

Przydatność analizy zależności czasu QT i R–R metodą regresji liniowej w ocenie zagrożenia arytmia komorową u chorych z wrodzonym zespołem wydłużonego QT

Ilona Stasiewska-Romanowska

II Klinika Chorób Serca Instytutu Kardiologii Akademii Medycznej w Gdańsku

QT to R–R interval regression analysis as a useful diagnostic tool in assessing the risk of fatal cardiac arrhythmia in LQTS patients

Introduction: *The long QT syndrome (LQTS) has been the object of intense investigation and discussion in recent years. High level of interest stems, at least partly, from the fact that some patients with LQTS are at high risk of sudden cardiac death due to ventricular arrhythmia. However, identifying LQTS patients and assessing the risk of sudden cardiac death is difficult due to the lack of clear diagnostic criteria. Assessing the risk of ventricular arrhythmia at an individual patient level, and hence deciding on the optimal treatment, is further complicated by a high heterogeneity of symptoms even within members of the same pedigree and for the same patient during the course of the disease.*

In view of the complications outlined above, developing a reliable set of risk assessment criteria based on, possibly, non-invasive diagnostic tests is the key challenge for physicians treating LQTS patients.

The aim of the study: *To assess the relationship between repolarization changes and R–R interval in 24 hour ECG monitoring in a group of LQTS patients. The analysis was performed separately for two subgroups of LQTS patients:*

- a high risk group (group A), in which patients have experienced life threatening cardiac arrhythmias (torsade de pointes) that required cardio-pulmonary resuscitation (n = 10);*
- a moderate-risk group (group B) without any reported incident of life threatening cardiac arrhythmia (n = 32).*

Material and methods: *The study covered 42 individuals (30 female, 12 male, age 10–58, mean 29.6 ± 13.3) with LQTS. Changes in the duration of the repolarization phase of the cardiac cycle as a function of R–R interval fluctuations were recorded during a 24-hour ECG monitoring. A linear regression analysis of the duration of the QT (from the beginning of the Q wave till the end of the descending arm of the T wave) and QTp intervals (from the beginning of the Q wave till the peak of the T wave) as a function of the duration of the R–R interval was performed.*

Adres do korespondencji: Dr Ilona Romanowska
II Klinika Chorób Serca Instytutu Kardiologii AMG
ul. Prof. Z. Kieturakisa 1, 80–742 Gdańsk
Nadesłano: 12.10.2000 r. Przyjęto do druku: 4.12.2000 r.

Results: *The slope of the regression lines (QTp/R–R and QT/R–R) was significantly lower in the high risk patient group than in the moderate risk patients. This correlation appears to be proarrhythmic factor in LQTS patients, however its exact diagnostic value requires further confirmation in a larger patient sample.*

Conclusions: *If confirmed, this measure is likely to become an important prognostic factor in the assessment of risk of fatal cardiac arrhythmia in LQTS patients.* (Folia Cardiol. 2001; 8: 19–24)

long QT syndrome, repolarization, linear regression analysis

Wstęp

Wrodzony zespół wydłużonego QT (LQT, *long QT syndrome*) obejmuje heterogenną grupę schorzeń, w których obserwowanemu w spoczynkowym elektrokardiogramie, stałemu lub okresowemu, wydłużeniu odstępu QT towarzyszy skłonność do omdleń występujących w wyniku groźnych dla życia komorowych zaburzeń rytmu serca.

Przebieg kliniczny zespołu wydłużonego QT jest zróżnicowany, nawet wśród osób pochodzących z jednej rodziny. U części z nich nie obserwuje się żadnych objawów klinicznych w ciągu całego życia [1]. Natomiast u osób z objawami klinicznymi utraty przytomności wiąże się z bardzo poważnym zagrożeniem życia. Śmiertelność po wystąpieniu pierwszego incydentu utraty przytomności wynosi 20% w ciągu pierwszego roku i wzrasta w czasie 10-letniej obserwacji do 50% [2]. Dlatego nadal poszukuje się kryteriów oceny ryzyka wystąpienia arytmii komorowej u chorych z zespołem LQT, które opierałyby się na możliwie nieobciążających chorego metodach diagnostycznych.

Celem pracy była ocena dynamiki zmian repolaryzacji (czasu QT i QTp) wraz ze zmieniającym się odstępem R–R metodą regresji liniowej w 24-godzinny zapisie EKG w grupie chorych z zespołem LQT i przydatności tego parametru w ocenie zagrożenia wystąpienia arytmii.

Materiał i metody

Do badań włączono 42 chorych z wrodzonym zespołem LQT. Zespół wydłużonego QT rozpoznawano na podstawie badania podmiotowego oraz oceny odstępu QTc w standardowym EKG (QTc > 450 ms). Z badania wyłączone osoby, u których wydłużenie czasu QT mogło być nabyte — wywołane przyjmowaniem leków antyarytmicznych oraz wystąpieniem zaburzeń elektrolitowych. Ze względu na bezpieczeństwo u wszystkich chorych podczas prowadzonych badań kontynuowano terapię lekami blokującymi receptory β -adrenergiczne. Wszyscy

chorzy zgodzili się na udział w przeprowadzonych badaniach.

Badana grupa chorych obejmowała 30 kobiet i 12 mężczyzn, w wieku 10–58 lat, średnio $29,6 \pm 13,3$ lat. Wśród nich było 27 osób między 18 a 40 rż., 9 osób było starszych, a 6 nie ukończyło 18 rż. Chorych podzielono na dwie grupy:

- grupę wysokiego ryzyka (grupa A);
- grupę o umiarkowanym ryzyku (grupa B).

Podstawą do zaliczenia danej osoby do grupy wysokiego ryzyka był udokumentowany incydent zagrażający życiu arytmii komorowej (częstoskurczu komorowego typu *torsade de pointes*), która wymagała podjęcia czynności reanimacyjnych. Incydent taki wystąpił u 10 (23,8%) spośród 42 osób z zespołem LQT, poddanych analizie w niniejszej pracy (grupa A). Pacjentów z zespołem LQT, u których taki incydent nie wystąpił, zaliczono do grupy B.

U wszystkich badanych osób rejestrację 24-godzinnego EKG przeprowadzano przy użyciu trzykanałowego rejestratora EKG FD-3 Medilog Digital firmy Oxford, wybierając odprowadzenia odpowiadające V5, V1, aVF spoczynkowego elektrokardiogramu. W celu uzyskania prawidłowego zapisu ściśle przestrzegano zalecanego przez firmę postępowania zakładania zestawu rejestrującego. Analizy zapisu dokonywano przy użyciu systemu Medilog Excel 2 firmy Oxford. Mierzono odstęp QT, QTp i R–R co 30 min rejestracji, uśredniając wyniki 3 kolejnych pomiarów. Za czas QT przyjmowano odległość od początku załamka Q do końca ramienia zstępującego załamka T. Za czas QTp przyjmowano odległość od początku załamka Q do szczytu załamka T. Pomiarów dokonywano ręcznie, na ekranie komputera, wykorzystując opcję *calipers*. Oceniano zmiany czasu QT i QTp w stosunku do zmian odstępu R–R, następnie obliczano nachylenie linii regresji dla każdego chorego.

Metoda regresji pozwala na ocenę stopnia korelacji wartości jednej zmiennej (w tym przypadku odstępu QT) do zmian drugiej zmiennej (w tym przypadku odstępu R–R). Ponieważ zależność długości odstępu QT (zmienna zależna) od długości

odstępu R–R (zmienna niezależna) jest w przybliżeniu liniowa, można ją opisać równaniem funkcji liniowej $y = ax + b$. Regresja liniowa pozwala nie tylko na ocenę charakteru zależności pomiędzy odstępem QT a długością odstępu R–R, lecz również umożliwia ocenę stopnia, w jakim zmienność długości QT może być wyjaśniona przez zmiany długości R–R. Ten stopień korelacji wyrażony jest wielkością R^2 , co oznacza procent zmienności jednej zmiennej (QT), który może być wyjaśniony przez zmiany drugiej zmiennej (R–R).

Analiza statystyczna

Aby ocenić zależność pomiędzy danymi, wyliczono współczynnik korelacji liniowej i wyznaczono równanie regresji. W analizie statystycznej danych wykorzystano test Studenta. Za znamienne przyjęto poziom istotności $p < 0,05$. Wszystkie testy stosowano zgodnie z zaleceniami według Campbella i Machina [3].

Wyniki

W niniejszej pracy przeprowadzono analizę zależności długości odstępu QT (od początku załamka Q do końca załamka T) i odstępu QTp (od początku załamka Q do szczytu załamka T) od długości odstępu R–R metodą regresji liniowej u pacjentów z grupy A i B. Wynik powyższej analizy dla jednej pacjentki z grupy A i jednego pacjenta z grupy B przedstawio-

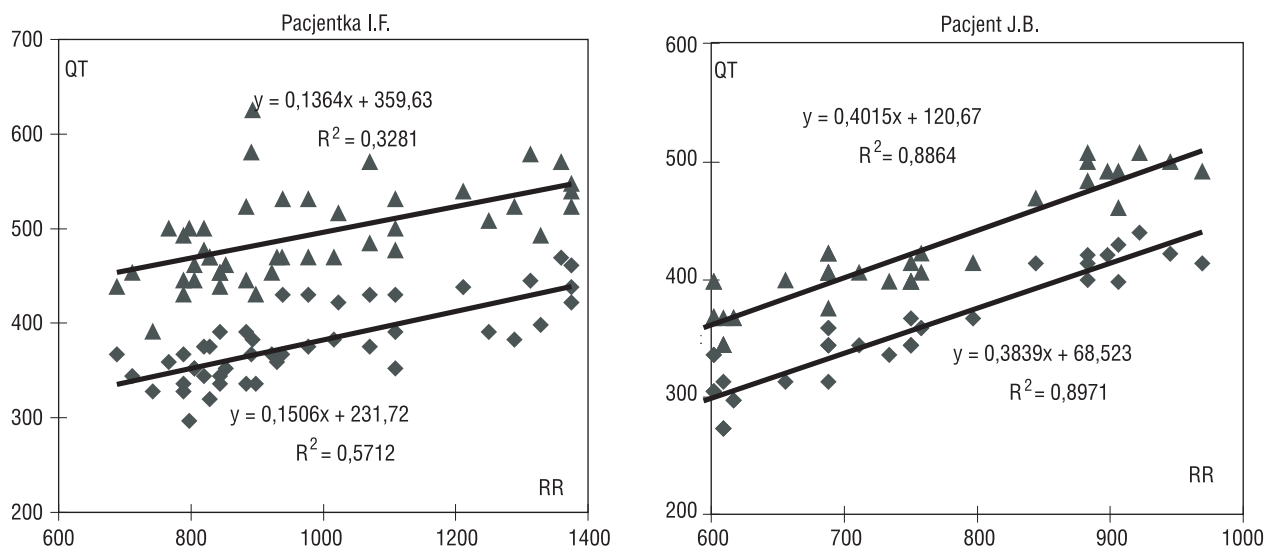
no na rycinie 1. Symbolem (\blacktriangle) oznaczono zależność QT od R–R, symbolem (\blacklozenge) zależność QTp od R–R. Chora I. F. jest pacjentką wysokiego ryzyka, u której występowały już napady arytmii komorowej wymagające podjęcia czynności reanimacyjnych. Pacjent J. B. należy do grupy B. Chociaż na przedstawionych poniżej przykładach analizy nachylenie prostych $QT = f(R-R)$ i $QTp = f(R-R)$ jest wyraźnie mniejsze u pacjentki z grupy wysokiego ryzyka, różnica ta nie była powtarzalna u wszystkich chorych z tej grupy.

Wykazano znacznie lepszą korelację QT i QTp do R–R u pacjenta z grupy niższego ryzyka w porównaniu z pacjentką z grupy wysokiego ryzyka. Słabsza korelacja QT i QTp do R–R w grupie pacjentów o wysokim ryzyku była statystycznie znamienne ($p = 0,001$ w przypadku QT; $p = 0,01$ w przypadku QTp). Wyniki analizy zależności pomiędzy odstępem QT a R–R metodą regresji liniowej przedstawiono w tabeli 1.

Wykazano znacznie słabszą zależność długości odstępu QT od R–R w grupie pacjentów wysokiego ryzyka, która jest miernikiem znacznie większej zmienności długości odstępu QT.

Dyskusja

Wydłużenie odstępu QT i QTc z pewnością wiąże się z zagrożeniem wystąpienia komorowych zaburzeń rytmu typu *torsade de pointes*, jednak jego kliniczne znaczenie nie powinno być przeceniane [4].



Ryc. 1. Wyniki analizy długości odstępu QT i odstępu QTp od długości odstępu R–R metodą regresji liniowej u pacjentki z grupy A i pacjenta z grupy B.

Fig. 1. Representative patient examples of QT/R–R and QTp/R–R relationship analysis.

Tabela 1. Zależność długości odstępu QT i QTp od długości odstępu R–R w 24-godzinnej rejestracji EKG. Analiza regresji liniowej**Table 1.** Relationship between QT and QTp interval and R–R interval in 24-hour ECG monitoring. Linear regression analysis

	Zależność QT od R–R		Zależność QTp od R–R	
	Nachylenie prostej	R ²	Nachylenie prostej	R ²
Grupa A	0,31	0,37	0,2	0,43
Grupa B	0,29	0,65	0,25	0,67
(p)	0,73	0,001	0,1	0,01

Odstęp R–R mierzono od szczytu jednego załamka R do szczytu kolejnego załamka R, odstęp QT mierzono od początku załamka Q do końca ramienia zstępującego załamka T, czas QTp mierzono od początku załamka Q do szczytu załamka T.

Według niektórych autorów wydłużenie odstępu QT i QTc nie jest istotnym czynnikiem rokowniczym wystąpienia arytmii. Na przykład wydłużenie QT wywołane farmakologicznie przez beprydyl czy amiodaron nie zawsze prowadzi do wystąpienia zaburzeń rytmu serca, choć leki te mogą wywołać *torsade de pointes* [5]. Ponadto stopień wydłużenia QT nie obrazuje dyspersji repolaryzacji lub refrakcji oraz nie odzwierciedla różnic repolaryzacji endokardium i epikardium. Badania ostatnich lat podkreślają znaczenie innych niż QT parametrów repolaryzacji dla określenia ryzyka wystąpienia arytmii [6, 7]. Należy do nich adaptacja repolaryzacji do zmieniającej się częstości akcji serca.

Adaptacja czasu QT do zmieniającego się odstępu R–R prawdopodobnie jest lepszym wskaźnikiem zagrożenia arytmia niż czas QT *per se* [8]. Fizjologicznie adaptacja repolaryzacji podczas nagłych zmian częstości akcji serca jest procesem dwuetapowym. W pierwszej fazie dochodzi do gwałtownego skrócenia czasu QT podczas nagłego wzrostu częstości akcji serca, a następnie do progresywnego, powolnego dalszego skracania, aż do uzyskania stabilnego poziomu w czasie około 2–3 min po ustabilizowaniu się częstości akcji serca na nowym poziomie [9]. Podobną kinetykę adaptacji czasu QT obserwowano podczas nagłego obniżenia częstości akcji serca. Analizę zależności repolaryzacji i odstępu R–R u chorych z zespołem LQT po raz pierwszy przeprowadził Merri i wsp. w 1992 roku [10]. Za miarę repolaryzacji przyjęto odcinek od szczytu załamka R do szczytu załamka T (RTm) i obliczano zależność RTm od poprzedzającego odstępu R–R. Nachylenie linii regresji było znacznie bardziej stro-

me u chorych z zespołem LQT niż w grupie kontrolnej. Niestety autorzy tej pracy nie podali informacji na temat potencjalnej wartości prognostycznej obserwowanych zmian dynamiki RTm. Ponadto objęcie pomiarem jedynie fragmentu repolaryzacji nie może być uznane za ekwiwalent całej repolaryzacji, szczególnie w przypadku zespołu LQT, gdzie zmiany przebiegu ramienia zstępującego załamka T mogą powodować różnego stopnia wydłużenie tego fragmentu EKG. Również w populacji osób zdrowych określenie repolaryzacji ograniczone do fragmentu od początku załamka Q do szczytu załamka T nie jest wystarczające. Dopiero pomiar zarówno całego odstępu QT, jak i fragmentu do szczytu załamka T jest wskaźnikiem zmian repolaryzacji [11].

W niniejszej pracy w celu przeprowadzenia analizy zależności odstępu repolaryzacji od zmieniającego się odstępu R–R u chorych z zespołem LQT metodą regresji liniowej oceniano zarówno zależność dla odstępu QT (od początku załamka Q do końca ramienia zstępującego załamka T), jak i dla odstępu QTp (od początku załamka Q do szczytu załamka T). Wykazano znamienne mniejsze nachylenie prostych regresji (QTp/R–R i QT/R–R) u kilku chorych należących do grupy wysokiego ryzyka w porównaniu z chorymi z grupy B. Słabsza korelacja QT i QTp od zmieniającego się odstępu R–R u chorych wysokiego ryzyka obrazująca niewłaściwe skracanie repolaryzacji jest prawdopodobnie czynnikiem proarytmicznym w tej grupie chorych. Niestety różnica ta nie była powtarzalna u wszystkich osób w badanej grupie chorych z zespołem LQT. Przypuszczalnie ma to związek z odmiennym typem mutacji leżącym u podłoża choroby u poszczególnych osób. Schwartz i wsp. stwierdzili, że skracanie się odstępu QT wraz ze wzrostem częstości akcji serca występuje u pacjentów z LQT3, jednakże stopień skracania tego parametru u chorych z LQT2 jest znacznie mniejszy [12]. Występowanie dwóch typów dynamiki QT w zespole LQT sprawia, że zastosowanie tego parametru w celu oceny zagrożenia arytmia komorową powinno być poprzedzone określeniem, w którym genie doszło do mutacji. Wyniki analizy regresji $QT = f(R-R)$ uzyskane w niniejszej pracy są zgodne z doniesieniami innych autorów. Tavenier i wsp. oceniali zależność odstępu QT od odstępu R–R podczas rejestracji holterowskiej u chorych z migotaniem komór bez zmian strukturalnych w mięśniu sercowym, w porównaniu ze zdrową populacją. Wykazali oni znamienne mniejsze nachylenie linii regresji $QT = f(R-R)$ u chorych z migotaniem komór, odzwierciedlające niewłaściwe skracanie czasu QT podczas wzrostu częstości akcji serca w wyniku stre-

su czy wysiłku fizycznego [13]. Tavenier i wsp. stwierdzili brak odpowiedniego skracania repolaryzacji, powodujący uruchomienie mechanizmu *re-entry*, który może się stać czynnikiem odpowiedzialnym za powstawanie migotania komór w tej grupie chorych.

Wydaje się, że w przyszłości pomiar zmienności długości odstępu QT u pacjentów z zespołem LQT okaże się ważnym czynnikiem prognostycznym w ocenie zagrożenia życia. Znacznym ułatwieniem w upowszechnieniu tej metody byłoby wprowadzenie do praktyki klinicznej programu automatycznej analizy holterowskiej czasu trwania repolaryzacji.

Wnioski

1. Pomiar zmienności odstępu QT w zależności od odstępu R–R w 24-godzinym zapisie EKG u chorych z zespołem LQT może również okazać się ważnym czynnikiem prognostycznym w ocenie zagrożenia życia. Graficzną prezentacją opisanej zależności jest ocena nachylenia prostych regresji ($QT_p/R-R$ i $QT/R-R$).
2. U chorych należących do grupy wysokiego ryzyka nachylenie prostych regresji ($QT_p/R-R$ i $QT/R-R$) jest mniejsze i obrazuje niewłaściwe (opóźnione) skracanie repolaryzacji w odpowiedzi na wzrost częstości akcji serca.

Streszczenie

Zespół wydłużonego QT

Wstęp: Zespół wydłużonego QT (zespół LQT) jest w ostatnich latach tematem ożywionych dyskusji i wielu publikacji. Zainteresowanie to w dużej mierze wynika z faktu, iż część chorych z zespołem LQT jest obciążona wysokim ryzykiem nagłej śmierci sercowej wywołanej arytmia komorową. Identyfikacja tych chorych jest bardzo utrudniona, gdyż jak dotąd w piśmiennictwie brakuje jednoznacznych kryteriów diagnostycznych pozwalających na ocenę zagrożenia arytmia komorową. Ocenę zagrożenia w indywidualnym przypadku każdego chorego, a zatem również wybór najlepszego sposobu leczenia, komplikuje zróżnicowany i zmieniający się w czasie przebieg kliniczny choroby, nawet wśród osób pochodzących z jednej rodziny. Dlatego opracowanie wiarygodnych kryteriów oceny ryzyka arytmii komorowej opartych na możliwie nieobciążających chorego metodach diagnostycznych jest obecnie najważniejszym wyzwaniem dla lekarzy prowadzących opiekę nad pacjentami z zespołem LQT.

Cel pracy: Ocena dynamiki zmian repolaryzacji komór wraz ze zmieniającym się odstępem R–R w 24-godzinym EKG w grupie chorych z zespołem LQT. Analizę przeprowadzono w grupie chorych z zespołem LQT, których podzielono na dwie grupy:

— grupa A — wysokiego ryzyka, w której występowały incydenty zagrażającej życiu arytmii komorowej (częstoskurczu komorowego typu *torsade de pointes*) wymagające podjęcia czynności reanimacyjnych ($n = 10$);

— grupa B — o umiarkowanym ryzyku, w której nie występowały incydenty zagrażającej życiu arytmii komorowej ($n = 32$).

Materiał i metody: Badaniem objęto 42 osoby (30 K, 12 M, w wieku 10–58 lat, \bar{x} 29,6 \pm 13,3 lat) z zespołem LQT. Adaptację repolaryzacji do zmieniającej się częstości akcji serca oceniano podczas 24-godzinnej rejestracji EKG. W tym celu posłużono się metodą regresji liniowej, oceniając zależność odstępu QT (od początku załamka Q do końca ramienia zstępującego załamka T) oraz odstępu QT_p (od początku załamka Q do szczytu załamka T) od zmieniającego się odstępu R–R.

Wyniki: Wykazano znamienne mniejsze nachylenie prostych regresji ($QT_p/R-R$ i $QT/R-R$) u kilku chorych należących do grupy wysokiego ryzyka w porównaniu z grupą B. Powyższa zależność, obrazująca niewłaściwe skracanie repolaryzacji, prawdopodobnie jest czynnikiem

proarytmicznym w grupie chorych z zespołem LQT, jednak wymaga potwierdzenia w badaniach obejmujących większą liczbę chorych.

Wnioski: *Wydaje się, że w przyszłości pomiar zmienności długości odstępu QT u pacjentów z zespołem LQT okaże się ważnym czynnikiem prognostycznym w ocenie zagrożenia życia.* (Folia Cardiol. 2001; 8: 19–24)

wrodzony zespół wydłużonego QT, repolaryzacja, analiza regresji liniowej

Piśmiennictwo

1. Vincent G.M. Prospects for gene therapy of sudden cardiac death: the inherited long QT syndrome as a model. W: Sudden Cardiac Death. Ellenbogen K., Epstein A.E. red. Past, Present and Future. Dunbar SB, 1997; 239–256.
2. Moss A.J., Robinson J. Clinical features of the idiopathic long QT syndrome. Circulation 1992; 85 (supl. D): I-140–I-144.
3. Campbell M.J., Machin D. Medical statistics. A comparison approach. John Wiley & Sons, 1994.
4. Jackman W.M., Friday K.J., Anderson J.L. The long QT syndrome: A critical review, new clinical observations and unifying hypothesis. Prog. Cardiovasc. Dis. 1988; 31: 115–172.
5. Funck-Brentano C., Kibleur Y., Le Coz F., Poirier J-M., Mallet A., Jaillon P. Rate-dependence of sotalol-induced prolongation of ventricular repolarization during exercise in humans. Circulation 1991; 83: 536–545.
6. Benhorin J., Merri M., Alberti M., Locati E., Moss A.J., Hall W.J., Cui L. Long QT syndrome. New electrocardiographic characteristics. Circulation 1990; 82: 521–527.
7. Hii J.T.Y., Wyse D.G., Gillis A.M., Duff H.J., Solylo M.A., Mitchell L.B. Precordial QT interval dispersion as a marker of torsade de pointes. Disparate effects of class Ia antiarrhythmic drugs and amiodarone. Circulation 1992; 86: 1376–1382.
8. Kadish A.H., Wesiman H.F., Veltri E., Epstein A.E., Slepian M.J., Levine J.H. Paradoxical effects of exercise on the QT interval in patients with polymorphic ventricular tachycardia receiving type IA antiarrhythmic agents. Circulation 1990; 81: 14–19.
9. Frantz M.R., Swerdlow C.D., Liem L., Schaefer J. Cycle length dependence of human action potential duration in vivo. Effects of single extrastimuli, sudden sustained rate acceleration and deceleration and different steady-state frequencies. J. Clin. Invest. 1988; 82: 972–979.
10. Merri M., Moss A.J., Benhorin J., Locati E.H., Alberti M., Badilini F. Relation between ventricular repolarization duration and cardiac length during 24-hour holter recordings. Circulation 1992; 85: 1816–1821.
11. Stramba-Badiale M., Locati E., Martinell A., Courville J., Schwartz P.J. Gender and relationship between ventricular repolarization and cardiac cycle length during 24-h Holter recordings. Eur. Heart J. 1988; 18: 1000–1006.
12. Schwartz P.J., Priori S.G., Locati E.H., Napolitano C., Cantu F.C., Towbin J.A., Keating M.T., Hammoude H., Brown A.M., Chen L., Colatsky T.J. Long QT syndrome patients with mutations of the SCN5A and HERG genes have differential responses to Na channel blockade and to increases in heart rate. Circulation 1995; 92: 3381–3386.
13. Tavernier R., Jordaens L., Haerynck F., Derycke E., Clement D.L. Changes in the QT interval and its adaptation to rate, assessed with continuous electrocardiographic recordings in patients with ventricular fibrillation, as compared to normal individuals without arrhythmias. Eur. Heart J. 1997; 34: 994–999.