

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО НАБЛЮДЕНИЯ БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С РАЗЛИЧНЫМ ИНТЕРВАЛОМ Q—T И ЕГО ДИСПЕРСИЕЙ

О.С. Сычев, О.А. Епанчинцева, Т.В. Гетьман, Е.В. Левчук, О.И. Гай

Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско АМН Украины, Киев

Ключевые слова: интервал Q—T, дисперсия Q—T, 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 — 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, 13]. 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 наступает ВКС [2].

В связи с этим особое значение приобретает поиск надежных предикторов указанной патологии. Принимая во внимание сложность проведения всем пациентам, относящихся к группе высокого риска по возникновению ВКС, инвазивных электрофизиологических исследований, в последние годы большое внимание уделяется разработке таких неинвазивных маркеров аритмогенеза [1, 3], как длительность интервала Q—Tс и величина его дисперсии (dQTс).

Цель работы — исследовать частоту развития кардиальных событий у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) в зависимости от значений интервала Q—T и его дисперсии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование исходно включен 251 пациент (все мужчины) со стенокардией напряжения I—III ФК в возрасте от 34 до 65 лет — средний возраст составил (55,2±0,5) года. Проспективное наблюдение в течение четырех лет проведено у 193 пациентов. Артериальная гипертензия диагностирована у 64,1% больных, сахарный диабет — у 6,4%, 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: Q-инфаркт — у 29,1%, инфаркт без патологического зубца Q — у 9,2%, поражение передне-перегородочно-верхушечно-боковой области левого желудочка (ЛЖ) — у 17,2%, задне-нижней — у 21,1%. Постинфарктный кардиосклероз выявлен у 28,3%, перенесших один ИМ, у 10% — более одного ИМ. Постинфарктная аневризма ЛЖ обнаружена у 3,2% пациентов.

В исследование не включали больных с давностью инфаркта миокарда (ИМ) менее четырех месяцев, с сердечной недостаточностью (СН) более IIА стадии, нарушениями атриовентрикулярной проводимости, блокадами ножек пучка Гиса, декомпенсированными сопутствующими заболеваниями, в том числе с сахарным диабетом первого типа, с грубыми нарушениями опорно-двигательного аппарата, грубыми электролитными расстройствами (в том числе с гипокалиемией — то есть содержанием калия в плазме крови менее 3,5 ммоль/л); а также больных, принимавших препараты, удлиняющие интервал Q—T.

Всем пациентам в госпитальный период и в последующем по показаниям проводили общепринятую терапию. За сутки до обследования отменялись все препараты (бета-блокаторы — постепенно, за двое суток).

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 Q—Tс, 24-часовое Холтеровское ЭКГ-мониторирование с компьютерным анализом вариабельности сердечного ритма и интервала Q—T на аппарате "Premier-4" фирмы "DRG" (США), двухмерную и доплер-ЭхоКГ.

В нашем исследовании для ЧСС-коррекции интервала Q—T применяли формулу H. Bazett, преобразованную L. Taran и N. Szilagyi [4]:

$$Q-T_c = Q-T \sqrt{R-R},$$

где Q—T и R—R — интервалы, измеренные на ЭКГ, Q—Tc — скорректированный интервал Q—T.

Удлиненным считался интервал Q—Tc, если величина скорректированного интервала Q—T превышала 0,44 с [6].

Дисперсию интервала Q—Tc (dQTc) определяли автоматически на 12-канальном электрокардиографическом комплексе "Cardio" как разницу между наибольшим (Q—T_{max}) и наименьшим (Q—T_{min}) значениями интервала Q—T, измеренными в 12 стандартных отведениях ЭКГ [6]:

$$dQT = Q-T_{\max} - Q-T_{\min}.$$

Вычисляли также скорректированную дисперсию интервала Q—T (dQTc):

$$dQTc = Q-T_{c_{\max}} - Q-T_{c_{\min}}.$$

Единицы измерения — миллисекунды. Увеличенной считалась дисперсия интервала dQTc более 50 мс.

24-часовое ХМ было проведено с помощью двухканальных рекордеров. Оценивали результаты на основании трендов суммарных кривых отклонений сегмента ST (формула 1x1x1), частоты сердечных сокращений, а также таблиц с почасовой распечаткой наблюдавшихся нарушений ритма.

Для анализа аритмии изучали следующие показатели 24-часового ХМ: 1) суммарное количество одиночных желудочковых экстрасистол (ЖЭ), 2) суммарное количество сложных желудочковых экстрасистол: спаренных ЖЭ и пробежек желудочковой тахикардии (ЖТ). Количество этих показателей определяли в абсолютных числах, ЖЭ классифицировали по Б. Лауну и M. Wolf [8].

Функциональное состояние миокарда оценивали с помощью секторального двухмерного эхокардиографа "Ultramark-9" фирмы "ATL" (США) в режиме "Dual" (двойной) при лоцировании левого желудочка из верхушечной области сердца в двух- или четырехкамерной позиции.

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 установлен на основании критериев ВОЗ и классификации сердечно-сосудистых заболеваний, утвержденной на VI Национальном конгрессе кардиологов Украины (2000) (соответствует Международной классификации болезней X пересмотра). Из наблюдения исключали больных, контакт с которыми был потерян, у которых возникли острое нарушение мозгового кровообращения или смерть некардиального генеза.

Полученные результаты обрабатывали после создания компьютерных баз данных с помощью программ "FoxPro", "Paradox" и "Excell" на персональном компьютере "Pentium". Статистическую обработку данных производили с помощью программы "Statistica for Windows — 5.1". Для проспективной оценки частоты развития сердечно-сосудистых событий за годы наблюдения, учитывая убывающий характер числа наблюдений, использовали метод Каплана—Мейера.

Мы распределили больных на две группы в зависимости от показателей интервала Q—Tc и на две группы по значениям дисперсии данного интервала dQTc: "А" — Q—Tc ≥ 440 мс; "В" — Q—Tc < 440 мс; "С" — dQTc ≥ 50 мс; "D" — dQTc < 50 мс. Эти группы были сопоставимы по основным клинко-демографическим показателям: возрасту, наличию в анамнезе инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, артериальной гипертензии, сахарного диабета 2 типа.

Пациенты, прошедшие длительное четырехлетнее наблюдение, были разделены на три группы согласно развитию кардиальных событий: 1 — с развитием больших кардиальных событий (КС/ИМ); 2 — с развитием нестабильной стенокардии; 3 — без развития кардиальных событий. Сравнительная характеристика групп больных представлена в таблице.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Используя метод Каплана—Мейера, мы построили актуарные кривые развития кардиальных событий у больных обследованных групп с различными значениями интервала Q—Tc и его дисперсии (рис. 1, 2). Кривые развития нестабильной стенокардии (НС) в зависимости от интервала Q—Tc имели расходящийся характер и достоверно отличались (рис. 1). Группы с разной dQTc по частоте развития НС не отличались. 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 [14]. При этом не было обнаружено высокой ассоциации dQTc с развитием инфаркта миокарда и необходимостью urgentной реваскуляризации миокарда у обследуемых.

Однако, мы выявили, что скорректированный интервал Q—Tc и его дисперсия достоверно влияли на развитие больших кардиальных событий (ИМ/КС) у пациентов, прошедших проспективное наблюдение (рис. 2). Почему же именно интервал Q—Tc оказал большее влияние на развитие инфаркта миокарда и кардиальной смерти, в том числе внезапной? Ответ прост — по мнению многих ученых, этот показатель является маркером предрасположенности к желудочковым аритмиям. Мы изучили удельный вес ВКС в группе пациентов, у которых наблюдались большие кардиальные события, и оказалось, что она встречалась более чем у половины пациентов и составила 51,9%. Кро-

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

Показатель	Группа		
	1 (n=27)	2 (n=68)	3 (n=98)
Средний возраст, годы	53,2 ± 1,3****	52,5 ± 0,9**	56,6 ± 0,8
Время от начала ИБС, мес	64,5 ± 13,1	49,4 ± 7,1	51,0 ± 4,8
Инфаркт миокарда в анамнезе, %	85*	54*	26
Артериальная гипертензия, %	52***	56**	73
Сердечная недостаточность I—IIA ст, %	48**	38*	70
Аневризма ЛЖ, %	11,1	4,4	2,0
Синкопе в анамнезе, %	15	15	14

Примечание. * P<0,001; ** P<0,05; *** P<0,1; **** P<0,02 по сравнению с 3-й группой.

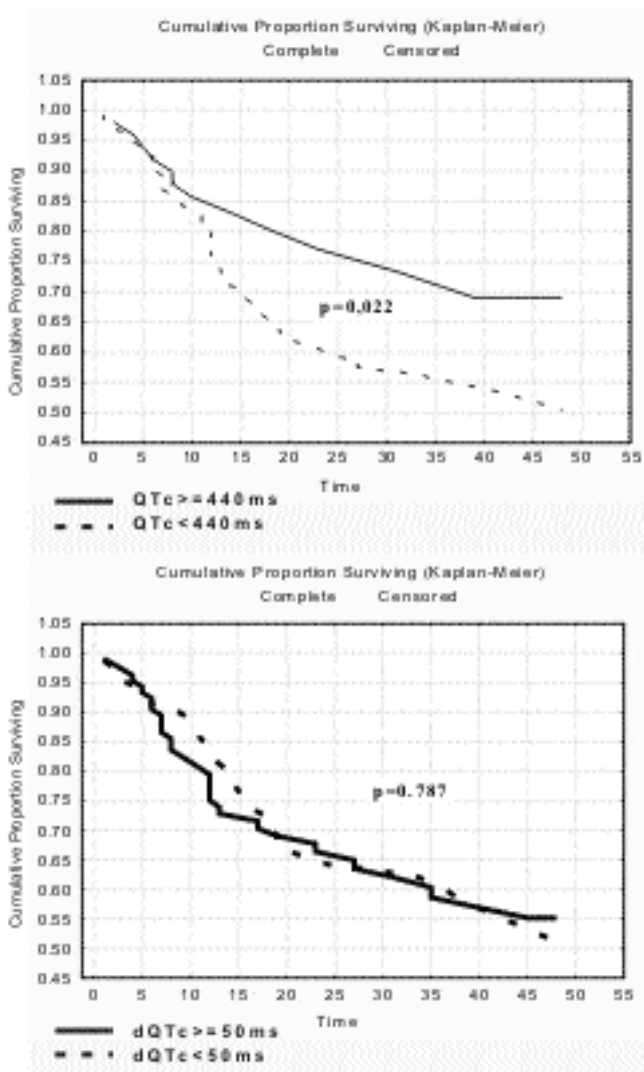


Рис. 1. Кривые развития нестабильной стенокардии у больных ИБС (DST) в зависимости от продолжительности QTc и величины dQTc в течение 4 лет у 193 больных ИБС

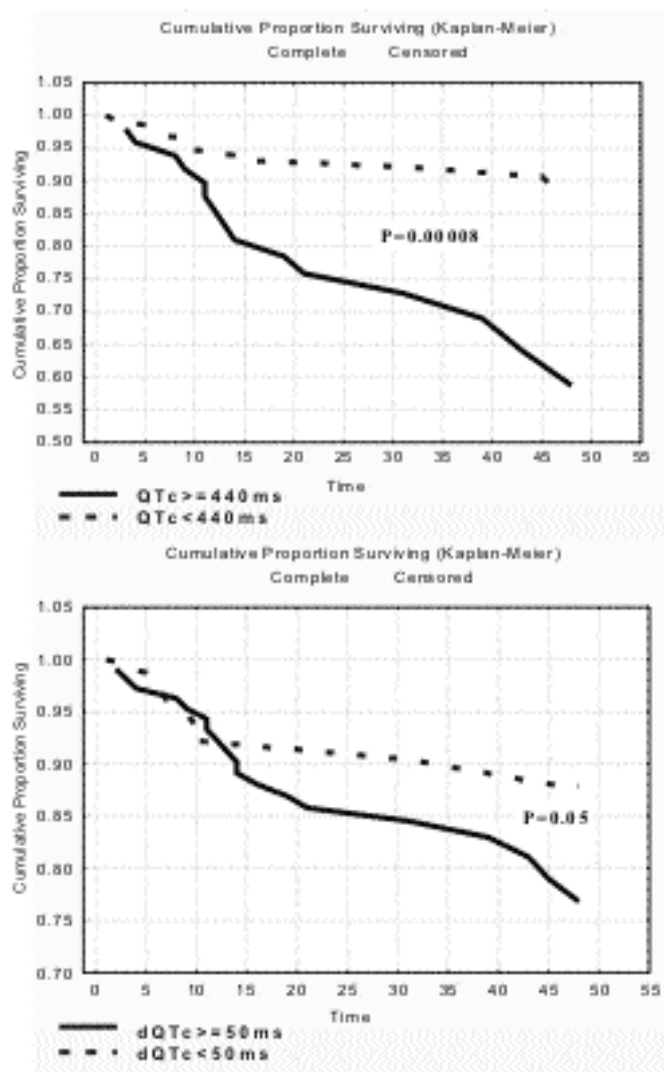


Рис. 2. Кривые развития кардиальных событий (кардиальной смерти, нефатального инфаркта миокарда) в зависимости от продолжительности QTc и величины dQTc в течение 4 лет у 193 больных ИБС

ме того, в этой группе удельный вес больных с Q—Tс более 440 мс составил 56%. Это объясняет, почему интервал Q—Tс оказался настолько прогностически значимым.

Согласно рекомендациям (2001, 2003) Европейского общества кардиологов (ЕОК), Американской ассоциации сердца (ААС) и Американской коллегии кардиологов (АКК) удлинённый интервал Q—Tс более 460 мс является предиктором возникновения препаратозависимой желудочковой тахикардии. Обращаясь к рекомендациям ЕОК для выявления риска развития ВКС при синдроме удлинённого интервала Q—Tс, мы видим, что увеличение этого показателя более 600 мс имеет класс II и уровень доказательств "С". Следует отметить, что такой же класс и уровень доказательств в рекомендациях ЕОК для первичной профилактики ВКС при синдроме удлинённого интервала Q—Tс имеет наряду с исключением средств, удлиняющих продолжительность фазы реполяризации и тяжёлых физических нагрузок, использование сочетания имплантируемого кардиовертера-дефибрилятора с бета-блокаторами. Кроме того, исключение средств, удлиняющих интервал Q—T-эффективность, сомнений не вызывает и для вторичной профилактики ВКС (класс I), но уровень доказательств остаётся прежним [3].

Fei и соавторы [7] изучали длительность электрической систолы желудочков у здоровых добровольцев и пациентов, у которых развилась ВКС. Авторы получили более высокие значения интервала Q—Tс у последних. Дальнейшие работы подтвердили увеличенную dQTс у реанимированных больных по сравнению с контрольной группой [9]. Результаты субанализа Роттердамского популяционного исследования [5] свидетельствуют, что уве-

личение dQT свыше 60 мс у пожилых людей является достоверным предиктором кардиальной смертности. Согласно литературным данным [10], этот показатель может быть предиктором развития жизнеопасных нарушений ритма сердца, ВКС у больных, склонных к коронарному спазму (вариантной стенокардией). Кроме того, наши результаты подтверждены данными польского исследования Dabrowski A. (2001), в котором методом одновариантного анализа показано, что Q—Tс > 465 мс и dQTс > 60 мс являются маркерами, чувствительными к возникновению ЖА у больных ИБС с постинфарктным кардиосклерозом. А результаты шестнадцатилетнего наблюдения 216 пациентов указывают на то, что дисперсия интервала Q—Tс может быть маркером идентификации высокого риска смертности у больных стенокардией напряжения и сахарного диабета 2 типа [12].

Существуют работы, согласно которым увеличение дисперсии dQTс более полно предсказывает риск развития ЖТ, чем удлинение самого интервала. Но значительное количество вопросов связано с методологией оценки процессов реполяризации миокарда желудочков, что затрудняет её широкое распространение для риска стратификации больных с желудочковыми нарушениями ритма [11].

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

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гринь В.К., Ватутин В.Т., Кетинг Е.В., Калинкина Н.В. Дисперсия интервалу QT // Донецк: Каштан.— 2003.— 196 с.
2. Мазур Н.А. Очерки клинической кардиологии // М.: Медицинское информационное агентство, 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. Fei L., Starters D.J., Anderson M.H. et al. Is there an abnormal QT interval in sudden cardiac death survivors with a "normal" QTc? // Am. Heart J.— 1994.— Vol. 128.— P. 73—76.

8. Lown B., Wolf M. Approaches to sudden death from coronary heart disease // Circulation.— 1971.— Vol. 44.— P. 130—142.
9. Molnar J., Rosenthal J.E., Weiss J.S., Somberg J.C. QT interval dispersion in healthy subjects and survivors of sudden cardiac death: circadian variation in a twenty-four-hour assessment // Am. J. Cardiol.— 1997.— Vol. 79.— P. 1190—1193.
10. 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.
11. Huikuri H. Dispersion of repolarisation and the autonomic system-can we predict Torsade de Pointes? // Am. J. Cardiol.— 2002.— Vol. 16.— P. 93—99.
12. 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.
13. Sotoodehnia N., Zivin A., Bardy G.H. et al. Reducing mortality from sudden cardiac death in the community: lessons from epidemiology and clinical applications research // Cardiovasc Res.— 2000.— Vol. 50.— P. 197—209.
14. Sredniawa B., Musialik-Lydkka A., Pasyk S. Dispersion of the QT interval in unstable angina pectoris // Pol. Arch. Med. Wewn.— 2000.— Vol. 103.— P. 41—45.

РЕЗУЛЬТАТИ ПРОСПЕКТИВНОГО СПОСТЕРЕЖЕННЯ ЗА ХВОРИМИ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ З РІЗНИМ ІНТЕРВАЛОМ Q—T І ЙОГО ДИСПЕРСІЄЮ

О.С. Сичов, О.А. Єпанчинцева, Т.В. Гетьман, О.В. Левчук, О.І. Гай

В роботі досліджено частоту розвитку кардіальних подій у хворих на ІХС залежно від значень інтервалу Q—T і його дисперсії.

У дослідження включено 251 пацієнт зі стенокардією напруження I-III ФК, віком від 34 до 65 років — середній вік ($55,2 \pm 0,5$) року. Проспективне спостереження протягом 4 років проведено у 193 хворих. Використано комплекс клінічних та інструментальних методів: клінічне спостереження, електрокардіографію на 12-канальному комплексі "Cardio" (Україна) з автоматичним визначенням дисперсії інтервалу Q—Tc (dQTc), 24-годинне холтерівське ЕКГ-моніторування з комп'ютерним аналізом варіабельності серцевого ритму і інтервалу Q—T на апараті "DRG" (США), двовимірну і доплерехокардіографію. Кінцевими точками дослідження були розвиток великих кардіальних подій [кардіальної смерті (КС), яка включає раптову кардіальну смерть, фатальний інфаркт міокарда (ІМ) і нефатальний ІМ] або нестабільної стенокардії. Раптовою вважали смерть, що настала в термін до 1 год після значного поглиблення симптомів ІХС на тлі її стабільного перебігу. Для проспективного оцінення частоти розвитку серцево-судинних подій за роки спостереження, враховуючи зменшення кількості спостережень, використовували метод Каплана—Мейєра.

Пацієнтів, які пройшли тривале чотирирічне спостереження, поділили на три групи відповідно до розвитку кардіальних подій: 1 — з розвитком великих кардіальних подій (КС/ІМ); 2 — з розвитком нестабільної стенокардії; 3 — без розвитку кардіальних подій.

Виявлено, що коригований інтервал Q—Tc більшою мірою, а його дисперсія — меншою, достовірно впливали на розвиток великих кардіальних подій (ІМ/КС) у пацієнтів, що пройшли проспективне спостереження.

Таким чином, подовжений коригований інтервал Q—Tc (більше 440 мс) і збільшена дисперсія dQTc (більше 50 мс) можуть бути предикторами розвитку великих кардіальних подій (кардіальної смерті, яка включає раптову кардіальну смерть, нефатальний інфаркт міокарда) у хворих на ІХС з шлуночковими аритміями.

THE RESULTS OF THE PROSPECTIVE OBSERVATION OF ISCHEMIC HEART DISEASE PATIENTS WITH DIFFERENT VALUES OF QT INTERVAL AND ITS DISPERSION

O.S. Sychov, O.A. Epanchintseva, T.V. Getman, E.V. Levchuk, O.I. Gay

The study was aimed on the analysis of cardiac events rates in IHD patients depending on the values of QT interval and its dispersion.

Initially, 251 patients with exertional angina of I—III FC aged 34 to 65 years (median age, 55.2 ± 0.5) were enrolled in the study. The 4 years prospective observation was conducted in 193 patients. To solve the problem posed, there was used a system of clinical and instrumental examinations, such as clinical observations, 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 unstable angina pectoris (UAP) 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 Kaplan—Meyer method 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 — unstable 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.