

**ИНТЕРВАЛ QT, ЕГО ДИСПЕРСИЯ
У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА:
РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО НАБЛЮДЕНИЯ**

Б.М. Тодуров, О.А. Епанчинцева, И.В.Швец, Н.В. Понич
КГКБ «Киевский городской центр сердца»

Целью работы было исследовать частоту развития кардиальных событий у больных ИБС в зависимости от значений интервала QT и его дисперсии. В исследование исходно был включен 251 пациент со стенокардией напряжения I-III ФК, в возрасте от 34 до 65 лет (средний возраст составил $55,2 \pm 0,5$ лет). Проспективное наблюдение в течение 4-х лет проведено у 193 больных. Для решения поставленных задач использовали комплекс клинических и инструментальных исследований: клиническое наблюдение, электрокардиографию на 12-канальном комплексе «Cardio» (Украина) с автоматическим определением дисперсии интервала QTc (dQTc), 24-х часовое Холтеровское ЭКГ-мониторирование с компьютерным анализом вариабельности сердечного ритма и интервала QT на аппарате фирмы “DRG” (США), двухмерную и Доплер – эхокардиографию. Конечными точками (КТ) исследования были развитие больших кардиальных событий (БКС) [кардиальной смерти (КС), включающей внезапную кардиальную смерть (ВКС), фатальный инфаркт миокарда (ИМ) и нефатальный ИМ] или нестабильной стенокардии (НС). Внезапной считали смерть, наступившую в сроки до 1 ч после значительного усугубления симптомов ИБС на фоне ее стабильного течения. Для проспективной оценки частоты развития сердечно-сосудистых событий за годы наблюдения, учитывая убывающий характер числа наблюдений, использовали метод Каплана-Мейера. Пациенты, прошедшие длительное 4-хлетнее наблюдение, были разделены на 3 группы согласно развитию кардиальных событий: 1-я – с развитием больших кардиальных событий (КС/ИМ); 2-я – с развитием нестабильной стенокардии; 3-я – без развития кардиальных событий. Нами было выявлено, что скорректированный интервал QTc в большей степени, а его дисперсия –

в меньшей, оказали достоверное влияние на развитие больших кардиальных событий (ИМ/КС) у пациентов, прошедших проспективное наблюдение. Таким образом, удлинённый корригированный интервал QTc (более 440 мс) и увеличенная дисперсия dQTc (более 50 мс) могут являться предикторами развития больших кардиальных событий (кардиальной смерти, включающей внезапную кардиальную смерть, нефатального инфаркт миокарда) у больных ИБС с желудочковыми аритмиями.

Ключевые слова: интервал QT, дисперсия QT, желудочковые аритмии, ишемическая болезнь сердца, внезапная кардиальная смерть, прогноз.

Внезапная кардиальная смерть (ВКС) до настоящего времени остается одной из наиболее значительных нерешенных проблем кардиологии. Около 13% случаев смерти от всех причин возникают внезапно и 88% из них обусловлены ВКС. Популяционный риск ВКС среди лиц старше 35 лет достигает 0,1-0,2% в год (1-2 на 1000) и у мужчин он более чем в три раза выше, чем у женщин [1-3,11]. Суммируя данные ряда проспективных исследований, проведенных в США, Англии, Нидерландах, F.Epstein делает вывод, что на протяжении 10 лет из 1000 мужчин среднего возраста у 100 развивается острый инфаркт миокарда или ВКС [2].

В связи с этим, особое значение приобретает поиск надежных предикторов указанной патологии. Наряду с проведением инвазивных кардиохирургических манипуляций и электрофизиологических исследований всем пациентам, относящихся к группе высокого риска по возникновению ВКС, в последние годы большое внимание уделяется разработке таких неинвазивных маркеров аритмогенеза [1,3,7], как длительность интервала QTc и величина его дисперсии dQTc.

Целью работы было исследовать частоту развития кардиальных событий у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) в зависимости от значений интервала QT и его дисперсии.

Материал и методы. В исследование исходно был включен 251 пациент (все

мужчины) со стенокардией напряжения I-IIIФК, в возрасте от 34 до 65 лет (средний возраст составил $55,2 \pm 0,5$ лет). Проспективное наблюдение в течение 4-х лет проведено у 193 больных. Клинические признаки сердечной недостаточности (СН) I-IIА стадии – у 62,9%, фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), не превышающая 45% – у 8%, SDNN менее 100 мс – у 25,5%. Инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе отмечен у 38,3% больных. Постинфарктная аневризма ЛЖ обнаружена у 3,2% больных.

Для решения поставленных задач использовали комплекс клинических и инструментальных исследований: клиническое наблюдение, электрокардиографию на 12-канальном комплексе «Cardio» фирмы «МИДА» (Украина) с автоматическим определением дисперсии интервала QTc (dQTc), 24-х часовое Холтеровское ЭКГ-мониторирование с компьютерным анализом вариабельности сердечного ритма и интервала QT на аппарате «Premier-4» фирмы “DRG” (США), двухмерную и Доплер – эхокардиографию.

Дисперсия интервала QTc (dQTc) определялась автоматически на 12-канальном электрокардиографическом комплексе «Cardio», как разница между наибольшим (QTmax) и наименьшим (QTmin) значениями интервала QT, измеренными в 12 стандартных отведениях ЭКГ:

$$dQT = QT \max - QT \min \quad [6].$$

Вычисляли также скорректированную дисперсию интервала QT (dQTc):

$$dQTc = QTc \max - QTc \min$$

Увеличенной считалась дисперсия интервала dQTc более 50 мс. Удлиненным считался интервал QTc, если величина скорректированного интервала QT превышала 0,44 сек.[6].

Конечными точками (КТ) исследования были развитие больших кардиальных событий [кардиальной смерти (КС), включающей внезапную кардиальную смерть (ВКС), фатальный инфаркт миокарда (ИМ) и нефатальный ИМ] или нестабильной стенокардии (НС). Внезапной считали смерть, наступившую в сроки до 1 ч после значительного усугубления симптомов ИБС на фоне ее стабильного течения. Диагноз НС был выставлен на основании критериев ВОЗ и классификации

сердечно-сосудистых заболеваний, утвержденной на VI Национальном конгрессе кардиологов Украины (2000г.) (соответствует международной классификации X пересмотра).

Обработка полученных результатов проводилась после создания компьютерных баз данных с помощью программ “FoxPro”, “Paradox” и “Excel”. Статистическая обработка данных производилась с помощью программы “STATISTICA for Windows.” Release 5.1. USA. Для проспективной оценки частоты развития сердечно-сосудистых событий за годы наблюдения, учитывая убывающий характер числа наблюдений, использовали метод Каплана-Мейера.

Мы распределили больных на 2 группы в зависимости от показателей интервала QTc и на 2 группы в зависимости от значений дисперсии данного интервала dQTc: “А” – $QTc \geq 440$ мс; “В” – $QTc < 440$ мс; “С” – $dQTc \geq 50$ мс; “D” – $dQTc < 50$ мс. Эти группы были сопоставимы по основным клинико-демографическим показателям: возрасту, наличию в анамнезе инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, артериальной гипертензии, сахарного диабета 2-го типа. Пациенты, прошедшие длительное 4-хлетнее наблюдение, были разделены на 3 группы согласно развитию кардиальных событий: 1-я – с развитием больших кардиальных событий (КС/ИМ); 2-я – с развитием нестабильной стенокардии; 3-я – без развития кардиальных событий. Сравнительная характеристика групп больных представлена в таблице 1.

Результаты и их обсуждение. Используя метод Каплана-Мейера, нами были построены актуарные кривые развития кардиальных событий у больных обследованных групп с различными значениями интервала QTc и его дисперсии (рис. 1, 2). Кривые развития нестабильной стенокардии (НС) в зависимости от интервала QTc имели расходящийся характер и достоверно отличались (рис. 1). Группы с разной dQTc различий в частоте развития НС не имели. Это согласуется с данными других исследователей. Так, в работе Sredniawa В. И соавт. (2000) показано, что у больных ИБС с нестабильным течением анализ неоднородности желудочковой реполяризации позволял выделять пациентов с высоким риском ВКС [12].

Однако, нами было выявлено, что скорректированный интервал QTc и его

дисперсия оказали достоверное влияние на развитие больших кардиальных событий (ИМ/КС) у пациентов, прошедших проспективное наблюдение (рис. 2). Почему же именно интервал QTc оказал большее влияние на развитие инфаркта миокарда и кардиальной смерти, в т.ч. внезапной? Ответ прост – по мнению многих ученых, данный показатель является маркером предрасположенности к желудочковым аритмиям. Мы изучили удельный вес ВКС в группе больных, у которых наблюдались большие кардиальные события, и оказалось, что она встречалась более, чем у половины пациентов и составила 51,9%. Кроме того, в этой группе удельный вес больных с QTc более 440 мс составил 56%. Это объясняет, почему интервал QTc оказался настолько прогностически значимым.

Согласно рекомендациям (2001, 2003) Европейского общества кардиологов (ЕОК), Американской ассоциации сердца (ААС) и Американской коллегии кардиологов (АКК) удлиненный интервал QTc более 460 мс является предиктором возникновения препарат-зависимой желудочковой тахикардии. Обращаясь к рекомендациям ЕОК для выявления риска развития ВКС при синдроме удлиненного интервала QTc, мы видим, что увеличение данного показателя более 600 мс имеет класс ПА и уровень доказательств “С”. Хотелось бы отметить, что такой же класс и уровень доказательств в рекомендациях ЕОК для первичной профилактики ВКС при синдроме удлиненного интервала QTc имеет наряду с исключением средств, удлиняющих продолжительность фазы реполяризации и тяжелых физических нагрузок, использование сочетания имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора с бета-блокаторами [3].

Результаты субанализа Роттердамского популяционного исследования [5] свидетельствуют, что увеличение dQT свыше 60 мс у пожилых людей является достоверным предиктором кардиальной смертности. Согласно литературным данным [8], этот показатель может являться предиктором развития жизнеопасных нарушений ритма сердца, ВКС у больных, склонных к коронарораспазу (вариантной стенокардией). А результаты шестнадцатилетнего наблюдения 216 пациентов показали, что дисперсия интервала QTc может быть маркером идентификации высокого риска смертности у больных стенокардией напряжения и сахарного

диабета II типа [10].

Существуют работы, согласно которым увеличение дисперсии dQTc более полно предсказывает риск развития ЖТ, чем удлинение самого интервала. Но значительное количество вопросов связано с методологией оценки процессов реполяризации миокарда желудочков, что затрудняет ее широкое распространение для риска стратификации больных с желудочковыми нарушениями ритма[9].

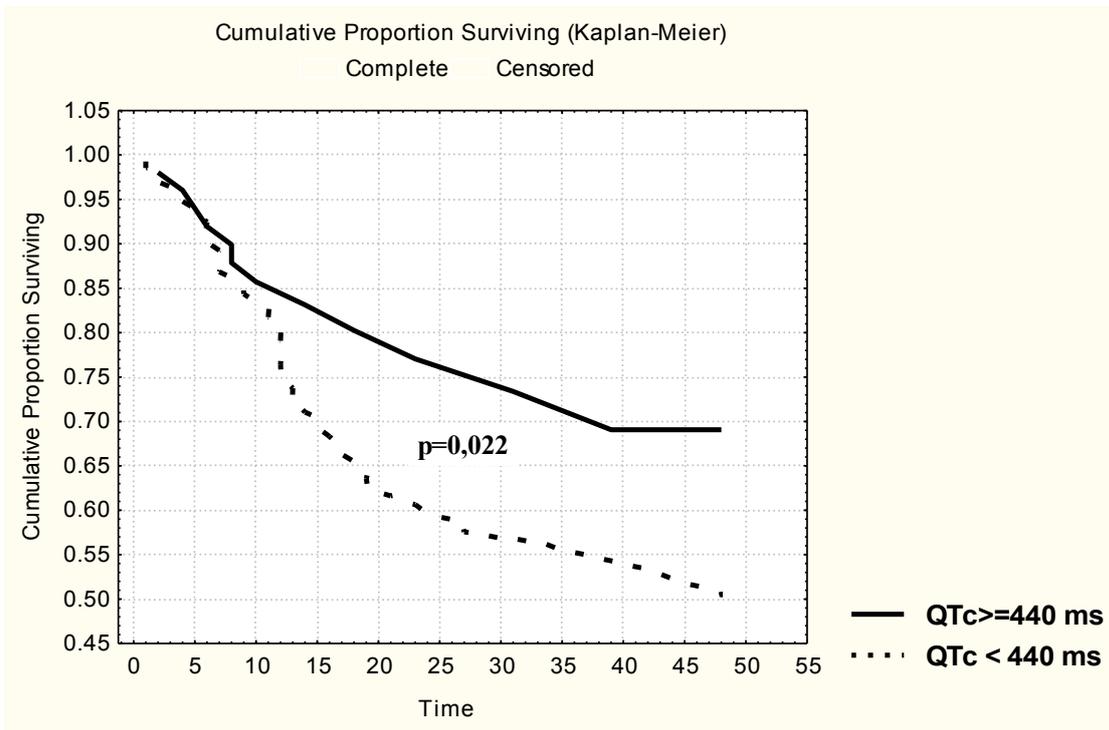
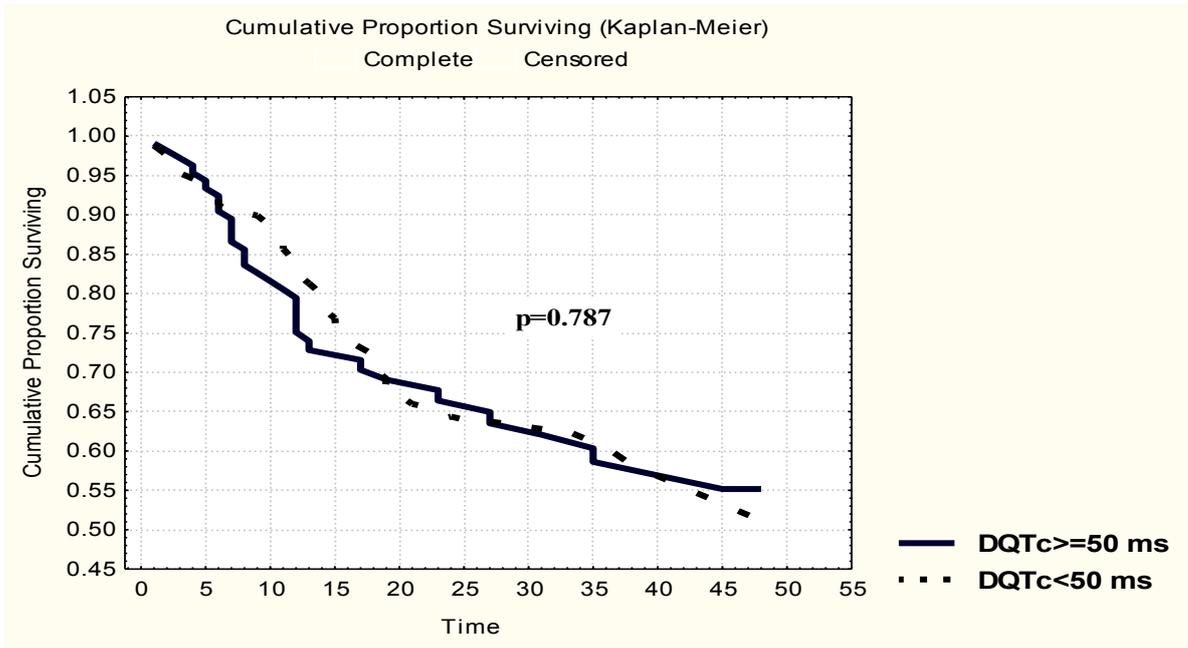
Таким образом, предвестником возникновения нестабильной стенокардии у больных ИБС с желудочковыми аритмиями может быть только интервал QTc более 440 мс, а предикторами развития больших кардиальных событий (кардиальной смерти, включающей внезапную кардиальную смерть, нефатального инфаркт миокарда) у таких больных могут являться удлиненный корригированный интервал QTc (более 440 мс) и увеличенная дисперсия dQTc (более 50 мс).

Таблица 1

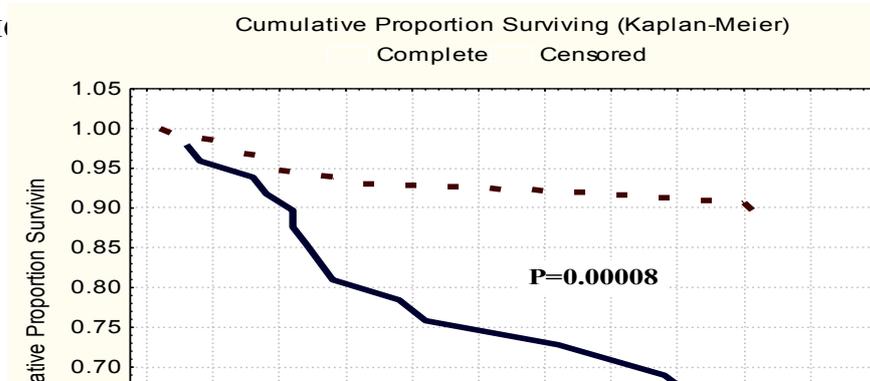
Сравнительный анализ клинических показателей состояния сердечно-сосудистой системы у больных ИБС в зависимости от развития кардиальных событий в течение 4-х лет наблюдения.

№	Показатели	Группы		
		1-я	2-я	3-я
1.	N =	27	68	98
2.	Средний возраст, лет	53,2 ± 1,3****	52,5 ± 0,9**	56,6 ± 0,8
3.	Время от начала ИБС (мес.)	64,5 ± 13,1	49,4 ± 7,1	51,0±4,8
4.	Инфаркт миокарда в анамнезе (%)	85*	54*	26
7.	Артериальная гипертензия (%)	52***	56**	73
8.	Сердечная недостаточность I-IIА ст (%)	48**	38*	70
9.	Аневризма ЛЖ (%)	11,1	4,4	2,0
10.	Синкопе в анамнезе (%)	15	15	14

Примечание: 1-я – с развитием больших кардиальных событий (КС/ИМ); 2-я – с развитием нестабильной стенокардии; 3-я – без развития кардиальных событий; * p<0,001; **p<0,05; ***p<0,1; ****p<0,02 по сравнению с 3-й группой.



Рисунок



Г) в
4-х
тий

(кардиальной смерти, нефатального инфаркта миокарда) в зависимости от продолжительности QTc и величины DQTc в течение 4-х лет у 193 больных ИБС.

Литература

1. Гринь В.К., Ватутин В.Т., Кетинг Е.В., Калинкина Н.В. Дисперсія інтервала QT // Донецьк :“Каштан”. – 2003. – 196 С.
2. Мазур Н.А. Очерки клинической кардиологии // М.: Медицинское информационное агенство. – 1999. – 256 С.
3. «Рекомендації Українського наукового товариства кардіологів з лікування фібриляції та тріпотіння передсердь та профілактики раптової серцевої смерті» // УКД (додаток). – 2003. – № 2. – С. 24-50.
4. Bazett H.C. An analysis of the time-relations of electrocardiograms. // Heart. – 1920. – Vol. 7. – P.353-370.
5. Brayne M., Hoes A., Kors J. et al. QTc dispersion predicts cardiac mortality in the elderly // Circulation. – 1998. – Vol. 97. – P. 467-472.
6. Elming H., Holm E., Jun L., et al. The prognostic value of the QT interval and QT interval dispersion in all-cause and cardiac mortality and morbidity in a population of Danish citizens // Eur. Heart J. – 1998. – Vol.19. – P.1391-1400.
7. Lown B., Wolf M. Approaches to sudden death from coronary heart disease // Circulation. – 1971. – Vol. 44. – P.130-142.
8. N.Parchure, V.Batchvarov, M.Malik et al. Increased QT dispersion in patients with Prinzmetal's variant angina and cardiac arrest // Cardiovascular Research. – 2000. – Vol. 50. – P.379-385.
9. Huikuri H. Dispersion of repolarisation and the autonomic system-can we predict Torsade de Pointes? // Am. J. Cardiol. – 2002. – Vol. 16. – P. 93-99.
10. Sawicki P.T., Kiwitt S., Bender R.,Berger M. The value of QT interval dispersion for identification of total mortality risk in non-insulin-dependent diabetes mellitus // J. Intern. Med. – 1998. – Vol. 243. – P. 40-56.
11. Sotoodehnia N., Zivin A., Bardy G.H. et al. Redusing mortality from sudden cardiac

death in the community: lessons from epidemiology and clinical applications research // Cardiovasc Res. – 2000. – Vol. 50. – P.197-209.

12. Sredniawa B., Musialik-Lydka A., Pasyk S. Dispersion of the QT interval in unstable angina pectoris // Pol. Arch. Med. Wewn. – 2000. – Vol. 103. – P. 41-45.

ІНТЕРВАЛ QT, ЙОГО ДИСПЕРСІЯ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ: РЕЗУЛЬТАТИ ПРОСПЕКТИВНОГО СПОСТЕРЕЖЕННЯ

Б.М. Тодуров, О.А. Єпанчинцева, І. В. Швець, Н.В. Пониц

Ціллю роботи було дослідити частоту розвитку кардіальних подій у хворих ІХС в залежності від значень інтервалу QT і його дисперсії. В дослідження було включено 251 пацієнт з стенокардією напруги I-III ФК, у віці від 34 до 65 років (середній вік склав $55,2 \pm 0,5$ року). Проспективне спостереження протягом 4-х років проведено у 193 хворих. Для вирішення поставлених задач використовували комплекс клінічних і інструментальних досліджень: клінічне спостереження, електрокардіографію на 12 – канальному комплексі «Cardio» (Україна) з автоматичним визначенням дисперсії інтервалу QTc (dQTc), 24-х годинне Холтерівське ЕКГ-моніторування з комп'ютерним аналізом варіабельності серцевого ритму і інтервалу QT на апараті „DRG” (США), двохвимірну і Доплер-ехокардіографію. Кінцевими точками (КТ) дослідження були розвиток великих кардіальних подій (ВКП) [кардіальної смерті (КС), яка включає раптову кардіальну смерть (РКС), фатальний інфаркт міокарда (ІМ) і не фатальний ІМ] або нестабільної стенокардії (НС). Раптовою рахували смерть, що наступила в термін до 1 години після значного поглиблення симптомів ІХС на фоні її стабільного перебігу. Для проспективної оцінки частоти розвитку серцево-судинних подій за роки спостереження, враховуючи зменшення числа спостережень, використовували метод Каплана-Мейера. Пацієнти, які пройшли тривале 4-х річне спостереження, були розділені на 3 групи відповідно розвитку кардіальних подій: 1-а – з розвитком великих кардіальних подій (КС/ІМ); 2-а – з розвитком нестабільної стенокардії; 3-а – без розвитку кардіальних подій. Нами було виявлено, що коригований інтервал QTc в більшій мірі, а його дисперсія – в меншій, мали достовірний вплив на розвиток

великих кардіальних подій (ІМ/КС) у пацієнтів, що пройшли проспективне спостереження. Таким чином, подовжений коригований інтервал QTc (більше 440 мс) і збільшена дисперсія dQTc (більше 50 мс) можуть являтися пре дикторами розвитку великих кардіальних подій (кардіальної смерті, яка включає раптову кардіальну смерть, не фатальний інфаркт міокарду) у хворих ІХС з шлуночковими аритміями.

Ключові слова: інтервал QT, дисперсія QT, шлуночкові аритмії, ішемічна хвороба серця, раптова кардіальна смерть, прогноз.

QT INTERVAL AND ITS DISPERSION: RESULTS FROM THE PROSPECTIVE OBSERVATION OVER ISCHEMIC HEART DISEASE PATIENTS

B.M. Todurov, O.A. Yepanchintseva, I.V. Shvets, N.V. Ponych

The study was aimed to analyze rates of cardiac events in IHD patients depending on values of QT interval and its dispersion. Initially, the study enrolled 251 patients with exertional angina pectoris of FC I-III aged 34 to 65 years (median age, 55.2 ± 0.5). The prospective observation of 4 years in length was conducted in 193 patients. To solve the problem posed, there was used a system of clinical and instrumental examinations, such as clinical observation, ECG with a 12-lead Cardio Complex (Ukraine) capable of automatic determination of QTc interval dispersion (dQTc), 24-h Holter ECG monitoring with computer-assisted analysis of heart rate and QT interval variability using a DRG apparatus (USA), and two-dimensional and Doppler echocardiography. The development of either major cardiac events (MCE), such as cardiac death (CD), sudden cardiac death (SCD) inclusive, fatal myocardial infarction (MI) and/or non-fatal MI, or instable angina pectoris (IAP) served as the end points of study. A death was considered as sudden providing it happened within an hour after pronounced aggravation of IHD symptoms against a background of its stable running. The method by Kaplan-Meyer was used for the prospective assessment of cardiovascular event rate during the period of observation, with an account for downward nature of the number of observations. The patients, who were under a prolonged 4-year observation, were divided into three groups according to the

development of cardiac events: 1st group – major cardiac events (CD/MI); 2nd group – instable angina pectoris; and 3rd group – no cardiac events. It was revealed that the corrected QT interval, QTc, to a greater while its dispersion, dQTc, to a lesser extent had an impact upon the development of major cardiac events (CD/MI) in the patients under the prospective observation, which was statistically significant. Therefore, the prolonged corrected QT interval, QTc, of above 440mc and its raised dispersion, dQTc, of above 50mc can serve as predictors of the development of major cardiac events (cardiac death, sudden cardiac death inclusive, and non-fatal myocardial infarction) in IHD patients with ventricular arrhythmias.

Key words: QT interval, QT dispersion, ventricular arrhythmias, ischemic heart disease, sudden cardiac death, prognosis.