

Interval Q-T – metódy merania a klinické implikácie: tradícia z pohľadu nových faktov

JOZEF KALUŽAY, PETER PONŤUCH
Bratislava, Slovenská republika

KALUŽAY J, PONŤUCH P. Interval Q-T – metódy merania a klinické implikácie: tradícia z pohľadu nových faktov. Cardiol 2004;13(2):93–99

Predĺženie intervalu Q-T predisponuje k fatálnej komorovej arytmií typu torsades de pointes. Popri vrodenom syndróme sa v praxi častejšie stretávame s liekmi navodeným predĺžením intervalu Q-T. Predĺženie intervalu Q-T je dôsledkom nadmerného množstva katiónov v bunke. Pri posudzovaní dĺžky intervalu Q-T býva problematické určenie konca vlny T, najmä keď je táto nevýrazná alebo deformovaná. Disperzia intervalu Q-T je iba veľmi zjednodušeným odrazom lokálnych zmien v repolarizácii komôr, čo potvrdzujú aj moderné elektrofyziologické poznatky. Bazzetova formula, používaná na korekciu intervalu Q-T podľa srdcovej frekvencie, nie je optimálna a nesprávna korekcia môže viesť k protichodnému zhodnoteniu. Pri viacerých bežne používaných nekardiologických liekoch je riziko predĺženia intervalu Q-T a tým vzniku závažnej proarytmie.

Kľúčové slová: interval Q-T – metódy merania intervalu Q-T – disperzia intervalu Q-T – Bazzetova rovnica

KALUŽAY J, PONŤUCH P. Q-T interval – measuring methods and clinical implications: tradition from the perspective of new facts. Cardiol 2004;13(2):93–99

Q-T interval prolongation is a predisposition to fatal ventricular arrhythmia of the torsades de pointes type. Besides a congenital syndrome, a drug – induced Q-T interval prolongation is more commonly seen in clinical practice. Q-T interval prolongation is a result of cations accumulation in the cell. The problem in assessment of the length of the Q-T interval is to assess the end of the T wave, especially if this is blank and deformed. Dispersion of the Q-T interval is only a simplified reflection of local changes in the repolarization of ventricles which is confirmed by modern electrophysiological methods. Bazzet's formula used for correction of the Q-T interval according to the heart frequency is not optimal and incorrect correction can lead to contradictory assessment. In several commonly used non-cardiological drugs there is a risk of Q-T interval prolongation and thus a risk of development of severe proarrhythmia.

Key words: Q-T interval – Measuring methods of the Q-T interval – Dispersion of the Q-T interval – Bazzet's formula

Interval Q-T označuje časť EKG krivky medzi začiatkom komplexu QRS a koncom vlny T. Komplex QRS odráža elektrickú aktivitu srdca počas depolarizácie myokardu komôr, teda priebeh tzv. depolarizačného frontu. Segment ST sa zaznamenáva počas plateau fázy akčného potenciálu buniek myokardu. V období záznamu komplexu QRS a segmentu ST je myokard v absolútnej refraktérnej fáze na vonkajšie stimuly. Vlna T, nasledujúca po segmente ST, je záznamom repolarizácie myokardu. Vonkajšie stimuly v tejto fáze srdcového cyklu môžu vyvolať život ohrožujúce (tzv. malígne) komorové arytmie. Za vlnou T býva niekedy prítomná ešte vlna U. Vlna U sa pri popise EKG v praxi bežne nespomína. Je to podmienené najmä doposiaľ nie úplne objasnenou elektrofyziológiou vzniku vlny U a klinickou interpretáciou jej zmien.

Interval Q-T sa dostal do pozornosti lekárov, keď sa zistilo, že predĺženie intervalu Q-T predisponuje k fatál-

nej komorovej arytmií typu torsades de pointes. Predĺženie intervalu Q-T môže byť podmienené viacerými faktormi. Okrem vrodeného syndrómu dlhého Q-T (long Q-T syndrom, LQTS) je dôležité najmä predĺženie intervalu Q-T, a tým riziko náhlejšej srdcovej smrti vyvolané liekmi.

Interval Q-T a akčný potenciál

Akčný transmembránový elektrochemický potenciál myocytov vyplýva zo zmien aktívne udržiavanej rozdielnej koncentrácie iónov na bunkovej membráne. Začína fázou rýchleho vtoku Na^+ do bunky. Nasleduje fáza plateau, kde sa pomalší vtok Ca^{2+} do bunky vyrovnáva pomalým únikom K^+ z bunky. Repolarizácia začína ukončením vtoku Ca^{2+} , pričom pokračuje difúziou K^+ z bunky. Na záver sa zmeny v intracelulárnej a extracelulárnej koncentrácii iónov, vzniknuté počas akčného potenciálu, upravujú činnosťou Na^+/K^+ pumpy.

Predĺženie intervalu Q-T je dôsledkom nadmerného množstva katiónov v bunke (1). To vzniká pri nedostatočnom úniku K^+ z bunky, alebo pri nadmernom vtoku Na^+ do bunky počas trvania akčného potenciálu. Tieto

Zo IV. internej kliniky LFUK, Fakultnej nemocnice sv. Cyrila a Metoda v Bratislave

Do redakcie došlo dňa 24. 7. 2003; prijaté dňa 22. 1. 2004

Adresa pre korešpondenciu: MUDr. Jozef Kalužay, IV. interná klinika LFUK, Fakultná Nemocnica sv. Cyrila a sv. Metoda, Antolská 11, 851 07 Bratislava, e-mail: kaluzay@npba.sk

poznatky sa zistili najmä štúdiom rozličných foriem LQTS, pri ktorých sa identifikovali špecifické génové mutácie vedúce k syntéze defektného Na⁺ alebo K⁺ iónového kanála (2). Intracelulárny nadbytok katiónov predlžuje repolarizáciu komôr a spôsobuje včasné následné depolarizácie (early after-depolarizations, EAD). Predĺženie repolarizácie ďalej predlžuje inaktiváciu Ca²⁺ kanála, čo prispieva tiež k vzniku EAD.

Meranie intervalu Q-T

Posudzovanie dĺžky intervalu Q-T v klinickej praxi sa spája s viacerými ťažkosťami. Jednotné kritériá na posúdenie dĺžky intervalu Q-T nie sú stanovené. Okrem spontánnej, napríklad cirkadiánnej variability intervalu Q-T, sa dĺžka intervalu Q-T fyziologicky mení pri rozličnej srdcovej frekvencii. Všeobecne sa pri srdcovej frekvencii 60/min ako normálne akceptujú hodnoty intervalu Q-T do 440 ms (3). Začiatok komplexu QRS sa väčšinou dá identifikovať jednoznačne. Zložitejšie býva spoľahlivé určenie konca vlny T. Problematické sú najmä nezriedkavé situácie, keď je vlna T nevýrazná, alebo keď terminálnu časť vlny T modifikujú rozličné zárezy, splyvaním s vlnou U a podobne.

Z vektorovej teórie vyplýva, že ak je iniciálna časť vektora depolarizácie komôr zaznamenávaná na EKG ako komplex QRS v určitom zvide kolmá na jeden zo zvodov snímajúcich EKG, v tomto zvide začína komplex QRS izoelektrickou líniou. V inom zvide sa v tom istom čase už zaznamenáva výchylka. Všeobecne je známe, že komplex QRS vo zvodoch V1 – V3 akoby začínal skôr než vo zvodoch V4 – V6 alebo v končatinových zvodoch. Tento rozdiel nebýva väčší než 20 ms (4). Rozdiel v začiatku komplexu QRS v rozličných EKG zvodoch sťažuje aj meranie šírky komplexu QRS.

Podobne ako izoelektrický začiatok QRS možno v niektorých zvodoch zaznamenať izoelektrický koniec vlny T. Vo zvodoch s nízkou voltážou vlny T býva skutočný koniec vlny T zle odlíšiteľný od fluktuácie izoelektrickej základnej línie alebo od artefaktov z rušenia EKG záznamu. To je aj problém bifázickej terminálnej negatívnej vlny T, pričom druhá polovica vlny T môže byť oproti prvej pozitívnej časti nevýrazná.

Meranie intervalu Q-T a vlna U

Teórie o vzniku vlny U ako záznamu repolarizácie Purkyňových vlákien, oneskorenej repolarizácie niektorých častí myokardu, alebo vysvetlenie jej vzniku ná-

slednými potenciálmi (afterpotentials) vyvolanými mechanicko-elektrickým mechanizmom, nahradila teória M-buniek (5, 6). M-bunky (mid-myokardové bunky) tvoria špecifickú vrstvu v svalovine komôr a repolarizujú sa ako posledné. To vedie k transmuralnej heterogenite repolarizácie. Ďalším štúdiom komplexu splyvajúcej vlny T a vlny U sa zistilo, že to, čo sa interpretovalo ako dve odlišné vlny, je často v skutočnosti iba jedna predĺžená bifázická vlna T s prerušením ascendentného alebo descendentného ramena (7). Zhrnutím súčasných poznatkov sa uvažuje o rozdielnom elektrofyziologickom mechanizme zodpovednom za záznam „fyziologickej“ vlny U, ktorá sa odlišuje od abnormálne veľkej vlny U prítomnej u vrodeného či získaného LQTS (8).

Lepeschkin a Surawicz (4) sa vo svojej pôvodnej práci o metodike merania intervalu Q-T zaoberali rozličnými morfológickými vzťahy medzi vlnou T a následnou vlnou U. Vlna U môže byť na EKG zázname od vlny T jednoznačne oddelená, často však splyva s terminálnou časťou vlny T, na ktorej vytvára zárez. V takýchto situáciách navrhli určiť teoretický koniec vlny T ako priesečník izoelektrickej línie a dotyčnice k najstrmšej časti vlny T pred zárezom spôsobeným vlnou U (4).

Na základe nových poznatkov o elektrofyziológii vlny U vzniká otázka, či by sa vlna U, nasledujúca po vlne T, nemala započítať do celkovej dĺžky intervalu Q-T. Logické sa dokonca zdá abnormálnu vlnu U, deformujúcu terminálnu časť vlny T, zahrnúť či dokonca označiť ako vlnu T. Vyčleniť od intervalu Q-T by sa mala iba vlna U fyziologického charakteru a od vlny T by sa mala jednoznačne oddeliť. Interval Q-T by tak obsiahol všetky fázy repolarizácie myokardu komôr, ktorých vyjadrením môže byť abnormálna vlna U. Vybrané najdôležitejšie charakteristiky „fyziologickej“ vlny U sú (6):

- Vlna U je diastolická odchýlka, ktorá začína obyčajne súčasne s 2. srdcovou ozvou a po skončení vlny T
- Spojenie medzi vlnou T a vlnou U je približne v izoelektrickej línii intervalu T-P
- Trvanie intervalu Q-U sa predlžuje s predlžovaním intervalu RR
- Vlna U je obyčajne monofázická, pozitívna alebo negatívna odchýlka, môže však byť aj bifázická
- V rozmedzí srdcovej frekvencie 50 – 100/min je interval od konca vlny T po vrchol vlny U približne konštantný
- Vektory vlny U a vlny T v tom istom zvide sú podobné

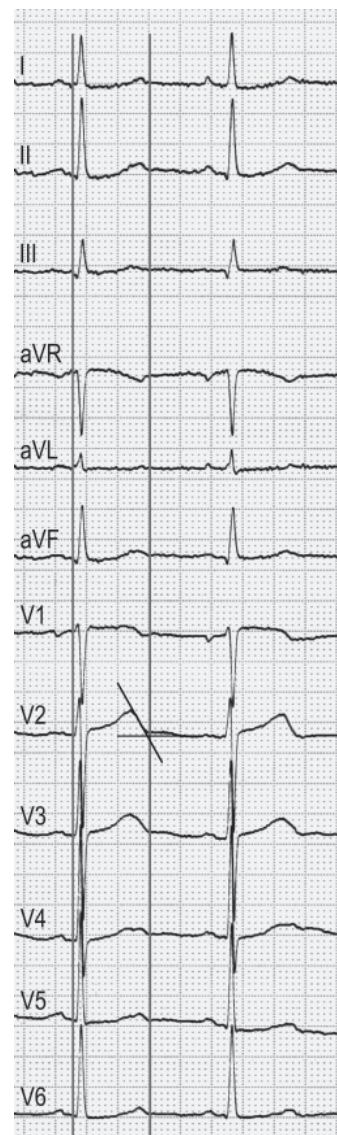
Problémy s rozlíšením vlny T od vlny U sú menšie pri meraní intervalu Q-T v končatinovom zvide II. Vektory repolarizácie myokardu komôr sú obyčajne také, že v zvide II sa zaznamenáva iba jedna dlhšia vlna T a nie

dve vlny T a U (9). Vo zvodoch V2 alebo V3 majú vlny T najväčšiu amplitúdu a interval Q-T v nich býva najdlhší (4, 10).

Metódy merania intervalu Q-T

Na meranie intervalu Q-T sa často používa metóda dotyčnice k najstrmšej časti zostupného ramena vlny T pred prípadným zárezom na vlně T. Vzhľadom na elektrofyziológiu, ktorá vysvetľuje vznik deformácií zostupného ramena vlny T repolarizáciou niektorých z pohľadu arytmií významných častí myokardu (napríklad spomenutých mid-myokardových buniek), to však nemusí byť najlepší postup. Medzi ďalšie v praxi používané algoritmy merania intervalu Q-T patria metódy založené na poklese amplitúdy v terminálnej časti vlny T pod absolútne alebo relatívne vzhľadom na celkovú výšku vlny T stanovenú hodnotu, pokles amplitúdy diferenciálu pôvodnej EKG krivky pod stanovenú hodnotu, priesečník priamky vedenej cez vrchol a najstrmšiu zostupnú časť vlny T s izoelektrickou líniou a ďalšie. Tieto algoritmy majú rôznu tendenciu nadhodnotiť alebo podhodnotiť skutočnú dĺžku intervalu Q-T podľa toho, či je terminálna časť vlny T skôr konvexná alebo skôr konkávna. Hodnoty Q-T podľa jednotlivých metód síce významne korelujú, ale v praxi nie sú porovnateľné.

Prínosom k štandardizácii merania dĺžky intervalu Q-T zatiaľ nie je ani automatické meranie. To síce umožňuje implementovať uvedené základné algoritmy, ktoré sa používajú pri manuálnom meraní intervalu Q-T a tiež ďalšie sofistikovanejšie postupy. Môže však zlyhať pri hodnotení záznamu rušenom bežnými artefaktami a pri deformovaných vlnách T, ktoré vyžadujú špecifické vizuálne prehodnotenie. Reprodukovateľnosť a teda spoľahlivosť automatického merania je pri použití toho istého algoritmu v porovnaní s manuálnym meraním väčšia (11). Manuálne meranie intervalu Q-T závisí od rýchlosti papiera pri zápise EKG a výsledky sa významne odlišujú medzi jednotlivými hodnotiteľmi (inter-observer variability) (12). Kompromisnou metódou by mohlo byť počítačom dopĺňané meranie jednotlivých parametrov na EKG. Po naskenovaní EKG s vysokým rozlíšením do počítača umožňuje grafický softvér upraviť zväčšenie záznamu a grafické parametre, čím sa zvýši rozpoznateľnosť jednotlivých častí na EKG. Softvér zároveň umožňuje implementovať rozličné algoritmy identifikácie jednotlivých častí na EKG a zároveň merania viacerých parametrov s vizuálnou kontrolou a manuálnou opravou automaticky nesprávne zhodnotených záznamov (13).



Obrázok 1 Meranie intervalu Q-T

EKG u pacientky s artériovou hypertenziou a vegetatívnymi ťažkosťami. Srdcová frekvencia 61 úderov za minútu, interval Q-T 500 ms je predĺžený. Vo zvode V₂ demonštrovaná metóda merania intervalu Q-T dotyčnicou k najstrmšej časti vlny T, ako izoelektrická línia zvolený úsek T-P. Je tu zreteľná tendencia podhodnotiť skutočnú dĺžku intervalu Q-T. Vertikálne čiary označujú začiatok komplexu QRS podľa zvodu, v ktorom začína QRS najskôr a koniec vlny T podľa zvodu, v ktorom končí vlna T najneskôr. Vo zvode V₄ je zreteľný krátky izoelektrický začiatok komplexu QRS a naznačený izoelektrický koniec vlny T vo zvode aVR. Vo zvode aVL je vlna T plochá, nehodnotiteľná. Vo viacerých zvodoch nedosahuje vlna T izoelektrickú líniu, prechádza hneď do nízkej vlny U.

Figure 1 Q-T interval measurements

ECG in a female patient with arterial hypertension and vegetative dysfunction. Heart rate 61 beats per min., Q-T interval 500 ms is prolonged. In the lead V₂ is demonstrated method of Q-T interval measurements a tangent to the steepest part of the wave T, segment T-P is chosen as an isoelectric line. There is a clear tendency to underestimate the real length of the Q-T interval. Vertical lines indicate the beginning of the QRS complex according to the lead in which the QRS begins in the first place and the end of T wave according to the lead in which the T wave ends in the last place. In the lead V₄ a clear short isoelectric beginning of the QRS complex, and outlined isoelectric end of the T wave in the lead aVR are present. Wave aVL is flat and inconclusive. In many leads the T wave does not reach the isoelectric line: it passes immediately to low U wave.

Interval Q-T by sa mal optimálne merať na zázname EKG registrovanom viackanálovým prístrojom, ktorý umožňuje vytlačiť súčasne pod sebou všetkých 12 zvodov štandardného EKG. Rýchlosť záznamu by mala byť minimálne 50 mm/s. Začiatok intervalu Q-T by sa mal označiť vo zvode, v ktorom QRS na výtlaci začína najskôr. Koniec by mal byť vo zvode, v ktorom vlna T končí najneskôr (**obrázok 1**). Ako výsledok by sa mal použiť priemer dĺžok intervalov Q-T v troch až piatich po sebe nasledujúcich EKG cykloch (4, 14). Navrhnutá metóda pre technicky vyššiu náročnosť doposiaľ nenašla jednoznačné uplatnenie, väčšina autorov v štúdiách meria interval Q-T v jednom zo zvodov II alebo V2, V3. Panel expertov zaoberajúcich sa meraním a posudzovaním intervalu Q-T ešte dopĺňa, že interval Q-T by sa mal merať manuálne, v prípade merania iba v jednom zvode sa má použiť ten, v ktorom je koniec vlny T najlepšie identifikovateľný. Interval Q-T pri posudzovaní vplyvu liekov na repolarizáciu by sa mal merať počas najvyššej plazmatickej koncentrácie sledovaného lieku a interval Q-T sa má korigovať podľa srdcovej frekvencie (15).

Disperzia intervalu Q-T

Rozdiel medzi najkratším a najdlhším nameraným intervalom Q-T, meraným vo všetkých zvodoch štandardného 12-zvodového EKG, sa označuje ako disperzia intervalu Q-T. Rozdiely v dĺžke trvania intervalu Q-T v jednotlivých EKG zvodoch sa v praxi dlhý čas pripisovali priestorovej nehomogenosti repolarizácie komôr. Zvýšená disperzia intervalu Q-T sa v rozličných populáciách chorých považuje za rizikový faktor pre vznik závažných komorových arytmií, ako aj pre náhlu srdcovú smrť (16). Aj keď nie sú stanovené jednoznačné kritériá, niekedy sa za abnormálnu považuje už disperzia intervalu Q-T viac ako 50 ms.

Problémy spojené s presným meraním dĺžky intervalu Q-T majú ešte väčší nepriaznivý dopad na presnosť a spoľahlivosť merania disperzie intervalov Q-T. Pôvodné štúdie síce ukázali významnú koreláciu medzi disperziou intervalu Q-T a trvaním monofázického akčného potenciálu snímaného z epikardu (17). Závažné argumenty proti možnosti jednoduchej interpretácie lokálnych rozdielov v repolarizácii myokardu na povrchovom 12-zvodovom EKG však vyplývajú zo všeobecnej teórie o EKG a z ďalších experimentálnych štúdií.

Disperzia intervalu Q-T sa zistila aj na EKG rekonštruovanom výpočtom zo záznamu ortogonálnych zvodov XYZ, ktoré prirodzene neobsahujú žiadnu informáciu o lokálnych zmenách v trvaní repolarizácie (18).

Predpoklady, že meranie disperzie intervalu Q-T na EKG zázname snímanom z povrchu tela nedostatočne vystihuje priestorovú disperziu repolarizácie, potvrdzujú ďalšie experimentálne štúdie porovnávajúce povrchový EKG záznam so záznamom epikardiálnym (19). Priestorové zmeny v repolarizácii komôr sa z povrchového záznamu EKG podarilo spoľahlivo lokalizovať iba zložitým algoritmom na počítačovom modeli srdca uloženom v hrudníku (20).

Vyvstáva preto otázka, či disperzia intervalov Q-T vypočítaná z manuálnych meraní intervalu Q-T v jednotlivých zvodoch štandardného 12-zvodového povrchového EKG záznamu, nie je v skutočnosti iba chybou pri meraní dĺžky intervalu Q-T v jednotlivých zvodoch. Disperzia Q-T je podľa dnešných poznatkov len veľmi približným a zjednodušeným odrazom lokálnych zmien v repolarizácii komôr. Viac ako rozdiely v dĺžke trvania repolarizácie v jednotlivých častiach myokardu odráža disperzia Q-T zmeny slučky vektora vlny T. Vplyv lokálnych rozdielov v trvaní repolarizácie na disperziu intervalu Q-T je nepriamy a sprostredkovaný práve modifikáciou slučky vektora vlny T. Empiricky sa tiež zistilo, že čím je slučka vektora vlny T abnormálnejšia, tým výraznejšie sú problémy pri identifikovaní skutočného konca vlny T na EKG zázname (21).

Metodologické problémy merania intervalu Q-T a jeho disperzie a protichodné závery klinických štúdií zameraných na prognostický význam disperzie Q-T spôsobujú, že táto metóda v klinickej praxi nenašla širšie uplatnenie. Dôraz treba klásť iba na extrémnu disperziu Q-T (viac ako 100 ms). Tá sa v praxi môže vyskytovať pri liekmi navodenom predĺžení intervalu Q-T, čo by snáď mohla byť praktická aplikácia disperzie Q-T v súčasnosti (8).

Korekcia intervalu Q-T podľa srdcovej frekvencie

Okrem rozličnej dĺžky intervalu Q-T v jednotlivých EKG zvodoch je pri hodnotení intervalu Q-T dôležité zvážiť všeobecne známu variabilitu dĺžky intervalu Q-T v tom istom zvode pri rôznej srdcovej frekvencii. Vplyv srdcovej frekvencie na dĺžku intervalu Q-T treba zohľadniť pri posudzovaní absolútnej dĺžky intervalu Q-T u konkrétneho pacienta s EKG záznamom s určitou srdcovou frekvenciou, pri posudzovaní predĺženia intervalu Q-T u konkrétneho pacienta, ak sú dva EKG záznamy s rôznou srdcovou frekvenciou a tiež pri porovnávaní intervalu Q-T u rôznych pacientov. Aby bolo možné v praxi porovnať interval Q-T na EKG záznamoch s rôznou srd-

covou frekvenciou, používajú sa vzorce na výpočet korigovaného intervalu Q-T podľa srdcovej frekvencie (Q-Tc).

Jednou z najčastejšie používaných metód korekcie intervalu Q-T podľa srdcovej frekvencie je Bazettov vzorec $Q-T_c = Q-T/RR^{0.5}$. Bazettov vzorec sa stal populárnym napriek tomu, že tento jednoduchý výpočet prispieva k nesprávne dlhším hodnotám intervalu Q-T pri srdcovej frekvencii nad 60/min a nesprávne kratším hodnotám intervalu Q-T pri srdcovej frekvencii pod 60/min (22). Na korekciu intervalu Q-T podľa srdcovej frekvencie bolo postupne navrhnutých veľa ďalších rôzne zložitých vzorcov (23, 24). Z údajov získaných v priebehu veľkej populačnej štúdie odvodili Framinghamskú lineárnu rovnicu $Q-T_c = Q-T + (0,154 \times (1 - RR))$ (25). V ľubovoľnej populácii pacientov však nie je dostatočne presný nijaký zo známych vzorcov.

Nepresnosť pri porovnávaní dĺžky intervalu Q-T na EKG zázname s rôznou srdcovou frekvenciou môže prispieť k protirečivým záverom klinických štúdií. Veľa liekov má vplyv na srdcovú frekvenciu, preto je korekcia dĺžky intervalu Q-T pri posudzovaní dopadu podávania lieku na interval Q-T potrebná. Malik (24) na porovnanie vplyvu antihistaminika ebastinu na dĺžku intervalu Q-T použil viacero rozličných korekčných vzorcov. S použitím niektorých vzorcov ebastin neovplyvňoval interval Q-T, pri použití ďalších ebastin interval Q-T predlžoval. Antihistaminikum terfenadin predlžovalo korigovaný interval Q-T pri použití ktoréhokoľvek korekčného vzorca. Viacerí autori navrhujú použiť na korekciu intervalu Q-T vzorec odvodený špecificky pre konkrétnu populáciu probandov štúdie, alebo dokonca špecifické vzorce odvodené osobitne pre každého probanda. Ideálnym riešením by bolo porovnať interval Q-T meraný na EKG zaznamenanom pri tých istých podmienkach a pri tej istej srdcovej frekvencii (23). Dĺžka intervalu Q-T sa môže meniť aj bez zreteľa na srdcovú frekvenciu, napríklad podľa toho, či je pacient v bdelom stave, alebo spí (26). Nedoriešená zatiaľ zostáva otázka väčšej spontánnej respiračnej variability intervalu RR, ktorý sa používa vo vzorcoch na korekciu intervalu Q-T ako samotného intervalu Q-T (vlastné nepublikované údaje autora).

Sledovanie intervalu Q-T v praxi

Sledovanie intervalu Q-T je potrebné u pacienta s arytmogénnou, alebo inak nevysvetlenou synkopou. Predĺženie intervalu Q-T môže byť znakom jedného z typov vrodeného LQTS. Malígne komorové arytmie typu torsades de pointes sa u týchto pacientov môžu vyskytnúť aj pri len málo predĺženom alebo prakticky normál-

nom intervale Q-T. Vždy treba hodnotiť opakovaný EKG záznam. V budúcnosti sa možno štandardne vykoná genotypizácia na potvrdenie či vylúčenie dedičného ochorenia. V prípadoch podozrenia na LQTS a normálneho intervalu Q-T môže pomôcť aj EKG záťažový test, kedy počas záťažou provokovaného vzostupu srdcovej frekvencie nedochádza k adekvátnemu skráteniu intervalu Q-T (27). Zamerať sa treba aj na charakter vlny T, prínos môže mať hodnotenie disperzie intervalu Q-T.

Predĺženie intervalu Q-T v bežnej praxi častejšie navodzujú lieky. Môže sa ďalej vyskytnúť pri rôznych poruchách vnútorného prostredia. Malígne komorové arytmie pri predĺženom intervale Q-T patria medzi najzávažnejšie komplikácie najmä elektrolytových dysbalancií (hypokaliémia, hypomagnezémia atď.) pri metabolických a iných celkových ochoreniach. Predĺžený interval Q-T možno zaznamenať aj pri subarachnoidálnom krvácaní, pri ďalších klinických stavoch, ktoré výraznejšie ovplyvňujú vegetatívny nervový systém.

Náhla srdcová smrť v dôsledku malígnych komorových arytmií je najzávažnejším nežiaducim účinkom niektorých liekov. Vplyv liekov môže byť farmakodynamický – liečivo priamo vplýva na iónové kanály a najmä na draslíkový kanál, čím ovplyvňuje proces repolarizácie. Nežiaduci efekt lieku môže byť ďalej farmakokinetický, keď liek vplýva na kinetiku – väzbu na bielkoviny, biodegradáciu či vylučovanie iného liečiva, ktoré ovplyvňuje interval Q-T.

Aj pri liekom navodenom predĺžení intervalu Q-T sa u konkrétneho jedinca predpokladá možnosť geneticky podmienenej predispozície, napríklad pri inak klinicky nemej génovej mutácii. Ďalšie faktory, ktoré zvyšujú riziko liekmi navodenej malígnej arytmie v súvislosti s predĺženým intervalom Q-T, sú: vyšší vek, ženské pohlavie, nízka ejekčná frakcia ľavej komory, hypertrofia ľavej komory, ischémia myokardu, bradykardia, elektrolytové abnormality (28). Treba brať do úvahy zmeny farmakokinetiky liečiv pri obličkovej alebo pečenej nedostatočnosti. Osobitne u rizikových skupín pacientov treba vždy posúdiť prínos liečby farmakami, či dokonca celými liekovými skupinami, pri ktorých je známe nepriaznivé ovplyvnenie intervalu Q-T.

Ovplyvnenie repolarizácie myokardu, predĺženie intervalu Q-T a proarytmia sú všeobecne známe u viacerých skupín antiarytmík. Vplyv na interval Q-T majú najmä antiarytmiká zo skupín IA a III. Antiarytmiká zo skupiny I blokujú sodíkový kanál, zo skupiny III draslíkový kanál. Antiarytmiká z podskupiny IC (napríklad propafenón) na rozdiel od podskupiny IA len minimálne ovplyvňujú repolarizáciu myokardu. Antiarytmiká skupiny I ale zvyšujú mortalitu pacientov s epizódami isché-

mie myokardu (29). Antiarytmiká zo skupín IA (najznámejším je chinidín) a III (do ktorej patrí sotalol a tiež amiodarón) u predisponovaných pacientov predlžujú interval Q-T. Antiarytmiká z týchto skupín ovplyvnením repolarizácie myokardu zvyšujú riziko malígnej komorovej arytmie typu torsades de pointes. Amiodarón je v skupine III výnimkou, malígne komorové arytmie vyvoláva z nie úplne jasných príčin iba zriedkavo (1).

Okrem antiarytmík sa zistilo riziko arytmie aj pri mnohých ďalších liekoch. Tieto lieky sa podľa rizika predĺženia intervalu Q-T môžu rozdeliť na lieky ovplyvňujúce interval Q-T veľmi pravdepodobne, alebo ktoré môžu predĺžiť interval Q-T u vysokorizikových pacientov. Naopak do ďalších skupín sú zaradené lieky s nepravdepodobným a veľmi nepravdepodobným ovplyvnením intervalu Q-T (28).

Medzi najdôležitejšie skupiny často používaných ne-kardiologických farmák, ktoré ovplyvňujú interval Q-T, patria antipsychotiká, najmä staršieho typu (tioridazín). U predisponovaných skupín pacientov môže byť rizikový aj často používaný chlórpromazín, haloperidol, risperidón, ziprasidón. Riziko nežiaduceho predĺženia intervalu Q-T u rizikových skupín pacientov alebo pri kombinovanej liečbe treba zväžiť pri niektorých antidepresívach (amitriptylín, imipramín, ale čiastočne aj u novších, ako fluxetín), pri bežných antibiotikách zo skupiny makrolidov (erytromycín, klaritromycín a iné), pri ešte stále často používaných antihistaminikách (terfenadín, astemizol) a tiež pri liekoch, ktoré sa používajú na ovplyvnenie motility tráviaceho traktu (prokinetiká, napríklad cisaprid). Väčšina z uvedených liekov ovplyvňuje draslíkový kanál. Kombinácie uvedených liečiv by sa zásadne nemali používať. Pri začatí podávania lieku potenciálne predlžujúceho interval Q-T musia byť EKG kontroly štandardnou súčasťou starostlivosti o pacientov.

Rozsiahlejšiu a pravidelne aktualizovanú databázu vzhľadom na arytmiu potenciálne rizikových liekov možno nájsť na internetových adresách <http://www.torsades.org>, <http://www.sads.org> a ďalších. Niektoré z liekov patrili medzi často predpisované a užívané, riziko proarytmie sa objavilo až niekoľko rokov po uvedení na trh. Známy je príklad nedávno z trhu stiahnutého cisapridu (Prepulsid). Pri posudzovaní bezpečnosti všetkých nových liekov bude potrebné ešte pred ich registráciou dokázať in vitro a aj na modeloch in vivo, že nemajú vplyv na repolarizáciu myokardu (30).

Napriek storočnej histórii EKG, mnohých teoretických štúdií a praktických skúseností s hodnotením EKG záznamu a pozornosti venovanej práve intervalu Q-T, paradoxne nie sú stále stanovené jednoznačné kritériá

merania a hodnotenia jeho dĺžky. Podmieňujú to uvedené metodické problémy, ešte nie úplne objasnená elektrofyziológia repolarizácie myokardu, zodpovedná za vznik vlny T na EKG. Hodnotenie intervalu Q-T je v praxi napriek uvedeným ťažkostiam dôležitým, často ale prehliadaným vyšetrením.

Autor vyslovuje poďakovanie profesorovi Fransovi Van de Werfovi a kolektívu ECG Core Lab v Leuvene (Belgicko) za možnosť spolupráce v rámci programu Európskej únie Socrates pri príprave softvéru pre počítačom riadenú analýzu intervalu Q-T na EKG záznamoch z klinických štúdií, ktoré sledujú vplyv liekov na interval Q-T. ECG Core Lab je súčasťou nezávislého akademického centra zameraného na koordináciu a analýzu výsledkov veľkých kardiologických multicentrických klinických štúdií.

Literatúra

1. Viskin S. Long Q-T syndromes and torsade de pointes. *Lancet* 1999;354:1625–1633.
2. Chiang CE, Roden DM. The long Q-T syndromes: genetic basis and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1–12.
3. Moss AJ. Measurement of the Q-T interval and the risk associated with Q-Tc interval prolongation: a review. *Am J Cardiol* 1993;72:23B–25B.
4. Lepschkin E, Surawicz B. The measurement of the Q-T interval of the electrocardiogram. *Circulation* 1952;6:378–388.
5. Antzelevitch C, Nesterenko VV, Yan GX. Role of M cells in acquired long Q-T syndrome, U waves, and torsade de pointes. *J Electrocardiol* 1995;28(Suppl):131–138.
6. Surawicz B. U wave: facts, hypotheses, misconceptions, and misnomers. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998;9:1117–1128.
7. Yan GX, Antzelevitch C. Cellular basis for the normal T wave and the electrocardiographic manifestations of the long-Q-T syndrome. *Circulation* 1998;98:1928–1936.
8. Malik M, Batchvarov VN. Measurement, interpretation and clinical potential of Q-T dispersion. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1749–1766.
9. Garson A Jr. How to measure the Q-T interval – what is normal? *Am J Cardiol* 1993;72:14B–16B.
10. Cowan JC, Yusoff K, Moore M, et al. Importance of lead selection in Q-T interval measurement. *Am J Cardiol* 1988;61:83–87.
11. Savelieva I, Yi G, Guo X, Hnatkova K, et al. Agreement and reproducibility of automatic versus manual measurement of Q-T interval and Q-T dispersion. *Am J Cardiol* 1998;81:471–477.
12. Murray A, McLaughlin NB, Bourke JP, et al. Errors in manual measurement of Q-T intervals. *Br Heart J* 1994;71:386–390.

13. Kalužay J, Vandenberghe K, Fontaine D, et al. Importance of measurements at or after the J-point for evaluation of ST-segment deviation and resolution during treatment for acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* (in press).
14. Surawicz B, Knebel SB. Long Q-T: good, bad or indifferent? *J Am Coll Cardiol* 1984;4:398–413.
15. Anderson ME, Al-Khatib SM, Roden DM, et al. Duke Clinical Research Institute/American heart journal expert meeting on repolarization changes. Cardiac repolarization: current knowledge, critical gaps, and new approaches to drug development and patient management. *Am Heart J* 2002; 144:769–781.
16. Kučinský R, Gonsorčík J, Franko J, et al. Súčasný možnosti klinického využitia a metodológia analýzy parametrov intervalu Q-T a jeho disperzie. *Cardiol* 2000;9:139–146.
17. Higham PD, Hilton CJ, Aitcheson JD, et al. Does Q-T dispersion reflect dispersion of ventricular recovery? (Abstr). *Circulation* 1992;86(Suppl I):392.
18. Macfarlane PW, McLaughlin SC, Rodger JC. Influence of lead selection and population on automated measurement of Q-T dispersion. *Circulation* 1998;98:2160–2167.
19. Burnes JE, Ghanem RN, Waldo AL, et al. Imaging dispersion of myocardial repolarization I: comparison of body-surface and epicardial measures. *Circulation* 2001;104:1299–1305.
20. Ghanem RN, Burnes JE, Waldo AL, et al. Imaging dispersion of myocardial repolarization. II: noninvasive reconstruction of epicardial measures. *Circulation* 2001;104:1306–1312.
21. Kors JA, van Herpen G, van Bommel JK. QT dispersion as an attribute of T-loop morphology. *Circulation* 1999;99:1458–1463.
22. Karjalainen J, Viitasalo M, Manttari M, et al. Relation between Q-T intervals and heart rates from 40 to 120 beats/min in rest electrocardiograms of men and a simple method to adjust Q-T interval values. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1547–1553.
23. Funck-Brentano C, Jaillon P. Rate-corrected Q-T interval: techniques and limitations. *Am J Cardiol* 1993;72:17B–22B.
24. Malik M. Problems of heart rate correction in assessment of drug-induced Q-T interval prolongation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;12:411–420.
25. Sagie A, Larson MG, Goldberg RJ, et al. An improved method for adjusting the Q-T interval for heart rate (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 1992;70:797–801.
26. Browne KF, Prystowsky E, Heger JJ, et al. Prolongation of the Q-T interval in man during sleep. *Am J Cardiol* 1983;52:55–59.
27. Swan H, Viitasalo M, Piippo K, et al. Sinus node function and ventricular repolarization during exercise stress test in long Q-T syndrome patients with KvLQT1 and HERG potassium channel defects. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:823–829.
28. Al-Khatib SM, LaPointe NM, Kramer JM, et al. What clinicians should know about the Q-T interval. *JAMA* 2003;289:2120.
29. Roden DM. Mechanisms and management of proarrhythmia. *Am J Cardiol* 1998;82:49I–57I.
30. ICHS7B Safety Pharmacology Studies for Assessing the Potential for Delayed Ventricular Repolarization (Q-T Interval Prolongation) By Human Pharmaceuticals. The Guideline was released for consultation under Step 2 of the International Conference on Harmonisation V. Washington, DC: US Food and Drug Administration 2002. Downloaded from <http://www.ich.org/> at Dec 2003