

Wywołane lekami zmiany w zakresie morfologii oraz czasu trwania zespołu QRS

John E. Madias

Mount Sinai School of Medicine of New York University, Division of Cardiology,
Elmhurst Hospital Center, New York, NY, USA

Przedrukowano za zgodą z: *Cardiology Journal* 2008; 15, 6: 505–509

Streszczenie

Zmiany zapisu elektrokardiograficznego wywołane lekami mogą dotyczyć wszystkich składowych krzywej elektrokardiograficznej (EKG). Dotychczas przedmiotem największego zainteresowania ze strony urzędów nadzorujących, naukowców oraz klinicystów było zjawisko wywołanego przez leki wydłużenia czasu trwania odstępu QT oraz następcze, dobrze udokumentowane, działanie proarytmogenne. W niniejszej pracy skupiono się głównie na ocenie wpływu działania leków na morfologię, amplitudę oraz czas trwania zespołu QRS. Na czas trwania zespołu QRS wpływa bardzo duża liczba związków farmakologicznych (np. preparaty należące do klas IA i IC leków przeciwaritmicznych, leki o działaniu przeciwhistaminowym, przeciwdepresyjnym i przeciwpsychotycznym). Czas trwania zespołu QRS można oceniać na podstawie bardzo wielu metod opartych na analizie EKG. Standaryzacja pomiaru czasu trwania zespołu QRS umożliwia porównanie wyników, niezależnie od modalności zapisów EKG, a także wykonanie pomiarów seryjnych. Niektóre leki anelgetyczne oraz doustne środki hipoglikemiczne wpływają na amplitudę zespołu QRS dzięki ich naturalnej skłonności do wywoływania obrzęków obwodowych (mechanizm pozasercowy). Możliwe, że nowe metody badań, które będą obejmować analizę całej krzywej EKG — od początku załamka P do końca fali U — będą bardziej użyteczne w zakresie oceny i monitorowania bezpieczeństwa stosowania leków przy uwzględnieniu przede wszystkim standardowego zapisu EKG. (Folia Cardiologica Excerpta 2009; 4, 4: 218–224)

Słowa kluczowe: elektrokardiogram (EKG), czas trwania zespołu QRS, wywołane lekami zmiany: w zapisie EKG, czasu trwania zespołu QRS, morfologii krzywej EKG, amplitudy zespołu QRS

Adres do korespondencji: Dr John E. Madias, MD, FACC, FAHA, Professor of Medicine (Cardiology), Division of Cardiology, Elmhurst Hospital Center, 79-01 Broadway, Elmhurst, NY 11373, New York, NY, USA, tel. (718) 334 5005, faks (718) 334 5990, e-mail: madiasj@nychhc.org

Tłumaczenie: lek. Łukasz Gawiński

Wprowadzenie

W niniejszej pracy autor skupił się jedynie na wywołanych przez leki zmianach czasu trwania zespołu QRS (QRSd, *QRS complex duration*) oraz jego morfologii i amplitudy. Dotychczas przedmiotem największego zainteresowania ze strony urzędów nadzorujących, naukowców oraz klinicystów było zjawisko wywołanego przez leki wydłużenia czasu trwania odstępu QT, ze względu na jego związek z działaniem proarytmogennym [1]. Rola obserwacji zmian QRSd oraz jego morfologii i amplitudy w zakresie oceny i monitorowania bezpieczeństwa stosowania leków jest obecnie przedmiotem wielu dyskusji. Autor przedstawił także niektóre komentarze i poglądy na temat metod pomiaru zespołu QRSd.

Wydłużenie czasu trwania zespołu QRS

Czas trwania zespołu QRS odzwierciedla długość procesu depolaryzacji komórek, a jego pomiar pozwala na rozróżnienie prawidłowego przewodzenia międzykomorowego (< 100 ms) od bloku odnogi pęczka Hisa (BBB, *bundle branch blocks*) oraz opóźnienia przewodzenia międzykomorowego (IVCD, *intraventricular conduction delay*) [2]. Depolaryzacja miocytów przedsionków i komórek zależy przede wszystkim od szybkiego dokomórkowego prądu Na^+ , który determinuje nachylenie fazy 0 potencjału czynnościowego komórki, a także wartość jego amplitudy. Blokada kanałów sodowych prowadzi do zmniejszenia szybkości oraz wielkości procesu depolaryzacji, co z kolei zwalnia szybkość rozprzestrzeniania się potencjału czynnościowego między miocytami. W rezultacie dochodzi do zmniejszenia szybkości przewodzenia pobudzenia i wydłużania QRSd. To zwolnione rozprzestrzenianie się procesu depolaryzacji leży u podstaw supresji lub wręcz przerywania proarytmicznych zjawisk typu reentry, jednak może być także przyczyną stałych arytmii komorowych. Wiele leków przeciwarytmicznych działa poprzez blokowanie kanałów dla jonów sodowych, a wydłużenie QRSd jest wskaźnikiem założonego efektu ich wpływu farmakologicznego. Powstaje pytanie, czy wydłużenie QRSd może być wskaźnikiem zagrażającego działania proarytmicznego leku w równym stopniu, jak wydłużenie czasu trwania odstępu QT? Czy w związku z tym można stosować pomiar QRSd w ramach monitorowania bezpieczeństwa podawania leku, niezależnie od pomiaru czasu trwania odstępu QT? Niektóre leki kardiologiczne (jednak nienależące do grupy przeciwarytmicznych) oraz inne preparaty niestosowane w kardiologii także mogą się cecho-

wać właściwościami blokującymi kanały sodowe i w związku z tym wydłużają QRSd. W tym przypadku efekt ten uważa się za niekorzystną odpowiedź organizmu związaną z farmakodynamicznym profilem działania leku, zwłaszcza gdy podawanie danego leku prowadzi do występowania arytmii komorowych. Zasadniczo wydłużenie QRSd występuje rzadziej niż wydłużenie czasu trwania odstępu QT, jednak okazjonalnie może dojść do sytuacji izolowanego wydłużenia tylko jednego z tych parametrów elektrokardiograficznych (EKG). Zwykle standardowe badanie EKG jest mniej czułe niż uśredniony zapis elektrokardiograficzny (SAECG, *signal-averaged ECG*) w zakresie dokumentowania wydłużenia QRSd.

Preparaty należące do I klasy leków przeciwarytmicznych według podziału Vaughan-Williamsa (blokery kanałów sodowych) wydłużają QRSd (siła działania poszczególnych preparatów zmniejsza się w następującej kolejności: podgrupa IC, IA, IB) poprzez nasilenie blokującego wpływu na kanały sodowe. Z wyjątkiem leków należących do grupy IB (lidokaina, tokainid, meksyletyna, fenytoina) wszystkie podgrupy I klasy leków przeciwarytmicznych powodują istotne wydłużenie QRSd. Klasa IC leków przeciwarytmicznych (flekainid, propafenon, moryzycyna) cechuje się większym stopniem wydłużenia QRSd (mierzonego metodą SAECG) niż klasa IA (chinidyna, prokainamid, disopiramid) lub klasa IB, także w odniesieniu do złożonego efektu działania leków z klasy IA i IB. Obserwowane w SAECG zmiany czasu trwania zespołu QRS odzwierciedlają wydłużenie początkowej części tego zespołu oraz późnych potencjałów, co oznacza, że badane leki wywołują ogólne zwolnienie aktywacji komórek mięśnia sercowego. Prokainamid, lek należący do klasy IA, wydłuża QRSd mierzony za pomocą metody SAECG u pacjentów z wywołanymi arytmiami komorowymi. W tym przypadku wydłużenie QRSd ponad 15% było najlepszym wskaźnikiem identyfikującym chorych leczonych efektywnie [3]. W innych badaniach dotyczących działania preparatów należących do I klasy leków przeciwarytmicznych, wydłużenie QRSd mierzone za pomocą metody SAECG nie okazało się wskaźnikiem skuteczności działania leków, chociaż zmiany w zapisie EKG mogły się stać pomocne w kategoryzacji poszczególnych leków przeciwarytmicznych [4, 5]. U pacjentów długotrwale leczonych preparatami należącymi do I klasy leków przeciwarytmicznych zmiany stężenia leku w surowicy krwi korelują ze stopniem wydłużenia QRSd mierzonego przy użyciu metody SAECG, co pozwala na uniknięcie wielokrotnych oznaczeń stężenia leku w surowicy krwi [6].

Związki należące do klasy IA cechują się także działaniem blokującym kanały dla jonów potasowych, które są odpowiedzialne za wydłużenie czasu trwania efektywnego okresu refrakcji (ERF, *effective refractory period*) wywoływanego przez te preparaty. Leki z klasy IC (flekainid i pilsikainid) również wydłużają QRSd (mierzony za pomocą metody SAECG). Leki należące do klasy III (blokery kanałów potasowych odpowiedzialne za przebieg 3 fazy okresu repolaryzacji) także wydłużają QRSd, ponieważ cechują się również obecnością komponentu blokującego kanały sodowe. Wiele leków należących do klasy III wykazuje mechanizmy działania obserwowane także w przypadku preparatów z innych klas. Na przykład amiodaron, związek należący do III klasy leków przeciwaritmicznych, wykazuje działanie blokujące w odniesieniu do kanałów sodowych i wapniowych. Związki należące do III klasy leków przeciwaritmicznych (amiodaron, bretylium, sotalol, dofetylid, ibutyliid) blokują odpowiedzialne za proces repolaryzacji kanały potasowe, jednocześnie wydłużając czas trwania potencjału czynnościowego i okres efektywnej refrakcji. Amiodaron wydłuża QRSd (mierzony za pomocą metody SAECG) u pacjentów po przebytych zawałach serca, poddanych procedurze programowanej stymulacji komór. Zmiany te były bardziej wyrażone w grupie chorych, u których nie udało się wywołać arytmii komorowych. Standardowy zapis EKG nie jest wystarczająco czuły, aby wykryć wywołane przez amiodaron wydłużenie QRSd [7]. Jednak dofetylid („czysty” przedstawiciel III klasy leków przeciwaritmicznych) nie zmienia żadnego z parametrów krzywej EKG (mierzonych za pomocą metody SAECG), jak również żaden z tych parametrów nie cechuje się predyktoryną wartością w zakresie przewidywania efektów programowanej stymulacji komór [3]. Azymilid, przedstawiciel III klasy leków przeciwaritmicznych, wydłuża czas trwania potencjału czynnościowego, odstępu QT i okresu efektywnej refrakcji, jednak nie wpływa na QRSd [8].

Także leki niestosowane w kardiologii mogą wpływać na QRSd. Astemizol, antagonistę histaminowego receptora H_1 , istotnie zmniejsza szybkość narastania potencjału czynnościowego (V_{max}) oraz wydłuża QRSd. Podobne, jednak mniej nasilone działanie wykazuje terfenandyna. Efekt działania różnorodnych przedstawicieli blokerów histaminowych receptorów H_1 w odniesieniu do czasu trwania ERF, a także odstępu QT, jest zmienny. Przedawkowanie dekstropropoksyfenu (opioиду, który często stosuje się w połączeniu z acetaminofenem) stanowi częstą przyczynę hospitalizacji oraz

zgonów w Australii i Wielkiej Brytanii i prowadzi do zależnego od dawki wydłużenia QRSd, bez zmian w zakresie czasu trwania odcinka QT [9]. Jednoczesne podanie jednego z wyżej wymienionych leków z itrakonazolem (środek przeciwgrzybiczy) lub innym inhibitorem cytochromu P4503A4 intensyfikuje jego wpływ na QRSd [10]. Cizapryd (lek prokinetyczny) nie oddziałuje na QRSd, jednak wydłuża czas trwania odcinka QT [11]. W jednym z przeprowadzonych badań [12] najczęściej przyjmowanym lekiem przeciwdepresyjnym była amitryptylina w połączeniu z lekiem z grupy benzodiazepin. Takie skojarzenie prowadziło do wydłużenia QRSd i odcinka QT, jednak w przypadkach przedawkowania nie obserwowano występowania arytmii. Dosulepin i amitryptylina, związki należące do grupy trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, mogą wywołać śmiertelne zatrucie i wydłużają zarówno QRSd, jak i odstęp QT [13]. Maprotylina (lek przeciwdepresyjny) wydłuża QRSd, jednak nie wywołuje arytmii [14]. Stosowanie dezypraminy wiąże się z wydłużeniem QRSd i odstępu QT, jednak nie wykazano silnej korelacji między stężeniem tego leku we krwi i parametrami krzywej EKG [15]. Zmiany zapisu EKG podczas stosowania trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych wiążą się głównie z blokującym wpływem tych leków na kanały sodowe. U większości pacjentów obciążonych istotnym ryzykiem rozwoju kardiologicznych lub neurologicznych powikłań wynikających z toksyczności przyjmowanych trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych QRSd jest dłuższy niż 100 ms, a w końcowych 40 ms zapisu wektorokardiograficznego zespołu QRS w płaszczyźnie czołowej można zaobserwować przesunięcie w prawo [16]. Również niektóre leki przeciwmalaryczne łagodnie wydłużają czas depolaryzacji komór mięśnia sercowego (efekt identyczny jak w przypadku klasy IC leków przeciwaritmicznych), co skutkuje wydłużeniem QRSd, a także czasu trwania ERF (efekt typowy dla III klasy leków przeciwaritmicznych). Daunorubicyna (lek należący do grupy antracyklin) powoduje istotne i narastające wydłużenie QRSd. Wydaje się jednak, że badanie EKG cechuje się ograniczoną wartością rokowniczą w zakresie oceny kardiologicznej toksyczności terapii adriamycyną [17]. Duża liczba innych preparatów, takich jak trój- i czteropierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki przeciwpsychotyczne, leki przeciwdrgawkowe, wydłuża QRSd poprzez blokowanie kanałów sodowych. Opisana lista leków powodujących wydłużanie QRSd jest jedynie małą próbką wszystkich związków o wspomnianych właściwościach, o których pisze się w literaturze przedmiotu.

Pomiar czasu trwania zespołu QRS

Dotychczas do pomiaru czasu trwania zespołu QRS używano wiele metod i sposobów [zwykły zapis EKG, SAECG, wektorokardiogram Franka (VCG, *vectorcardiography*), zapis EKG podczas wysiłku fizycznego oraz elektrografia holterowska]. Pomiarów dokonuje się ręcznie lub też przy użyciu zautomatyzowanych algorytmów [2], przy czym mogą dotyczyć one tylko jednego odprowadzenia, grupy odprowadzeń lub też pełnego zapisu EKG. Często algorytmy automatyczne dokonują obliczenia tak zwanego ogólnego QRSd, na bazie pomiarów przeprowadzonych w różnych odprowadzeniach, zależnie od producenta oprogramowania lub sprzętu. W przypadku zastosowania metody SAECG oprócz informacji na temat QRS otrzymujemy także dane dotyczące późnych potencjałów. Pomiar manualny wykonuje się na podstawie zapisów w postaci papierowej, dyskretyzowanych zapisów EKG oraz cyfrowych EKG (pomiar na ekranie monitora). Powiększenie można zastosować zarówno w przypadku zapisów papierowych, jak i na ekranie komputera. Do pomiarów wykorzystuje się metody odręczne lub elektroniczne. Niekiedy korzysta się z podwójnej lub wyższej prędkości zapisu (przy standardowej lub podwójnej wartości kalibracji). Niekiedy w piśmiennictwie pomija się opis metody zastosowanej do celów pomiaru QRSd. Definicja końca zespołu QRS w ramach pomiaru jego czasu trwania jest mniej skomplikowana, niż to ma miejsce w przypadku odcinka QT. Niemniej jednak, definicja zarówno początku, jak i końca zespołu QRS jest problematyczna, ponieważ metody manualne opierają się jedynie na subiektywnej ocenie. Automatyczne algorytmy bazują na algorytmach komputerowych lub na parametrach prędkości wektora przestrzennego [2, 18, 19]. Metody spektralne wykorzystują fakt, że zespół QRS zawiera w swoim spektrum fale o częstotliwości większej niż 50 Hz. Po zastosowaniu filtrów cyfrowych o zakresie 50–300 Hz oraz metody SAECG (w celu redukcji szumu i zakłóceń) można dokonać pomiaru QRSd [18, 19]. Wyniki otrzymane przy użyciu powyższej metody dobrze korelują z pomiarami QRSd przeprowadzonymi za pomocą bardzo dokładnego ręcznego pomiaru wykonywanego na podstawie zapisów EKG (wysoka prędkość przesuwu, duże wzmocnienie). Dotychczas nie przeprowadzono badań porównujących różne metody, takie jak na przykład opisana powyżej (oparta na analizie spektralnej) oraz inne, wykorzystujące analizę morfologii oraz stopnia nachylenia zespołu QRS. Ponieważ wydłużenie QRSd podczas przyjmowania niektórych leków czę-

sto zależy od częstości rytmu serca [20], porównanie QRSd w badaniach nad lekami wymaga uwzględnienia tego parametru. Kazuistyczne obserwacje danych pochodzących z zapisów EKG dokonywanych podczas prób wysiłkowych lub też badań elektrokardiografii holterowskiej sugerują dynamiczny charakter zmian QRSd w czasie. Wydłużający się QRSd wraz ze wzrastającym rytmem akcji serca jest częstym zjawiskiem, nawet u pozornie zdrowych pacjentów, dlatego też ocena zmian QRSd powinna się zawsze odbywać z uwzględnieniem częstości rytmu serca.

Ponieważ w ocenie leków zaczęto wykorzystywać SAECG oraz zwykle EKG, bardzo ważne stało się porównanie różnych metod pomiaru QRSd. Porównanie QRSd mierzonego z zastosowaniem standardowego zapisu EKG, SAECG i VCG u pacjentów z przebyłym zawałem serca (poza chorymi z blokiem jednej z odnóg pęczka Hisa) [21] ujawniło, że QRSd był taki sam podczas pomiaru z zastosowaniem metod SAECG oraz VCG, jednak dłuższy od QRSd mierzonego przy użyciu standardowego EKG w grupie pacjentów bez spontanicznych lub wywołanych arytmii komorowych; QRSd mierzony za pomocą SAECG był dłuższy w porównaniu z pomiarem metodą VCG, ten ostatni zaś był dłuższy od QRSd mierzonego metodą standardowego EKG w grupie pacjentów ze spontanicznymi lub wywołanymi arytmiami komorowymi. Podsumowując, QRSd mierzony za pomocą trzech różnych metod był dłuższy u pacjentów ze spontanicznymi arytmiami komorowymi w porównaniu z chorymi bez spontanicznych arytmii lub wywołanymi arytmiami pochodzenia komorowego; QRSd mierzony za pomocą metody VCG wynoszący co najmniej 110 ms i co najmniej 100 ms dla standardowego zapisu EKG cechuje się odpowiednio 93- i 77-procentową czułością oraz 83- i 85-procentową specyficznością dla przewidywania nieprawidłowych wyników SAECG. W związku z tym pomiar QRSd za pomocą jednej spośród wymienionych metod pozwala na wyodrębnienie grupy pacjentów z zawałem serca, którzy cechują się skłonnością do rozwoju arytmii komorowych. Ekstrapolacja powyższych wyników do warunków oceny lub monitorowania działania leku sugeruje, że żadnej z tych trzech metod nie można stosować w ramach seryjnych pomiarów QRSd; należy pamiętać także, że QRSd jest istotnie krótszy podczas pomiaru z zastosowaniem standardowego zapisu EKG niż podczas pomiaru za pomocą SAECG oraz VCG. Źródłem różnic w zakresie wartości QRSd podczas seryjnych pomiarów są: istotna zmienność QRSd w czasie, różne odprowadzenia wykorzystywane do jego obliczeń, różne algo-

rytmy obliczeń oraz błędy podczas przyklejania przedsercowych elektrod do ściany klatki piersiowej (nieprawidłowa lokalizacja). W piśmiennictwie opublikowano normy QRSd w zależności od płci i wieku [2]. Wysilek fizyczny często wydłuża QRSd, a niektóre z tych zmian mogą doprowadzić do zmiany morfologii zespołu QRS lub do różnego stopnia bloku jednej z odnóg pęczka Hisa lub IVCD. Pomiar QRSd za pomocą metody SAECG uważa się za najbardziej dokładny i był on powszechnie stosowany w badaniach naukowych (patrz powyżej). Ambulatoryjne pomiary QRSd oparte na standardowych zapisach EKG wykonuje się sporadycznie i dostarczają one dowodów potwierdzających zalety dynamicznych pomiarów tego parametru. Wspomniane powyżej dwie metody pomiaru QRSd (SAECG i VCG) nie powinny zastępować oceny QRSd przeprowadzonej na podstawie standardowego zapisu EKG, którą powinno się wykonywać rutynowo i którą powinni powtarzać wszyscy lekarze opiekujący się chorymi przyjmującymi leki mogące wpływać na ten parametr. W piśmiennictwie można znaleźć prace na temat dyspersji QRSd oraz dyspersji stosunku QRS/QT [22], jednak parametrów tych dotychczas nie wykorzystano w badaniach poświęconych lekom. W związku z bardziej ścisłym określeniem końca zespołu QRS w porównaniu z odstępem QT, pomiary QRSd są znacznie mniej problematyczne niż pomiary czasu trwania odstępu QT. Konsensus pomiędzy producentami aparatów EKG w zakresie algorytmu obliczania ogólnego QRSd pozwoliłby na porównywanie wartości generowanych przez różne elektrokardiografy. Znaczenie zmian QRSd jako predyktorów ryzyka proarytmii wywołanej lekami można by zwiększyć, analizując często wykonywane standardowe zapisy EKG pod względem czasu trwania, morfologii oraz amplitudy zespołu QRS zarówno w praktyce klinicznej, jak i w ramach badań naukowych. Obszerne piśmiennictwo poświęcone wywołanemu lekami wydłużeniu czasu trwania odstępu QT albo w ogóle nie zawiera danych na temat QRSd, albo jeżeli nawet takie informacje uwzględnia, to nie są one poddawane analizie wieloczynnikowej w celu oceny niezależnego, proarytmicznego wpływu wydłużenia QRSd. Taka dokładna analiza zapisu EKG jest równie istotna jak ocena czasu trwania odstępu QT. Wywołane lekami wydłużenie QRSd jest prawdopodobnie mniej czułym parametrem niż wydłużenie czasu trwania odstępu QT, może jednak stanowić niezależny parametr w procesie oceny poszczególnych leków.

W odniesieniu do wielu leków rodzą się liczne pytania:

- czy czas trwania zespołu QRS ma jakąkolwiek wartość predylekcyjną, niezależnie od czasu trwania odstępu QT?
- czy QRSd ma jakąkolwiek dodatkową wartość predylekcyjną, kiedy zastosuje się go wraz z oceną czasu trwania odstępu QT?
- jaki stopień (wyrażony w procentach) wzrostu QRSd nakazuje rozważenie dalszego podawania leku?
- czy zmiany QRSd mogą wpływać na QRSd i czy w związku z tym należałoby oceniać czas trwania odstępu J-T jako analogicznego do odstępu QT?

Udowodniono, że u pacjentów leczonych preparatami należącymi do klasy IC i IA leków przeciwarytmicznych wydłużenie czasu trwania odstępu QT może niekiedy być związane głównie z towarzyszącym wydłużeniem QRSd bez jednoczesnych zmian w zakresie czasu trwania odstępu J-T [23]. Odpowiedzi na niektóre z powyższych pytań prawdopodobnie można znaleźć w wynikach badań poświęconych odstępowi QT i arytmiom wywołanym lekami. Wspomniany wyżej sposób podejścia do wyników badań (poszukiwanie korelacji), zastosowany w przyszłych badaniach oraz w praktyce klinicznej, może przynieść poprawę w zakresie możliwości detekcji arytmii serca wywołanej lekami.

Zmiany w zakresie amplitudy zespołu QRS

Intuicyjnie oczekuje się, że leki, które blokują kanały sodowe i w ten sposób zmniejszają prędkość fazy 0 potencjału czynnościowego, a zarazem jego amplitudę, będą również redukowały amplitudę zespołu QRS. W piśmiennictwie jednak nie ma informacji na ten temat, zwłaszcza w odniesieniu do badania EKG. W badaniu poświęconym stosowaniu trójpięściennych leków przeciwdepresyjnych [24] zaobserwowano ogólny spadek wartości woltażu zespołu QRS mierzonego metodą SAECG. Jednak redukcję amplitudy zespołu QRS w zapisie EKG odnotowano w przypadku stosowania leków, które bardzo często prowadzą do rozwoju obrzęków obwodowych (efekty uboczne). Bardzo ważny jest fakt, że ta redukcja amplitudy zespołu QRS jest wtórna do przyczyn zewnątrzsercowych, polegających na zwiększonej objętości wody w organizmie, co wtórnie zmniejsza zdolność przewodzenia potencjałów powstających w mięśniu sercowym do powierzchni skóry [25]. Rofekoksyb, niesteroidowy lek przeciwzapalny zaliczany do selektywnych inhibitorów COX-2, może powodować powstanie odwracalnych obrzęków obwodowych i następcze, również odwrac-

calne, zmniejszenie amplitudy zespołów QRS [26]. Także przedstawiciele tiazolidynedionów, grupy leków o działaniu hipoglikemizującym, wywołują odwracalny obrzęk tkanek obwodowych oraz następcze obniżenie amplitudy zespołów QRS [27]. Można tylko przypuszczać, że podobne zmiany EKG są częste również w przypadku innych leków mogących wywoływać działania niepożądane w postaci obrzęków tkanek obwodowych. Kwestia ta wymaga jednak dalszej oceny. Kolejnym zagadnieniem wymagającym rozważenia jest pytanie, czy zmiany w zakresie QRSd są skutkiem zmian w zakresie amplitudy zespołu QRS. W piśmiennictwie dowiedziono, że zmiany w zakresie amplitudy zespołu QRS prowadzą do skrócenia QRSd [28], najprawdopodobniej na skutek niezaliczenia w obręb zespołu QRS podczas pomiaru jego początkowej i końcowej części, które wskutek obniżenia amplitudy stają się dla systemu pomiarowego nierozróżnialne od szumu. Przypuszczenia te potwierdzono, sztucznie wywołując zmniejszenie amplitudy zespołu QRS, co zaowocowało skróceniem QRSd [29]. Te rozważania odnoszą się głównie do pacjentów z zastoinową niewydolnością serca i innymi stanami przebiegającymi z masywnym obrzękiem tkanek obwodowych, u których wszystkie ewentualne zmiany w zakresie QRSd powinny być rozpatrywane w kontekście towarzyszącego zwiększenia/osłabienia amplitudy zespołów QRS.

Zmiany w zakresie morfologii zespołu QRS

Dotychczas nie ma doniesień naukowych na temat zmian morfologii zespołu QRS wywołanych lekami. Jednak można przypuszczać, że zmiany prędkości przebiegu procesu depolaryzacji mogą dotyczyć w różnym stopniu różnych części zarówno strukturalnie prawidłowego, jak i zmienionego mięśnia sercowego. Zjawisko to może prowadzić do zmian względnej i bezwzględnej amplitudy załamka R i S (w ramach zespołu QRS), a także do zmian dotyczących składowych o wysokiej częstotliwości. Istnieje bardzo wiele doniesień na temat wywołanego przez leki nasilenia późnych potencjałów, odzwierciedlających amplitudę/morfologię wspomnianych wcześniej późnych przemijających potencjałów o wysokiej częstotliwości (badanych przy użyciu SAECG) [3–7]. Zmian tych nie obserwuje się w standardowym badaniu EKG. Zmiany w zakresie osi zespołu QRS [13] mogą skutkować zmianami morfologii niektórych zespołów QRS w zapisie EKG. U pacjentów przyjmujących trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne można zauważyć prze-

sunięcie w prawo końcowych 40 ms zapisu wektrokardiograficznego zespołu QRS w płaszczyźnie czołowej [16], czego konsekwencją są zmiany morfologii zespołu QRS.

Oświadczenie

Autor artykułu oświadcza, że nie istnieje żaden konflikt interesów dotyczący niniejszej pracy.

Piśmiennictwo

- Zaręba W., Lin D.A. Antipsychotic drugs and QT interval prolongation. *Psychiatr. Q.* 2003; 74: 291–306.
- MacFarlane P.W., Veitch Lawrie T.D. red. *Comprehensive electrocardiology. Theory and practice in health and disease.* Pergamon Press, New York 1989.
- Kulakowski P., Bashir Y., Heald S. i wsp. Prediction of antiarrhythmic efficacy of class I and III agents in patients with ventricular tachycardia by signal-averaged ECG analysis. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 1992; 15: 2116–2121.
- Greenspon A.J., Kidwell G.A., DeCaro M. i wsp. The effects of type I antiarrhythmic drugs on the signal-averaged electrocardiogram in patients with malignant ventricular arrhythmias. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 1992; 15: 1445–1453.
- Greenspon A.J., Kidwell G.A. The effects of antiarrhythmic drugs on the signal-averaged electrocardiogram in patients with malignant ventricular arrhythmias. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 1993; 35: 399–406.
- Sutovsky I., Katoh T., Takayama H. i wsp. Therapeutic monitoring of class I antiarrhythmic agents using high-resolution electrocardiography instead of blood samples. *Circ. J.* 2003; 67: 195–198.
- Brembilla-Perrot B., Claudon O., Houriez P. i wsp. Absence of change of signal-averaged electrocardiogram identifies patients with ventricular arrhythmias who are non-responders to amiodarone. *Int. J. Cardiol.* 2002; 83: 47–55.
- Karam R., Marcello S., Brooks R.R. i wsp. Azimilide dihydrochloride, a novel antiarrhythmic agent. *Am. J. Cardiol.* 1998; 81: 40D.
- Afshari R., Maxwell S., Dawson A. i wsp. ECG abnormalities in coproxamol (paracetamol/dextropropoxyphene) poisoning. *Clin. Toxicol.* 2005; 43: 255–259.
- Honig P.K., Wortham D.C., Hull R. i wsp. Itraconazole affects single-dose terfenadine pharmacokinetics and cardiac repolarization pharmacodynamics. *J. Clin. Pharmacol.* 1993; 33: 1201–1206.
- Zamora S.A., Belli D.C., Ferrazzini G. i wsp. Effects of cisapride on ventricular depolarization-repolarization and arrhythmia markers in infants. *Biol. Neonate.* 2001; 80: 30–34.
- Kresse-Hermsdorf M., Müller-Oerlinghausen B. Tricyclic neuroleptic and antidepressant overdose: Epidemiological, electrocardiographic, and clinical features: a survey of 92 cases. *Pharmacopsychiatry* 1990; 23 (supl. 1): 17–22.
- Thanacoody H.K., Thomas S.H. Tricyclic antidepressant poisoning: cardiovascular toxicity. *Toxicol. Rev.* 2005; 24: 205–214.
- Palha A.P., Ferreira L., Abreu-Lima C. i wsp. A double-blind trial comparing mianserin and maprotiline in depressed inpatients. *Clin. Ther.* 1985; 7: 584.
- Veith R.C., Friedel R.O., Bloom V. i wsp. Electrocardiogram changes and plasma desipramine levels during treatment of depression. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1980; 27: 796–802.

16. Harrigan R.A., Brady W.J. ECG abnormalities in tricyclic antidepressant ingestion. *Am. J. Emerg. Med.* 1999; 17: 387–393.
17. Weaver S.K., Fulkerson P.K., Lewis R.P., Leier C.V. A paucity of chronic electrocardiographic changes with adriamycin therapy. *J. Electrocardiol.* 1978; 11: 233–238.
18. Goldberger A.L., Bhargava V. QRS duration measurement using high-frequency electrocardiography: applications and limitations of a new technique. *Comput. Biomed. Res.* 1982; 15: 474–484.
19. Bhargava V., Goldberger A.L. New method for measuring QRS duration using high-frequency electrocardiography. *Am. J. Physiol.* 1982; 242: H507.
20. Nattel S., Jing W. Rate-dependent changes in intraventricular conduction produced by procainamide in anesthetized dogs. A quantitative analysis based on the relation between phase 0 inward current and conduction velocity. *Circ. Res.*, 1989; 65: 1485–1498.
21. Brembilla-Perrot B. Correlation between inducibility of sustained ventricular tachycardia and QRS duration. *Eur. Heart J.* 1994; 15: 26–31.
22. Turrini P., Corrado D., Basso C. i wsp. Dispersion of ventricular depolarization-repolarization: a noninvasive marker for risk stratification in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circulation* 2001; 103: 3075–3080.
23. Kjekshus J., Bathen J., Orning O.M. i wsp. A double-blind, cross-over comparison of flecainide acetate and disopyramide phosphate in the treatment of ventricular premature complexes. *Am. J. Cardiol.* 1984; 53: 72B.
24. Pellinen T.J., Färkkilä M., Heikkilä J. i wsp. Electrocardiographic and clinical features of tricyclic antidepressant intoxication. A survey of 88 cases and outlines of therapy. *Ann. Clin. Res.* 1987; 19: 12–17.
25. Madias J.E., Bazaz R., Agarwal H. i wsp. Anasarca-mediated attenuation of the amplitude of electrocardiogram complexes: a description of a heretofore unrecognized phenomenon. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 38: 756–764.
26. Madias J.E., Madias N.E. Reversible attenuation of the ECG voltage due to peripheral edema associated with treatment with a COX-2 inhibitor. *Congest Heart Fail* 2006; 12: 46–50.
27. Madias J.E. (nieopublikowano).
28. Madias J.E. Significance of shortening of the mean QRS duration of the standard electrocardiogram in patients developing peripheral edema. *Am. J. Cardiol.* 2002; 89: 1444–1446.
29. Madias J.E., Macfarlane P.W. Artificial attenuation of ECG voltage produces shortening of the corresponding QRS duration: clinical implications for patients with edema. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2005; 28: 1060–1065.