



**VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS**

MEDICINOS STUDIJŲ PROGRAMA

Klinikinės medicinos instituto Širdies ir kraujagyslių ligų klinika

Nora Aukštuolytė, VI kursas, I grupė

VIENTISŲJŲ STUDIJŲ MAGISTRO BAIGIAMASIS DARBAS

**Paveldimas ilgo QT sindromas ir nėštumas. Klinikinių atvejų analizė ir literatūros
apžvalga**

**Congenital Long QT Syndrome and Pregnancy. Case Series Analysis and
Literature Review**

Darbo vadovas

Doc. dr. Jūratė Barysienė

Katedros arba Klinikos vadovas

Prof. dr. Sigita Glaveckaitė

Vilnius 2025

Studento elektroninio pašto adresas: nora.aukstuolyte@mf.stud.vu.lt

TURINYS

1.	SANTRAUKA	3
2.	SUMMARY	4
3.	SANTRUMPOS	5
4.	ĮVADAS	6
5.	METODAI.....	6
6.	KLINIKINIŲ ATVEJŲ APRAŠYMAS	7
	6.1. PIRMASIS KLINIKINIS ATVEJIS	7
	6.2. ANTRASIS KLINIKINIS ATVEJIS	10
	6.3. TREČIASIS KLINIKINIS ATVEJIS	12
	6.4. KETVIRTASIS KLINIKINIS ATVEJIS	15
7.	LITERATŪROS APŽVALGA	19
	7.1. Ilgo QT sindromo apibrėžimas, epidemiologija.....	19
	7.2. Ilgo QT sindromo etiologija ir patofiziologiniai mechanizmai.....	20
	7.2.1. Igimto ir įgyto ilgo QT sindromo etiologija.....	20
	7.2.2. Ilgo QT sindromo patofiziologija.....	21
	7.3. Aritmių patofiziologija nėštumo laikotarpiu	23
	7.4. Ilgo QT sindromo keliami rizika nėštumo laikotarpiu	25
	7.5. Ilgo QT sindromo klinikiniai požymiai.....	26
	7.6. Ilgo QT sindromo diagnostika ir rizikos vertinimas	27
	7.6.1. Ilgo QT sindromo diagnostika.....	27
	7.6.2. Ilgo QT sindromo rizikos vertinimas	33
	7.7. Diferencinė diagnostika	34
	7.8. Antiaritminių vaistų saugumas nėštumo laikotarpiu	35
	7.9. Vaistų farmakokinetika nėštumo laikotarpiu	36
	7.10. Ilgo QT sindromo gydymas nėštumo laikotarpiu.....	37
	7.11. Priežiūra gimdymo metu	41
	7.12. Priežiūra pogimdyminiu laikotarpiu.....	43
8.	IŠVADOS.....	44
9.	PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS	44
10.	LITERATŪROS SĄRAŠAS.....	45
11.	PRIEDAI.....	49

1. SANTRAUKA

Paveldimas ilgo QT sindromas – tai genetinė, kardiomiocituose esančių jonų kanalų disfunkcija, lemianti repoliarizacijos sutrikimus bei veikimo potencialo pailgėjimą. Sindromas susijęs su padidėjusia gyvybei pavojingų skilvelinių aritmijų, tokių kaip, *Torsades de pointes*, ir staigos širdinės mirties rizika. Liga pasireiškia sąmonės netekimais, kylančiais fizinio krūvio metu ar ramybės būsenoje, galvos svaigimais, širdies plakimais. Kai kuriais atvejais staigi širdinė mirtis būna pirmoji ir vienintelė ligos išraiška besimptominiam jaunam asmeniui, neturinčiam aiškių, matomų struktūrinės širdies ligos pokyčių. Paveldimas ilgo QT sindromas yra viena dažniausių staigos mirties priežasčių jauname amžiuje. Diagnozė nustatoma remiantis išsamia paciento ir jo šeimos anamneze, 12 derivacijų elektrokardiograma, Holterio elektrokardiogramos monitoravimu, fizinio krūvio mėginiais ir, esant poreikiui atmesti kitas širdies ligas, vaizdiniais radiologiniais tyrimais. Svarbu atlikti genetinį ištyrimą visiems pacientams, kuriems įtariamas įgimtas ilgo QT sindromas. Pagrindiniai sindromo tipai – pirmasis, antrasis ir trečiasis, sudaro apie 90 % visų genetiškai patvirtintų variantų. Nėštumo ir pogimdyminis laikotarpiai yra laikomi rizikingais dėl jų metu vykstančių širdies ir kraujagyslių sistemos pokyčių. Šiais etapais yra itin svarbi daugiadisciplininė specialistų priežiūra, siekiant sumažinti širdies įvykių riziką tiek motinai, tiek vaisiui. Nors gyvybei pavojingų aritmijų rizika sumažėja nėštumo metu, ji reikšmingai padidėja pirmuosius devynis mėnesius po gimdymo, ypač ilgo QT sindromo 2 tipą turinčioms pacientėms. Didelė dalis antiaritminių vaistų pereina placentos barjerą, tačiau dėl klinikinių tyrimų su nėščiosiomis trūkumo, tikslus vaisto saugumas ir efektyvumas yra nežinomas. Prieš skiriant antiaritminius vaistus nėštumo laikotarpiu, svarbu įvertinti galimą naudą motinai bei sukeliama žalą vaisiui. Ilgo QT sindromo gydymo pagrindą nėštumo metu sudaro beta adrenoreceptorių blokatorių vartojimas. Pirmo pasirinkimo medikamentai – neselektyvūs beta adrenoreceptorių blokatoriai, tokie kaip nadololis ar propranololis. Esant indikacijoms, rekomenduojamas kardioverterio-defibriliatoriaus implantavimas dar prieš nėštumą, tačiau didelės rizikos pacientėms, prietaiso implantavimas gali būti svarstomas ir nėštumo laikotarpiu. Kairės pusės simpatinė denervacija gali būti taikoma simptominiams pacientams, kai kiti gydymo būdai yra neveiksmingi, tačiau šią procedūrą rekomenduojama atidėti po gimdymo. Vidutinės ir didelės rizikos nėščiosios turi gimdyti tretinio lygio specializuotame centre. Svarbus išsamiu paruoštas daugiadisciplininės specialistų komandos gimdymo planas, į kurį turi būti įtrauktas pasiruošimas skirti intraveninis beta adrenoreceptorių blokatorius, o esant nestabiliui hemodinamikai – elektrinės kardioversijos arba išorinės defibriliacijos taikymas.

RAKTAŽODŽIAI: ilgo QT sindromas, nėštumas, kanalopatijos, nėščiųjų aritmijos, geno mutacija

2. SUMMARY

Congenital long QT syndrome is a genetic dysfunction of ion channels in cardiomyocytes, leading to abnormal repolarization and prolonged action potential duration. The syndrome is associated with increased risk of life-threatening ventricular arrhythmias, such as *Torsades de pointes*, and sudden cardiac death. The disease manifests with syncope episodes during exercise or at rest, dizziness, palpitations. In some cases, sudden cardiac death can be the first and only manifestation of the disease in an asymptomatic young individual with no apparent structural heart abnormalities. Congenital long QT syndrome is one of the leading causes of sudden cardiac death at a young age. Diagnosis is established based on detailed patient and family history, 12-lead electrocardiogram, Holter monitoring, exercise stress testing, and, if necessary, imaging studies to rule out other cardiac conditions. Genetic testing is important in all patients with suspected congenital long QT syndrome. The main syndrome types: first, second and third, account for approximately 90% of all genetically confirmed cases. Pregnancy and postpartum period are considered high-risk, due to significant cardiovascular system changes, therefore, multidisciplinary specialist care is crucial during these stages to minimize the risk of cardiac events for both the mother and the fetus. While the risk of life-threatening arrhythmias decreases during pregnancy, it significantly increases in the first nine months postpartum, particularly in patients with long QT syndrome type 2. A significant portion of antiarrhythmic drugs crosses the placental barrier, but due to lack of clinical studies involving pregnant women, the exact safety and efficacy of the drug remain unknown. The key aspect of medication use during pregnancy include assessing the benefits for the mother and potential harm to the fetus. Beta-adrenergic blockers are the cornerstone treatment for pregnant patients with long QT syndrome. First-line medications include non-selective beta-blockers such as nadolol or propranolol. When indicated, an implantable cardioverter–defibrillator is recommended prior to pregnancy, however, in high-risk patients, implantation may also be considered during pregnancy. Left cardiac sympathetic denervation can be an option for symptomatic patients, if other treatments are ineffective, however, it is recommended to postpone this procedure until after delivery. Pregnant women, who are at moderate to high risk, should give birth in a specialized tertiary care center. A multidisciplinary team of specialists should develop a comprehensive delivery plan, which includes preparation for intravenous beta-blocker administration, and, in cases of hemodynamic instability – electrical cardioversion or external defibrillation.

KEYWORDS: long QT syndrome, pregnancy, channelopathies, arrhythmias in pregnancy, gene mutation

3. SANTRUMPOS

AH – arterinė hipertenzija

AKK – Amerikos kardiologijos kolegija (angl. *American College of Cardiology*)

AKS – arterinis kraujo spaudimas

AŠA – Amerikos širdies asociacija (angl. *The American Heart Association*)

BAB – beta adrenoreceptorių blokatoriai

EEG – elektroencefalografija

EKD – Europos kardiologų draugija (angl. *European Society of Cardiology*)

EKG – elektrokardiograma

EŠRA – Europos širdies ritmo asociacija (angl. *European Heart Rhythm Association*)

GFG – glomerulų filtracijos greitis

IKD – implantuojamas kardioverteris defibriliatorius

IQTS – ilgo QT sindromas

JLNS – Jervell ir Lange–Nielsen sindromas

KPST – katecholaminerginė polimorfinė skilvelinė tachikardija

LH – liuteinizuojantis hormonas

LSMU KK – Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninė Kauno klinikos

NT-proBNP – N-terminalinis pro-B tipo natriuretinis peptidas

QTc – širdies dažnio koreguotas QT intervalas

SERCA – sarkoplazminė kalcio ATPazė

SR – sinusinis ritmas

šMRT – širdies magnetinio rezonanso tomografija

šMT – širdies minutinis tūris

šN – širdies nepakankamumas

šRD – Širdies ritmo draugija (angl. *Heart Rhythm Society*)

šSD – širdies susitraukimų dažnis

TdP – Torsades de pointes

TDR – transmuralinė repoliarizacijos dispersija

TEE – transezofaginė echokardiografija

TTE – transtorakalinė echokardiografija

VUL SK – Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos

4. IVADAS

Motinos ligos komplikuoja nėštumą maždaug 1–4 % atvejų. Motinos kardiologinės ligos gali apsunkinti normalią nėštumo eigą ir kelti papildomą riziką motinai bei vaisiui. Viena dažniausių paveldimų kanalopatijų, galinčių komplikuoti nėštumą yra paveldimas ilgo QT sindromas (IQTS), pasireiškiantis ilgesne veikimo potencialo trukme kardiomiocituose bei QT intervalo pailgėjimu elektrokardiogramoje (EKG) [1,2]. Prailgėjęs QT intervalas didina pasikartojančių sąmonės netekimų, sukeltų verpstinės skilvelinės tachikardijos – *Torsades de pointes* (TdP), ar staigios širdinės mirties riziką. IQTS lemia genų mutacijos, koduojančios selektyvius, nuo įtampos priklausomus kardiomiocitų jonų kanalus [2]. Pirmieji trys tipai (IQT1, IQT2, IQT3) yra dažniausi. Pirmojo (IQT1) ir antrojo (IQT2) tipo IQTS dažniausiai siejamas su kalio (K^+) jonų kanalų mutacijomis *KCNQ1* (IQT1) ir *KCNH2* (IQT2) genuose, trečiojo tipo IQTS (IQT3), susijęs su mutacijomis natrio (Na^+) jonų kanalo gene *SCN5A* [3]. Nepaisant panašaus klinikinio pasireiškimo, kiekvienam IQTS tipui yra būdingi skirtingi simptomus provokuojantys veiksniai. Jaunoms, IQTS sergančioms moterims, kyla didesnė TdP riziką, kuri sumažėja nėštumo metu, tačiau ženkliai padidėja pogimdyminiu laikotarpiu, tikėtina, dėl fiziologinių pokyčių ir hormonų lygio svyravimų. Dėl šių priežasčių nėštumas ir pogimdyminis laikotarpis laikomi kliniškai reikšmingais etapais IQTS sergančioms moterims [4]. Medikamentų vartojimas nėštumo metu turi įtakos tiek nėščiosios, tiek vaisiaus organizmui, todėl būtina įvertinti gydymo naudą ir galimą nepageidaujamą poveikį. Ilgo QT sindromo gydymas nėštumo metu yra klinikinis iššūkis, kadangi moters organizme vykstantys fiziologiniai, farmakokinetiniai bei farmakodinaminiai pokyčiai, taip pat tam tikri medikamentinio ir intervencinio gydymo apribojimai, reikalauja individualizuoto požiūrio. IQTS gydymas nėštumo laikotarpiu apima simptomų profilaktiką (QT intervalą ilginančių vaistų, specifinių simptomus provokuojančių dirgiklių vengimą), nuolatinį medikamentinį gydymą, o pogimdyminiu laikotarpiu, esant poreikiui – intervencines priemones [2,4].

Šio aprašomojo darbo tikslas yra išanalizuoti keturis klinikinius IQTS nėštumo laikotarpiu atvejus, apžvelgiant jų klinikinį pasireiškimą, diagnostinius ypatumus, nėščiųjų priežiūros ir gydymo eigą. Klinikiniai atvejai išnagrinėti atsižvelgiant į ribotą mokslinės literatūros kiekį apie IQTS eigą nėštumo metu, o Lietuvoje tokie atvejai dar nebuvo aprašyti. Detaliai išanalizuota naujausios mokslinės literatūros apžvalga konkrečių atvejų kontekste.

5. METODAI

Pateikiamas keturių klinikinių atvejų aprašymas ir mokslinės literatūros apžvalga. Literatūros analizė atlikta Pubmed, Cochrane, Google Scholar, VU bibliotekos duomenų bazėse. Į

apžvalgą įtraukti atviros prieigos pilno teksto straipsniai, publikuoti anglų kalba 2014–2025 metais ir atitinkantys apžvalgos tikslą. Publikacijų paieškai naudoti raktiniai žodžiai: long QT syndrome, pregnancy, diagnosis, treatment, cardiac arrhythmias, sudden cardiac death. Literatūros apžvalgoje papildomai remtasi Europos kardiologų draugijos (EKD), Amerikos kardiologijos kolegijos (AKK), Europos širdies ritmo asociacijos (EŠRA), Širdies ritmo draugijos (ŠRD) bei Amerikos širdies asociacijos (AŠA) gairėmis.

6. KLINIKINIŲ ATVEJŲ APRAŠYMAS

6.1. PIRMASIS KLINIKINIS ATVEJIS

Vilniaus universiteto Santaros klinikose (VUL SK) 2021 metų vasario mėnesį gydytojo kardiologo konsultuota 20 metų, I nėštumo, 14-os nėštumo savaitės pacientė. IQTS 1 tipo diagnozė pacientei nustatyta 2013 metais.

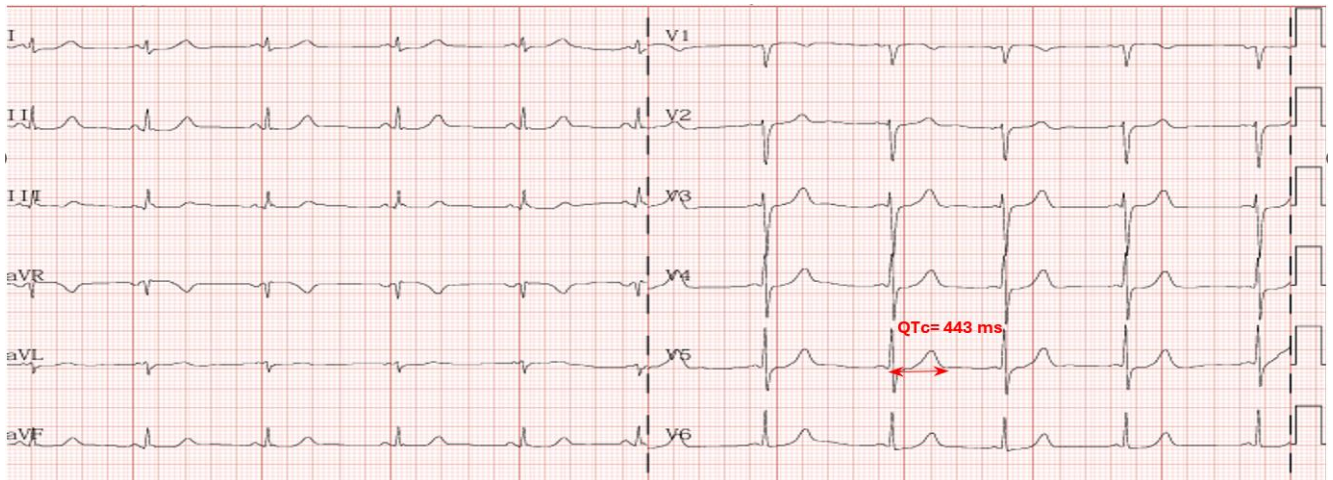
Gyvenimo anamnezė: tirta gydytojo vaikų kardiologo 2013 metais, kai fizinio krūvio metu pajuto širdies plakimus ir dusulį. Keleta kartų atlikus EKG stebėtas ilgas QTc (ilgiausias fiksuotas QTc – 470 ms). Atlikus papildomus tyrimus, tokius kaip fizinio krūvio mėginys (VEM), Holterio EKG monitoravimas bei atmetus struktūrinę širdies ligą ir visas QT intervalo pailgėjimo priežastis, buvo nustatyta IQTS diagnozė. Pacientė tais metais genetiškai tirta nebuvo. Pacientei buvo apribotas fizinis krūvis bei paskirtas gydymas propranololiu 40 mg 3 k./d.

Vartojant beta adrenoreceptorių blokatorius (BAB), 2019 metais atliktoje EKG stebėtas sinusinis ritmas (SR), širdies susitraukimų dažnis (ŠSD) 61 k./min., QTc – 444 ms. Holterio 24 val. EKG monitoravimo tyrime SR, ŠSD 52–130 k./min. (vidutinis 77 k./min.), QTc pailgėjimo neregistruota. Pavojingų ritmo ar laidumo sutrikimų nestebėta. VEM tyrime fizinio krūvio metu QTc pailgėjimo nestebėta, ilgiausias QTc – 568 ms registruotas 1-ą minutę po krūvio nutraukimo, 4-ą minutę po krūvio nutraukimo QTc – 534 ms. Širdies echokardiografiniame (echoKG) tyrime struktūrinių pakitimų nenustatyta. Esant didelei paveldimo IQTS tikimybei (pagal Schwartz skaičiuolę – 4 balai) pacientė konsultuota gydytojo genetiko, atliktas geno ar jo fragmento nukleotidų sekos nustatymas sekoskaitos metodu. Nustatytas *KCNQ1* genotipas NM_00218.2:c.[1111G>C];[1111G=], NP_000209.2:p.[(Ala371Pro[(Ala371=)], rs199473412 lemiantis 1 tipo ilgo QT sindromą (IQT1). Rekomenduota gydytojo kardiologo stebėseną ir gydymas BAB.

Šeiminė anamnezė: pacientės mama mirė staiga 34 metų amžiaus, mirties priežastis nežinoma. Tetai (mamos sėsei) molekuliniiais genetinėmis tyrimais nustatytas *KCNQ1* geno (NM_00218.2): c.1111G>C (p.(Ala371Pro), rs199473412 patogeninis variantas. Toks pats variantas

nustatytas ir tetos vaikams. Nei teta, nei jos vaikai simptomų nejaučia, nuolatos vartoja BAB. Pacientė turi 2 vyresnius brolius ir 1 jaunesnę sesę. Vienam broliui prieš 14 metų kartojosi sąmonės netekimai, išprovokuoti streso. Ištyrus, broliui buvo rastas *KCNQ1* patogeninis variantas, diagnozuotas IQTS. Kitas brolis taip pat kartais jausdavo širdies plakimus, bet sąmonės netekimų nebuvo patyręs, genetiškai tirtas nebuvo. Ištyrus jaunesniąją sesę, jai taip pat rastas *KCNQ1* geno patogeninis variantas.

Kardiologo konsultacijos 2021 m. VUL SK metu, 14-ąją nėštumo savaitę, pacientė jautėsi gerai, nusiskundimų neturėjo. EKG registruotas SR, ŠSD 63 k./min., QTc – 443 ms (1 paveikslas).



1 paveikslas. Elektrokardiograma 2021 m., 14-a nėštumo savaitė: sinusinis ritmas, širdies susitraukimų dažnis 63 k./min., QTc – 443 ms.

Holterio 24 val. EKG monitoravimo tyrimas: SR, ŠSD 42–132 k./min. (vidutinis – 92 k./min.), QTc pailgėjimo neregistruota. Pavojingų ritmo ar laidumo sutrikimų nestebėta. Bendrame kraujo tyrime (BKT) bei biocheminiame kraujo tyrime kliniškai reikšmingų pokyčių nebuvo (1 lentelė). EchoKG širdies struktūros pakitimų nenustatyta. Tęstas paskirtas gydymas propranolio 40 mg 3 k./d. Siekiant palaikyti kalio koncentraciją ~ 4,5 mmol/l, paskirti kalio papildai. Rekomenduota vengti QT intervalą ilginančių vaistų, palaikyti adekvatų poilsio režimą, riboti sunkų fizinį krūvį bei vengti provokuojančių dirgiklių (plaukimo, garsaus žadintuvo, triukšmingos aplinkos), galinčių sukelti staigų pulso padažnėjimą. Suplanuotas daugiadalykis pacientės aptarimas po 3 mėnesių.

Pacientė nėštumo laikotarpiu buvo stebima kas 3 mėnesius. Pakartotinai konsultacijai į VUL SK atvyko 27-ąją nėštumo savaitę, skundų neturėjo. EKG stebėtas SR, ŠSD 65 k./min., QTc – 459 ms. Holterio 24 val. EKG monitoravimo tyrimas – SR, ŠSD 52–118 k./min. (vidutinis 78 k./min.), QTc normos ribose, pavojingų ritmo ar laidumo sutrikimų nestebėta. Gydytojo akušerio-ginekologo konsultacijos metu atliktas vaisiaus ultragarsinis tyrimas (UG), įvertintas vaisiaus augimas ir būklė, kraujotaka bei vandens kiekis. Vaisiaus fizinis išsivystymas atitiko gestacijos laiką, vaisiaus vandens kiekis bei širdies veikla normos ribose, vystymosi anomalijų nestebėta. To paties apsilankymo metu buvo

surengtas daugiadalykis pacientės aptarimas, dalyvaujant gydytojams kardiologams ir akušeriams-ginekologams. Įvertinus aritminių įvykių riziką, pagal fenotipą ir genotipą pacientė priskirta vidutinės-didelės rizikos grupei (nepatyrus sinkopijų ar ritmo sutrikimų, EKG QTc > 500 ms). Rekomenduota tęsti skiriamą gydymą.

Surengtas daugiadalykis pacientės aptarimas dėl gimdymo taktikos 36-ąją nėštumo savaitę. EKG – SR, ŠSD 85 k./min., QTc– 464 ms. Holterio 24 val. EKG monitoravimo tyrime QTc normos ribose, pavojingų ritmo ar laidumo sutrikimų nebuvo. Nesant akušerinių kliūčių, rekomenduotas gimdymas natūraliu būdu VUL SK, skausmui malšinti gimdymo metu suplanuota epidurinė nejautra. Sudarytas gimdymo priežiūros planas, numatyta hospitalizacija 40-ąją nėštumo savaitę į VUL SK Akušerijos ir ginekologijos skyrių. Aptartas AKS, ŠSD ir kitų gyvybinių funkcijų monitoravimas gimdymo metu, pasirengimas intraveninių BAB skyrimui bei prireikus – išorinio defibriliatoriaus panaudojimas. Iki gimdymo toliau testas paskirtas gydymas BAB ta pačia doze.

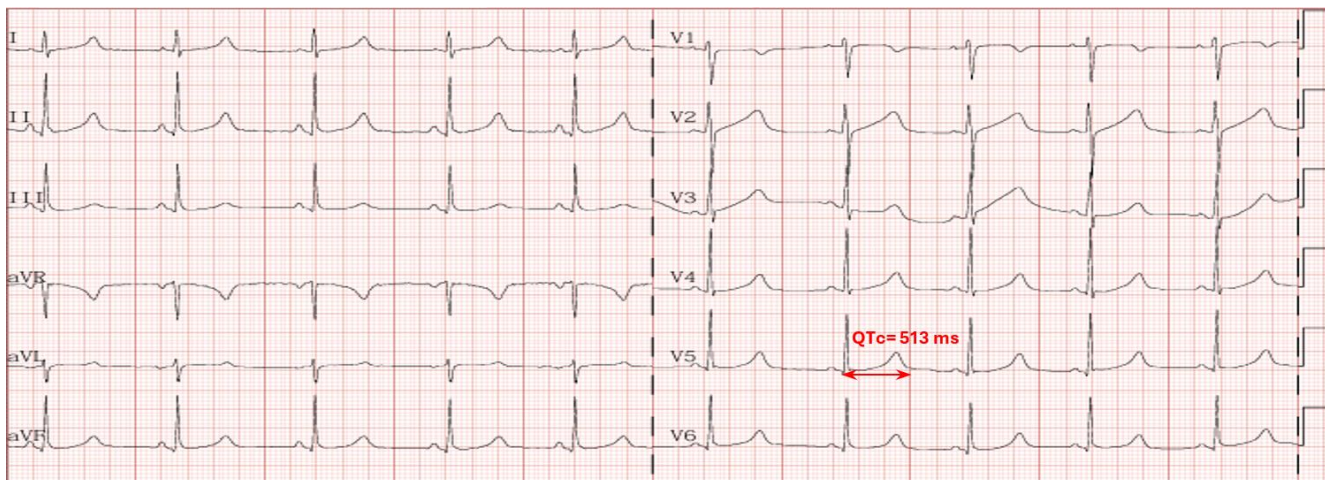
Pacientė atvyko į VUL SK Akušerijos ir ginekologijos skyrių planuotam gimdymui esant išnešiotam nėštumui (40 savaitė ir 4 dienos). Apžiūros metu išmatuotas AKS 126/84 mmHg, ŠSD 93 k./min. Vaisiaus tonai buvo aiškūs, ritmiški 140 k./min., nestresinis testas (NST) reaktyvus. BKT stebėta saikinga netransfuzinio lygio normochrominė normocitinė anemija, biocheminis kraujo tyrimas buvo normos ribose (1 lentelė). Gimdymas buvo sužadintas amniotomija, vėliau gimdymo veikla sustiprinta skyrus oksitocino. 2021-08-25 natūraliais gimdymo takais gimė 3580 g svorio, 53 cm ūgio moteriškos lyties naujagimis, pagal Apgar skalę įvertintas 8/10 balų. Laikotarpis po gimdymo buvo sklandus, be komplikacijų, motinai išmatuotas QTc po gimdymo – 418 ms, ŠSD 83 k./min. Pacientei ir naujagimiui gimdymo metu ar po jo gyvybei pavojingų aritmijų nebuvo.

Pogimdyminiu laikotarpiu (9 mėnesius) pacientė buvo reguliariai stebėta gydytojo kardiologo kas 3 mėnesius, nusiskundimų neturėjo, testas paskirtas gydymas BAB. EKG ir Holterio 24 val. EKG monitoravimo tyrimuose QTc pailgėjimo nestebėta. Po sėkmingo ir nekomplikuoto pirmojo nėštumo ir gimdymo, nuolatos vartojant BAB paskirta terapine doze, 2023 metų kovą pacientė natūraliais takais antrą kartą pagimdė išnešiotą, 3240 g svorio, 51 cm ūgio moteriškos lyties naujagimį, pagal Apgar skalę įvertintą 9/10 balų. Tiek nėštumas, tiek gimdymas praėjo be komplikacijų, gyvybei pavojingų aritmijų ar kitų simptomų nepasireiškė. Po gimdymo QTc – 447 ms, ŠSD 54 k./min. Po abiejų nėštumų, pogimdyminiu laikotarpiu skundų nebuvo, pacientė abu vaikus maitino krūtimi, nuolatos vartojo BAB paskirta doze. Atliktas genetinis ištyrimas pacientės vaikams, nustatytas *KCNQ1* geno patogeninis variantas antrajai dukrai, kuriai taip pat buvo paskirtas gydymas BAB.

6.2. ANTRASIS KLINIKINIS ATVEJIS

VUL SK 2021 metų liepos mėnesį gydytojo kardiologo konsultuota 24 metų, I nėštumo, 15-os nėštumo savaitės pacientė. IQTS 1 tipo diagnozė pacientei nustatyta 2016 metais.

Gyvenimo anamnezė: pacientė 8 metus profesionaliai užsiėmė biatlono sportu ir sveikatos nusiskundimų neturėjo. Sporto centre, profilaktinio tikrinimo metu 2013 metais, EKG užregistruotas pailgėjęs QTc intervalas, dėl to pacientė buvo reguliariai stebima gydytojo vaikų kardiologo. VUL SK 2016 metais EKG registruotas SR, ŠSD 60 k./min, QTc – 513 ms (2 paveikslas).

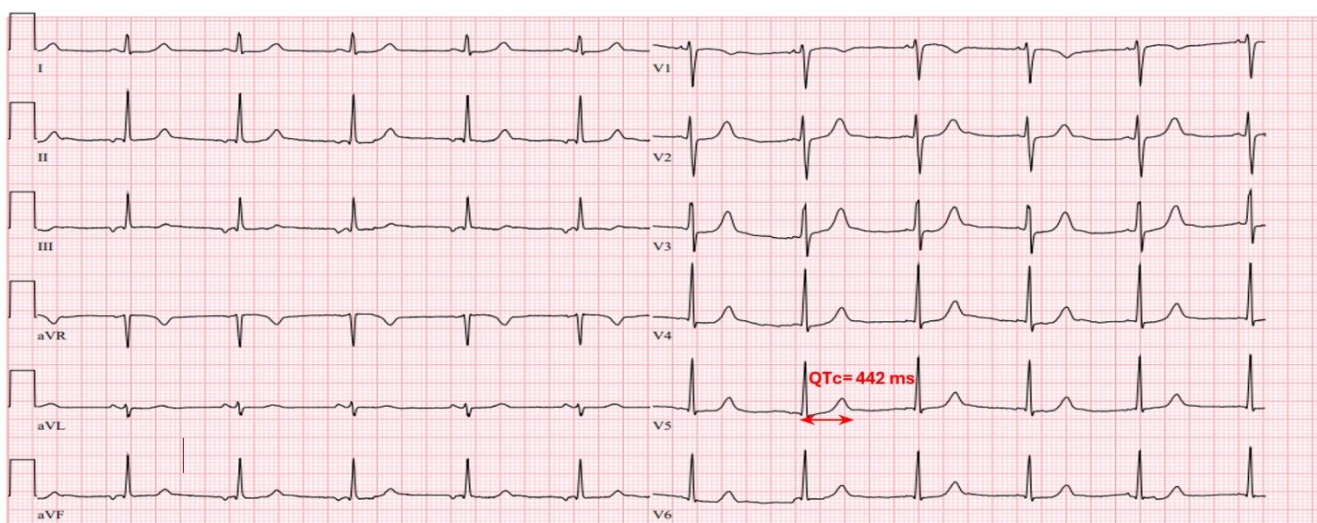


2 paveikslas. Elektrokardiograma 2016 m: sinusinis ritmas, širdies susitraukimų dažnis 60 k./min., QTc – 513 ms.

Holterio 24 val. EKG monitoravimo metu registruotas SR, ŠSD 56–160 k./min. (vidutinis – 74 k./min.), ilgiausias QTc – 534 ms. Ritmo ir laidumo sutrikimų neregistruota. VEM tyrime ilgiausias QTc intervalas buvo prieš krūvį, ramybėje – 521 ms. Fizinio krūvio metu išliko pailgėjęs QTc intervalas. Atsistatymo laikotarpiu ilgiausias QTc buvo 1-ą minutę po krūvio nutraukimo – 473 ms. EchoKG širdies struktūros pakitimų nenustatyta. Pacientei nustatyta vidutinė paveldimo IQTS tikimybė (pagal *Schwartz* skaičiuolę – 3 balai). Atliktas naujos kartos sekoskaitos tyrimas, nustatytas neabejotinai patogeninis *KCNQ1* geno (NM_000218.2) *missense* tipo variantas c.568C>T (p.Ala190Trp) heterozigotinėje būklėje, kuris lemia IQT1. Pacientei paskirtas gydymas propranololiu 20 mg 2 k./d., tačiau pacientė vaisto nevartojo. Rekomenduota gydytojo kardiologo stebėseną, genetinis ir kardiologinis ištyrimas pirmos eilės šeimos nariams.

Šeiminė anamnezė: pacientės tėtis mirė staiga 57 metų amžiaus, mirties priežastis nežinoma. Kitų staigių mirčių giminėje nebuvo.

Kardiologo konsultacijos 15-ąją nėštumo savaitę VUL SK metu, pacientė nusiskundimų neturėjo. Atlikus EKG, registruotas SR, ŠSD 66 k./min., QTc – 442 ms (3 paveikslas).



3 paveikslas. Elektrokardiograma 2021 m., 15-a nėštumo savaitė: sinusinis ritmas, širdies susitraukimų dažnis 66 k./min., QTc – 442 ms.

Holterio 72 val. EKG monitoravimo metu registruotas SR, ŠSD 48–143 k./min. (vidutinis–73 k./min.), pailgėjusio QTc, pavojingų ritmo ar laidumo sutrikimų nebuvo. BKT ir biocheminiuose tyrimuose kliniškai reikšmingų pokyčių nestebėta (2 lentelė). EchoKG širdies struktūros pakitimų nenustatyta. Kadangi pacientė BAB nevartojo, pirmą kartą paskirtas gydymas propranololiu 20 mg 2 k./d. Rekomenduota vengti QT intervalą ilginančių vaistų, užtikrinti adekvatų poilsio režimą, fizinio krūvio ribojimą bei vengti simptomus provokuojančių dirgiklių. Po 2 mėnesių suplanuotas daugiadalykis pacientės aptarimas.

Gydytojo akušerio-ginekologo atliktame vaisiaus UG 22-ąją nėštumo savaitę, nustatytas fizinis išsivystymas atitinkantis gestacijos laiką, vaisiaus vandenų kiekis bei širdies veikla normos ribose, vystymosi anomalijų nestebima. Įvertinta aritminių įvykių rizika, pagal fenotipą ir genotipą pacientė priskirta vidutinės-didelės rizikos grupei (nebuvo sinkopių ar ritmo sutrikimų, EKG buvo registruotas QTc >500 ms). Nuspręsta, jog pacientė turi gimdyti VUL SK, planuotas gimdymas natūraliais gimdymo takais, iki gimdymo rekomenduota tęsti skiriamą gydymą.

Kito planinio apsilankymo metu, po 3 mėnesių, 36-ąją nėštumo savaitę, pacientė jautėsi gerai. EKG SR, ŠSD –73 k./min., QTc – 453 ms. Atlikti laboratoriniai tyrimai be kliniškai reikšmingų pakitimų (2 lentelė). Vaisiaus UG tyrime stebėtas normalus vaisiaus augimas, kraujotaka bei bendra būklė. Surengtas antrasis daugiadalykis pacientės aptarimas, kuriame dalyvavo gydytojai kardiologai, akušeriai-ginekologai bei anesteziologas-reanimatologas. Patvirtintas numatytas gimdymas VUL SK, sudarytas gimdymo priežiūros planas. Suplanuota hospitalizacija 40-ąją nėštumo savaitę, gimdymo skausmui malšinti planuota epidurinė nejautra. Numatytas gydytojo anesteziologo-reanimatologo dalyvavimas gimdyje ir nuolatinis AKS, ŠSD ir kitų gyvybinių funkcijų monitoravimas, pasirengimas

intraveninių BAB skyrimui bei prireikus – išorinio defibriliatoriaus panaudojimas. Iki gimdymo toliau tęstas paskirtas gydymas BAB ta pačia doze.

Pacientė hospitalizuota į VUL SK Akušerijos ir ginekologijos skyrių, esant išnešiotam nėštumui (40 savaitė ir 2 dienos). Apžiūros metu išmatuotas AKS 126/69 mmHg, ŠSD 82 k./min. Vaisiaus tonai buvo aiškūs, ritmiški 140 k./min., NST reaktyvus. Atlikti laboratoriniai tyrimai buvo normos ribose (2 lentelė). Pradėtas gimdymo sužadinimas mechaniniu gimdos kaklelio plėtikliu ir sintetiniais prostaglandinais, vėliau gimdymo veikla sustiprinta atlikus amniotomiją ir skyrus oksitocino. 2022-01-04 natūraliais gimdymo takais gimė 3750 g svorio moteriškos lyties naujagimis, pagal Apgar skalę įvertintas 8/10 balų. Pacientei ir naujagimiui gimdymo metu ar po jo gyvybei pavojingų aritmijų nebuvo. Po gimdymo pacientė konsultuota gydytojo kardiologo, užrašytoje EKG – SR, ŠSD 75 k./min., QTc – 470 ms. Koreguotas gydymas propranololiu 20 mg 2 k./d. → 3 k./d. Pacientė naujagimį maitino krūtimi. Rekomenduotas pacientės vaiko genetinis ištyrimas, paskirta tolimesnė kardiologo kontrolė (9 mėnesius), įvertinant pacientės būklę kas 3 mėnesius.

6.3. TREČIASIS KLINIKINIS ATVEJIS

VUL SK 2022 metų gruodžio mėnesį gydytojo kardiologo konsultuota 20 metų, I nėštumo, 13-os nėštumo savaitės pacientė. IQTS 1 tipo diagnozė pacientei nustatyta 2015 metais.

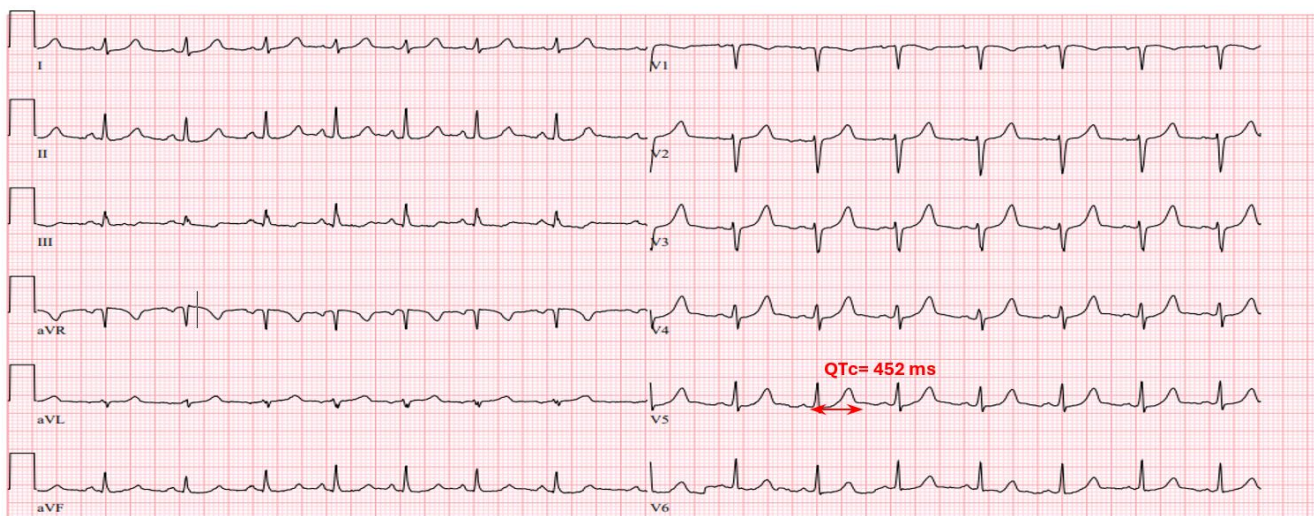
Gyvenimo anamnezė: nuo vaikystės moteris buvo stebima gydytojo vaikų kardiologo dėl širdies ūžesio. Pacientei kartodavosi galvos svaigimo, bendro silpnumo epizodai, sinkopių nebuvo. Dėl bendro silpnumo epizodų padažnėjimo 2013 metais buvo tirta gydytojo vaikų kardiologo. Atlikus EKG, nustatytas QTc – 460 ms. Tolimesniam ištyrimui nukreipta į Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninę Kauno klinikas (LSMU KK). Po ištyrimo nutarta, jog duomenų už IQTS diagnozę nepakanka, gydymui paskirtas propranololis 40 mg 2 k./d. bei rekomenduotas stebėjimas ir kontrolė.

Fizinio krūvio metu (minant dviratį), 2015 metais, keletą kartų buvo praradusi sąmonę. Sinkopės metu traukulių nebuvo. Prieš sinkopės epizodus kartais jausdavo galvos svaigimą, bendrą silpnumą, patamsėjimą akyse. Nukreipta gydytojo vaikų kardiologo konsultacijai VUL SK. EKG registruotas SR, ŠSD 81 k./min., QTc – 477 ms. Holterio 24 val. EKG monitoravimo metu, stebėtas SR, ŠSD 54–114 k./min. (vidutinis – 74 k./min.), ilgiausias QTc – 508 ms. Pavojingų ritmo ar laidumo sutrikimų nestebėta. VEM tyrime ilgiausias QTc registruotas prieš krūvį, ramybės metu – 447 ms, 1-ą minutę po krūvio nutraukimo QTc – 413 ms. EchoKG širdies struktūros pakitimų nenustatyta. Atlikus pasyvios ortostazės mėginį, stebėtas polinkis į ortostazinę hipotenziją, sinkopė neišprovokuota. Surengtas gydytojų genetikų, vaikų kardiologo bei širdies chirurgo daugiadalykis pacientės aptarimas,

pacientei nustatyta didelė paveldimo IQTS tikimybė (pagal *Schwartz* skaičiuoklę – 5 balai). Remiantis anamneze bei tyrimų duomenimis, nustatyta klinikinė diagnozė – IQTS. Atliktas naujos kartos sekoskaitos tyrimas 2017 metais, nustatytas *KCNQ1* geno (NM_00218.2) patogeninis variantas c.477+1G>A (rs762814879) heterozigotinėje būklėje, kuris lemia IQT1. Rekomenduota gydytojo kardiologo stebėseną ir gydymas BAB.

Šeiminė anamnezė: pacientės močiutė iš motinos pusės mirė gimdydama 39 metų, sirgo neaiškia širdies liga. Pacientės motinos dėdė mirė jaunas, rastas nuskendęs. Atlikus genetinį ištyrimą šeimos nariams, šeiminis patogeninis *KCNQ1* geno variantas nustatytas tėvui ir broliui. Senelis iš tėvo pusės mirė nuo insulto būdamas 65 metų.

Kardiologo konsultacijos VUL SK metu, 13-ąją nėštumo savaitę, pacientė nusiskundimų neturėjo, sinkopės nesikartojo. Atlikus EKG gulint registruotas SR, ŠSD 92 k./min., QTc – 452 ms, atsistojus QTc pailgėjo ~ 480 ms (4 paveikslas).



4 paveikslas. Elektrokardiograma gulint 2022 m., 13-a nėštumo savaitė: sinusinis ritmas, širdies susitraukimų dažnis 92 k./min., QTc – 452 ms.

Holterio 24 val. EKG monitoravimo tyrime registruotas SR, ŠSD 62–156 k./min. (vidutinis– 92 k./min.), nakties metu registruotas ilgiausias QTc – 500 ms. (5 paveikslas). Pavojingų ritmo ar laidumo sutrikimų nestebėta.



5 paveikslas. Holterio 24 valandų elektrokardiogramos monitoravimo tyrimas, 2022 m. 13-a nėštumo savaitė. Ilgiausias QTc – 500 ms, prie širdies susitraukimų dažnio 86 k./min.

Bendrame kraujo tyrime stebėti nesubrendę granulocitai: mielocitai 1,6 %, metamielocitai 1,6 %. Pakitimai aptarti su gydytoju hematologu, rekomenduota planinė gydytojo hematologo konsultacija ir stebėjimas. Kitų kliniškai reikšmingų pokyčių laboratoriniuose tyrimuose nebuvo (3 lentelė). EchoKG širdies struktūros pakitimų nenustatyta. Nuspręsta tęsti nuolatinį gydymą propranololiu 40 mg 3 k./d. Siekiant palaikyti kalio koncentraciją ~ 4,5 mmol/l, paskirti kalio papildai. Rekomenduota vengti QT intervalą ilginančių vaistų, užtikrinti adekvatų poilsio režimą, fizinio krūvio ribojimą bei vengti provokuojančių dirgiklių. Numatytas daugiadalykis pacientės aptarimas po 3 mėnesių.

Pacientė apžiūrėta gydytojo akušerio-ginekologo 22-ąją nėštumo savaitę bei atliktas vaisiaus UG. Nustatytas vaisiaus fizinis išsivystymas atitinkantis gestacijos laiką, vaisiaus vandenų kiekis bei širdies veikla normos ribose, vystymosi anomalijų nestebėta.

Nėštumo laikotarpiu pacientė reguliariai stebėta VUL SK gydytojų kardiologo ir akušerio-ginekologo kas 3 mėnesius. Naujų nusiskundimų nebuvo, dėl išliekančių pokyčių BKT, rekomenduota būklės stebėseną, kituose laboratoriniuose tyrimuose kliniškai reikšmingų pokyčių nestebėta (3 lentelė). Nėštumo eiga išliko nekomplikuota, vaisiaus augimas ir fizinis išsivystymas toliau atitiko gestacijos savaites. Planuojant gimdymo taktiką, įvertinta vaisiaus būklė, išsivystymas bei motinos gimdymo takai. Dėl akušerinių aplinkybių nuspręsta, jog atėjus gimdymo terminui, bus atlikta planinė cezario pjūvio operacija.

Likus mėnesiui iki gimdymo termino, 34-ąją nėštumo savaitę, surengtas daugiadalykis pacientės aptarimas, kuriame dalyvavo gydytojai kardiologai bei akušeriai-ginekologai. Įvertinta aritminių įvykių rizika, pagal fenotipą ir genotipą pacientė priskirta vidutinės-didelės rizikos grupei (buvęs sinkopės epizodas, EKG registruotas QTc >500 ms). Numatytas gimdymas VUL SK, pacientė įtraukta į operacinius planus planinei cezario pjūvio operacijai. Gimdymo metu būtinas AKS, ŠSD ir kitų gyvybinių funkcijų monitoravimas, pasirengimas intraveninių BAB skyrimui bei prireikus – išorinio defibriliatoriaus panaudojimas. Iki gimdymo toliau tęstas gydymas BAB ta pačia doze.

Esant išnešiotam nėštumui (39 savaitė ir 4 dienos) pacientė atvyko į VUL SK Akušerijos ir ginekologijos skyrių planinei cezario pjūvio operacijai. Apžiūros metu išmatuotas AKS 120/72 mmHg, ŠSD 84 k./min. Vaisiaus tonai buvo aiškūs, ritmiški 130 k./min., NST reaktyvus. Atlikti laboratoriniai tyrimai buvo normos ribose (3 lentelė). 2023-06-20 cezario pjūvio operacijos metu gimė 3970 g svorio, moteriškos lyties naujagimis, pagal Apgar skalę įvertintas 9/10 balų. Operacija praėjo be komplikacijų, laikotarpis po gimdymo buvo sklandus. Nei pacientei nei naujagimiui gyvybei pavojingų aritmijų nebuvo. Pacientė naujagimį maitino krūtimi. Iš karto po gimdymo, pacientė savavališkai nutraukė gydymą BAB. Po aštuonių mėnesių kreipėsi į kardiologą VUL SK dėl pasikartojančių silpnumo epizodų rytais. Atliktoje EKG stebėtas SR, ŠSD 87 k./min, QTc– 469 ms. Prieš VEM tyrimą, ramybėje QTc buvo 449 ms. Ilgiausias QTc registruotas 1-ą minutę po krūvio nutraukimo, QTc– 454 ms, 4-ą minutę QTc– 452 ms. Pacientei paskirtas gydymas propranololiu 40 mg 3 k./d., priminta informacija apie simptomus provokuojančius dirgiklius, QT intervalą ilginančius vaistus, poilsio režimo ir fizinio krūvio ribojimo svarbą. Rekomenduotas pacientės vaiko genetinis ištyrimas, paskirta tolimesnė kardiologo kontrolė (9 mėnesius), įvertinant pacientės būklę kas 3 mėnesius.

6.4. KETVIRTAS KLINIKINIS ATVEJIS

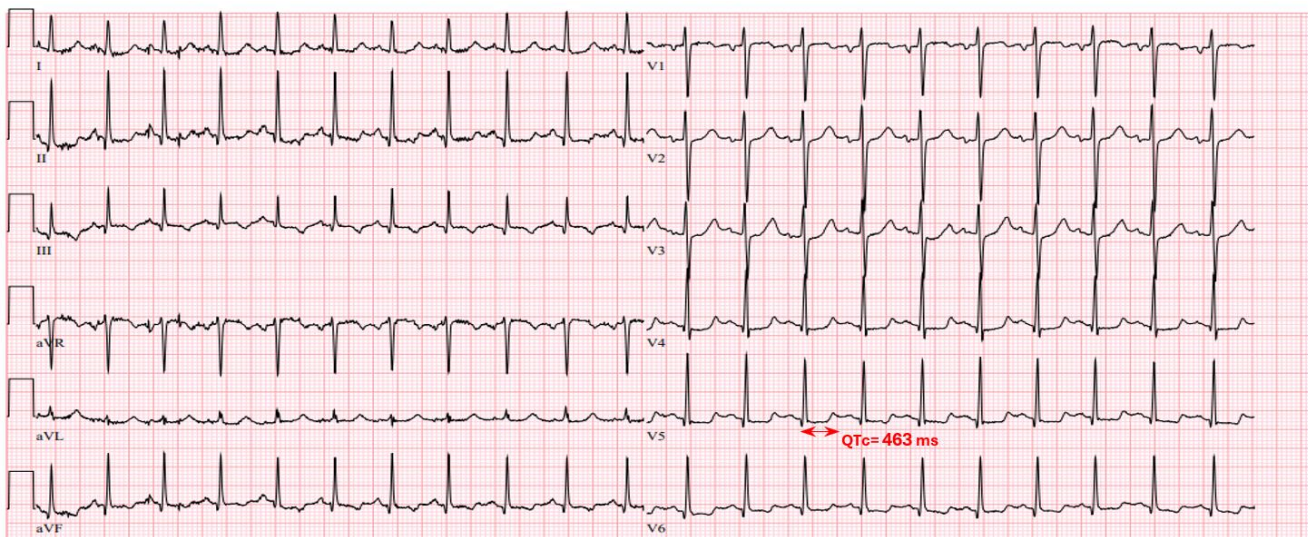
VUL SK 2023 metų liepos mėnesį gydytojo kardiologo konsultuota 19 metų, I nėštumo, 31-os nėštumo savaitės pacientė. IQTS 1 tipo diagnozė pacientei nustatyta 2020 metais. Iki kreipimosi į VUL SK pacientė buvo gydoma kitoje gydymo įstaigoje.

Gyvenimo anamnezė: pacientė profesionali sportininkė, dviratininkė. Iki nėštumo intensyviai sportavo (treniruotės 3–5 k./sav, po 2 valandas). Būdama 14-os metų, 2018 metais, dviračių varžybose, fizinio krūvio metu, neteko sąmonės. Sumažintas fizinis krūvis, tačiau sinkopės epizodai fizinio krūvio metu pasikartojo dar kelis kartus. Sinkopių metu traukulių nebuvo. Vieną sinkopės epizodą patyrė ramybės metu po nemiegotos nakties. Tais pačiais metais sinkopės metu patyrė smegenų sutrenkimą, todėl buvo stacionarizuota į VUL SK. Pacientė taip pat skundėsi kelis metus epizodiškai

jaučiamais širdies plakimais, skausmais ir diskomfortu už krūtinkaulio. EKG registruotas SR, ŠSD 61 k./min., QTc – 417 ms, stebėti ankstyvos skilvelių repoliarizacijos požymiai. Holterio 24 val. EKG monitoravimo tyrime SR, ŠSD 50–127 k./min. (vidutinis – 71 k./min.). Registruoti intermituojantys T dantelio pokyčiai (dvikupris, neigiamas). QTc reikšmės buvo normos ribose. Reikšmingų širdies ritmo, laidumo sutrikimų nebuvo. VEM tyrimo pradžioje, iš gulimos padėties pasodinus pacientę ant dviračio, QTc pailgėjo iki 560 ms, dėl to tyrimas neatliktas. EchoKG širdies struktūros pakitimų nenustatyta. Atliktas 24 val. AKS matavimų tyrimas, nustatyta sistolinė arterinė hipertenzija (AH). Pacientę konsultavo gydytojas vaikų neurologas, atlikta elektroencefalografija (EEG) – epilepsijos diagnozė atmesta. Hospitalizacijos metu buvo surengtas daugiadalykis gydytojų vaikų kardiologų ir genetikų aptarimas, kurio metu įtarta IQTS diagnozė, nustatyta didelė paveldimo IQTS tikimybė (pagal *Schwartz* skaičiuoklę – 5 balai). Paskirtas gydymas propranololiu 40 mg 3 k./d. bei rekomenduotas genetinis ištyrimas. Atliktas naujos kartos sekoskaitos tyrimas, nustatytas *KCNQ1* geno (NM_00218.2) patogeninis variantas c.1265delA (p.(Lys422SerfsTer10); rs397508083) heterozigotinėje būklėje, kuris lemia IQT1. Rekomenduota gydytojo kardiologo stebėseną, gydymas BAB bei genetinis bei kardiologinis ištyrimas pirmos eilės šeimos nariams.

Šeiminė anamnezė: pacientės dėdė (mamos brolis) būdamas 39 metų patyrė insultą, po kurio išsivystė epilepsija. Močiutei iš tėvo pusės, 40 metų amžiuje atlikta aortokoronarinių jungčių suformavimo operacija. Pacientės mama patirdavo širdies plakimų epizodus, kurie užeidavo ir praeidavo per 30 minučių, tačiau niekada nesikreipė į gydytojus, genetiškai tirta nebuvo.

Kardiologo konsultacijos VUL SK metu, 31-ąją nėštumo savaitę, pacientė skundėsi apie mėnesį laiko besikartojančiais širdies plakimo epizodais, sukeliančiais galvos svaigimą. Sinkopių nuo 2018 metų nebuvo. Iki nėštumo vartodavo propranololį 40 mg 3 k./d., tačiau nėštumo metu vaisto vartojimą nutraukė. Dėl nėštumo metu padidėjusio AKS, jai buvo paskirtas gydymas metildopa 250 mg 3 k./d. (vaistų fone AKS buvo koreguotas). Esant preeklampsijos rizikai iki 36 nėštumo savaitės paskirtas aspirinas 150 mg 1 k./d. Atlikus EKG gulint, registruotas SR, ŠSD 125 k./min, QTc – 463 ms, atsistojus QTc pailgėjo ~470 ms (6 paveikslas).



6 paveikslas. Elektrokardiograma gulint 2023 m., 31-a nėštumo savaitė: sinusinis ritmas, širdies susitraukimų dažnis 126 k./min., QTc – 463 ms.

Holterio 24 val. EKG monitoravimo tyrime registruotas SR, ŠSD 72–130 k./min. (vidutinis–92 k./min.). QTc intervalai normos ribose. Laboratoriniuose tyrimuose stebėta saikinga netransfuzinio lygio normochrominė normocitinė anemija (Hgb 104 g/l, RBC $3,43 \times 10^{12}$ /l, Hct 0,299 l/l, MCV 87,4 fl), kiti rodikliai buvo be kliniškai reikšmingų pokyčių (4 lentelė). EchoKG širdies struktūros pakitimų nenustatyta. Pacientė buvo apžiūrėta gydytojo akušerio-ginekologo. Atliktame vaisiaus UG fizinis išsivystymas atitinkantis gestacijos laiką, vaisiaus vandenų kiekis bei širdies veikla normos ribose, vystymosi anomalijų nestebima. Naujai paskirtas gydymas propranololiu 40 mg 2 k./d., tęstas gydymas metildopa 250 mg 2–3 k./d. ir aspirinu 150 mg 1 k./d. Siekiant palaikyti kalio koncentraciją ~4,5 mmol/l, paskirti kalio papildai. Rekomenduota vengti QT intervalą ilginančių vaistų, sureguliuoti poilsio režimą, riboti fizinį krūvį bei vengti provokuojančių dirgiklių. Paskirta stebėsena VUL SK bei suplanuotas daugiadalykis pacientės aptarimas.

Apsilankymo VUL SK metu 34-ą nėštumo savaitę, pacientė skundėsi širdies plakimo epizodais ir diskomfortu krūtinėje. Atliktoje EKG registruotas SR, ŠSD 98 k./min, QTc – 451 ms. Normochrominės normocitinės anemijos rodikliai koregavosi (Hgb 104 → 124 g/l), kitų kliniškai reikšmingų pakitimų laboratoriniuose tyrimuose nestebėta (4 lentelė). Atliktas planinis vaisiaus UG tyrimas, nėštumo eiga nekomplikuota, vaisiaus augimas ir fizinis išsivystymas atitiko gestacijos savaites, vystymosi anomalijų nebuvo nustatyta. Gydytojų kardiologų bei akušerių-ginekologų daugiadalykio aptarimo metu nuspręsta padidinti propranololio dozę 40 mg 2 k./d. → 3 k./d. Įvertinta aritminių įvykių rizika, pagal fenotipą ir genotipą pacientė priskirta vidutinės-didelės rizikos grupei (buvęs sinkopės epizodas, registruotas QTc >500 ms). Sudarytas gimdymo planas, numatyta hospitalizacija į VUL SK

40-ą nėštumo savaitę. Nuspręsta, jog pacientė gimdys natūraliais gimdymo takais, bus taikoma epidurinė nejautra. Gimdymo metu būtinas AKS, ŠSD ir kitų gyvybinių funkcijų monitoravimas, pasirengimas intraveninių BAB skyrimui bei prireikus – išorinio defibriliatoriaus panaudojimas. Iki gimdymo toliau tęstas paskirtas gydymas BAB ta pačia doze.

Pacientė atvyko į VUL SK Akušerijos ir ginekologijos skyrių pagal sudarytą gimdymo planą, esant išnešiotam nėštumui (40 savaitė ir 1 diena). Apžiūros metu išmatuotas AKS 124/72 mmHg, ŠSD 84 k./min. Vaisiaus tonai buvo aiškūs, ritmiški 145 k./min., NST reaktyvus. Atlikti laboratoriniai tyrimai buvo normos ribose (4 lentelė). Pradėtas gimdymo sužadinimas, įvedant mechaninį gimdos kaklelio plėtiklį, vėliau skirti sintetiniai prostaglandinai. Esant nepasiruošusiems gimdymo takams, nepavykus sužadinti gimdymo, nuspręsta nėštumą užbaigti skubia cezario pjūvio operacija. 2023-09-21 skubios cezario pjūvio operacijos metu gimė 3830 g, moteriškos lyties naujagimis, pagal Apgar skalę įvertintas 10/10 balų. Po operacijos pacientei prasidėjo stiprus kraujavimas iš gimdos, kuris buvo sustabdytas skiriant kraujavimą stabdančius medikamentus (oksitociną, karbetociną, misoprostolį), atliktos kraujo plazmos ir eritrocitų masės transfuzijos. Pacientė po gimdymo buvo nuolat monitoruojama telemetrijos būdu, ritmo sutrikimų, QTc pailgėjimo nestebėta. Stabilizavus pacientės būklę, laikotarpis po gimdymo buvo be komplikacijų. Nei pacientei nei naujagimiui gyvybei pavojingų aritmijų nebuvo. Pacientė naujagimį maitino krūtimi. Po gimdymo tęstas gydymas propranololiu 40 mg 2–3 k./d. Rekomenduotas pacientės vaiko genetinis ištyrimas, paskirta tolimesnė kardiologo kontrolė (9 mėnesius), įvertinant pacientės būklę kas 3 mėnesius.

5 lentelė. Pacienčių klinikinių atvejų charakteristika

	1 klinikinis atvejis	2 klinikinis atvejis	3 klinikinis atvejis	4 klinikinis atvejis
Amžius diagnozės nustatymo metu	12 metų	19 metų	13 metų	16 metų
Geno mutacija	<i>KCNQ1</i>	<i>KCNQ1</i>	<i>KCNQ1</i>	<i>KCNQ1</i>
QTc intervalas (ms)	Prieš nėštumą ~ 440	Prieš nėštumą ~ 500	Prieš nėštumą ~ 480	Prieš nėštumą ~ 470
	Nėštumo laikotarpiu ~460	Nėštumo laikotarpiu ~ 450	Nėštumo laikotarpiu ~ 450	Nėštumo laikotarpiu ~ 450
	Po gimdymo ~ 430	Po gimdymo ~ 470	Po gimdymo ~ 455	Po gimdymo ~ 440
Simptomai iki nėštumo	Vaikystėje: širdies plakimai, dusulys	Nėra	Vaikystėje: galvos svaigimas, bendras silpnumas, sinkopė fizinio krūvio metu	Vaikystėje: sinkopės fizinio krūvio metu

5 lentelė. Pacienčių klinikinių atvejų charakteristika (tęsinys)

Simptomai nėštumo metu	Nėra	Nėra	Nėra	Galvos svaigimas, širdies plakimai, diskomfortas krūtinėje
Simptomai po gimdymo	Nėra	Nėra	Nutraukus vaistus – bendras silpnumas	Nėra
BAB vartojimas nėštumo metu	Vartojo	Vartojo	Vartojo	Vartojo nuo 31 nėštumo savaitės
BAB vartojimas po gimdymo	Vartojo	Vartojo	Po gimdymo nutraukė	Vartojo
Gimdymo būdas	Natūraliais gimdymo takais	Natūraliais gimdymo takais	Cezario pjūvio operacija	Cezario pjūvio operacija
Naujagimio genetinis tyrimas	Jauniausiai dukrai – <i>KCNQ1</i> geno patogeninis variantas	Netirtas	Netirtas	Netirtas

BAB – beta adrenoreptorių blokatoriai; ms – milisekundės; QTc – širdies dažnio koreguotas QT intervalas

7. LITERATŪROS APŽVALGA

7.1. Ilgo QT sindromo apibrėžimas, epidemiologija

IQTS – tai reta, genetiškai paveldima širdies būklė (kanalopatija), kurią sukelia mutacijos genuose, koduojančiuose selektyvius, nuo įtampos priklausomus jonų kanalus. Mutacijų sukelti pokyčiai lemia veikimo potencialo repoliarizacijos fazės pailgėjimą. Tai labiausiai ištirta širdies kanalopatija, aprašyta skirtingose pacientų grupėse visame pasaulyje bei pasižyminti įvairia ligos fenotipine išraiška bei klinicine eiga [2,5]. Sindromui būdingas QTc intervalo pailgėjimas EKG, kuris nėra paaiškinamas kitomis priežastimis (pvz., QT intervalą ilginančių vaistų vartojimas, elektrolitų disbalansas, struktūrinės širdies ligos) [6].

Schwartz ir kt. atliktame naujagimių kohortiniame tyrime nustatyta, jog IQTS paplitimas yra maždaug 1 iš 2000 asmenų [2]. IQTS bei TdP išsivystymo rizika moterims yra didesnė nei vyrams. Wang ir kt. atliktame tyrime nustatyta, jog vyrams, ypač sergantiems IQT1, simptomai linkę pasireikšti prieš brendimą (širdies įvykių rizika didžiausia iki 15 metų amžiaus). Po brendimo, vyrams pastebimas QTc sutrumpėjimas. Moterims, ypač IQT2, didesnė tikimybė patirti širdies įvykius yra brendimo metu, maždaug nuo 16 metų bei išlieka suaugus. Didesnis ligos paplitimas moterų tarpe siejamas su hormonų, ypač estrogeno, pokyčiais menstruacinio ciklo metu [7–9]. Bendras aritmijų pasireiškimo dažnis yra didesnis moterims, priklausančioms 41–50 metų amžiaus grupei (199 iš 100000), lyginant su 18–30 metų moterų grupe (55 iš 100000) [10]. Didesnei daliai IQTS pacientų diagnozė yra nustatoma iki 20 metų,

retais atvejais po 40 metų. Suaugus, QTc intervalas palaipsniui ilgėja abiejų lyčių atstovams, tačiau vyrams šis procesas vyksta šiek tiek greičiau, todėl skirtumai tarp lyčių sumažėja po 60 metų [7].

Nustatyta, jog nėštumo laikotarpiu bet kokių aritmijų dažnis siekia apie 68 atvejus iš 100000 su nėštumu susijusių hospitalizacijų [10]. IQTS sergančioms pacientėms, nėštumo laikotarpiu TdP bei staigios širdinės mirties rizika sumažėja, tačiau reikšmingai padidėja pogimdyminiu ir perimenopauzės laikotarpiais. Didžiausiam iki šiol atliktame nėštumo ir įgimtų aritmijos sindromų tyrime tirtos 1094 nėščiosios, sergančios IQTS. Tyrime nustatyta, jog IQTS sergančioms pacientėms nėštumo laikotarpiu širdies įvykių buvo mažiau nei prieš nėštumą. Pogimdyminiu laikotarpiu šis dažnis išauga 4 kartus, labiausiai pirmaisiais 9 mėnesiais po gimdymo, ypač IQT2 sergančioms pacientėms [11,12]. B.H. Hammond ir kt. atliktame retrospektyviniame tyrime analizuoti 66 sėkmingi nėštumai (31 moters). Tyrime 4 motinos patyrė 5 aritmijų epizodus – visi jie įvyko pogimdyminiu laikotarpiu [13].

7.2. Ilgo QT sindromo etiologija ir patofiziologiniai mechanizmai

7.2.1. Įgimto ir įgyto ilgo QT sindromo etiologija

IQTS gali būti įgimtas arba įgytas. Įgimto IQTS etiologija yra susijusi su genetinėmis mutacijomis, kurios sutrikdo kardiomiocitų selektyvių, nuo įtampos priklausomų jonų kanalų funkciją [3]. Geno mutacija pacientams yra nustatoma 80–85 % atvejų, tačiau, 15–20 % atvejų priežastis lieka neaiški. *Missense* genų mutacijos apima daugiau nei 70 % atvejų, o likusią dalį sudaro rėmelio poslinkio, splaisingo, insercijos ar delecijos mutacijos. Dauguma literatūroje aprašytų mutacijų yra lokalizuotos egzone (baltymą koduojančioje geno srityje) [9].

Šiuo metu yra nustatyta 17 IQTS tipų (IQT1–IQT15), susijusių su 15-os autosominiu dominantiniu keliu paveldimų genų mutacijomis. Dažniausi tipai, pirmasis (IQT1), antrasis (IQT2) ir trečiasis (IQT3), sudaro apie 90 % visų genetiškai patvirtintų atvejų. IQT1 tipas nustatomas dažniausiai, 30–35 % visų IQTS sergančių pacientų. IQT1 atsiranda dėl *KCNQ1* geno, koduojančio nuo įtampos priklausomų K^+ kanalo Kv7.1 α subvienetą, funkcijos praradimo mutacijos. Kv7.1 kanalas lokalizuojasi kardiomiocitų membranoje ir yra sudarytas iš keturių α subvienetų, kurie kartu su *KCNE1* baltymo β -subvienetu generuoja lėtąją uždelsto išsilyginimo K^+ jonų srovę (I_{Ks}) iš ląstelės. Kanalo pažeidimai ir defektai sukelia sumažėjusią I_{Ks} srovę iš ląstelės. Aprašytuose atvejuose, visoms keturioms nėščiosioms buvo nustatytas IQT1 tipas, kuris literatūros duomenimis yra dažniausiai pasitaikantis. Antras pagal dažnumą IQTS tipas – IQT2, pasireiškia 25–30 % pacientų. IQT2 sukelia *KCNH2* (*hERG*) geno funkcijos praradimo mutacija. *KCNH2* koduoja K^+ kanalo Kv11.1 α subvienetą, kuris veikdamas kartu su *KCNE2* baltymu formuoja kanalą, per kurį vyksta greitoji uždelsto išsilyginimo K^+ jonų (I_{Kr}) srovė iš ląstelės.

KCNH2 geno mutacija lemia kanalo pažeidimą bei I_{Kr} srovės sumažėjimą. IQT3 yra trečiasis pagal dažnumą tipas, nustatomas apie 5–10 % atvejų. Tipas yra susijęs su *SCN5A* geno, koduojančio Na^+ jonų kanalo NaV1.5 α subvienetą, funkcijos įgyjimo mutacija. *SCN5A* veikia greitąją Na^+ jonų srovę į ląstelę (I_{Na}). Įvykus mutacijai *SCN5A* gene, sustiprėja vėlyvoji Na^+ jonų srovė (I_{NaL}), dėl to plato fazės metu išlieka pastovi I_{Na} srovė į ląstelę [3,14].

Autosominiu recesyviniu būdu paveldimas *Jervell ir Lange–Nielsen* sindromas (JLNS) yra retas IQTS tipas, susijęs su sunkiu, abipusiu, sensoneuraliniu kurtumu ir QTc pailgėjimu. Sindromą lemia homozigotinės ar sudėtinės heterozigotinės *KCNQ1* ar *KCNE1* genų mutacijos, sukeliančios I_{Ks} srovės sumažėjimą vidinėje ausyje ir kardiomiocituose [15]. Reti IQTS tipai apima genų mutacijas *KCNE1* (IQT5) ir *KCNE2* (IQT6) genuose, koduojančiuose nuo įtampos priklausomų K^+ kanalų E pošeimio reguliacinius subvienetus. *KCNJ2* (IQT7) mutacija atsakinga už viduląstelinio K^+ jonų kanalo $\text{K}_{ir2.1}$, lemiančio viduląstelinę K^+ jonų srovę (I_{K1}), defektą. IQT7 tipas, vadinamas *Andersen–Tawil* sindromu, pasireiškia paralyžiaus epizodais, skilvelinėmis aritmijomis ir QTc pailgėjimu kartu su dismorfiniiais anatominiais požymiais. *CACNA1* (IQT8) mutacija sukelia L–tipo Ca^{2+} kanalo subvieneto pažeidimą, *SCN4B* (IQT10) mutacija veikia Na^+ kanalo $\beta 4$ subvienetą, o *KCNJ5* (IQT13) – viduląstelinio K^+ jonų kanalo $\text{K}_{ir3.4}$ funkciją. Kiti reti IQTS tipai susiję su adapteriniais baltymais, jungiančiais ląstelės membraną su citoskeletu: *ANK2* (IQT4), *CAV3* (IQT9) ir *SNTA1* (IQT12). Dar retesni variantai, sukelti genų mutacijų, reguliuojančių kinazių veiklą: *AKAP9* (IQT11), *CALM1* (IQT14) ir *CALM* (IQT15) [3,16].

Įgytas IQTS yra daug dažnesnis negu įgimtas ir dažniausiai išsivysto dėl QT intervalą ilginančių vaistų poveikio. QT intervalą ilginantys vaistai veikia *KCNH2* (*hERG*) geną bei lemia I_{Kr} srovės sumažėjimą. Mokslinėje literatūroje aprašyti tyrimai rodo, kad tam tikri vaistai taip pat gali padidinti ir I_{NaL} srovę. Kiti įgytą IQTS sukeliantys veiksniai yra elektrolitų pusiausvyros sutrikimai (hipokalemija, hipomagnezemija ar hipokalcemija), hipotireozė, hipotermija, ryški bradikardija (sinusinė bradikardija ar atrioventrikulinė blokada), širdies struktūros pažeida, autoimuninės ir uždegiminės ligos [17].

7.2.2. Ilgo QT sindromo patofiziologija

EKG QT intervalas atspindi kardiomiocitų veikimo potencialo depoliarizacijos ir repoliarizacijos etapus. Kardiomiocitų veikimo potencialo trukmė yra tiesiogiai susijusi su harmoninga nuo įtampos priklausomų jonų kanalų veikla. Jonų kanalai yra molekulinės struktūros, atsakingos už jonų srovių reguliavimą širdyje. Kanalai leidžia jonams pasyviai skverbtis per dvisluoksnę, lipidinę ląstelės

membraną, pagal elektrocheminį gradientą. QT intervalo pailgėjimas priklauso nuo sumažėjusių K^+ jonų srautų iš ląstelės arba padidėjusių Na^+ ar Ca^{2+} jonų srautų į ląstelę [6,18]. Nuo įtampos priklausomi K^+ jonų kanalai sudaryti iš keturių α subvienetų, kurių kiekvienas turi įtampos jutimo domeną (S1–4), kanalą formuojantį domeną (S5–6), taip pat viduląstelinį N ir C-galą. β subvienetai yra reguliaciniai baltymai ir yra atsakingi už α subvienetų funkcijos reguliavimą. Pagrindinės kardiomiocituose esančių nuo įtampos priklausomų K^+ jonų kanalų izoformos – Kv7.1 ir Kv11.1. Nuo įtampos priklausomi Na^+ jonų kanalai, skirtingai nei K^+ jonų, yra sudaryti iš vienos polipeptidinės grandinės. Baltymas susilanksto į keturis homologinius, asimetriškus domenų, kurių kiekvienas turi šešias transmembranines spirales (S1–S6). Kiekviename domene S1–S4 spiralės sudaro įtampos jutimo vienetą, o S5 ir S6 spiralės – formuoja centrinį kanalą. Nav1.5 yra pagrindinė kardiomiocituose esanti nuo įtampos priklausomų Na^+ jonų kanalų izoforma [19,20]. Nuo įtampos priklausomi Ca^{2+} jonų kanalai yra T, P ir L tipo. Didžioji dalis apima L tipo kanalus. L tipo Ca^{2+} jonų kanalų pagrindinė izoforma širdies ląstelėse – Cav1.2. Kanalo struktūra panaši į nuo įtampos priklausomų Na^+ jonų kanalus. Kanalą formuoja α_1C subvienetas, kurį sudaro keturi homologiniai domenai, kurių kiekvienas turi transmembranines spirales (S1–S6), įskaitant įtampos jutimo vienetą (S1–S4) ir kanalą formuojantį vienetą (S5–S6) [19,21].

Kardiomiocitų membranos ramybės potencialas siekia maždaug -85 mV ir daugiausiai yra nulemtas viduląstelinių K^+ jonų kanalų (K_{Ir}). Vienas pagrindinių kardiomiocitų nuo įtampos priklausomų Na^+ jonų kanalų, Nav1.5, aktyvuoja I_{Na} srovę į ląstelę, sukeldamas membranos depoliarizaciją. Potencialui pasiekus maždaug -40 mV, pradeda atsikabinti nuo įtampos priklausomi L tipo Ca^{2+} kanalai ir į ląstelę pradeda plūsti Ca^{2+} jonų srovė (I_{Ca}). Tuo pat metu aktyvuojasi K^+ jonų kanalai, lemiantys uždelsto išsilyginimo srovių I_{Ks} ir I_{Kr} srautus. Membranos potencialui pasiekus $+30$ mV, I_{Na} srovė beveik inaktyvuojasi, o tuo pat metu įvyksta trumpa ir greita K^+ jonų srovė iš ląstelės. Plato fazėje I_{Ks} ir I_{Kr} srovės veikia subalansuotai su L tipo Ca^{2+} jonų kanalų srovėmis, todėl stebimas membranos potencialo pastovumas. Fazė baigiasi, kai L tipo Ca^{2+} kanalai inaktyvuojasi, o K^+ jonų srovė iš ląstelės tęsiasi ir ląstelę grįžta atgal į ramybės potencialą. Proceso metu $Na^+/K^+-ATPazė$ reguliuoja pagrindinių jonų koncentracijų pusiausvyrą ląstelės viduje [19,20]. IQTS pacientams QT intervalas ilgėja dėl veikimo potencialo trukmės pailgėjimo ir formos pasikeitimo kardiomiocituose. Dažniausiai pokyčiai kyla dėl sumažėjusių I_{Ks} ar I_{Kr} srovių arba dėl ilgai trunkančio Na^+ jonų įtekėjimo į ląstelę plato fazėje. Susilpnėjusios I_{Ks} ar I_{Kr} arba sustiprėjusios I_{Na} srovės, sudaro sąlygas kilti ankstyviesiems, o kai kuriais atvejais ir vėlyviesiems, postpotencialams. Postpotencialai gali lemti širdies skaidulų diastolinės repoliarizacijos sutrikimus, autonominių impulsų kilimą bei TdP išsivystymą. TdP gali progresuoti į skilvelių virpėjimą ir sukelti staigią širdinę mirtį. Ankstyvieji postpotencialai dažniausiai kyla dėl Ca^{2+}

jonų srovės per L–tipo kanalus, užsitęsęs veikimo potencialo plato fazėi. Vėlyvieji postpotencialai kyla po repoliarizacijos, jų išsivystymą skatina viduląstelinė Ca^{2+} jonų perkrova [19,22]. IQTS patofiziologijoje svarbų vaidmenį atlieka vidurinės miokardo (M) ląstelės, lokalizuotos tarp endokardo ir epikardo sluoksnių. M ląstelės pasižymi ilgesne veikimo potencialo trukme, dar labiau pailgėjančia sergant IQTS. Histologiškai šios ląstelės yra panašios į epikardo ir endokardo ląsteles, tačiau elektrofiziologiškai jos yra mišinys tarp Purkinje ar skilvelinių miokardo ląstelių. Kaip ir Purkinje skaidulose, M ląstelėse gali kilti ankstyvi postpotencialai kaip atsakas į jonų srovių pokyčius. Epikardo ir endokardo ląstelėse tokie procesai vyksta rečiau. Dėl viduląstelinės Ca^{2+} jonų perkrovos M ląstelėse, kaip ir Purkinje skaidulose, vystosi vėlyvieji postpotencialai. Tokiu būdu M ląstelės dalyvauja aritmogenezėje bei prisideda prie transmuralinės repoliarizacijos dispersijos (TDR) padidėjimo. Padidėjęs vidinis heterogeniškumas skilvelio miokarde kartu su ankstyvųjų ir vėlyvųjų postpotencialų sukeltu trigeriniu aktyvumu yra TdP išsivystymo pagrindas [19,23].

7.3. Aritmijų patofiziologija nėštumo laikotarpiu

Moterys organizme nėštumo metu įvyksta daugybė anatominių, hemodinaminių, hormoninių ar autonominės nervų sistemos pokyčių. Nėštumas skatina širdies ir kraujagyslių sistemos persitvarkymus, kad būtų patenkinami ne tik padidėję motinos, bet ir vaisiaus metaboliniai poreikiai. Sveikos moterys dažniausiai prisitaiko prie organizmo pokyčių, tačiau sergančioms širdies ir kraujagyslių sistemos ligomis, nėštumas ir pogimdyminis periodai yra rizikingi dėl galimų aritmijų pasireiškimo [1]. Hormonas estrogenas daro įtaką renino–angiotenzino–aldosterono sistemai, skatindamas natrio ir vandens susilaikymą, todėl padidėja plazmos tūris. Neproporcingai padidėjęs plazmos tūris lemia hemoglobino sumažėjimą bei fiziologinę nėščiųjų anemiją dėl kraujo praskiedimo. Siekiant prisitaikyti prie padidėjusio plazmos tūrio, vyksta vazodilatacija ir kraujagyslių remodeliacija, todėl sumažėja tiek sisteminis, tiek plaučių kraujagyslių pasipriešinimas. Iki antrojo trimestro, sisteminis kraujagyslių pasipriešinimas sumažėja 30–50 % lyginant su pradiniu lygiu, o trečiame trimestre šiek tiek padidėja. Sistolinis, vidutinis arterinis ir diastolinis spaudimai sumažėja per kelias savaites nuo pastojimo tiek dėl sumažėjusio sisteminio kraujagyslių pasipriešinimo, tiek dėl padidėjusio relaksino, prostaciklino ir azoto oksido kiekio. Kraujospūdis antrame trimestre sumažėja 10–15 mmHg nei prieš nėštumą, tačiau nuo 26–28 savaitės iki gimdymo vėl pradeda didėti [24,25]. Apie 32–ąją nėštumo savaitę motinos širdies minutinis tūris (ŠMT) ir plazmos tūris padidėja 40–50 % nuo pradinio lygmens. Ankstyvuojų nėštumo laikotarpiu, ŠMT padidėjimą lemia padidėjęs smūginis tūris. Vėlesniame nėštumo etape, ŠMT padidėjimą lemia padidėjęs ŠSD. Dėl apatinės tuščiosios venos spaudimo trečiame trimestre smūginis

tūris mažėja. Nėštumo laikotarpiu, ŠSD padidėja apie 15–25 % nuo pradinio lygio. Toks pokytis prasideda pirmame trimestre, pasiekia maksimumą trečiame trimestre ir sugrįžta į pradinį lygį per 10 dienų po gimdymo. Padidėjus ŠSD nėštumo laikotarpiu, sutrumpėja QT intervalas ir tai gali turėti reikšmingą apsauginį poveikį IQTS sergančioms pacientėms. Gimdymo metu padidėja ŠSD ir cirkuliuojančių katecholaminų kiekis. Kiekvieno gimdos susitraukimo metu į bendrąją kraujotaką išstumama 300 – 500 ml kraujo. Iš karto po gimdymo, autotransfuzija iš gimdos ir placentos kraujotakos bei apatinės tuščiosios venos dekompresija dar labiau padidina centrinį veninį spaudimą. Tokie hemodinaminiai pokyčiai lemia ŠMT padidėjimą iki 50–80 %, lyginant su prieš gimdymą buvusiomis reikšmėmis. Šie pokyčiai gali tęstis 48 valandas, o dauguma jų išnyksta per pirmąsias 2 savaites, tačiau visiškas grįžimas į pradinę būseną gali užtrukti ir iki pusės metų. Pogimdyminiu laikotarpiu vykstantys hemodinaminiai pakitimai, ŠSD sumažėjimas bei QT intervalo pailgėjimas didina TdP ir staigios širdinės mirties riziką, ypač IQT2 pacientėms [1,25,26].

Lytinių hormonų pokyčiai nėštumo ir pogimdyminiu laikotarpiais taip pat daro įtaką širdies elektrofiziologijai. Moterų menstruacinis ciklas skirstomas į folikulinę ir liuteininę fazes. Folikulinės fazės metu progesterono kiekis būna žemas, o estradiolio lygis palaipsniui didėja, pasiekdamas piką prieš ovuliaciją. Perėjimą į liuteininę fazę rodo liuteinizuojančio hormono (LH) pikas, kuris lemia ovuliaciją. Liuteininės fazės metu progesterono ir estrogeno lygiai pasiekia maksimumą praėjus maždaug savaitei po ovuliacijos, tačiau prieš menstruacijas šių hormonų kiekis sumažėja. Nėštumo metu estrogenų ir progesterono kiekis didėja, o ankstyvuojų laikotarpiu po gimdymo staigiai sumažėja. Žindančioms moterims normalų kiaušidžių ciklą sutrikdo gonadotropiną atpalaiduojančio hormono ir LH sekrecija, sumažinanti estradiolio gamybą [27]. Alrabadi ir kt. sisteminėje apžvalgoje teigiama, jog estrogenas ir progesteronas yra pagrindiniai hormonai lemiantys širdies aritmijų riziką IQTS sergančioms nėščiosioms [28]. Liuteininėje fazėje QT intervalas yra trumpesnis negu folikulinėje, daugiausiai dėl padidėjusio progesterono kiekio. Estradioliui būdingas proaritminis poveikis, kadangi jis ilgina QT intervalą, ypač esant retam ŠSD. Hormonas slopina I_{Kr} jonų srovę, tiesiogiai veikdamas su *KCNH2* (*hERG*) geno koduojamu $Kv11.1$ kanalu. I_{Kr} srovė taip pat gali būti slopinama netiesiogiai dėl estradiolio sustiprintos *KCNE2* kanalo β -subvieneto transkripcijos. Estradiolis daro įtaką Ca^{2+} jonų srautams, didindamas rianodino receptorių (RyR2) jautrumą ir skatindamas Ca^{2+} jonų išskyrimą iš sarkoplazminio tinklo. Estradiolis taip pat veikia L tipo Ca^{2+} jonų srovę (I_{Ca}), padidindamas polinkį į ankstyvuosius postpotencialus [29,30]. Progesteronas veikia priešingai – sutrumpina QT intervalą ir mažina aritmijų riziką. Priklausomai nuo koncentracijos, progesteronas sustiprina I_{Ks} bei slopina L tipo I_{Ca} sroves. Progesteronas skatina viduląstelių Ca^{2+} jonų įsisavinimą sarkoplazminiame tinkle, didindamas

sarkoplazminės kalcio ATPazės (SERCA) aktyvumą [26,27]. Odening ir kt. publikuotas klinikinis atvejis aprašė hormonų poveikį QT intervalui nėštumo ir pogimdyminiu laikotarpiais, IQTS sergančiai pacientei. Stebėtas QT intervalo sutrumpėjimas trijuose etapuose: nėštumo laikotarpiu dėl padidėjusio progesterono lygio, pogimdyminiu laikotarpiu, naudojant intrauterinę progesteroną atpalaiduojančią spiralę, bei žindymo laikotarpiu, dėl estradiolio sumažėjimo [31]. Estradiolio ir progesterono įtaka QT intervalui taip pat aprašyta eksperimentiniuose tyrimuose su transgeniniais IQT2 triušių modeliais. IQT2 triušiams estradiolis pailgino, o progesteronas reikšmingai sutrumpino QTc intervalą. Estradiolis veikė kaip proaritmisinis IQTS moduliatorius, didindamas mirtinų skilvelinių aritmijų dažnį, o progesteronas lėmė antiaritminių apsauginį poveikį. Antiaritminis progesterono poveikis gali prisidėti prie sumažėjusių širdies įvykių rizikos nėštumo metu. Ženklus progesterono koncentracijos sumažėjimas pogimdyminiu laikotarpiu gali sąlygoti padidėjusią aritmijų riziką. Kiti lytiniai hormonai taip pat daro įtaką QT intervalui. Testosteronas trumpina veikimo potencialo trukmę, veikdamas antiaritmiskai per repoliarizuojančių K^+ jonų srovių (I_{Kr} , I_{Ks} , I_{K1}) stiprinimą bei Ca^{2+} jonų apykaitos reguliavimą, skatinant SERCA funkciją ir didinant L tipo Ca^{2+} jonų kanalų ekspresiją. Oksitocinas ir prolaktinas gali veikti proaritmiskai, slopindami I_{Ks} srovę bei ilgindami repoliarizaciją. Be lytinių hormonų pusiausvyros pakitimų, kiti vidiniai ar išoriniai veiksniai, tokie kaip adrenerginio aktyvumo pokyčiai ar sutrikęs miego režimas (ypač pogimdyminiu laikotarpiu) taip pat gali paveikti širdies elektrofiziologiją bei prisidėti prie aritmijų rizikos nėštumo bei pogimdyminiu laikotarpiais [26,28].

7.4. Ilgo QT sindromo keliama rizika nėštumo laikotarpiu

Remiantis 2022 metų Europos kardiologų draugijos (EKD) Skilvelinių aritmijų gydymo ir staigios širdinės mirties prevencijos gairėmis, kasmetinis staigios mirties dažnis besimptomiams IQTS pacientams yra mažesnis nei 0,5 %, o tarp pacientų, praeityje patyrusių skilvelinių ritmo sutrikimų sąlygotą sąmonės netekimą, jis padidėja iki 5 % [32]. Nors nėštumo metu gyvybei pavojingų aritmijų rizika mažesnė, tačiau medikamentinio gydymo negaunančioms IQTS nėščiosioms aritminių įvykių išsivystymo rizika išlieka didelė bei gali sukelti akušerines ir vaisiaus komplikacijas [4]. Cuneo ir kt. retrospektyvinis tyrimas apžvelgė IQTS sergančių nėščiųjų akušerinių ir vaisiaus komplikacijų (savaiminiai abortai, priešlaikiniai gimdymai, mažas naujagimio svoris) dažnį. Dauguma naujagimių (80 %; 118 iš 148) gimė gyvi ir išnešioti, 66 % jų (73 iš 110) buvo patvirtintas IQTS. Naujagimiai, kurių motinos sirgo IQTS, gimė anksčiau ir pagal gestacinį amžių svėrė mažiau nei tie, kurių tėčiai sirgo IQTS. Vaisiaus aritmijos stebėtos retai, tačiau aprašyta 30 vaisiaus žūtis atvejų, tame tarpe 16 % persileidimų (vaisiaus žūtis iki ≤ 20 nėštumo savaičių) ir 4 % negyvagimių (vaisiaus žūtis po > 20 nėštumo savaičių).

Negyvagimių dažnis buvo 8 kartus, o persileidimų – 2 kartus didesnis nei bendrojoje populiacijoje. Vaisiaus žūtis buvo žymiai dažnesnė tiriamojoje grupėje, kurioje IQTS sirgo motina, o daugumai negyvagimių nenustatyta su IQTS susijusių genų mutacijų. Tokie atvejai bei tai, kad IQTS sergančios motinos dažniau pagimdo anksčiau termino ir mažesnio svorio naujagimius, leidžia manyti, jog motinų genų mutacijos ir jonų kanalų pakitimai gali daryti įtaką gimdos ar placentos struktūroms ir tai lemia vaisiaus augimo sutrikimus ar mirtį [33].

Mūsų pristatytuose atvejuose nei vienai nėščiajai nebuvo persileidimų ar negyvagimių atvejų. Visos moterys pagimdė atėjus gimdymo terminui, išnešiotus, normalaus svorio bei ūgio naujagimius. Dvi nėščiosios pagimdė natūraliais gimdymo takais, viena – cezario pjūvio operacijos metu (dėl akušerinių priežasčių), o vienai planuotas gimdymas natūraliais takais, dėl nesėkmingo gimdymo sužadavimo, buvo užbaigtas skubia cezario pjūvio operacija.

7.5. Ilgo QT sindromo klinikiniai požymiai

Dauguma IQTS sergančių pacientų yra besimptominiai, o sindromą galima įtarti tik pastebėjus pailgėjusį QT intervalą EKG. Mayo klinikos atliktas tyrimas parodė, jog tik 27 % pacientų turėjo simptomų iki IQTS diagnozės įtarimo [34]. 2022 metų EKD Skilvelinių aritmijų gydymo ir staigios širdinės mirties prevencijos gairėse teigiama, jog vidutinis amžius IQTS diagnozės nustatymo metu yra 14 metų [32]. Mūsų aprašytuose atvejuose pacientėms diagnozė buvo nustatyta skirtingais amžiaus tarpsniais, tačiau visoms jauname amžiuje. Dviem pacientėms sindromas diagnozuotas ankstyvoje paauglystėje – 12 ir 13 metų, kitai pacientei – 16 metų, o vienai jau suaugusiojo amžiuje – 19 metų. TdP išprovokuotos pasikartojančios sinkopės yra vienas pagrindinių simptomų, pasireiškiančių IQTS pacientams. Sąmonės netekimą gali lydėti toniniai – kloniniai traukuliai. Epizodus gali provokuoti įvairūs veiksniai, priklausomai nuo IQTS tipo. IQT1 pacientams tokius epizodus dažniausiai provokuoja padidėjęs adrenerginis aktyvumas fizinio krūvio metu, pavyzdžiui, plaukiojant. IQT2 sergantiems, simptomus provokuoja staigūs garsiniai dirgikliai, tokie kaip žadintuvo ar telefono garsas. Emocinė įtampa taip pat gali provokuoti aritmijos epizodus tiek IQT1, tiek IQT2 atvejais. IQT3 pacientams simptomai dažniausiai pasireiškia ramybėje ar miegant [34,35]. Kitais klinikiniais IQTS simptomais gali būti sąmonės pritemimai, širdies plakimai ar staigi širdinė mirtis. Nedidelei daliai pacientų gali būti stebima atrioventikulinė blokada ar sinusinė bradikardija. IQT3 pacientams, dažniausiai iki 60 metų amžiaus grupėje, gali kilti prieširdinės aritmijos, dėl sutrikusios repoliarizacijos prieširdžiuose. Mokslinėje literatūroje aprašytas ryšys tarp IQTS ir epilepsijos. Pastebėta, jog K^+ jonų pusiausvyros

sutrikimai hipokampe gali sukelti epilepsiją, o tai ypač būdinga IQT2 pacientams, turintiems specifinius *KCNH2* geno variantus [2,34].

Šiame darbe nagrinėtuose atvejuose, ne visos IQT1 pacientės turėjo simptomų. Tik viena pacientė simptomų nejautė nei iki diagnozės nustatymo, nei po jos. Kitos trys pacientės patirdavo simptomus – dviem iš jų prieš paskiriant gydymą BAB pasireikšdavo sinkopės. Tai atitinka literatūroje aprašytus duomenis, jog gydymas BAB yra ypač veiksmingas IQT1 sergantiems pacientams.

7.6. Ilgo QT sindromo diagnostika ir rizikos vertinimas

7.6.1. Ilgo QT sindromo diagnostika

IQTS diagnostika yra kruopštus procesas, reikalaujantis išsamios klinikinių simptomų, šeiminės anamnezės, specifinių EKG požymių bei genetinių tyrimų analizės. Diagnozuojant IQTS nėštumo laikotarpiu, kyla daug iššūkių dėl simptomų, sutampančių su fiziologiniais nėštumo požymiais (pvz., širdies plakimai, galvos svaigimas) bei apribotų diagnostikos procedūrų (pvz., VEM). Nėščiąjų EKG vertintina ypač atidžiai, nes padidėjęs ŠSD gali sutrumpinti PR, QRS ir QT intervalus, o fiziologiškai didėjanti gimda ir pakilusi diafragma gali lemti širdies nuokrypį į kairę 15–20°. IQTS sergančių nėščiųjų EKG gali būti trumpalaikiai ST segmento pokyčiai, II, III, aVF ir V4–V6 derivacijose galima stebėti Q dantelį, o III ir V1–V3 derivacijose suplokštėjusį ar neigiamą T dantelį, ypač antrąjį ir trečiąjį nėštumo trimestrus. Tokie EKG požymiai nėštumo metu gali imituoti struktūrinei širdies ligai būdingus pokyčius [10,36]. Siekiant įvertinti IQTS tikimybę naudojama *Schwartz* balų skaičiuoklė, kurioje vertinami EKG duomenys, klinikinė bei šeiminė anamnezė (išskyrus genetinį ištyrimą) (6 lentelė). *Schwartz* skaičiuoklės balų skaičius $\geq 3,5$ rodo, kad IQTS tikimybė yra didelė. Balų skaičiavimas pagal *Schwartz* skaičiuoklę yra naudinga priemonė atrenkant pacientus, kuriems reikėtų atlikti molekulinį ištyrimą (visi pacientai, kurių balas yra ≥ 3) [37]. Dabar naudojami 2022 metų EKD Skilvelinių aritmijų gydymo ir staigios širdinės mirties prevencijos gairėse pateikti IQTS diagnostikos kriterijai: QTc intervalas ≥ 480 ms (su simptomais ar be jų) arba rizikos balas >3 (I klasė, C lygmuo). Modifikuotą IQTS diagnostikos balų skaičiuoklę apima EKG pokyčius, klinikinius simptomus, šeiminę anamnezę, genetinius tyrimus bei taip pat padeda įvertinti paciento riziką (7 lentelė) [32].

7 lentelė. Modifikuota ilgo QT sindromo diagnostikos balų skaičiuoklė (adaptuota pagal 2022 metų EKD Skilvelinių aritmijų gydymo ir staigos širdinės mirties prevencijos gaires)

Rezultatai			Balai
EKG	QTc	≥480 ms	3.5
		=460–479 ms	2
		=450–459 ms (vyrams)	1
		≥480 ms praėjus 4 min po fizinio krūvio mėginio	1
	<i>Torsades de pointes</i>		2
	Kintanti T dantelio morfologija		1
	Dvikupris T dantelis trijose gretimose derivacijose		1
	Retas ŠSD pagal amžių		0.5
Klinikinė anamnezė	Sąmonės netekimai	Susijęs su stresu	2
		Nesusijęs su stresu	1
Šeiminė anamnezė	Šeimos narys su nustatytu IQTS		1
	Pirmos eilės giminaičiui (<30 metų) įvykusi nepaaiškinama staigi širdinė mirtis		0.5
Genetinis ištyrimas	Patogeninė mutacija		3.5

EKG – elektrokardiograma; IQTS – ilgo QT sindromas; ŠSD – širdies susitraukimų dažnis; QTc – širdies dažnio koreguotas QT intervalas

Detali anamnezė yra ypač svarbi sindromo diagnostikai. Paciento klinikinių simptomų (sinkopių, traukulių, staigos širdinės mirties) anamnezė ir pobūdis, gali atskleisti genui specifinius provokuojančius dirgiklius [2]. Retais atvejais simptomus lydi ekstrakardiniai požymiai, būdingi specifiniams IQTS tipams. Būtina įvertinti ir paciento socialinius veiksnius, tokius kaip, alkoholio, tabako ar narkotinių medžiagų vartojimą, leidžiantį įtarti įgytą IQTS. Analizuojant šeiminę anamnezę, svarbu atkreipti dėmesį į ankstyvas, staigas jaunų žmonių mirtis šeimoje, nepaaiškinamus nelaimingus atsitikimus, tokius kaip, nuskendimas ar mirtis po traukulių. Pirmojo ir trečiojo klinikinių atvejų pacienčių šeimos nariams buvo nustatytas *KCNQ1* geno patogeninis variantas. Likusių klinikinių atvejų pacienčių šeimose taip pat buvo dokumentuoti širdies įvykiai, tačiau jų šeimos nariai genetiškai ištirti nebuvo.

Daugumai IQTS pacientų objektyvios apžiūros metu nėra nustatoma jokių specifinių požymių, tačiau kai kuriais atvejais, galima stebėti tam tikram IQTS tipui būdingus ekstrakardinius požymius. Įgimtas kurtumas siejamas su *Jervell ir Lange–Nielsen* sindromu, o skeleto anomalijos, tokios

kaip žemas ūgis ar skoliozė, būdinga *Andersen–Tawil* sindromui. Įgimtos širdies ydos, elgesio ir raidos sutrikimai, raumenų ir kaulų sistemos pažeidimai dažniausiai susiję su IQT8 (*Timothy* sindromu) [3,34]. Pristatytuose klinikiniuose atvejuose nei viena pacientė ekstrakardinių požymių, būdingų konkrečiam IQTS tipui neturėjo.

Kiekvienam pacientui, kuriam įtariamas IQTS, būtina užrašyti 12 derivacijų EKG, kadangi tai vienas pagrindinių šio sindromo diagnostikos žingsnių. Išmatavus QT intervalą, svarbu atmesti kitus QT intervalą ilginančius veiksnius, tokius kaip: vaistų, ilginančių QT intervalą vartojimas, elektrolitų disbalansas, struktūrinės širdies ligos, autoimuninės ar uždegiminės ligos [38]. Matavimai dažniausiai atliekami II arba V5 derivacijose. QT intervalas keičiasi priklausomai nuo ŠSD, todėl įprastai klinikinėje praktikoje naudojamas pagal širdies dažnį koreguotas QT intervalas (QTc). Toks QTc intervalo išmatavimas paskaičiuotas pagal Bazeto (*Bazett*) formulę $QTc = QT/\sqrt{RR}$, yra reikšmingiausias diagnostinis ir prognostinis IQTS parametras. Pagal 2022 metų EKD Skilvelinių aritmijų gydymo ir staigios širdinės mirties prevencijos gaires, nuo lyties nepriklausomas, pagal Bazeto formulę paskaičiuotas $QTc \geq 480$ ms arba ≥ 460 ms simptominiam pacientui, yra diagnostinis IQTS požymis [2,37]. Tačiau vien tik QTc pamatavimas nėra pakankamas kriterijus diagnozuoti IQTS, kadangi maždaug 25–30 % pacientų, kuriems genetiškai patvirtintas IQTS, QTc gali būti nepailgėjęs. Kiti IQTS būdingi EKG požymiai yra T dantelio morfologiniai pokyčiai, specifiniai tam tikram tipui. Platus bei aukštos amplitudės T dantelis būdingas IQT1, žemos amplitudės dvikupris ar su įkarpa T dantelis stebimas IQT2 pacientams, o IQT3 T dantelis dažniausiai būna vėlyvas ar asimetrinis. T dantelio morfologija gali būti kintanti (lot. *T alternans*) ir yra susijusi su didele pacientų rizika. T dantelis su kintančiu poliariškumu ir amplitude, laikomas didelio elektrinio širdies nestabilumo žymeniu ir padidėjusia rizika kilti TdP [34,35,37].

Apžvelgiant nagrinėtų klinikinių atvejų pacienčių EKG, visoms moterims bent kartą buvo registruotas ilgas $QTc > 480$ ms. Tik ketvirtojo klinikinio atvejo pacientei iki nėštumo buvo registruoti T dantelio pokyčiai (dvikupris, neigiamas) Holterio 24 val. EKG monitoravimo tyrime. Kitoms pacientėms specifiniam tipui būdingų T dantelio pokyčių nebuvo stebėta.

Simptomai, pasireiškiantys IQTS pacientams, dažnai būna išprovokuoti išorinių dirgiklių, tačiau net ir neturint specifinių klinikinių požymių, kasdienis paciento aktyvumas ar net paros laikas gali lemti skirtingus EKG parametrus. Ambulatorinis Holterio 24 arba 48 valandų EKG monitoravimo tyrimas yra naudinga priemonė, nustatyti tokius paros metu kintančius EKG parametrus, kaip QT intervalo pailgėjimas, bradikardija ar T dantelio morfologiniai pokyčiai. Literatūroje aprašoma, jog atliekant Holterio EKG monitoravimą, IQT1 pacientams QTc intervalo pailgėjimas dažniau stebimas

dienos metu, lyginant su naktim, tačiau IQT2 pacientams toks intervalo trukmės svyravimas yra mažiau ryškus. IQT3 pacientams, QTc intervalo pailgėjimas yra ryškesnis nakties metu [9,34].

Mūsų klinikinių atvejų pacientėms prieš nėštumą atlikus aparatinę QTc intervalo analizę Holterio 24 val. EKG monitoravimo tyrime, specifinių intervalo pokyčių, priklausančių nuo dienos laiko nebuvo stebėta. Nėštumo laikotarpiu atliktuose Holterio monitoravimo tyrimuose, tik trečiojo klinikinio atvejo pacientei aparatinės analizės metu buvo registruotas QTc intervalo pailgėjimas nakties metu – 500 ms, 13-ą nėštumo savaitę.

Fizinio krūvio mėginys (veloergometrija) gali būti naudinga priemonė išprovokuoti QTc intervalo ir T dantelio pokyčius fizinio krūvio metu ir atsistatymo laikotarpio pradžioje, ypač IQT1 pacientams. QTc intervalo paskaičiavimas 4-osios atsistatymo minutės metu yra ypač svarbus rodiklis, įeinantis į modifikuoto IQTS diagnostikos balo sudėtį. QTc intervalo pokyčiai fizinio krūvio metu padeda nustatyti specifinius IQTS tipus. IQT1 pacientams būdingas sumažėjęs chronotropinis atsakas į fizinį krūvį – QTc intervalas tokiems pacientams nekinta arba net pailgėja krūvio metu, o atsistatymo metu trumpėja palaipsniui. IQT2 pacientai pasižymi normaliu chronotropiniu atsaku, jų QTc intervalas trumpėja fizinio krūvio metu ir palaipsniui ilgėja atsistatymo fazėje. IQT3 pacientams, lyginant su IQT2, stebimas žymiai ryškesnis QTc intervalo trumpėjimas fizinio krūvio metu [2,34].

Mūsų pateiktų atvejų pacientėms veloergometrija nėštumo metu nebuvo atliekama. Remiantis prieš nėštumą atliktų veloergometrijos tyrimų duomenimis, QTc intervalo pokyčiai fizinio krūvio metu pacientėms pasireiškė skirtingai. Nors visos pacientės buvo IQT1 tipo, ne visada stebimi pokyčiai atitinka dažniausiai aprašytus literatūroje. Pirmojo klinikinio atvejo pacientei fizinio krūvio metu QTc intervalas palaipsniui ilgėjo, ilgiausias QTc fiksuotas 1-ą minutę po krūvio nutraukimo – 568 ms. Antrojo atvejo pacientei ilgiausias QTc buvo registruotas ramybės metu – 521 ms, fizinio krūvio metu išliko pailgėjęs, o atsistatymo laikotarpiu pradėjo trumpėti. Trečiojo klinikinio atvejo pacientės ilgiausias QTc intervalas išmatuotas ramybės metu – 447 ms, fizinio krūvio metu jis trumpėjo ir palaipsniui ilgėjo atsistatymo fazėje. Ketvirtąjį klinikinį atvejį tyrinėjant pacientei tyrimas nebuvo atliktas dėl fizinio krūvio pradžioje pailgėjusio QTc intervalo iki 560 ms.

Fizinio krūvio sukelta skilvelinė ekstrasistolija yra retas reiškinys sergantiems IQTS, todėl pastebėjus tokius pokyčius, ypač bigeminiją, reikėtų diferencijuoti su kitu aritmijos sindromu – katecholaminergine polimorfine skilveline tachikardija (KPST). 2018 metų EKD Kardiovaskulinių ligų gydymo nėštumo metu gairės rekomenduoja, esant poreikiui, atlikti submaksimalaus fizinio krūvio mėginį (80 % prognozuojamo maksimalaus ŠSD) besimptominėms nėščioms pacientėms, su įtariama širdies liga, kadangi nėra įrodymų, jog tai padidintų akušerinių komplikacijų riziką.

Staigus atsistojimas iš gulimos padėties taip pat gali lemti QTc intervalo pokyčius, todėl šį būdą sėkmingai galima naudoti klinikinėje praktikoje, integruojant į fizinio krūvio mėginį. IQTS pacientams būdingas nepakankamas QTc intervalo sutrumpėjimas, reaguojant į staigaus atsistojimo sukeltą ŠSD padidėjimą, dėl to QTc intervalas pailgėja ir gali išlikti pailgėjęs net ŠSD sugrįžus į normos ribas. Toks reiškinys gali būti pastebimas IQT1 ir IQT2 pacientams. Testas atliekamas nepertraukiamai registruojant EKG, matuojant QTc intervalą gulimoje padėtyje, atsistojus ir 5 minutes pastovėjus. Mūsų nagrinėtuose atvejuose, tik dviem pacientėms buvo atliktas toks QTc intervalo matavimas. Trečiojo klinikinio atvejo pacientei QTc intervalas pailgėjo atsistojus 452→480 ms. Ketvirtojo klinikinio atvejo pacientei atsistojus QTc intervalas pailgėjo nežymiai 463→470 ms.

Epinefrino provokaciniai mėginiai anksčiau buvo taikomi diagnozuojant QTc pailgėjimą, ypač IQT1 pacientams. Specifinės morfologijos, žemos amplitudės dvikupris ar su įkarpa T dantelis gali būti pastebimas IQT2 pacientams atliekant šį testą [2,9]. Tačiau, 2022 metų EKD Skilvelinių aritmijų gydymo ir staigios širdinės mirties prevencijos gairės nerekomenduoja taikyti epinefrino provokacinio testo kaip diagnostikos priemonės IQTS pacientams (III klasė, C lygmuo) [32].

Siekiant atmesti kitus QT intervalą ilginančius veiksnius bei nustatyti pacientų gretutines ligas ir būkles, visiems pacientams reikia atlikti bendrą ir biocheminius kraujo tyrimus. Atskiriant įgimtą nuo įgyto IQTS, svarbu įvertinti elektrolitų (kalio, magnio, kalcio) koncentraciją, skydliaukės hormonų funkciją, gliukozės koncentraciją, inkstų ir kepenų rodiklius, galinčius daryti įtaką širdies repoliarizacijai ir vaistų metabolizmui.

Repoliarizacijos sutrikimai gali būti stebimi ir sergant kitomis širdies ligomis, todėl yra svarbu atlikti širdies vaizdinimo tyrimus. Širdies ultragarsinis tyrimas (echokardiografija) atliekamas siekiant atmesti struktūrinę širdies ligą bei įvertinti skilvelių funkciją. Nėštumo laikotarpiu rekomenduojama atlikti transtorakalinę echokardiografiją (TTE). Transezofaginę echokardiografiją (TEE) vengtina, dėl staiga padidėjusio intrabdominalinio spaudimo, vėmimo ar aspiracijos rizikos, tačiau, esant būtinybei, gali būti atliekama. Visos TEE metu svarbu nepertraukiamai stebėti ir vaisiaus būklę. Nėštumo metu gali būti stebimi fiziologiniai echokardiografiniai širdies pokyčiai, tokie kaip, nežymi širdies kamerų dilatacija, kairiojo skilvelio sienelės sustorėjimas, padidėjęs spaudimo gradientas per vožtuvus [36]. Nei vienai pacientei mūsų nagrinėtuose klinikiuose atvejuose nebuvo rasta širdies struktūrinių pokyčių. Struktūrinės širdies ligos patikslinimui galima taikyti širdies magnetinio rezonanso tomografiją (šMRT). šMRT rekomenduojama atlikti nėštumo metu, jeigu prieš tai atliktų diagnostinių tyrimų diagnozei nustatyti nepakanka. Šiam tyrimui teikiama pirmenybė prieš jonizuojančios spinduliuotės radiologinius tyrimus. Nėštumo laikotarpiu yra vengiama jonizuojančios

spinduliuotės. Jonizuojančios spinduliuotės rizika vaisiui priklauso nuo nėštumo stadijos ir sugertos dozės. Literatūroje aprašoma, jog spinduliuotės dozei viršijus 250 mGy, gali kilti vaisiaus vystymosi sutrikimai, apimantys centrinės nervų sistemos malformacijas, augimo sutrikimus, intelektinę negalią ir onkologines ligas. Didžiausia rizika kyla ankstyvuojančio nėštumo laikotarpiu bei organogenezės laikotarpiu, mažiausia rizika – trečiąjį nėštumo trečdalį. Esant jonizuojančios spinduliuotės radiologinių tyrimų poreikiui, procedūra turėtų būti atidėta iki kol pasibaigs vaisiaus organogenezė. Svarbu taikyti kuo mažesnę vaisiui tenkančią spinduliuotės dozę (rekomenduojama <50 mGy) bei užtikrinti trumpesnę tiesioginę ir netiesioginę vaisiaus ekspoziciją [1,9].

2022 metų EKD bei 2017 metų Amerikos širdies asociacijos (AŠA), Amerikos kardiologijos kolegijos (AKK) ir Širdies ritmo draugijos (ŠRD) Skilvelinių aritmijų gydymo ir staigios širdinės mirties prevencijos rekomendacinės gairės nurodo, jog pacientams, kuriems kliniškai diagnozuotas IQTS, rekomenduojamas išsamus genetinis ištyrimas specializuotuose centruose. Genetinis ištyrimas yra svarbus, siekiant paskirti genotipui specifinį gydymą ir nustatyti rizikos grupėje esančius giminaičius. Pacientams be QTc intervalo pailgėjimo, tačiau su rasta patologine IQTS geno mutacija, yra diagnozuojamas IQTS, nors skilvelinių ritmo sutrikimo rizika jiems yra mažesnė nei pacientams su išreikštu šios ligos fenotipu (I klasė, C lygmuo) [32,39]. Literatūros duomenimis, geno mutacijos randamos 50–80 % atvejų, o genetinio ištyrimo metu gali pasitaikyti „neklasifikuotų“ ar „neaiškios klinikinės reikšmės“ variantų, todėl neigiamas genetinio tyrimo rezultatas neatmeta IQTS diagnozės [2,9]. Genetinis IQTS ištyrimas gali būti atliekamas keliais būdais: atliekant kaskadinį testavimą, tiriant šeimos narius dėl probandui nustatytos patogeninės mutacijos, arba taikant tikslinį genų panelės tyrimą, skirtą paties probando genetiniam ištyrimui. Tikslinė genų panelė gali būti ribota ir apimti konkrečius labiausiai ištirtus genus arba gali būti platesnė, įtraukianti visus su IQTS susijusius genus. Pastaruoju metu didėjant naujos kartos sekoskaitos prieinamumui, genetinis ištyrimas tapo išsamesnis ir greitesnis, kartu randama naujų genetinių variantų, būdingų specifinei populiacijai. Nustatyta, jog tam tikros genų mutacijos yra specifinės atskiroms populiacijoms – mutacijos kilo iš vieno protėvio ir išlieka perduodamos iš kartos į kartą geografiniame rajone. Viso genomo sekoskaita taip pat tampa vis greitesnis, pigesnis ir lengviau prieinamas genetinio ištyrimo metodas bei gali pakeisti kitus naujos kartos sekoskaitos tyrimus, tokius kaip, viso egzono sekoskaitą. Norint nustatyti tikslią ir teisingą diagnozę, svarbu ištirti ir ne tik su IQTS susijusius genus. Pavyzdžiui, daugiau nei 5 % IQTS pacientų su neigiamu genetiniu tyrimu, buvo nustatyta RyR2 mutacija, būdinga KPST [9]. Kaskadinis atrankinis testavimas turi būti atliekamas visiems IQTS pacientų pirmos eilės giminaičiams. Probandui nustatčius specifinę geno mutaciją, jo pirmos eilės giminaičiams rekomenduojamas tikslinis genetinis tyrimas, o mutaciją

turintys giminaičiai turi būti įvertinti ir kliniškai. Probandui neturint genetinės mutacijos, visi pirmos eilės giminaičiai turi būti tiriami kliniškai. Klinikinis giminaičių ištyrimas turi apimti bazinius tyrimus, tokius kaip EKG ir fizinio krūvio mėginys ir, esant poreikiui, kitus diagnostinius tyrimus [2,39]. Kaskadinis genetinis ištyrimas buvo atliktas tik dviejų mūsų aprašytų klinikinių atvejų pacienčių pirmos eilės giminaičiams, kuriems buvo nustatytos specifinės patogeninės genų mutacijos.

7.6.2. Ilgo QT sindromo rizikos vertinimas

IQTS pacientai turi padidėjusią riziką patirti gyvybei pavojingas aritmijas, o sindromas yra viena pagrindinių staigios širdinės mirties priežasčių jauname amžiuje. Amžius ir lytis yra svarbūs IQTS rizikos veiksniai. IQT1 sergantys vyrai turi didesnę širdies įvykių riziką iki brendimo, tačiau po brendimo ši rizika labiau didėja moterims, ypač sergančiomis IQT2. Jauni besimptomiai IQT1 vyrai turi mažą širdies įvykių riziką vyresniame amžiuje, tačiau moterims, ypač sergančios IQT2, tokia rizika išlieka ir sulaukus vyresnio amžiaus. IQTS moterims, priklausančioms 40–60 metų amžiaus grupei, išlieka didesnė staigios mirties rizika, negu sveikoms. Toje pačioje amžiaus grupėje esančių IQTS vyrų rizika yra mažesnė. Fizinio krūvio ar emocijų poveikis gali didinti riziką specifiniams genotipams. Nors nėštumo metu širdies įvykių riziką mažėja, pogimdyminiu laikotarpiu, ypač pirmus 9 mėnesius po gimdymo, maždaug 1 iš 10 IQT2 moterų patiria pirmąjį širdies įvykį. Pogimdyminiu laikotarpiu papildomą riziką didina aplinkos veiksniai, tokie kaip miego trūkumas, emocinis stresas ar triukšmas.

Literatūroje aprašoma, jog simptomai, pavyzdžiui, skilvelinių ritmo sutrikimų sąlygota sinkopė, taip pat yra svarbus nuo amžiaus priklausantis rizikos veiksnys. Vaikams, kuriems simptomai pasireiškė iki 7 metų amžiaus, net ir taikant tinkamą medikamentinį gydymą, rizika patirti pakartotinius širdies įvykius išlieka didelė. Didelė rizika išlieka ir vaikams, patyrusiems pirmąjį širdies įvykį iki 1 metų amžiaus. Paaugliams, per paskutinius 24 mėnesius patyrusiems bent vieną sinkopę, pasikartojimo rizika padidėja 12 kartų. Suaugusiems, kuriems pirmasis sinkopės epizodas pasireiškė po 18 metų, pasikartojimo rizika padidėja 5 kartus.

QTc intervalo reikšmės laikui bėgant gali svyruoti, tačiau kuo ilgesnis QTc intervalas ramybės būsenos EKG, tuo didesnė gyvybei pavojingų aritmijų bei staigios širdinės mirties rizika. Teigiama, jog gyvybei pavojingų aritmijų rizika, nepriklausomai nuo genotipo, kaskart padidėja maždaug 15 % QTc intervalui pailgėjus 10 ms. Pacientams, kurių QTc >500 ms, širdies įvykių rizika padidėja 3,3 karto, o QTc esant >550 ms, rizika išauga 6,3 karto. Besimptomiai pacientai, turintys patogeninę geno mutaciją ir normalų QTc intervalą, yra mažesnės rizikos nei pacientai su pailgėjusiu QTc intervalu. Tačiau jų rizika vis tiek yra didesnė lyginant su pacientais, kurie nėra mutacijos nešiotojai.

Genotipas taip pat yra vienas svarbiausių rizikos prognozavimo veiksnių. Specifiniai IQTS tipai, tokie kaip *Jarvell ir Lange–Nielsen* sindromas bei *Timothy* sindromas yra susiję su labai didele gyvybei pavojingų aritmijų rizika ankstyvame amžiuje bei bloga prognoze. Padidėjusi rizika stebima pacientams, turintiems sudėtinės ar kelias genetines mutacijas. IQT2 (ypač moterys) ir IQT3 pacientai susiję su didesne rizika negu IQT1. Nustatyta, jog kiekvienam genotipui 5 metų gyvybei pavojingų aritmijų rizika didėja, ilgėjant QTc. Literatūroje aprašoma, jog K⁺ jonų kanalo Kv7.1 angos mutacijos yra susijusios su didesne širdies įvykių rizika, lyginant su kanalo C–galo mutacijomis. IQT2 atveju, jonų kanalo angos formavimo regiono mutacijos taip pat yra susijusios su sunkesniu fenotipu [2,9]. Ankstesnis IQTS rizikos vertinimas rėmėsi genotipu bei QTc reikšmėmis, viršijančiomis 500 ms. 2022 metais į naujausias EKD Skilvelinių aritmijų gydymo ir staigios širdinės mirties prevencijos gaires buvo įtrauktas Mazzanti ir kt. sukurtas 1–2–3 IQTS rizikos įvertinimo modelis, kuris taip pat remiasi genotipu ir QTc intervalo trukme. Šis rizikos skaičiavimo modelis leidžia apskaičiuoti 5 metų gyvybei pavojingų širdies įvykių riziką IQT1, IQT2 ir IQT3 pacientams bei gali būti įrankiu įvertinant implantuojamo kardioverterio-defibriliatoriaus (IKD) poreikį [32,40].

Siekiant įvertinti nėščiosios įgimtų ir įgytų širdies ligų komplikacijų riziką bei parinkti tinkamą gydymo bei priežiūros taktiką, nėštumo laikotarpiu naudojama modifikuota pasaulio sveikatos organizacijos (mWHO) klasifikacija. Pagal 2018 metų Kardiovaskulinių ligų gydymo nėštumo metu gaires, šiuo metu tai yra tiksliausia rizikos vertinimo klasifikacija nėščioms moterims, sergančiomis širdies ir kraujagyslių ligomis. Rizika yra vertinama kiekvieno vizito metu. IQTS, kaip ir dauguma aritmijų bei jų sindromų, priskiriamas mWHO II klasei. Ši klasė siejama su nedideliu motinos mirštamumo rizikos padidėjimu ir vidutiniu sergamumo padidėjimu (širdies įvykių rizika yra 5,7–10,5 %). Nėščiosios, priklausančios mWHO II klasei, yra stebimos gydytojų kardiologų bent vieną kartą per nėštumo trimestrą [1].

7.7. Diferencinė diagnostika

Diagnozuojant IQTS, svarbu atskirti įgimtą nuo įgyto QTc intervalo pailgėjimo. Reikia atmesti kitus veiksnius, galinčius ilginti QTc intervalą. Renkant anamnezę svarbu išsiaiškinti, ar pacientas nevartoja vaistų, ilginančių QTc. Tiek kardiologinių, tiek nekardiologinių vaistų, ilginančių QTc, yra daug, tačiau apie 10 % vaistų nulemtos TdP atvejų gali atskleisti anksčiau nediagnozuotą paveldimą IQTS. Taip pat reikia atmesti elektrolitų disbalanso (hipokalemijos, hipomagnezemijos ir hipokalcemijos), hipotermijos, hipotireozės, metabolinių ar valgymo sutrikimų sukeltą, įgytą QTc intervalo pailgėjimą [9].

Būtina atmesti QTc intervalo pailgėjimą, susijusį su struktūrine širdies liga, kadangi antrinį QTc intervalo pailgėjimą gali sukelti ir kai kurios įgimtos ar įgytos kardiomiopatijos. Tam yra atliekama transtorakalinė echokardiografija ir, esant būtinybei – šMRT. Vertinant pacientą su ribiniu QTc, ypač svarbu yra atkreipti dėmesį į fizinio krūvio metu atsirandančias ekstrasistoles, nes jos gali būti susijusios su KPST [2].

IQTS nuo kitų ligų galima diferencijuoti ir pagal simptomų pasireiškimą. TdP sąlygota sinkopė dažniausiai pasireiškia be jokių įspėjamųjų požymių, tad tai padeda atskirti aritmogeninę kilnę nuo vazovagalinės. Vazovagalinė sinkopė gali būti išprovokuota kūno padėties ar susijusi su fiziologinėmis aplinkybėmis, tokiomis kaip šlapinimasis, emocinis stresas, dehidratacija ar išoriniai veiksniai (šiluma ar provokuojantys dirgikliai). TdP sukeltos sinkopės su traukuliais gali būti klaidingai vertinamos kaip epilepsija, todėl šlapimo nelaikymas, liežuvio įkandimas ar paciento būseną po sąmonės netekimo, gali padėti diferencijuoti šias dvi būkles [6,41].

7.8. Antiaritminių vaistų saugumas nėštumo laikotarpiu

Nėštumo metu vartojami vaistai daro įtaką tiek motinai, tiek vaisiui. Prieš skiriant medikamentinį gydymą, svarbu įvertinti galimą gydymo naudą motinai ir nepageidaujamą poveikį vaisiui. Antiaritminių vaistų paskyrimas nėščiosioms turi būti kruopščiai įvertintas, svarbu nuspręsti, ar medikamentinis gydymas yra skubus, kokią vaisto dozę parinkti bei kokia bus gydymo trukmė. Dauguma nėštumo metu vartojamų antiaritminių vaistų praeina per placentos barjerą ir gali daryti įtaką vaisiaus vystymuisi, tačiau tikslus jų poveikis iki galo nėra žinomas (8 lentelė) [42]. Antiaritminiai vaistai *Vaughan Williams* klasifikacijoje yra skirstomi pagal veikimo mechanizmą: I klasė – natrio kanalų blokatoriai, II klasė – beta adrenoreceptorių blokatoriai, III klasė – kalio kanalų blokatoriai, IV klasė – kalcio kanalų blokatoriai. Gydymo antiaritminiais vaistais rekomendacijos nėščiosioms yra žemesnio (C) lygmens, nes remiasi tik klinikinių atvejų aprašymais, kohortiniais tyrimais, ekspertų nuomone bei nėščiųjų registro duomenimis. Atsitiktinių imčių klinikiniai tyrimai ar kiti eksperimentiniai tyrimai su nėščiosiomis nėra atliekami dėl teisinių ir etinių priežasčių. Dauguma vaistų saugumą bei efektyvumą vertinančių tyrimų yra atliekami su vyrais, o moterų, ypač nėščiųjų, dalyvavimas tokiuose tyrimuose yra ypač ribotas [43].

Iki 2015 metų Jungtinių Amerikos Valstijų maisto ir vaistų administracija (angl. *FDA*) priskirdavo vaistus specifinei raidinei ABCDX kategorijai pagal keliamą riziką nėštumo bei žindymo laikotarpiais. Kategorijos buvo nustatytos atsižvelgiant į turimų duomenų kiekį ir galimą poveikį vaisiui. A kategorijos vaistai laikyti saugiais nėštumo ir žindymo metu, o X kategorijos įvertinti kaip kontraindikuotini. Didelė dalis antiaritminių vaistų priskirti C ar D kategorijoms. 2015 metais ABCDX

klasifikacija buvo pakeista į „Nėštumo ir žindymo ženklinimo taisyklę“ (angl. *Pregnancy and Lactation Labelling Rule – PLLR*). 2018 metų EKD Kardiovaskulinių ligų gydymo nėštumo metu gairės skatina naudoti PLLR priimant sprendimus dėl vaistų skyrimo nėštumo ir žindymo laikotarpiais, o ABCDX klasifikacija nebėra rekomenduojama naudoti (8 lentelė) [1, 42, 44].

Antiaritminių vaistų poveikis vaisiui gali skirtis priklausomai nuo to, kuriame nėštumo laikotarpyje jie vartojami. Pažeidžiamiausiu laikotarpiu laikomas pirmasis trimestras, kuomet vyksta organogenezė. Šiuo laikotarpiu vartojami vaistai kelia didžiausią teratogeninę riziką bei daro įtaką vaisiaus struktūrinių anomalijų išsivystymui. Remiantis 2022 metų EKD Skilvelinių aritmijų gydymo ir staigios širdinės mirties prevencijos gairėmis, nėščiųjų gydymą antiaritminiais vaistais rekomenduojama pradėti kuo vėlesniu nėštumo laikotarpiu, jei tai yra įmanoma, bei taikyti mažiausią efektyvią vaisto dozę. Vartojamų antiaritminių vaistų poveikis antrajame ir trečiajame nėštumo trimestruose taip pat gali daryti neigiamą poveikį gimdos kontraktiškumui, vaisiaus vystymuisi bei padidinti aritmijų riziką [32,42].

7.9. Vaistų farmakokinetika nėštumo laikotarpiu

Nėštumo metu vykstantys fiziologiniai organizmo pokyčiai daro įtaką vaistų absorbcijai, pasiskirstymui, metabolizmui bei ekskrecijai. Šie pokyčiai yra individualūs kiekvienai pacientei ir priklauso nuo nėštumo laikotarpio. Nėštumo metu padidėjęs plazmos tūris bei bendras skysčių kiekis lemia vaistų pasiskirstymo tūro padidėjimą [44]. Vaistų farmakokinetikai įtaką taip pat daro šie kraujotakos ir kvėpavimo sistemų pokyčiai: serumo albumino ir koloidinio slėgio sumažėjimas, krešėjimo faktorių bei fibrinogeno kiekio padidėjimas, apatinės tuščiosios venos suspaudimas ir kvėpavimo tūrio bei minutinės ventiliacijos padidėjimas. Nėštumo metu sumažėjusi skrandžio sekrecija ir judrumas daro įtaką per burną vartojamų vaistų absorbcijai. Didelis progesterono kiekis nėštumo metu lemia kepenų metabolizmo suaktyvėjimą, įskaitant oksidacinių kepenų fermentų, tokių kaip citochromo P450 aktyvumo padidėjimą. Dėl padidėjusio ŠMT, inkstų perfuzija tampa santykinai didelė ir glomerulų filtracijos greitis (GFG) padidėja 50 %. Vaistų jonizacijos konstanta, jungimasis prie baltymų, bei tirpumas riebaluose daro įtaką antiaritminių vaistų pasiskirstymui motinos organizme bei perėjimui per placentą. Nenuspėjamas ir besikeičiantis vaistų metabolizmas bei pasiskirstymas nėštumo metu lemia siaurą antiaritminių vaistų terapinį langą. Gydymą rekomenduojama pradėti nuo mažiausios dozės bei titruoti, sekant vaisto koncentraciją serume, kol bus pasiektas efektyvus poveikis [1,42].

7.10. Ilgo QT sindromo gydymas nėštumo laikotarpiu

Gydytojams kardiologams ir akušeriams-ginekologams svarbu sudaryti detalų IQTS sergančios nėščiosios priežiūros planą. Nėščiosiosioms reikia vengti IQTS simptomus provokuojančių dirgiklių, QT intervalą ilginančių vaistų, elektrolitų balanso svyravimų (hipokalemijos, hipomagnezemijos ar hipokalcemijos) bei skydliaukės veiklos sutrikimų. Kiekvieno apsilankymo pas kardiologą metu būtina atlikti 12 derivacijų EKG ir įvertinti QTc, esant poreikiui – atlikti Holterio 24 ar 72 valandų monitoravimo tyrimą, bei įvertinti laboratorinius kraujo tyrimus. Nėštumo metu kylantis pykinimas ir vėmimas gali sukelti elektrolitų pusiausvyros sutrikimus, o dauguma antiemetikų ilgina QT intervalą, todėl ypač svarbu atidžiai sekti elektrolitų rodiklius. Vidutinės arba didelės rizikos nėščiosios turi būti prižiūrimos tretinio lygio specializuotame centre komandos, sudarytos iš gydytojo akušerio-ginekologo, anesteziologo-reanimatologo bei kardiologo, kurio domėjimosi sritis apima aritmijos sindromus. Prenatalinė genetiko konsultacija gali būti naudinga aptariant patogeninės geno mutacijos perdavimo riziką. Kadangi IQTS paveldimas autosominiu dominantiniu keliu, kiekvienas vaikas turi 50 % tikimybę paveldėti genetinę mutaciją. Retais atvejais, kai abu tėvai serga IQTS, rizika kiekvienam vaikui padidėja iki 75 % [26,45].

Remiantis 2017 metų AŠA, AKK ir ŠRD Skilvelinių aritmijų bei staigios mirties gairėmis (I klasė, B–NR lygmuo), taip pat pagal 2018 metų EKD Kardiovaskulinių ligų gydymo nėštumo metu gaires, IQTS sergančioms moterims rekomenduojama vartoti BAB nėštumo ir pogimdyminiu laikotarpiais (I klasė, C lygmuo) [1,39]. BAB vartojimas yra IQTS medikamentinio gydymo pagrindas, sumažinantis gyvybei pavojingų aritmijų riziką nuo 3,7 % iki 0,8 %. Ishibashi ir kt. atliktame retrospektyviniame tyrime tirtas širdies įvykių dažnis nėštumo ir pogimdyminiu laikotarpiu, gydytoms ir negydytoms BAB pacientėms. Analizuotos 76 IQTS sergančios moterys, suskirstytos į BAB gydomų ir BAB negydomų pacienčių grupes. Iš viso tyrimo metu vertinti 136 nėštumai. Nėštumo ir pogimdyminio laikotarpio metu širdies įvykiai stebėti 11 % (14 iš 136) atvejų, visi jie buvo BAB negydomų pacienčių grupėje [4]. Panašius rezultatus pateikia Hammond ir kt. retrospektyvinis tyrimas, kuriame visi pogimdyminiu laikotarpiu stebėti širdies įvykiai (4 motinoms iš 31), įvyko BAB negydomų pacienčių grupėje [13]. Neselektyvūs BAB, tokie kaip nadololis ar propranololis (FDA C kategorija), laikomi veiksmingiausiais IQTS gydyme. Įrodyta, jog neselektyvūs BAB yra daug efektyvesni gyvybei pavojingų aritmijų prevencijai simptominiams pacientams, lyginant su selektyviais BAB, pavyzdžiui, metoprololiu (FDA C kategorija), o atenololis yra kontraindikuotinas nėštumo metu dėl reikšmingo poveikio intrauteriniam vaisiaus augimui (FDA D kategorija) [1]. Literatūroje esantys duomenys apie specifinių BAB veiksmingumą nėštumo ir žindymo laikotarpiu daugiausiai remiasi tik klinikinių atvejų

aprašymais, o atsitiktinių imčių klinikinių tyrimų, kurie vertintų skirtingų BAB veiksmingumą nėštumo metu iki šiol nėra atlikta. Nadololis gali būti ypač veiksmingas didelės rizikos nėščiosioms, dėl jo ilgo pusinės eliminacijos laiko, tačiau duomenų apie šio BAB vartojimą literatūroje nėra daug. Aprašoma, jog nadololis yra išskiriamas į motinos pieną, todėl žindomus naujagimius reikia stebėti dėl pasireiškiančio nepageidaujamo poveikio. Propranololis efektyviau trumpina QTc didelės rizikos pacientams, lyginant su kitais IQTS gydymui vartojamais BAB [26,46]. Skiriama BAB dozė yra parenkama individualiai, atsižvelgiant į kiekvienos pacientės klinikinę būklę, vaisto toleravimą, nepageidaujamą poveikį, simptomus, ŠSD, AKS bei QTc intervalo trukmę. BAB gali sukelti tokį nepageidaujamą poveikį kaip hipotenzija, nuovargis bei depresija. Nepaisant to, šie simptomai gali sutapti ir su nėštumo metu pasireiškiančiais simptomais, todėl svarbu užtikrinti glaudų gydytojo kardiologo bei akušerio-ginekologo bendradarbiavimą, siekiant tinkamai įvertinti simptomus, o esant poreikiui – koreguoti vaisto dozes. Dėl kintančios vaistų farmakokinetikos nėštumo metu (didėjančio kraujo tūrio ir greitesnio vaisto išskyrimo iš organizmo), gali prireikti padidinti BAB dozę. Literatūroje šiuo metu rekomenduojama nadololio paros dozė yra nuo 40 iki 160 mg/d., o propranololio – nuo 80 iki 320 mg/d. Optimalus tikslas – palaikyti ŠSD ramybės metu tarp 50 ir 100 k./min [45,46]. Mūsų aprašytuose atvejuose visos nėščiosios buvo gydomos propranololiu, kurio paros dozė kiekvienai pacientei buvo individualiai pritaikyta ir koreguota atsižvelgiant į simptomus bei rizikos grupę. Paros propranololio dozė, kuri buvo paskirta nėščiosioms, svyravo nuo 80 iki 120 mg, su galimybe ją koreguoti atsižvelgiant į būklę. Pacientės buvo informuotos apie BAB poveikį, įskaitant galimą žalą vaisiui bei naudą motinai.

BAB yra labiausiai ištirti, lyginant su kitais antiaritmiais vaistais, kadangi yra plačiai naudojami klinikinėje praktikoje gydant arterinę hipertenziją (AH), širdies nepakankamumą (ŠN), vožtuvų ligas ar skilvelines aritmijas. Nepaisant to, BAB vartojimo saugumas ir veiksmingumas IQTS sergančioms nėščiosioms bei jų naujagimiams nėra iki galo žinomas. 2018 metų EKD Kardiovaskulinių ligų gydymo nėštumo metu gairės nurodo, jog nėštumo metu vartoti BAB yra saugu, tačiau jų vartojimas gali skatinti intrauterinį vaisiaus augimo sutrikimą, vaisiaus bradikardiją ar hipoglikemiją (8 lentelė). Dėl šio poveikio, BAB gydomų pacienčių naujagimiai gali būti mažesni pagal savo gestacinį amžių. Ishibashi ir kt. tyrime taip pat analizuotas BAB gydomų ir negydomų pacienčių naujagimių svoris. Tyrime visų naujagimių svorio vidurkis buvo normalus, tačiau BAB gydytų pacienčių grupėje mažesnio gimimo svorio naujagimių buvo daugiau. Šiame tyrime dažniausiai vartotas BAB buvo propranololis, tačiau mažo gimimo svorio naujagimių pasitaikė ir kitus BAB vartojusių pacientų grupėje [4]. Kitoks rezultatas gautas Cuneo ir kt. tyrime, kuriame naujagimių gimimo svoris statistiškai reikšmingai nesiskyrė tarp IQTS motinų, gydomų bei negydomų BAB. Tyrime dažniausiai vartotas BAB buvo metoprololis, tačiau

didelio motinų ir naujagimių išeičių skirtumo tarp skirtingų BAB grupių nestebėta [33]. BAB vartojimas nėštumo laikotarpiu gali būti susijęs su padidėjusio priešlaikinio gimdymo rizika, tačiau šie vaistai nedaro didelės įtakos gimdos susitraukimams gimdymo metu ir netrukdo natūraliai gimdymo eigai [45]. Duomenys apie BAB vartojimo ankstyvuojų nėštumo laikotarpiu ryšį su įgimtomis struktūrinėmis ir funkcinėmis vaisiaus anomalijomis išlieka prieštaringi. Didelė dalis metaanalizių aprašė ryšį tarp BAB vartojimo bei specifinių įgimtų malformacijų (pvz., širdies ir kraujagyslių sistemos defektų, gomurio ir lūpos nesuaugimų, nervinio vamzdelio defektų). Remiantis šiuo metu tarp ekspertų vyraujančia nuomone, BAB vartojimas pirmąjį nėštumo trimestrą nėra susijęs su padidėjusia įgimtų malformacijų rizika, tačiau nustatytas ryšys tarp alfa/beta adrenoblokatorių vartojimo ir multicistinės inkstų displazijos išsivystymo naujagimiams. Nors BAB išskiriami į motinos pieną, tačiau nėra duomenų, jog tai darytų reikšmingą neigiamą poveikį žindomiems naujagimiams. Šiuo metu neselektyvių BAB vartojimo nauda motinoms, sergančioms IQTS, viršija galimą riziką vaisiui, todėl šių vaistų vartojimas yra rekomenduojamas tiek nėštumo tiek pogimdyminiu laikotarpiais [26,47,48].

Tarptautinių IQTS registrų tyrimai parodė, jog gydymas neselektyviais BAB yra efektyviausias IQT1 pacientams, kadangi reikšmingai (apie 74 %) sumažina gyvybei pavojingų aritmijų riziką [4,35]. Visos mūsų nagrinėtų atvejų IQT1 pacientės buvo gydytos neselektyviais BAB nėštumo metu. Tik viena nėščioji (ketvirtas klinikinis atvejis) gydymo BAB metu jautė galvos svaigimą, širdies plakimą ir diskomfortą krūtinėje. Visų keturių mūsų analizėje aptartų pacienčių naujagimiai gimė normalaus svorio bei buvo maitinami krūtimi. Jokio reikšmingo neigiamo BAB poveikio žindomiems naujagimiams nebuvo stebėta.

Dauguma kitų plačiai klinikinėje praktikoje naudojamų antiaritminių vaistų nerekomenduojama naudoti nėštumo laikotarpiu dėl padidėjusios teratogeniškumo rizikos. Amjodaronas yra kontraindikuotinas nėštumo metu (FDA D kategorija), kadangi ilgina QTc bei yra susijęs su vaisiaus augimo sulėtėjimu, priešlaikiniu gimdymu ir hipotireoze. Daliai IQT3 pacientų efektyvus ir kartu su BAB gali būti skiriamas savitasis gydymas – IB klasės antiaritminiu vaistu meksiletinu (I klasė, C lygmuo). Literatūroje aprašoma, jog meksiletinas gali veiksmingai trumpinti QTc intervalą ir IQT2 pacientams. Kitas vėlyvosios Na⁺ jonų srovės blokatorius, vaistas nuo krūtinės anginos – ranolazinas, taip pat gali būti naudingas gydant IQT3 pacientus, papildomai jį paskyrus kartu su BAB. Pastebėta, jog ranolazinas sutrumpina QTc intervalą IQT3 pacientams, turintiems *SCN5A-D1790G* geno mutaciją. Nepaisant to, šių antiaritminių vaistų poveikis vaisiui nėra žinomas, todėl jie nėštumo metu nerekomenduojami [9,26].

2022 metų EKD Skilvelinių aritmijų gydymo ir staigios širdinės mirties prevencijos gairėse teigiama, jog IKD, esant indikacijoms (pvz., atgaivintoms po širdies sustojimo ar netoleruojant BAB),

gali būti implantuojamas nėštumo laikotarpiu (I klasė, C lygmuo). 2017 metų AŠA, AKK ir ŠRD Skilvelinių aritmijų bei staigios mirties gairės taip pat rekomenduoja IKD implantavimą nėštumo metu, esant poreikiui (IIa klasė, B–NR lygmuo). Nėštumo laikotarpiu IKD implantavimas turi būti atliekamas po 8-os nėštumo savaitės, užtikrinant tinkamą radiacinę apsaugą bei dirbant patyrusioms specialistų komandoms. EchoKG kontrolė arba 3D žemėlapis (angl. *mapping*) sistemos gali padėti išvengti radiacijos poveikio IKD implantavimo metu [32,39]. IKD implantacija nėštumo metu nepadidina su IKD susijusių komplikacijų, tokių kaip elektrodų prolapsas, disfunkcija ar trombozė. IKD implantavimas prieš pastojant, gali būti svarstomas IQTS pacientėms, turinčioms didelę staigios širdinės mirties riziką. Programuojant IKD, turi būti siekiama padidinti iškrovos slenkstį, prailginant tachikardijos epizodo aptikimo trukmę. Tokiu būdu siekiama išvengti iškrovos savaime nutrūkstančios skilvelinės tachikardijos atveju. Nėščiosioms, kurioms jau yra implantuotas IKD, rekomenduojama atlikti IKD patikrą prieš gimdymą. Ilgalaiškės skilvelinės tachikardijos atveju, rekomenduojama atlikti skubią elektrinę kardioversiją, neatsižvelgiant į jos poveikį hemodinamikai (I klasė, C lygmuo). Elektrinė kardioversija yra laikoma saugia visais nėštumo laikotarpiais bei nesukelia vaisiaus kraujotakos sutrikimų ar nepadidina priešlaikinio gimdymo rizikos. Skilvelinei tachikardijai perėjus į skilvelių virpėjimą, rekomenduojama elektrinė širdies defibriliacija. Atlikus elektrinę kardioversiją ar defibriliaciją, rekomenduojama reguliariai stebėti vaisiaus širdies ritmą. Kairės pusės širdies simpatinės denervacijos procedūra (angl. *Left cardiac sympathetic denervation, LCSD*) gali būti taikoma simptominiams IQTS pacientams, kai BAB gydymas yra neveiksmingas, esant kontraindikacijoms IKD ar pasitaikant dažnoms IKD iškrovoms. Ši procedūra nėštumo metu nėra atliekama, o esant poreikiui, ją galima saugiai atlikti po gimdymo. [26,45,49]. Roston ir kt. pasiūlė ūmiai išsivysčiusios aritmijos nėštumo metu gydymo planą, kuris apima intraveninių BAB ar kitų antiaritminių vaistų, tokių kaip lidokaino ar meksiletino, skyrimą. (9 lentelė) [11].

9 lentelė. Ūmiai išsivysčiusios aritmijos gydymas nėštumo laikotarpiu (adaptuota remiantis Roston ir kt.)

Ūminės būklės gydymas	Perėjimas prie lėtinio gydymo
1 pasirinkimo: i/v arba p/os neselektyvūs BAB	• Padidinti BAB dozę / pridėti meksiletiną
2 pasirinkimo: i/v MgSO ₄ , lidokainas, meksiletinas	• Apsvarstyti kalio papildų skyrimą / kairės pusės širdies simpatinės denervacija (atidėti po gimdymo)
3 pasirinkimo: transveninė stimuliacija	• Spręsti dėl IKD implantavimo

BAB – beta adrenoreceptorių blokatoriai; IKD – implantuojamas kardioverteris–defibriliatorius.

7.11. Priežiūra gimdymo metu

Gimdymas kelia ypatingą iššūkį dėl su juo susijusiais tūrio pokyčiais, elektrolitų balanso svyravimais, ūmaus skausmo, adrenalino išsiskyrimo bei simpatinės nervų sistemos suaktyvėjimo. Tokie pokyčiai gali padidinti aritmijų riziką IQTS sergančioms moterims. 2018 metų EKD Kardiovaskulinių ligų gydymo nėštumo metu gairėse pateiktas IQTS sergančių pacienčių gimdymo priežiūros planas (10 lentelė).

10 lentelė. Ilgo QT sindromo pacienčių priežiūra gimdymo metu. (adaptuota remiantis 2018 metų EKD Kardiovaskulinių ligų gydymo nėštumo metu gairėmis bei Roston ir kt.)

<i>Aritmijos su hemodinaminio nestabilumo rizika gimdymo metu</i>	<i>IQTS fenotipas</i>	<i>Stebėjimo lygis</i>	<i>Klasė</i>	<i>Lygmuo</i>
<i>Maža rizika</i>	• IQTS be buvusių širdies įvykių QTc ≤ 470 ms	1	I	C
<i>Vidutinė rizika</i>	• IQTS su buvusių širdies įvykiu (prieš daugiau nei 1 metus) • IQTS be buvusių širdies įvykių ir QTc > 470 ms	2	I	C
<i>Didelė rizika</i>	• IQTS su buvusių širdies įvykiu (prieš mažiau nei 1 metus)	3	I	C

Gimdymo priežiūros planas	Stebėjimo lygis		
	1	2	3
Kardiologo konsultacija	x		
Daugiadisciplininės komandos konsultacija, įskaitant paveldimų aritmijų sindromų specialistus III lygio specializuotame centre		x	x
Esant poreikiui, koreguoti vaistų vartojimą, atsižvelgiant į kontraindikacijas.	x	x	x
Gimdymo būdas ir vieta sprendžiami pagal gydytojų akušerių–ginekologų rekomendacijas	x	x	
Rekomenduojama cezario pjūvio operacija			x
Nuolatinis širdies ritmo monitoravimas (telemetrija, išorinis širdies ritmo monitoravimas)		(x)	x
Veninė prieiga		x	x
Arterinė prieiga			x
Pasiruošimas intraveninių BAB skyrimui		x	x
Pasiruošimas intraveninių antiaritminių vaistų skyrimui			x
Išorinis kardioverteris–defibriliatorius gimdymo palatoje		x	x

BAB – beta adrenoreceptorių blokatoriai; IQTS – ilgo QT sindromas; ms – milisekundės; QTc – širdies dažnio koreguotas QT intervalas.

IQTS sergančioms nėščiosioms, turinčioms vidutinę ar didelę gyvybei pavojingų aritmijų riziką, rekomenduojami 2-as bei 3-as stebėjimo lygiai: pacientės turi gimdyti tretinio lygio specializuotame centre, prižiūrimos gydytojų komandos, sudarytos iš akušerio-ginekologo, anesteziologo-reanimatologo bei kardiologo, kurio domėjimosi sritis yra aritmijos sindromai (I klasė, C lygmuo) [1]. Gimdymo sužadinimas turi būti svarstomas 40 nėštumo savaitę. Didelės rizikos pacientėms rekomenduojama cezario pjūvio operacija, o mažos ar vidutinės rizikos pacienčių gimdymo būdą nusprendžia akušeris-ginekologas, atsižvelgdamas į akušerines indikacijas. Nenustčius akušerinių komplikacijų rizikos, gimdymas natūraliais takais yra laikomas saugiausiu gimdymo būdu [11,26]. Gimdymo metu, IQTS sergančios pacientės EKG turi būti nuolatos monitoruojama, siekiant greitai pastebėti kylančias skilvelines aritmijas. Esant poreikiui, gimdymo metu, taip pat svarbu koreguoti elektrolitų disbalansą. Didžioji dalis gimdymų vyksta be pavojingų aritmijų komplikacijų, tačiau gimdymo palatoje būtina turėti gaivinimo įrangą, įskaitant ir išorinį defibriliatorių. Pacientėms, kurioms implantuotas IKD, gimdymo metu nerekomenduojama jo išjungti. Literatūros duomenimis, atliekant cezario pjūvio operaciją, rekomenduojama virš IKD uždėti specialų magnetą (angl. *donut magnet*), siekiant išvengti IKD iškrovų dirbant su elektrokauteriu, o išorinio defibriliatoriaus elektrodus svarbu uždėti ant pacientės krūtinės dar prieš ruošiantis operacijai [45].

BAB vartojimo negalima nutraukti gimdymo metu, kadangi praleidus dozę, gali pasireikšti arba atsinaujinti aritmija. Moterims, gimdymo metu negalinčioms vartoti vaistų per burną, galima juos skirti į veną. Gimdymo skausmui malšinti rekomenduojama taikyti kombinuotą spinalinę-epidurinę anesteziją, kadangi taikant tik spinalinę anesteziją, gali kilti staigūs hemodinaminiai pokyčiai, didinantys skilvelinių aritmijų bei staigios mirties riziką. Svarbu vengti QT intervalą ilginančių vaistų, tokių kaip ondansetronas ir specifinių anestezijai naudojamų vaistų, pavyzdžiui, sevofluranas. Reikėtų vengti skirti oksitociną gimdymo sužadinimui bei kraujavimo stabdymui. Aprašyta daug sėkmingų gimdymo natūraliais takais atvejų, kai gimdymo sužadinimui buvo naudojamas oksitocinas, tačiau taip pat žinomi atvejai, kai po jo skyrimo motinai išsivystė skilvelinė tachikardija. Eksperimentiniuose IQT2 modeliuose oksitocinas ir prolaktinas ilgina QT intervalą, slopindami I_{Ks} srovę, todėl didelės rizikos pacientėms šių vaistų reiktų vengti arba juos vartoti itin atsargiai. Vis tik nusprendus atlikti gimdymo sužadinimą, TdP prevencijai rekomenduojama profilaktiškai skirti 2–4 g intraveninio magnio. Išsivysčius ūmiai aritmijai ar TdP, rekomenduojama skirti intraveninius BAB, magnį, o esant nestabiliai hemodinamikai arba kilus skilvelių virpėjimui – nedelsiant atlikti elektrinę defibriliaciją [26,45,46].

Mūsų nagrinėtuose atvejuose, dvi nėščiosios (1 ir 2 klinikiniai atvejai) pagimdė natūraliais takais, taikant epidurinę nejautrą. Pacientėms gimdymo sužadinimui saugiai buvo skiriamas oksitocinas.

Trečio klinikinio atvejo pacientė pagimdė cezario pjūvio operacijos metu. Ketvirto atvejo pacientei buvo planuotas gimdymas natūraliais takais su epidurine nejautra ir oksitocino skyrimu gimdymo sužadinimui, tačiau dėl nesėkmingo sužadinimo, nėštumas buvo užbaigtas skubia cezario pjūvio operacija. Nė viena iš keturių pacienčių nepatyrė nepageidaujamų reakcijų į epidurinės nejautos ar oksitocino skyrimą.

7.12. Priežiūra pogimdyminiu laikotarpiu

Po gimdymo svarbu toliau stebėti motinos širdies ritmą, ypač per pirmąsias 48–72 valandas, kai gyvybei pavojingų aritmijų rizika yra didžiausia, ypač IQT2 pacientėms. IQTS sergančioms motinoms, per pirmuosius 9 mėnesius po gimdymo, smarkiai padidėja rizika patirti gyvybei pavojingas aritmijas ar staigią širdinę mirtį, todėl svarbu po gimdymo tęsti BAB vartojimą [46]. IQTS sergančios motinos turi apsilankyti pas jas prižiūrintį kardiologą per pirmąsias savaites po gimdymo ir vėliau 9 mėnesius pogimdyminiu laikotarpiu kas kelis mėnesius. Kiekvieno apsilankymo metu aptariamai naujai atsiradę simptomai bei įvertinamas QTc intervalas EKG. Daliai pacienčių, kurioms nėštumo metu buvo padidinta BAB dozė, po gimdymo gali prireikti ją sumažinti [26,45].

Visos mūsų aptartos pacientės po gimdymo, buvo 9 mėnesius intensyviai stebimos kardiologo. Trims pacientėms po gimdymo nepasireiškė jokių naujų simptomų. Ketvirtojo klinikinio atvejo pacientei, po gimdymo nutraukus BAB vartojimą, atsinaujino bendro silpnumo epizodai, todėl buvo nuspręsta atnaujinti gydymą vaistais.

Jei vienas iš tėvų serga IQTS, naujagimio genetinis ištyrimas yra būtinas. Sindromą paveldėjusiam naujagimiui pirmaisiais gyvenimo metais rizika patirti gyvybei pavojingus širdies įvykius, įskaitant staigios kūdikių mirties sindromą, siekia net 4 %. Vaisiaus bradikardija gali būti pirmasis IQTS požymis, todėl ištyrimą galima pradėti dar nėštumo metu, paėmus virkštelės kraujo mėginį arba kai kurių šalių centruose taikomą – vaisiaus magnetokardiografiją. Naujagimiams, paveldėjusiems IQTS, gali kilti skilvelinė tachikardija, TdP, bradikardija ar atrioventrikulė blokada. Naujagimių genetinis ištyrimas, siekiant nustatyti patogeninę mutaciją, atliekamas iš naujagimio kraujo mėginio arba virkštelės kraujo, paimto po gimimo. Kiekvienam naujagimiui, kuriam įtariamas IQTS, pirmomis dienomis po gimimo reikia atlikti 12 derivacijų EKG, kurį įvertintų gydytojas vaikų kardiologas [45,50].

Iš mūsų pateiktų klinikinį atvejų, tik vienos pacientės vaikams buvo atliktas išsamus genetinis tyrimas. Jauniausiai dukrai buvo nustatytas patogeninis *KCNQ1* geno variantas, todėl vaikui pradėtas gydymas neselektyviais BAB. Likusių trijų pacienčių vaikams genetinis ištyrimas dar nėra atliktas.

8. IŠVADOS

1. Paveldimas ilgo QT sindromas nėštumo laikotarpiu tampa iššūkiu gydytojams kardiologams bei akušeriams-ginekologams, dėl šiuo etapu vykstančių fiziologinių ir hormoninių organizmo pasikeitimų, darančių įtaką ir širdies elektrinei sistemai. Nepaisant to, nėštumas, ypač IQT1 sergančioms pacientėms, gydomoms tinkamomis BAB dozėmis, dažniausiai yra saugus ir nėra kontraindikuotinu.
2. Hormonų estrogeno ir progesterono pokyčiai, daro įtaką aritmogenezei, todėl nėštumo metu pavojingų ritmo sutrikimų rizika sumažėja. Reikšmingas rizikos padidėjimas stebimas pogimdyminiu laikotarpiu, ypač IQT2 sergančioms pacientėms.
3. Nepakankant tyrimų, vertinančių vaistų saugumą ir efektyvumą nėštumo laikotarpiu, prieš skiriant gydymą reikia individualiai įvertinti naudą motinai ir galimą žalą vaisiui. Neselektyvūs beta adrenoreceptorių blokatoriai yra esminiai vaistai ilgo QT sindromo gydyme, siekiant apsaugoti moteris nuo širdies įvykių tiek nėštumo, tiek pogimdyminiu laikotarpiais. Beta adrenoreceptorių blokatorių vartojimo nauda ženkliai viršija galimą riziką vaisiui.
4. Kardioverterio-defibriliatoriaus implantavimas gali būti svarstomas didelės rizikos pacientėms. Esant indikacijoms (atgaivinus po širdies sustojimo ar netoleruojant BAB), jis gali būti implantuojamas tiek prieš nėštumą, tiek nėštumo metu, laikantis saugumo priemonių.
5. Darnus daugiadisciplininės specialistų komandos (gydytojų kardiologų, akušerių-ginekologų, anesteziologų-reanimatologų, elektrofiziologų) darbas padeda užtikrinti tinkamą moters priežiūrą nėštumo, gimdymo ir pogimdyviniu laikotarpiais. Nėštumo metu ir po gimdymo būtina gydytojo kardiologo stebėseną, rekomenduojama vengti aritmijas provokuojančių veiksmų.
6. Jei vienas iš tėvų serga ilgo QT sindromu, būtinas genetinis naujagimio ištyrimas, siekiant nustatyti diagnozę, įvertinti riziką, tolimesnę prognozę bei pritaikyti optimaliausią gydymą.

9. PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS

1. Sergančioms IQTS prieš planuojant nėštumą, rekomenduojama gydytojo kardiologo ir genetiko konsultacija dėl galimos rizikos nėštumo bei pogimdyviniu laikotarpiais, paveldimumo ir genetinio ištyrimo gimusiam naujagimiui.
2. Nėštumo laikotarpiu svarbu vengti QT intervalą ilginančių vaistų, provokuojančių aritmijas veiksmų bei atidžiai stebėti elektrolitų (kalio, magnio ar kalcio) pusiausvyrą ir ją koreguoti. Rekomenduojama

reguliariai stebėti skydliaukės hormonų veiklą, inkstų ir kepenų rodiklius bei monitoruoti gliukozės koncentraciją kraujyje.

3. Nėštumo ir pogimdyminiu laikotarpiais ypač svarbu nuolatos vartoti BAB. Dėl nėštumo metu kintančios vaistų farmakokinetikos, svarbu paskirti tinkamą vaisto dozę ir ją koreguoti atsižvelgiant į pacientės būklę.
4. Siekiant sudaryti tikslų ir išsamų nėščiosios priežiūros planą gimdymo metu, reikalingas daugiadisciplininės gydytojų komandos (kardiologų ir akušerių-ginekologų, elektrofiziologų bei anesteziologų-reanimatologų) bendradarbiavimas viso nėštumo laikotarpiu.
5. Pirmąsias 48–72 valandas po gimdymo reikia nuolat monitoruoti motinos širdies ritmą, dėl kylančios didelės pavojingų aritmijų rizikos. Pogimdyminiu laikotarpiu svarbi reguliari gydytojo kardiologo priežiūra, ypač IQT2 pacientėms.

10. LITERATŪROS SĄRAŠAS

- [1] Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2018; 39: 3165–3241.
- [2] Krahm AD, Laksman Z, Sy RW, et al. Congenital Long QT Syndrome. *JACC Clin Electrophysiol* 2022; 8: 687–706.
- [3] Wallace E, Howard L, Liu M, et al. Long QT Syndrome: Genetics and Future Perspective. *Pediatr Cardiol* 2019; 40: 1419–1430.
- [4] Ishibashi K, Aiba T, Kamiya C, et al. Arrhythmia risk and β -blocker therapy in pregnant women with long QT syndrome. *Heart Br Card Soc* 2017; 103: 1374–1379.
- [5] Neira V, Enriquez A, Simpson C, et al. Update on long QT syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2019; 30: 3068–3078.
- [6] Shah SR, Park K, Alweis R. Long QT Syndrome: A Comprehensive Review of the Literature and Current Evidence. *Curr Probl Cardiol* 2019; 44: 92–106.
- [7] Wang M, Peterson DR, Pagan E, et al. Assessment of absolute risk of life-threatening cardiac events in long QT syndrome patients. *Front Cardiovasc Med* 2022; 9: 988951.
- [8] Vink AS, Clur S-AB, Wilde AAM, et al. Effect of age and gender on the QTc-interval in healthy individuals and patients with long-QT syndrome. *Trends Cardiovasc Med* 2018; 28: 64–75.
- [9] Wijeyeratne YD, Behr ER. Long QT Syndrome. In: Baars HF, Doevendans PAFM, Houweling AC, et al. (eds) *Clinical Cardiogenetics*. Cham: Springer International Publishing, pp. 193–217.

- [10] Vaidya VR, Arora S, Patel N, et al. Burden of Arrhythmia in Pregnancy. *Circulation* 2017; 135: 619–621.
- [11] Roston TM, van der Werf C, Cheung CC, et al. Caring for the pregnant woman with an inherited arrhythmia syndrome. *Heart Rhythm* 2020; 17: 341–348.
- [12] Díez-Escuté N, Arbelo E, Martínez-Barrios E, et al. Sex differences in long QT syndrome. *Front Cardiovasc Med*; 10. Epub ahead of print 4 April 2023. DOI: 10.3389/fcvm.2023.1164028.
- [13] Hammond BH, Assaad IE, Herber JM, et al. Contemporary maternal and fetal outcomes in the treatment of LQTS during pregnancy: Is nadolol bad for the fetus? *Heart Rhythm* 2022; 19: 1516–1521.
- [14] Tester DJ, Ackerman MJ. GENETICS OF LONG QT SYNDROME. *Methodist DeBakey Cardiovasc J* 2014; 10: 29–33.
- [15] Zhang M, D’Aniello C, Verkerk AO, et al. Recessive cardiac phenotypes in induced pluripotent stem cell models of Jervell and Lange-Nielsen syndrome: disease mechanisms and pharmacological rescue. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014; 111: E5383–5392.
- [16] Mizusawa Y, Horie M, Wilde AAM. Genetic and clinical advances in congenital long QT syndrome. *Circ J Off J Jpn Circ Soc* 2014; 78: 2827–2833.
- [17] El-Sherif N, Turitto G, Boutjdir M. Acquired Long QT Syndrome and Electrophysiology of Torsade de Pointes. *Arrhythmia Electrophysiol Rev* 2019; 8: 122–130.
- [18] Zhu W, Bian X, Lv J. From genes to clinical management: A comprehensive review of long QT syndrome pathogenesis and treatment. *Heart Rhythm O2* 2024; 5: 573–586.
- [19] Bohnen MS, Peng G, Robey SH, et al. Molecular Pathophysiology of Congenital Long QT Syndrome. *Physiol Rev* 2016; 97: 89.
- [20] Brewer KR, Kuenze G, Vanoye CG, et al. Structures Illuminate Cardiac Ion Channel Functions in Health and in Long QT Syndrome. *Front Pharmacol* 2020; 11: 550.
- [21] Šalkevič R, Jančauskaitė D, Mikštienė V, Katliorienė Ž, Černiauskienė V, Gumbienė L, Barysienė J, Marinskis G, Aidietis A. CACNA1C geno pokyčių sukeltą ilgą QT intervalo sindromą 8 tipais: literatūros apžvalga ir variantų analizė. *Laboratorinė medicina*. 2018; t. 20: 13–20.
- [22] Wit AL. Afterdepolarizations and triggered activity as a mechanism for clinical arrhythmias. *Pacing Clin Electrophysiol* 2018; 41: 883–896.
- [23] Artyeva NV. Dispersion of ventricular repolarization: Temporal and spatial. *World J Cardiol* 2020; 12: 437–449.
- [24] Morton A. Physiological Changes and Cardiovascular Investigations in Pregnancy. *Heart Lung Circ* 2021; 30: e6–e15.

- [25] Halpern DG, Weinberg CR, Pinnelas R, et al. Use of Medication for Cardiovascular Disease During Pregnancy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73: 457–476.
- [26] Marcinkeviciene A, Rinkuniene D, Puodziukynas A. Long QT Syndrome Management during and after Pregnancy. *Med Kaunas Lith* 2022; 58: 1694.
- [27] Asatryan B, Rieder M, Castiglione A, et al. Arrhythmic risk during pregnancy and postpartum in patients with long QT syndrome. *Herzschrittmachertherapie Elektrophysiologie* 2021; 32: 180–185.
- [28] Alrabadi B, Al Kayed HA, Alshujaieh N, et al. Impact of Beta-Blocker Therapy on Pregnant Women With Long QT Syndrome: A Systematic Review. *Cureus*; 16: e71678.
- [29] Kurokawa J, Kodama M, Clancy CE, et al. Sex hormonal regulation of cardiac ion channels in drug-induced QT syndromes. *Pharmacol Ther* 2016; 168: 23–28.
- [30] Odening KE, Koren G. How do sex hormones modify arrhythmogenesis in long-QT syndrome? – Sex hormone effects on arrhythmogenic substrate and triggered activity. *Heart Rhythm Off J Heart Rhythm Soc* 2014; 11: 2107–2115.
- [31] Odening KE, Koren G, Kirk M. Normalization of QT interval duration in a long QT syndrome patient during pregnancy and the postpartum period due to sex hormone effects on cardiac repolarization. *Hear Case Rep* 2016; 2: 223–227.
- [32] Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2022; 43: 3997–4126.
- [33] Cuneo BF, Kaizer AM, Clur SA, et al. Mothers with long QT syndrome are at increased risk for fetal death: findings from a multicenter international study. *Am J Obstet Gynecol* 2020; 222: 263.e1-263.e11.
- [34] Galić E, Bešlić P, Kilić P, et al. CONGENITAL LONG QT SYNDROME: A SYSTEMATIC REVIEW. *Acta Clin Croat* 2021; 60: 739–748.
- [35] Wilde AAM, Amin AS, Postema PG. Diagnosis, management and therapeutic strategies for congenital long QT syndrome. *Heart* 2022; 108: 332–338.
- [36] Senarath S, Nanayakkara P, Beale AL, et al. Diagnosis and management of arrhythmias in pregnancy. *EP Eur* 2022; 24: 1041–1051.
- [37] Balestra E, Bobbo M, Cittar M, et al. Congenital Long QT Syndrome in Children and Adolescents: A General Overview. *Children* 2024; 11: 582.
- [38] Neira V, Enriquez A, Simpson C, et al. Update on long QT syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2019; 30: 3068–3078.

- [39] Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death. *Circulation* 2018; 138: e272–e391.
- [40] Mazzanti A, Trancuccio A, Kukavica D, et al. Independent validation and clinical implications of the risk prediction model for long QT syndrome (1-2-3-LQTS-Risk). *EP Eur* 2022; 24: 614–619.
- [41] Ozawa J, Ohno S, Fujii Y, et al. Differential Diagnosis Between Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia and Long QT Syndrome Type 1 - Modified Schwartz Score. *Circ J Off J Jpn Circ Soc* 2018; 82: 2269–2276.
- [42] Fischer AJ, Diller G-P, Uebing A, et al. Antiarrhythmic drugs-safety and efficacy during pregnancy. *Herzschrittmachertherapie Elektrophysiologie* 2021; 32: 145–151.
- [43] Zeitler EP, Poole JE, Albert CM, et al. Arrhythmias in Female Patients: Incidence, Presentation and Management. *Circ Res* 2022; 130: 474–495.
- [44] Wright JM, Page RL, Field ME. Antiarrhythmic drugs in pregnancy. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2015; 13: 1433–1444.
- [45] Taylor C, Stambler BS. Management of Long QT Syndrome in Women Before, During, and After Pregnancy, <https://www.uscjournal.com/articles/management-long-qt-syndrome-women-during-and-after-pregnancy> (2021, accessed 4 November 2024).
- [46] Saad AF, Yang E, Nguyen AH, et al. A Practical Approach to Diagnosing and Managing Long QT Syndrome from Pregnancy through Postpartum. *Am J Obstet Gynecol MFM* 2024; 101577.
- [47] Giudicessi JR, Ackerman MJ. Long QT syndrome, pregnancy, and nonselective β -blockers: Efficacious for mom and safe for baby? *Heart Rhythm* 2022; 19: 1522–1523.
- [48] Katsi V, Papakonstantinou IP, Papazachou O, et al. Beta-Blockers in Pregnancy: Clinical Update. *Curr Hypertens Rep* 2023; 25: 13–24.
- [49] Boulé S, Ovarit L, Marquié C, et al. Pregnancy in women with an implantable cardioverter-defibrillator: is it safe? *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol* 2014; 16: 1587–1594.
- [50] Nosetti L, Zaffanello M, Lombardi C, et al. Early Screening for Long QT Syndrome and Cardiac Anomalies in Infants: A Comprehensive Study. *Clin Pract* 2024; 14: 1038–1053.

11. PRIEDAI

1 lentelė. Pirmojo klinikinio atvejo pacientės laboratoriniai tyrimai

Bendras kraujo tyrimas			
Tyrimai	14 sav.	40 sav. Gimdymas	Normos
WBC (*10 ⁹ /l)	9,83	13,02	4,0-9,8
NEU (%)	77,5	82,1	40-65
LYM (%)	14,2	11,1	25-37
MON (%)	5,8	6,3	2-10
EOS (%)	1,1	0,4	0-5
BAS (%)	0,3	0,1	0-1
LUC (%)	1,1	-	0-10
NRBC (x/100WBC)	-	0	0
NEU (*10 ⁹ /l)	7,62	10,70	1,5-6,0
LYM (*10 ⁹ /l)	1,4	1,44	1,0-4,0
MON (*10 ⁹ /l)	0,57	0,82	0,1-0,9
EOS (*10 ⁹ /l)	0,11	0,05	0,0-0,7
BAS (*10 ⁹ /l)	0,03	0,01	0-0,11
LUC (*10 ⁹ /l)	0,11	-	0,00-0,40
RBC (*10 ¹² /l)	4,45	4,17	4,1-5,1
HgB (g/l)	127	107	117-145
Hct (l/l)	0,38	0,34	0,36-0,42
MCV (fl)	86,9	81,7	78-96
MCH (pg)	26,6	25,6	26-31
MCHC (g/l)	329	313	310-370
RDW-CV (%)	12,9	14,9	11,5-14,7
RDW-SD (fl)	41,2	43,8	39,0-51,5
Plt (*10 ⁹ /l)	249	280	140-450
MPV (fl)	-	10,4	7,5-11,5
Pct (%)	-	2,92	0,15-0,35
PDW (fl)	-	16,6	8,0-17,0
Biocheminis kraujo tyrimas			
K (mmol/l)	3,86	-	3,8-5,3
Mg (mmol/l)	0,7	-	0,65-1,05

2 lentelė. Antrojo klinikinio atvejo pacientės laboratoriniai tyrimai

Bendras kraujo tyrimas				
Tyrimai	15 sav	36 sav	40 sav. Gimdymas	Normos
WBC (*10 ⁹ /l)	8,24	9,04	9,85	4,0-9,8
NEU (%)	70,3	73,9	72,0	40-65
LYM (%)	21,6	18,1	19,0	25-37
MON (%)	6,9	7,2	7,9	2-10
EOS (%)	1,1	0,7	0,9	0-5
BAS (%)	0,1	0,1	0,2	0-1
NRBC (x/100WBC)	0,1	0,1	0	0
NEU (*10 ⁹ /l)	5,80	6,70	7,09	1,5-6,0
LYM (*10 ⁹ /l)	1,80	1,60	1,87	1,0-4,0
MON (*10 ⁹ /l)	0,60	0,60	0,78	0,1-0,9
EOS (*10 ⁹ /l)	0,10	0,10	0,09	0,0-0,7
BAS (*10 ⁹ /l)	0	0	0,02	0-0,11
RBC (*10 ¹² /l)	4,21	3,91	4,12	4,1-5,1
HgB (g/l)	131	125	131	117-145
Hct (l/l)	0,377	0,360	0,368	0,36-0,42
MCV (fl)	89,6	92,1	89,3	78-96
MCH (pg)	31,1	32,0	31,8	26-31
MCHC (g/l)	347	347	356	310-370
RDW-SD (fl)	42,0	40,3	40,6	39,0-51,5
Plt (*10 ⁹ /l)	240	221	232	140-450
MPV (fl)	8,6	8,6	10,4	7,5-11,5
Pct (%)	0,21	0,19	0,24	0,15-0,35
PDW (fl)	16,5	17,2	12,2	8,0-17,0
ENG pagal WesterGreną	3	21	-	Mot. <=20
Kraujo mikroskopinis tyrimas				
Segmentuoti (%)	75,0	73,7	-	40-65
Limfocitai (%)	23,3	18,7	-	25-37
Monocitai (%)	1,7	5,9	-	2-10
Biocheminis kraujo tyrimas				
Kreatininas (μmol/l)	48	42	-	49-90
eGFR (CKD-EPI) (mL/min/1.73 m ²)	132	138	-	>90
K (mmol/l)	4,9	4,4	4,0	3,8-5,3
Na (mmol/l)	137	138	139	134-148
Cl (mmol/l)	105	104	107	98-105
Jon. Ca (mmol/l)	1,22	1,14	-	1,05-1,30
Mg (mmol/l)	0,77	0,70	-	0,65-1,05
Ca (mmol/l)	2,30	-	-	2,10-2,55
TTH (mU/l)	1,561	2,149	-	0,4-4,0
BNP (ng/l)	15,5	-	-	<100
NT-proBNP (ng/l)	-	40,1	-	<125

3 lentelė. Trečiojo klinikinio atvejo pacientės laboratoriniai tyrimai

Bendras kraujo tyrimas					
Tyrimas	13 sav.	22 sav.	32 sav.	39 sav. Gimdymas	Normos
WBC (*10 ⁹ /l)	8,16	10,75	10,38	8,27	4,0-9,8
NEU (%)	69,7	75,9	71,1	70,3	40-65
LYM (%)	22,8	17,3	19,1	17,4	25-37
MON (%)	6,1	5,8	7,9	10,6	2-10
EOS (%)	1,1	0,8	1,5	1,4	0-5
BAS (%)	0,3	0,2	0,4	0,3	0-1
NRBC (x/100WBC)	0,3	0,1	0,1	0,1	0
NEU (*10 ⁹ /l)	5,70	8,20	7,40	5,80	1,5-6,0
LYM (*10 ⁹ /l)	1,90	1,90	2,00	1,40	1,0-4,0
MON (*10 ⁹ /l)	0,50	0,60	0,80	0,90	0,1-0,9
EOS (*10 ⁹ /l)	0,10	0,10	0,20	0,10	0,0-0,7
BAS (*10 ⁹ /l)	0,00	0,00	0,00	0,00	0-0,11
NRBC (*10 ⁹ /l)	0,02	0,01	0,01	0,00	0,0
RBC (*10 ¹² /l)	4,79	4,05	3,84	3,82	4,1-5,1
HgB (g/l)	136	123	113	112	117-145
Hct (l/l)	0,393	0,340	0,326	0,320	0,36-0,42
MCV (fl)	81,9	84,1	84,9	83,7	78-96
MCH (pg)	28,4	30,5	29,5	29,3	26-31
MCHC (g/l)	346	363	348	350	310-370
RDW-SD (fl)	42,9	41,1	38,9	44,2	39,0-51,5
Plt (*10 ⁹ /l)	231	204	209	177	140-450
MPV (fl)	7,9	8,1	8,5	9,2	7,5-11,5
Pct (%)	0,18	0,16	0,18	0,16	0,15-0,35
PDW (fl)	16,9	17,1	17,7	18,0	8,0-17,0
ENG pagal WesterGreną	4	8	16	-	Mot. <=20
Kraujo mikroskopinis tyrimas					
Mielocitai (%)	-	1,6	-	-	
Metamielocitai (%)	-	1,6	0,8	-	
Lazdeliniai (%)	-	3,3	0,9	-	0-5
Segmentuoti (%)	67,8	71,3	78,0	-	40-65
Limfocitai (%)	28,1	17,2	14,4	-	25-37
Monocitai (%)	3,3	3,3	2,5	-	2-10
Eozinofilai (%)	0,8	1,7	1,7	-	0-5
MICRO Mikrocitozė	1	-	-	-	
POIKILO Poikilocitozė	1	-	-	-	
Biocheminis kraujo tyrimas					
K (mmol/l)	4,0	3,9	4,0	-	3,8-5,3
Na (mmol/l)	139	135	140	-	134-148
Cl (mmol/l)	106	109	106	-	98-105
Jon. Ca (mmol/l)	1,21	1,17	1,21	-	1,05-1,30
Mg (mmol/l)	0,70	0,69	0,70	-	0,65-1,05
Ca (mmol/l)	2,38	2,26	2,26	-	2,10-2,55
TTH (mU/l)	3,24	2,775	-	-	0,4-4,0
NT- proBNP (ng/l)	28,8	20,4	14,5	-	<125

4 lentelė. Ketvirtąjį klinikinio atvejo pacientės laboratoriniai tyrimai

Bendras kraujo tyrimas				
Tyrimas	31 sav.	36 sav.	40 sav. Gimdymas	Normos
WBC (*10 ⁹ /l)	11,98	10,05	20,89	4,0-9,8
NEU (%)	65,7	55,5	80,0	40-65
LYM (%)	22,4	31,5	13,4	25-37
MON (%)	9,5	11,1	6,0	2-10
EOS (%)	1,8	1,3	0,3	0-5
BAS (%)	0,6	0,6	0,3	0-1
NRBC (x/100WBC)	0,1	0,2	0,0	0
NEU (*10 ⁹ /l)	7,90	5,60	16,70	1,5-6,0
LYM (*10 ⁹ /l)	2,70	3,20	2,80	1,0-4,0
MON (*10 ⁹ /l)	1,10	1,10	1,30	0,1-0,9
EOS (*10 ⁹ /l)	0,20	0,10	0,10	0,0-0,7
BAS (*10 ⁹ /l)	0,10	0,10	0,10	0-0,11
NRBC (*10 ⁹ /l)	0,01	0,02	0,01	0,0
RBC (*10 ¹² /l)	3,43	3,97	3,77	4,1-5,1
HgB (g/l)	104	126	116	117-145
Hct (l/l)	0,299	0,359	0,338	0,36-0,42
MCV (fl)	87,4	90,5	89,7	78-96
MCH (pg)	30,3	31,7	30,7	26-31
MCHC (g/l)	347	350	343	310-370
RDW-SD (fl)	39,8	50,3	48,1	39,0-51,5
Plt (*10 ⁹ /l)	321	262	298	140-450
MPV (fl)	9,1	9,1	9,9	7,5-11,5
Pct (%)	0,29	0,24	0,30	0,15-0,35
PDW (fl)	17,5	17,5	17,7	8,0-17,0
Biocheminis kraujo tyrimas				
Kreatininas (μmol/l)	66	-	57	49-90
eGFR (CKD-EPI) (mL/min/1.73 m ²)	116	-	129	>90
K (mmol/l)	3,8	4,9	5,1	3,8-5,3
Na (mmol/l)	139	136	137	134-148
Cl (mmol/l)	108	104	106	98-105
Jon. Ca (mmol/l)	1,24	-	-	1,05-1,30
Mg (mmol/l)	0,61	0,70	0,77	0,65-1,05
Ca (mmol/l)	2,48	-	-	2,10-2,55
TTH (mU/l)	1,971	-	-	0,4-4,0
NT-proBNP (ng/l)	36,1	-	-	<125

6 lentelė. Ilgo QT sindromo diagnostikos balų skaičiuoklė (*Schwartz*) (adaptuota pagal 2015 metų EKD skilvelinių aritmijų gydymo ir staigios širdinės mirties prevencijos gaires)

Rezultatai			Balai
EKG	QTc	≥480 ms	3
		460–479 ms	2
		450–459 ms (vyrams)	1
		≥480 ms praėjus 4 min po fizinio krūvio mėginio	1
	<i>Torsades de pointes</i>		2
	Kintanti T dantelio morfologija		1
	Dvikupris T dantelis trijose gretimose derivacijose		1
	Retas ŠSD pagal amžių		0.5
Klinikinė anamnezė	Sąmonės netekimai	Susijęs su stresu	2
		Nesusijęs su stresu	1
	Įgintas kurtumas		0.5
Šeiminė anamnezė	Šeimos narys su nustatytu IQTS		1
	Pirmos eilės giminaičiui (<30 metų) įvykusi nepaaiškinama staigi širdinė mirtis		0.5

8 lentelė. Ilgo QT sindromo gydymui vartojamų antiaritminių vaistų nepageidaujamas poveikis nėštumo laikotarpiu (adaptuota pagal 2018 metų EKD kardiovaskulinių ligų gydymo nėštumo metu gaires)

<i>Vaughan Williams</i> antiaritminių vaistų klasifikacijos klasė	Vaistas	FDA kategorija (nebetaikoma)	Nepageidaujamas poveikis nėštumo laikotarpiu	Placentos laidumas	Patekimas į motinos pieną
I – natrio kanalų blokatoriai	Meksiletinas (IB pogrupis)	C	Nepakankamai duomenų tyrimuose su žmonėmis, tačiau gali pasireikšti vaisiaus bradikardija Naudoti tik tada, kai nauda viršija galimą žalą Žiurkių, pelių ir triušių tyrimuose teratogeniškumo ar vaisingumo sutrikimų nenustatyta, tačiau padidėja vaisiaus rezorbcija	Taip	Taip

II – beta adrenoreceptorių blokatoriai	Nadololis (neselektyvus BAB)	C	Vaisiaus bradikardija ir hipoglikemija. Gyvūnų tyrimuose stebėtas toksiškumas vaisiui triušių modeliuose	Nežinoma	Taip
	Propranololis (neselektyvus BAB)	C	Vaisiaus bradikardija ir hipoglikemija. Gyvūnų tyrimuose stebėtas toksiškumas vaisiui žiurkių modeliuose	Taip	Taip
	Metoprololis (selektyvus BAB)	C	Vaisiaus bradikardija ir hipoglikemija. Nebuvo pastebėtas toksiškumas vaisiui žiurkių modeliuose.	Taip	Taip
I _{Na} – kanalų blokatorius (nepriskiriamas <i>Vaughan Williams</i> klasifikacijai)	Ranolazinas	–	Nepakankami duomenys tyrimuose su žmonėmis. Nustatytas toksiškumas žiurkių ir triušių modeliuose, pastebėtos deformuotos palikuonių krūtinkaulio dalys bei sumažėjusi osifikacija	Nežinoma	Nežinoma



VIEŠOJI ĮSTAIGA
VILNIAUS UNIVERSITETO LIGONINĖ
SANTAROS KLINIKOS

Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto
Dekanui prof. D. Jatužiui
mf@mf.vu.lt

2025-04-04 Nr. SR-2220
Į 2025-04-03 Nr. GR-3227

nora.aukstuolyte@mf.stud.vu.lt

DĖL MOKSLINIO TYRIMO

VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikos sutinka, kad Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto VI kurso medicinos studijų programos studentė **Nora Aukštuolytė** rengdama mokslinį darbą „Paveldimas ilgo QT sindromas ir nėštumas. Klinikinių atvejų analizė ir literatūros apžvalga“ būtų naudojami nuasmeninti prašyme pateiktų pacientų duomenys. Už studentei teikiamų duomenų apimtį ir konfidencialumo užtikrinimą atsakinga darbo vadovė J. Barysienė.

Konfidencialios informacijos naudojimas turi būti užtikrintas.

Direktorė valdymui

Jolita Jakutienė

M. Skardžiūtė mingaile.skardziute@santa.lt