui (<30 m. amžiaus) įvykusi nepatikslinka staigi mirtis	0,5
^a Kai nėra kitų priežasčių lemiančių QT intervalo prailgėjimą	

^b ŠSD ramybės metu žemiau antrosios procentilės pagal atitinkamą amžių

^cTas pats šeimos narys negali būti skaičiuojamas ir prie A, ir prie B punkto.

Balų suma:

≤1.0 = žema IQTS rizika

1.5-3.0 = vidutinė IQTS rizika

≥3.5 = didelė IQTS rizika

Privalo būti surinkta detali anamnezė ir atliktas fizinis ištyrimas. Svarbūs anamnestiniai duomenys - nepatikslinktas (pasikartojantis) sąmonės praradimas ar įvykusi sinkopė ilgai stovint. Taip pat yra reikšmingi nežinomos kilmės traukulių epizodai [4]. Visų pirma, didelis įtarimas dėl aritmijos grėsmės turi kilti apklausus tuos pacientus, kuriems praeityje buvo įvykusios sinkopės, atsiradusios fizinio krūvio metu, ramybėje ar paveikus stipriai klausos dirgikliu [5,19]. Nepatikslinktų traukulių epizodą turėtų nagrinėti multidisciplininė komanda, susidedanti ne tik iš neurologijos, bet ir kardiologijos specialistų: aprašomi atvejai, kai IQTS yra neteisingai diagnozuojamas kaip pirminė epilepsija. Traukulių epizodą gali sukelti smegenų hipoksija, kuri atsirado dėl ritmo sutrikimo[20]. Kita vertus, tokių pacientų, kuriems pradžioje manifestuoja pirminė epilepsija ir vėliau diagnozuojamas IQTS, yra nedaug [21]. Riziką didina ir šeimoje buvusios jaunų žmonių netektys, susijusios su neaiškiais mirties aplinkybėmis (staiga nuskendus ar kitų nelaimingų atsitikimų metu, kurie galėtų būti dėl sąmonės praradimo) bei artimieji, turintys įgimtas klausos problemas. [1]

EKG kriterijai

Visiems pacientams, kuriems yra įtarimas ilgo QT sindromas privalo būti užrašyta 12 derivacijų EKG. Svarbu, jog QT intervalas priklausu nuo širdies susitraukimų dažnio, todėl į tai turi būti atsižvelgiama ir vertinamas koreguotas QT intervalas, tai yra QTc (pagal Bazzeto formulę)[22]. Žr. formulę nr.1.

$$QTc = \frac{QT \text{ intervalas}}{\sqrt{RR \text{ intervalas (s)}}}$$

Formulė nr.1

Sveikiems suaugusiems vidutinis QTc turėtų būti 420 ± 20 ms. *Be to*, 99 procentilė vertinant QTc yra 470 ms suaugusiems vyrams ir 480 ms suaugusioms moterims. Remiantis AHA / ACC moksliniu pranešimu apie *Torsades de Pointes* prevenciją rekomenduota QTc virš 99 procentilio laikyti patologija. Tai atitinka QTc > 470 ms vyrams ir > 480 ms moterims. Manoma, kad QTc intervalo prailgėjimas > 500 ms vyrams ir moterims yra laikomas pavojingu dėl staigios mirties rizikos nepriklausomai nuo paciento amžiaus ar gretutinių ligų [23–25].

Gydymas

Kasmet staigi širdinės mirtis yra užfiksuojama 0,33-0,9 % pacientų, kuriems IQTS nebuvo gydytas [26]. Pacientai, kurie serga įgimtu ar įgytu ilgo QT sindromu (IQTS) nepriklausomai nuo lyties, amžiaus, simptomų buvimo, turėtų laikytis atsargumo priemonių, siekiant išvengti QT intervalo prailgėjimo. Remiantis 2015 metų Europos Kardiologų gairėmis, viena iš pagrindinių prevencinių priemonių yra vengimas vaistų, kurie gali sukelti QT intervalo prailgėjimą. Be to, yra svarbu koreguoti skysčių ir elektrolitų disbalansą, kuris galėtų sukelti hipokalemiją, hipokalcemiją ar hipomagnezemiją [2,7,27]. Rekomenduojama vengti specifinių dirgiklių, atsižvelgiant į IQTS tipą (pavyzdžiui, IQTS 2 tipo asmenys neigiamai reaguoja į stiprius garsus). Taip pat, pacientams patariama riboti fizinį aktyvumą, nors kasmet daugėja įrodymų, kad vartodami beta blokatorius, IQTS sergantys pacientai fizine veikla gali užsiimti laisvai, be jokių apribojimų [28]. Jei anamnezėje yra užfiksuota, jog fizinio krūvio metu buvo ištikusi sinkopė, IQTS 1 tipo pacientams tokia fizinė veikla, kaip plaukimas, nardymas yra griežtai kontraindikuotina. IQTS gydymo taktika remiasi įvertinus staigios širdinės mirties rizikos laipsnį. Pacientams, kuriems yra patvirtintas IQTS, yra rekomenduojamas medikamentinis gydymas beta blokatoriais. Tačiau pacientams, išgyvenusiems staigią širdinę mirtį, gali būti

taikomos invazinės priemonės, tokios kaip IKD implantacija.

Beta - blokatoriai

Pagrindinis medikamentinio gydymo principas tiek simptominiams, tiek besimptominiams pacientams, kurių QTc = 470 ms, yra medikamentinė terapija beta adrenoblokatoriais (BAB). BAB veikia adrenerginę sistemą - tokiu būdu yra reguliuojamas širdies susitraukimo dažnis (ŠSD) ir sukliamas QT intervalo sutrumpėjimas [29].

Šie vaistai mažina staigios mirties ir sinkopių atsiradimo riziką. Trims ketvirtadaliams pacientų, kuriems buvo užfiksuoti skilvelinės tachikardijos epizodai, gydymas BAB yra efektyvus. Tačiau ketvirtadaliui minėtų pacientų BAB yra nepakankamai veiksmingi: jiems yra registruojamos kito patogenezinio mechanizmo aritmijos [30]. Svarbu atsižvelgti į besimptomų pacientų gydymo taktiką. Pacientams, kurių QTc yra mažesnis nei 470 ms, ankstyva profilaktika gali padėti sumažinti širdies laidžiosios sistemos sutrikimo riziką [8]. Šis medikamentinis gydymas mažina staigios mirties ir sinkopių atsiradimo riziką. Trims ketvirtadaliams pacientų, kuriems buvo užfiksuoti skilvelinės tachikardijos epizodai, gydymas beta adrenoreceptorių blokatoriais yra efektyvus. Tačiau trečdaliui minėtų pacientų beta adrenoreceptorių blokatoriai yra nepakankamai veiksmingi: jiems yra registruojamos kito patogenezinio mechanizmo aritmijos [30]. Svarbu atsižvelgti į besimptomų pacientų gydymo taktiką. Pacientams, kurių QTc yra mažesnis nei 470 ms, ankstyva profilaktika gali padėti sumažinti širdies laidžiosios sistemos sutrikimo riziką [8].

Įgimto IQTS gydymui tiek kūdikiams, tiek vaikams, dažniausiai yra skiriamas propranololis, priešingai nei suaugusiems, kuriems pirmo pasirinkimo vaistas – nebololis [31]. Medikamentinis gydymas propranololiu yra ypač veiksmingas pacientams, turintiems IQTS 1 ir IQTS 2 tipus. Taip pat, remiantis Europos Kardiologų Draugijos (EKD) gairėmis, yra rekomenduojama pradėti medikamentinį gydymą pacientams, kurie turi IQTS mutaciją, nors neturi simptomų ir užfiksuotas QTc intervalas yra normos ribose. Nebivololis yra skiriamas kaip pirmo pasirinkimo vaistas ne tik gydymui, bet ir profilaktikai. Reikia įsidėmėti, kad ne visi beta blokatoriai yra vienodai efektyvūs – atenololis nėra rekomenduojamas dėl nepakankamo savo saugumo. Metoprololis sukelia daugiau nepageidaujamų poveikių (sinkopė, širdies sustojimas) lyginant su propranololiu ir nebololiu [31].

Siekiant užtikrinti efektyvų gydymą, reikia tinkamai parinkti vaisto dozę bei įvertinti vaisto žalos ir naudos santykį. Norint išsiaiškinti, ar yra tinkamai parinkta beta adreno blokatorių dozė, yra rekomenduojama užrašyti EKG atliekant krūvio mėginį po 4-6 sav. nuo vaisto vartojimo pradžios [32].

Medikamentine terapija nepasiekus optimalaus gydymo rezultato (klinikos ir QT intervalo atžvilgiu) yra pasirenkama radikalesnė gydymo taktika.

Implantuojamas kardioverteris defibriliatorius (IKD)

Pacientams, kurie vartodami beta adrenoblokatorius, patyrė širdies sustojimą, sinkopę, skilvelių virpėjimą ar kitą gyvybei pavojingą aritmiją, taip pat turi būti apsvaistytas galimybė implantuoti kardioverterį defibriliatorių.

Be to, IKD yra naudinga gydymo priemonė, tiems LQTS pacientams, kurie negali vartoti beta blokatorių dėl vaistų sukeliama nepageidaujamo poveikio ar nepakankamo gydymo efekto [33].

Pacientams, kurie nepriklauso didelės rizikos grupei, IKD profilaktika taikoma retai. Ji rekomenduojama tik tiems, kurių QTc intervalas > 500 ms ir yra daugiau nei viena genetinė mutacija (pavyzdžiui, Timočio sindromas).

Tačiau reikia prisiminti, jog IKD taip pat gali sukelti nepageidaujamus šalutinius poveikius pacientui. Dažna komplikacija, kylanti dėl IKD laidų defektų - savaiminės elektrinės impulsų iškrovos. Kita vertus, priešasties, kodėl šios iškrovos pasitaiko ir vaikams, esant gerai IKD būklei dar nėra nustatyta [34].

Papildomos elektrinių impulsų iškrovos pacientams sukelia diskomfortą, psichologines problemas, padidėja depresijos ir savižudybės rizika. Tam, kad būtų galima priimti teisingą sprendimą dėl IKD reikalinga specialistų išvada. Turi būti atsižvelgiama į aritmijos kliniką, jos sunkumą, galimą IKD nepageidaujamą poveikį (infekcijos bei elektrinių impulsų iškrovos rizika)[7].

Kairiosios širdies simpatinė denervacija (KŠSD)

Kita gydymo taktika pacientams, kurie vartodami beta adrenoblokatorius, patyrė širdies sustojimą, gali būti taikoma kairiosios širdies simpatinė denervacija (KŠSD). Tai yra antiaritminė chirurginė procedūra. Operacijos metu yra pašalinimas krūtininis simpatinis

mazgas. Taip siekiama apsaugoti pacientą nuo skilvelių virpėjimo ir kitų gyvybei pavojingų ritmo sutrikimų [34]. Be to, šis gydymo būdas gali būti veiksmingas pacientams, kuriems IKD veikia netinkamai: per dažnai siunčia impulsus [35]. Europos Kardiologų gairės rekomenduoja atlikti šią invazinę procedūrą, esant nepakankamam medikamentinio gydymo efektui ar pasireiškus nepageidaujamam vaisto poveikiui. Taip pat, jei operacija yra kontraindikuotina ar pacientas netoleruoja IKD. Ši gydymo taktika yra veiksminga pacientams su įgimtu IQTS [36]. Remiantis tyrimų duomenimis, KŠSD invazinė procedūra yra efektyviausia IQT-1 tipui lyginat su kitais IQT-2 ir IQT-3 tipais. KŠSD metu ir po procedūros galimai pasitaikančios komplikacijos: pneumotoraksas, asimetrinis veido prakaitavimas, pleiskanėjimas bei kairės rankos sausumas ar dešinės rankos prakaitavimas [34]. Kita vertus, reikėtų atkreipti dėmesį, kad ši procedūra negali būti pirmo pasirinkimo gydymo variantas. Intervencija gali būti atliekama tik didelės rizikos pacientams įvertinus naudos ir žalos santykį. [28].

Kitos medikamentinės priemonės

IQTS 3 tipui galima skirti medikamentinį gydymą meksiletinu ar flekainidu [37]. Pacientams su IQTS 3 tipu, būdinga *SCN5A* geno mutacija, jiems pastebėtas teigiamas farmakologinis efektas į meksiletiną. Šis vaistas sėkmingai sumažina QTc intervalą ir taip išvengiama gyvybei grėsmingų įvykių [37,38]. EKD gairės rekomenduoja taip pat apsvaistyti ir paskirti meksiletiną, flekainidą ar ranolaziną esant IQTS 3 tipui, kai QTc > 500 ms. [39]

Apibendrinimas

IQTS yra viena iš priežasčių, sukeliančių staigią širdinę mirtį [40]. Nors įgimtas IQTS pasitaiko rečiau, bet įgyto IQTS etiologija yra daugialypė ir įsidėmėtina, jog šią būklę gali išprovokuoti daugelis pacientų vartojamų medikamentų [27]. Taigi yra svarbu straipsnyje išskirtose klinikinėse situacijose užrašyti pacientui EKG bei ją sekti gydymo QT intervalą ilginančiais vaistais metu[13]. Ši problema yra ypač aktuali COVID – 19 infekcijos metu, nes gydymui yra vartojamas hidroksichlorochinas, taip pat ilginantis QT intervalą.[6] Išsamūs diagnostiniai tyrimai, paciento rizikos veiksnių bei šeiminės anamnezės įvertinimas padeda paskirti efektyvų gydymą, pagerinti IQTS prognozę ir apsaugoti pacientą nuo grėsmingų aritmijų.

Literatūros šaltiniai

1. Rigatti SJ. The Long QT Syndrome: A Review and Mortality Analysis. *J Insur Med.* 2015 Jan;45(2):81–7.
2. Ayad RF, Assar MD, Simpson L, Garner JB, Schussler JM. Causes and Management of Drug-Induced Long Qt Syndrome. *Baylor Univ Med Cent Proc.* 2010 Jul;23(3):250–5.
3. Schwartz PJ, Crotti L. QTc behavior during exercise and genetic testing for the long-qt syndrome. Vol. 124, *Circulation.* *Circulation*; 2011. p. 2181–4.
4. Waddell-Smith KE, Skinner JR. Update on the Diagnosis and Management of Familial Long QT Syndrome. *Hear Lung Circ [Internet].* 2016 [cited 2020 May 22];25:769–76. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.hlc.2016.01.020>
5. Magnusson P, Gustafsson P-E. A case of long QT syndrome: challenges on a bumpy road. *Clin Case Reports.* 2017 Jun;5(6):954–60.
6. Mercurio NJ, Yen CF, Shim DJ, Maher TR, McCoy CM, Zimetbaum PJ, Gold HS. Risk of QT Interval Prolongation Associated With Use of Hydroxychloroquine With or Without Concomitant Azithromycin Among Hospitalized Patients Testing Positive for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol [Internet].* 2020 May 1 [cited 2020 May 22]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32356863>
7. Cho Y. Management of patients with long QT syndrome. *Korean Circ J.* 2016 Nov 1;46(6):747–52.
8. Steinberg C. Diagnosis and clinical management of long-QT syndrome. *Curr Opin Cardiol [Internet].* 2018 Jan 1 [cited 2020 May 21];33(1):31–41. Available from: <http://journals.lww.com/00001573-201801000-00006>
9. Lieve KVV, Wilde AAM. Inherited ion channel diseases: a brief review. *Europace [Internet].* 2015 Oct 3;17(suppl 2):ii1–6. Available from: <https://academic.oup.com/europace/article-lookup/doi/10.1093/europace/euv105>
10. Schwartz PJ, Spazzolini C, Crotti L, Bathen J, Amlie JP, Timothy K, Shkolnikova M, Berul CI, Bitner-Glindzicz M, Toivonen L, Horie M, Schulze-Bahr E, Denjoy I. The Jervell and Lange-Nielsen Syndrome. *Circulation [Internet].* 2006 Feb 14 [cited 2020 May 21];113(6):783–90. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.592899>
11. Goldenberg I, Horr S, Moss AJ, Lopes CM, Barsheshet A, McNitt S, Zareba W, Andrews ML, Robinson JL, Locati EH, Ackerman MJ, Benhorin J, Kaufman ES, Napolitano C, Platonov PG, Priori SG, Qi M, Schwartz PJ, Shimizu W, Towbin JA, Vincent GM, Wilde AAM, Zhang L. 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 Jan 4;57(1):51–9.
12. Wijeyeratne YD, Behr ER. Long QT syndrome. In: *Clinical Cardiogenetics: Second Edition.* Springer International Publishing; 2016. p. 155–73.
13. Nachimuthu S, Assar MD, Schussler JM. Drug-induced QT interval prolongation: Mechanisms and clinical management [Internet]. Vol. 3, *Therapeutic Advances in Drug Safety.* SAGE PublicationsSage UK: London, England; 2012 [cited 2020 May 21]. p. 241–53. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2042098612454283>
14. Drew BJ, Ackerman MJ, Funk M, Gibler WB, Kligfield P, Menon V, Philippides GJ, Roden DM, Zareba W. Prevention of torsade de pointes in hospital settings: A scientific statement from the American heart association and the American college of cardiology foundation [Internet]. Vol. 121, *Circulation.* Lippincott Williams & Wilkins; 2010 [cited 2020 May 21]. p. 1047–60. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192704>
15. Odening KE, Koren G. How do sex hormones modify arrhythmogenesis in long QT syndrome? Sex hormone effects on arrhythmogenic substrate and triggered activity. *Hear Rhythm.* 2014 Nov 1;11(11):2107–15.
16. Wu J, Ding WG, Horie M. Molecular pathogenesis of long QT syndrome type 1. Vol. 32, *Journal of Arrhythmia.* Elsevier B.V.; 2016. p. 381–8.
17. Medeiros-Domingo A, Iturralde-Torres P, Ackerman MJ. Clinical and Genetic

- Characteristics of Long QT Syndrome. *Rev Española Cardiol (English Ed [Internet]*. 2007 Jan;60(7):739–52. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1885585708600109>
18. Ackerman MJ. Cardiac channelopathies: It's in the genes. Vol. 10, *Nature Medicine*. Nature Publishing Group; 2004. p. 463–4.
 19. Gomez AT, Prutkin JM, Rao AL. Evaluation and Management of Athletes With Long QT Syndrome: An Evolved Paradigm. *Sports Health*. 2016 Nov 1;8(6):527–35.
 20. González A, Aurlien D, Haugaa KH, Taubøll E. Epilepsy in patients with long QT syndrome type 1: A Norwegian family. *Epilepsy Behav Case Reports*. 2018 Jan 1;10:118–21.
 21. Sadrnia S, Yousefi P, Jalali L. Correlation between seizure in children and prolonged QT interval. *ARYA Atheroscler*. 2013;9(1):7.
 22. Vandenberk B, Vandael E, Robyns T, Vandenberghe J, Garweg C, Foulon V, Ector J, Willems R. Which QT Correction Formulae to Use for QT Monitoring? *J Am Heart Assoc [Internet]*. 2016 Jun 17 [cited 2020 May 22];5(6). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27317349>
 23. Drew BJ, Ackerman MJ, Funk M, Gibler WB, Kligfield P, Menon V, Philippides GJ, Roden DM, Zareba W. Prevention of torsade de pointes in hospital settings: A scientific statement from the American heart association and the American college of cardiology foundation [Internet]. Vol. 121, *Circulation*. Lippincott Williams & Wilkins; 2010 [cited 2020 May 22]. p. 1047–60. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192704>
 24. El-Sherif N, Turitto G, Boutjdir M. Acquired Long QT Syndrome and Electrophysiology of Torsade de Pointes. *Arrhythmia Electrophysiol Rev*. 2019;8(2):122.
 25. Robyns T, Willems R, Vandenberk B, Ector J, Garweg C, Kuiperi C, Breckpot J, Corveleyn A, Janssens S, Heidbuchel H, Nuyens D. Individualized corrected QT interval is superior to QT interval corrected using the Bazett formula in predicting mutation carriage in families with long QT syndrome. *Hear Rhythm*. 2017 Mar 1;14(3):376–82.
 26. Schnell F, Behar N, Carré F. Long-QT Syndrome and Competitive Sports. *Arrhythmia Electrophysiol Rev [Internet]*. 2018;7(3):187. Available from: <https://www.aerjournal.com/articles/long-qt-syndrome-and-competitive-sports>
 27. Wu CT, Nattel S. Triggering of cardiac arrhythmic events in long QT syndrome: Lessons from funny bunnies. Vol. 590, *Journal of Physiology*. Wiley-Blackwell; 2012. p. 1311–2.
 28. Johnson JN, Ackerman MJ. Return to play? Athletes with congenital long QT syndrome. *Br J Sports Med [Internet]*. 2013 Jan;47(1):28–33. Available from: <http://bjsm.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bjsports-2012-091751>
 29. Bennett MT, Gula LJ, Klein GJ, Skanes AC, Yee R, Leong-Sit P, Chattha I, Sy R, Jones DL, Krahn AD. Effect of beta-blockers on QT dynamics in the long QT syndrome: measuring the benefit. *EP Eur [Internet]*. 2014 Dec;16(12):1847–51. Available from: <https://academic.oup.com/europace/article-lookup/doi/10.1093/europace/euu086>
 30. Tse G, Chan YWF, Keung W, Yan BP. Electrophysiological mechanisms of long and short QT syndromes. *IJC Hear Vasc [Internet]*. 2017 Mar;14:8–13. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2352906716300914>
 31. Chockalingam P, Crotti L, Girardengo G, Johnson JN, Harris KM, van der Heijden JF, Hauer RNW, Beckmann BM, Spazzolini C, Rordorf R, Rydberg A, Clur S-AB, Fischer M, van den Heuvel F, Käåb S, Blom NA, Ackerman MJ, Schwartz PJ, Wilde AAM. Not All Beta-Blockers Are Equal in the Management of Long QT Syndrome Types 1 and 2. *J Am Coll Cardiol [Internet]*. 2012 Nov;60(20):2092–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109712042337>
 32. Wong JA, Gula LJ, Klein GJ, Yee R, Skanes AC, Krahn AD. Utility of Treadmill Testing in Identification and Genotype Prediction in Long-QT Syndrome. *Circ Arrhythmia Electrophysiol [Internet]*. 2010 Apr;3(2):120–5. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCEP.109.907865>

33. Priori SG, Wilde AA, Horie M, Cho Y, Behr ER, Berul C, Blom N, Brugada J, Chiang C-E, Huikuri H, Kannankeril P, Krahn A, Leenhardt A, Moss A, Schwartz PJ, Shimizu W, Tomaselli G, Tracy C. Executive Summary: HRS/EHRA/APHRS Expert Consensus Statement on the Diagnosis and Management of Patients with Inherited Primary Arrhythmia Syndromes. *Hear Rhythm* [Internet]. 2013 Dec;10(12):e85–108. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1547527113007613>
34. Waddell-Smith KE, Ertresvaag KN, Li J, Chaudhuri K, Crawford JR, Hamill JK, Haydock D, Skinner JR. Physical and Psychological Consequences of Left Cardiac Sympathetic Denervation in Long-QT Syndrome and Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* [Internet]. 2015 Oct;8(5):1151–8. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCEP.115.003159>
35. Collura CA, Johnson JN, Moir C, Ackerman MJ. Left cardiac sympathetic denervation for the treatment of long QT syndrome and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia using video-assisted thoracic surgery. *Hear Rhythm* [Internet]. 2009 Jun;6(6):752–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1547527109003154>
36. Priori SG, Wilde AA, Horie M, Cho Y, Behr ER, Berul C, Blom N, Brugada J, Chiang C-E, Huikuri H, Kannankeril P, Krahn A, Leenhardt A, Moss A, Schwartz PJ, Shimizu W, Tomaselli G, Tracy C. HRS/EHRA/APHRS Expert Consensus Statement on the Diagnosis and Management of Patients with Inherited Primary Arrhythmia Syndromes. *Hear Rhythm* [Internet]. 2013 Dec;10(12):1932–63. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1547527113005523>
37. Schwartz PJ, Priori SG, Locati EH, Napolitano C, Cantù F, Towbin JA, Keating MT, Hammoude H, Brown AM, Chen L-SK, Colatsky TJ. 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. *Circulation* [Internet]. 1995 Dec 15;92(12):3381–6. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.92.12.3381>
38. Mazzanti A, Maragna R, Faragli A, Monteforte N, Bloise R, Memmi M, Novelli V, Baiardi P, Bagnardi V, Etheridge SP, Napolitano C, Priori SG. Gene-Specific Therapy With Mexiletine Reduces Arrhythmic Events in Patients With Long QT Syndrome Type 3. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2016 Mar;67(9):1053–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109716000097>
39. Bos JM, Crotti L, Rohatgi RK, Castelletti S, Dagradi F, Schwartz PJ, Ackerman MJ. Mexiletine Shortens the QT Interval in Patients With Potassium Channel-Mediated Type 2 Long QT Syndrome. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2020 May 22];12(5). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCEP.118.007280>
40. Steinberg C. Diagnosis and clinical management of long-QT syndrome. Vol. 33, *Current Opinion in Cardiology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2018. p. 31–41.