

QT dynamicita v rizikové stratifikaci u pacientů po infarktu myokardu

T. Novotný¹, M. Šišáková¹, A. Floriánová¹, O. Toman¹, I. Dohnalová¹, M. Poloczek¹, P. Kala¹, I. Kyselová¹, L. Dostálová¹, P. Vít², J. Špinar¹

¹ Interní kardiologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC

² II. dětská klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště FDN J. G. Mendla, přednosta prof. MUDr. Zdeněk Doležal, CSc.

Souhrn: Úvod: Riziko náhlé srdeční smrti u pacientů po infarktu myokardu je zvýšeno v přítomnosti abnormalit komorové repolarizace. Cílem studie je hodnocení QT dynamicity – vztahu QT/RR – u pacientů po infarktu myokardu a její přínos k rizikové stratifikaci náhlé srdeční smrti. **Metody:** Soubor tvořili pacienti s diagnózou akutního infarktu, kterým byl 48–72 hod po infarktu myokardu proveden dlouhodobý EKG záznam (MARS Unity Workstation, GE Medical Information Technologies). Vyřazovacími kritérii byla oběhová nestabilita, umělá plicní ventilace, blokáda levého raménka Tawarova, fibrilace síní, stimulovaný rytmus. Analýza QT dynamicity byla prováděna softwarem QT Guard (GE Medical Information Technologies). Závislost QT/RR je vyjádřena lineární regresí jako rovnice přímky $QT = aRR + b$. Parametr „a“ je označován jako „slope“ (strmost). **Výsledky:** Holterovský záznam s hodnotitelnou QT dynamicitou byl získán od 215 pacientů. V průběhu 6měsíčního sledování 2 pacienti zemřeli a další byl úspěšně resuscitován pro primární fibrilaci komor. Půlroční mortalita resp. mortalita + resuscitace byla 0,9 %, resp. 1,4 %. Statistické vyhodnocení tedy není možné. Hodnoty parametru „slope“ byly u 3 uvedených jedinců 0,333, 0,249 a 0,342. **Závěry:** Vzhledem k nízké mortalitě moderně léčených pacientů po infarktu myokardu nelze ve střednědobém sledování zhodnotit přínos QT dynamicity pro rizikovou stratifikaci. Limitací metody je nutnost značné selekce pacientů vhodných k provedení analýzy a závislost na odpovídající přístrojové technice.

Klíčová slova: infarkt myokardu – náhlá srdeční smrt – QT dynamicita – QT interval

QT dynamicity in risk stratification in patients after myocardial infarction

Sumamry: *Background:* Ventricular repolarization abnormalities are associated with increased risk of sudden cardiac death in patients after myocardial infarction. The aim of this study is to assess QT dynamicity – QT/RR relationship – in patients after myocardial infarction and its contribution to risk stratification of sudden cardiac death. *Methods:* In a group of patients with diagnosis of acute myocardial infarction a long term ECG recording was performed 48–72 hours after myocardial infarction (MARS Unity Workstation, GE Medical Information Technologies). Patients with unstable circulation, artificial pulmonary ventilation, left bundle branch block, atrial fibrillation and paced rhythm were excluded. Analysis of QT dynamicity was performed by QT Guard software (GE Medical Information Technologies). QT/RR relationship is expressed by linear regression as $QT = aRR + b$ where „a“ is termed „slope“. *Results:* Assessment of QT dynamicity was possible in 215 ECG recordings. In 6-month follow-up 2 patients died and another was successfully resuscitated for primary ventricular fibrillation. Six-month mortality resp. mortality + resuscitation was 0.9 %, resp. 1.4 %. Therefore statistical evaluation was not possible. In the 3 mentioned individuals the slope values were 0.333, 0.249 and 0.342. *Conclusions:* Mortality of up-to-date-treated patients after myocardial infarction is low. Therefore, in such patients it is not possible to assess QT dynamicity as a risk factor in midterm follow-up. Limitation of the method is the necessity of substantial selection of patients eligible for analysis and dependence on necessary equipment.

Key words: myocardial infarction – QT dynamicity – QT interval – sudden cardiac death

Úvod

Riziko náhlé srdeční smrti (NSS) u pacientů po infarktu myokardu je zvýšeno v přítomnosti abnormalit komorové repolarizace [1]. Odrazem trvání akčního potenciálu kardiomyocytů, tedy i repolarizace, je QT interval povrchového elektrokardiogramu (EKG).

Rozvoj digitální elektrokardiografie s sebou přinesl nové metody umožňující kvantitativní hodnocení komorové repolarizace. Jednou z možností je QT dynamicita – závislost QT intervalu na intervalu RR hodnocená z 24hodinových EKG záznamů. Tato metoda zohledňuje

vliv tepové frekvence a autonomního nervového systému (ANS) na QT interval [2]. Zásadní role ANS v patofyziologii NSS je dobře známa [3]. Cílem studie je hodnocení QT dynamicity u pacientů po infarktu myokardu (IM) a její přínos k rizikové stratifikaci NSS.

Metody

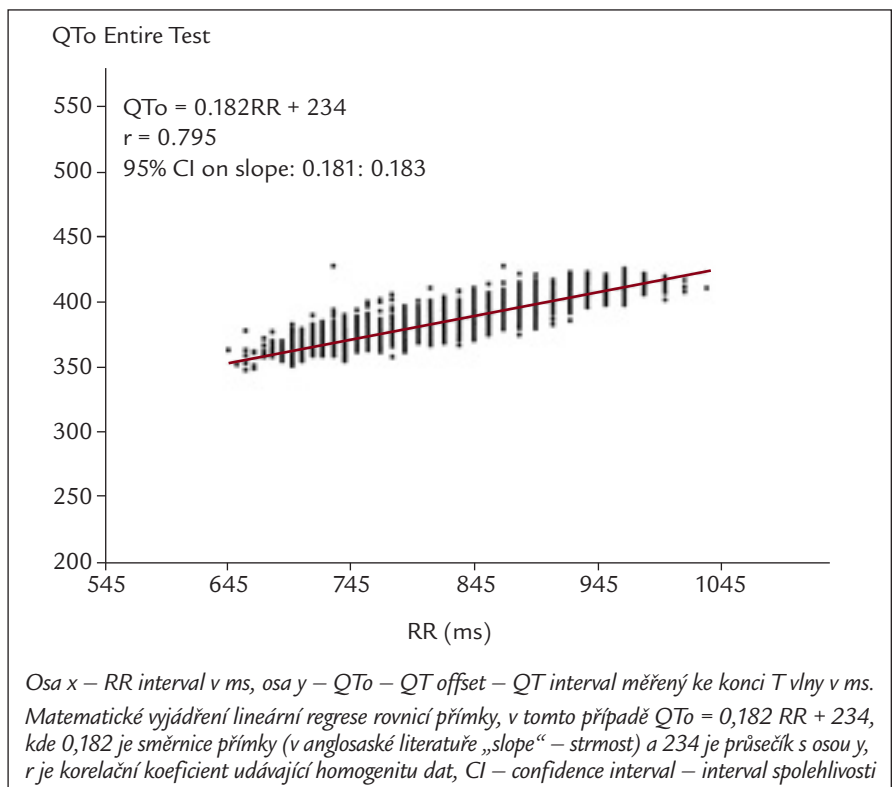
Vyšetřování byli pacienti hospitalizovaní na koronární jednotce Interní kardiologické kliniky FN Brno, pracoviště Bohunice, s diagnózou akutního infarktu myokardu (IM). Vyřazovacími kritérii byla oběhová nestabilita s nutností podávání katecholaminů či respirační insuficience s nutností umělé plicní ventilace přetrvávající více než 48 hod po IM, blokáda levého raménka Tawarova, fibrilace síní či stimulovaný rytmus. Vybraným pacientům byl 48–72 hod po IM proveden dlouhodobý holterovský 3svodový záznam EKG (MARS Unity Workstation, GE Medical Information Technologies). EKG záznam nebyl použit, pokud byla jeho délka kratší než 20 hod nebo bylo přítomno více než 500 komorových extrasystol za hodinu. V záznamech splňujících uvedená kritéria byla provedena analýza QT dynamiky pomocí softwaru QT Guard (GE Medical Information Technologies). Tento software měří všechny QT a RR intervaly záznamu. Ke stanovení počátku QRS komplexu je užit algoritmus dle Laguny [4], určení konce T vlny je následující: vyhledávání začíná u posledního významného lokálního minima (nebo maxima) první derivace, což odpovídá poslednímu sestupnému (vzestupnému) inflexnímu bodu. Konec T vlny je definován jako bod, kde absolutní hodnota první derivace klesne pod mez definovanou jako 15 % absolutní hodnoty této první derivace v bodě jejího posledního maxima (minima). Spolehlivost metody byla validována 2 firemními studiemi [5]. Závislost QT/RR je pak vyjádřena lineární regresí jako rovnice přímky $QT = aRR + b$, kde „a“ je směrnice přímky a „b“ průsečík s osou y (obr.). Směrnice přímky „a“ je v anglosaské literatuře označována jako „slope“ (sklon). Vzhledem k velkému rozšíření tohoto termínu byl k popisu parametrů regresní přímky použit i v naší studii. Hodnoty parametru „slope“ byly korelovány s 3- a 6měsíčním přežíváním pacientů. Tato data byla zís-

kána z ambulantních zpráv a telefonickým kontaktem.

Výsledky

Holterovský záznam s hodnotitelnou QT dynamicitou byl získán celkem od 215 pacientů. Klinickou charakteristiku souboru včetně léčby shrnuje tab. Všichni pacienti byli alespoň 6 měsíců sledováni. V tomto intervalu 2 pacienti zemřeli (oba muži, věk 76 resp. 62 let, ejekční frakce levé komory 20 %,

resp. 45 %, oba IM přední stěny léčený direktní angioplastikou) a další byl úspěšně resuscitován pro primární fibrilaci komor (muž, 68 let, ejekční frakce levé komory 35 %, IM dolní stěny léčený konzervativně). Půlroční mortalita tohoto souboru byla tedy velmi nízká – 0,9 %, resp. 1,4 % při započítání úspěšně resuscitovaného pacienta. Statistické vyhodnocení tak není možné. Hodnoty parametru „slope“ byly u 3 uvedených jedinců 0,333,



Obr. Grafický výstup hodnocení QT dynamiky Holterovským systémem MARS Unity Workstation, GE Medical Information Technologies.

Tab. Klinická charakteristika vyšetřovaného souboru.

n	214
věk (roky)	62,6 ± 11,1
ženy/muži	50/164
STE/NSTE	169/45
lokalizace IM přední/dolní/jiný	96/100/18
dPCI u STE	162 (75,7 %)
ejekční frakce levé komory	49 ± 12 %
diabetes mellitus	48 (22,4 %)
hypertenze	122 (57 %)
beta-blokátory	193 (90,2 %)

STE – infarkt myokardu s elevací ST úseku, NSTE – infarkt myokardu bez elevace ST úseku, IM – infarkt myokardu, dPCI – direktní koronární perkutánní intervence

0,249 a 0,342. Průměrný „slope“ celého souboru měl hodnotu $0,21 \pm 0,11$.

Diskuse

Dynamická QT intervalu je považována za zástupné vyjádření fyziologie akčního potenciálu na buněčné úrovni. Odráží vlivy nejrozličnějších faktorů, např. tepové frekvence, rovnováhy autonomní inervace, léčby, metabolického stavu myocyty atd [2]. Spojuje v sobě hodnocení vlivu autonomní dysbalance na tepovou frekvenci a její variabilitu na straně jedné a rovněž i vliv na samotný srdeční myocyt, především změny trvání repolarizace na straně druhé. S rozvojem holterovských technik byly postupně získávány základní fyziologické informace o vztahu QT/RR, diurnálních [6] či pohlavních rozdílech v QT dynamice [7]. Bylo dokumentováno patologické chování QT/RR u jedinců s kongenitálním syndromem dlouhého QT intervalu [8] a také v případě polékové prodloužení QT intervalu [9]. Posléze menší studie naznačily možnost rizikové stratifikace NSS pomocí QT dynamiky [10]. Na základě těchto pilotních dat byl na našem pracovišti v roce 2004 zahájen projekt hodnocení QT dynamiky u pacientů po IM [11].

V našem projektu byli vyšetřováni moderně léčeni pacienti s IM. U všech jedinců splňujících indikační kritéria byla prováděna direktní koronární intervence, beta-blokátorem bylo léčeno 90 % pacientů. U podobného souboru dosud nebyla QT dynamická hodnocena. Jedná se o soubor s poměrně vysokou ejekční frakcí levé komory (ejekční frakce < 35 % mělo jen 30 pacientů, a proto nebyla tato podskupina samostatně hodnocena) a velmi nízkou 6měsíční mortalitou, nízký počet úmrtí neumožnil statistické zpracování. Vzhledem k nízké mortalitě moderně léčených pacientů po infarktu myokardu nelze ve střednědobém sledování zhodnotit přínos QT dynamiky pro rizikovou stratifikaci. Trvání projektu bohužel nedovolilo delší sledování.

V posledních letech bylo publikováno několik studií, které hodnotily přínos QT dynamiky pro rizikovou stratifikaci. Jednalo se jednak o 2 práce u pacientů po IM [12,13] na souborech 265 resp. 311 pacientů sledovaných průměrně 6 resp. 3 roky. V obou studiích byl u zemřelých statisticky významně vyšší „slope“ regresních přímk QT/RR, jako rizikový byl hodnocen „slope“ nad 0,18. Nábor pacientů v těchto studiích probíhal koncem 90. let 20. století a pacienti s IM s ST elevacemi byli léčeni výhradně trombolýzou. Beta-blokátorem bylo léčeno asi 60 % pacientů nebo tento údaj není v práci uveden. Další práce hodnotila přínos QT dynamiky pro rizikovou stratifikaci NSS u 175 pacientů s chronickým srdečním selháním [14]. Zde představovala hodnota „slope“ nad 0,28 nezávislý prediktor NSS. Další poněkud odlišná práce vycházela z registru studie EMIAT (European Myocardial Infarct Amiodarone Study) [15]. Ta srovnávala QT dynamiku u souboru 118 zemřelých a 118 kontrol ze stejné studie. I zde byl „slope“ významně strmější u zemřelých (0,247 vs 0,203). Při bližším pohledu na poměrně konzistentní pozitivní výsledky uvedených studií však nacházíme řadu problémů. V těchto pracích bylo prováděno hodnocení QT dynamiky nejen ve 24hodinovém záznamu, ale i samostatně v denní a noční době. Získané hodnoty pak byly korelovány s mortalitou. V jedné ze studií mělo prediktivní přínos hodnocení celodenní QT dynamiky, nikoliv však v různých denních intervalech. V další studii to bylo přesně naopak. V substudii EMIAT pak nezávislým prediktorem kardiálních úmrtí byla noční QT dynamická, prediktorem NSS však denní QT dynamická. V této studii byla sice hodnota „slope“ statisticky významně vyšší u zemřelých (0,247) než u přeživajících (0,203). I ti by však podle jiných studií spolehlivě spadali mezi rizikové jedince.

Významným limitujícím faktorem metody je také nutnost značné selekce

pacientů vhodných k provedení analýzy QT dynamiky. Vyšetření totiž nelze provést u jedinců potenciálně nejrizikovějších: pacientů s fibrilací síní, bloádou levého raménka Tawarova a také s vysokým počtem komorových extrasystol; v některých pracích je vyšší počet extrasystol obcházen výběrem úseků se stabilním rytmem nebo metodou zprůměrování [14,15], nám dostupný software tento přístup neumožňoval. Z důvodu standardizace náš protokol dále vylučoval hemodynamicky nestabilní pacienty s nutností podávání katecholaminů, tedy opět jedince rizikové. Tuto skupinu by bylo samozřejmě možno podchytit, pokud by holterovské vyšetření bylo provedeno ve větším odstupu od IM. V našem projektu uvedená selekční kritéria neumožnila provést vyšetření u téměř 30 % pacientů. Podobně tomu bylo i ve výše uvedených studiích.

Dalším limitujícím faktorem je fakt, že hodnocení QT dynamiky je závislé na dostupnosti odpovídající přístrojové techniky. Ne každý holterovský systém je vybaven softwarem pro měření QT intervalu, počet EKG záznamů je omezený, speciálně vyškolený střední zdravotnický personál není vždy přítomen ve dnech volna. Vyšetření se tak v praxi u určitého počtu pacientů nepodaří provést.

Mnoho stran by bylo možno popsat o technických úskalích morfologické analýzy dlouhodobých EKG záznamů. Problémem není jen určení konce T vlny [16], ale na první pohled možná překvapivě i začátku QRS komplexu [4]. Vztah QT/RR rozhodně není lineární, problematičtější je tedy i užití lineární regrese. Podrobná diskuze však přesahuje možnosti tohoto článku.

Přes počáteční naděje se tedy nyní zdá, že hodnocení QT dynamiky jako rizikového faktoru NSS stihne osud ostatních tzv. sofistikovaných metod (variabilita srdeční frekvence, senzitivita baroreflexu atd). V každém případě výzkum v této oblasti přinesl celou řadu nových poznatků o chování

repolarizace ve vztahu k tepové frekvenci v různých situacích a stal se odrazovým můstkem pro vývoj nové generace metod, mezi něž patří např. hodnocení úhlu vektorů QRS komplexu a T vlny nebo rezidua T vln [17]. Tyto metody na stanovení své role v rizikové stratifikaci dosud čekají.

Výzkum byl podpořen grantem IGA NR/8060-3.

Literatura

1. Schwartz PJ, Wolf MD. QT interval prolongation as predictor of sudden death in patients with myocardial infarction. *Circulation* 1978; 57: 1074–1077.
2. Coumel P, Maison Blanche P. QT dynamicity as a predictor for arrhythmia development. In: Oto A, Breithardt G (Eds.) *Myocardial repolarization: From gene to bedside*. Armonk (NY): Futura Publishing 2001: 173–186.
3. Schwartz PJ, La Rovere MT, Vanoli E. Autonomic nervous system and sudden cardiac death. Experimental basis and clinical observations for post-myocardial infarction risk stratification. *Circulation* 1992; 85(Suppl 1): I77–I91.
4. Laguna P, Thakor NV, Caminal P et al. New algorithm for QT interval analysis in 24Hour Holter ECG: performance and applications. *Med Biol Eng Comp* 1990; 28: 67–73.
5. QT intervals in Mars Unity Workstation. GE Medical Information Technologies. 12-Mar-01 Rev. 1.0
6. Lecocq B, Lecocq V, Jaillon P. Physiologic relation between cardiac cycle and QT duration in healthy volunteers. *Am J Cardiol* 1989; 63: 481–486.
7. Extremiana F, Maison-Blanche P, Badilini F et al. Circadian modulation of QT rate dependence in healthy volunteers. Gender and age differences. *J Electrocardiol* 1999; 32: 33–43.
8. Merri M, Moss AJ, Benhorin J et al. Relation between ventricular repolarization duration and cardiac cycle length during 24-hour Holter recordings. Findings in normal patients and patients with long QT syndrome. *Circulation* 1992; 85: 1816–1821.
9. Sharma PP, Sarma JSM, Singh BN. Effects of sotalol on the circadian rhythmicity of heart rate and QT intervals with noninvasive index of reverse-use dependency. *J Cardiovasc Pharmacol Therapeut* 1999; 4: 15–51.
10. Yi G, Guo X, Reardon M et al. Circadian variation of the QT interval in patients with sudden cardiac death after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1998; 81: 950–956.
11. Šišáková M, Toman O, Floriánová A et al. Analysis of QT dynamicity behaviour in relationship to the risk of sudden cardiac death – a pilot study. *Scripta Medica* 2005; 78: 171–176.
12. Chevalier P, Burri H, Adeleine P et al. QT dynamicity and sudden death after myocardial infarction. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14: 227–233.
13. Jensen BT, Abildstrom SZ, Larroude CE et al. QT dynamics in risk stratification after myocardial infarction. *Heart Rhythm* 2005; 2: 357–364.
14. Pathak A, Curnier D, Fourcade J et al. QT dynamicity: a prognostic factor for sudden cardiac death in chronic heart failure. *Eur J Heart Failure* 2005; 7: 269–275.
15. Milliez P, Leenhardt A, Maison-blanché P et al. Usefulness of ventricular repolarization dynamicity in predicting arrhythmic deaths in patients with ischemic cardiomyopathy (from the European Myocardial Infarct Amiodarone Study). *Am J Cardiol* 2005; 95: 821–826.
16. Camm AJ, Malik M, Yap YG. Measurement of QT interval and repolarization assessment. In: Camm AJ, Malik M, Yap YG. *Acquired Long QT Syndrome*. Oxford: Blackwell Futura 2004: 24–59.
17. Smetana P, Batchvarov V, Hnatkova K et al. Ventricular gradient and nondipolar repolarisation components increase at higher heart rate. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 286: H131–H136.

MUDr. Tomáš Novotný

www.fnbrno.cz

e-mail: novotny-t@seznam.cz

Doručeno do redakce: 16. 1. 2007

Přijato po recenzi: 27. 3. 2007

www.csnn.eu