

STRESZCZENIE

Wstęp

Repolaryzacja jest skomplikowanym procesem elektrochemicznym, w którym uczestniczą wyspecjalizowane kanały jonowe znajdujące się w obrębie błony komórkowej kardiomiocytów. Jej wynikiem jest gotowość mięśnia sercowego do kolejnego skurczu.

Za miarę czasu trwania okresu repolaryzacji uważa się odstęp QT odzwierciedlający aktywność bioelektryczną mięśni komór serca, obejmujący szybki proces depolaryzacji i wolniejszy repolaryzacji. W zapisie elektrokardiograficznym, odstęp QT jest mierzony od początku zespołu QRS do końca załamka T. Na czas trwania repolaryzacji ma wpływ wiele czynników fizjologicznych, takich jak częstotliwość rytmu serca, płeć i wiek, napięcie układu autonomicznego, poziom elektrolitów czy hormonów płciowych. W celu standaryzacji wyników (czyli otrzymania wartości, jaką wynosiłby odstęp QT przy częstotliwości rytmu serca 60/'), czas trwania odstępu QT jest korygowany w stosunku do częstotliwości rytmu serca; najczęstszym stosowanym wzorem korekcji jest wzór Bazetta: $QTc = QT / \sqrt{RR}$ (pomiar dokonywane w sekundach).

Zespół wydłużonego QT należy do grupy uwarunkowanych genetycznie chorób mięśnia sercowego (tzw. kanałopatii) o prawidłowej anatomii serca. W jego przebiegu – w różnym wieku – może dochodzić do powstania groźnych dla życia arytmii komorowych będących przyczyną nagłego zatrzymania krążenia i nagłego zgonu sercowego. Podstawą rozpoznania zespołu wydłużonego QT jest stwierdzenie wydłużenia odstępu QTc w rutynowym zapisie elektrokardiograficznym.

Niestety, istnieje szereg trudności w prawidłowym rozpoznaniu zespołu. Wśród chorych zdarzają się osoby z prawidłowymi wartościami odstępu QTc, jak również u niewielkiego odsetka osób zdrowych odstęp ten bywa wydłużony. Z uwagi na ograniczony dostęp do badań genetycznych, wciąż poszukiwane są nowe parametry mogące posłużyć wiarygodnemu rozpoznaniu zespołu wydłużonego QT.

Jedną z metod stosowanych w diagnostyce zespołu jest 24-godzinne badanie EKG metodą Holtera, w którym ocenie poddane jest występowanie złożonych arytmii komorowych (w tym charakterystycznego dla zespołu polimorficznego częstoskurczu komorowego typu *torsade de pointes*), bradykardii oraz zmian morfologii załamka T. Niestety nadal nie dysponujemy zakresem referencyjnym wartości odstępu QT i QTc dla zapisu holterowskiego. Niewiele jest

prac dotyczących dobowych zmian parametrów opisujących okres repolaryzacji, szczególnie w populacji dziecięcej, zarówno zdrowej jak i chorej.

Cele pracy

1. Ocena dobowej zmienności parametrów opisujących okres repolaryzacji: odstępu QT, QTa, JT, JTa, ich wartości skorygowanych wzorami Bazetta i Fridericia: QTc, QTac, JTc i JTac oraz zależności poszczególnych odstępów od poprzedzającego cyklu RR: QT/RR, QTa/RR, JT/RR, JTa/RR u dzieci zdrowych i z zespołem wydłużonego QT w 24-godzinnym zapisie EKG metodą Holtera.
2. Porównanie dobowej zmienności wymienionych wyżej parametrów opisujących okres repolaryzacji pomiędzy grupą dzieci chorych z zespołem wydłużonego QT a dziećmi zdrowymi oraz próba określenia, czy i które z w/w parametrów mogą być pomocne w rozpoznaniu zespołu wydłużonego QT w populacji pediatrycznej.
3. Ocena wpływu leczenia farmakologicznego antagonistami receptora β -adrenergicznego na dobową zmienność okresu repolaryzacji u dzieci z rozpoznaniem zespołu wydłużonego QT.

Metodyka i wyniki

Do badania włączono 68 chorych dzieci (w tym 33 chłopców, wiek $12,0 \pm 4,9$ lat) z klinicznym rozpoznaniem zespołu wydłużonego QT, hospitalizowanych w Klinice Kardiologii Instytutu "Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka" w latach 2001-2005. Grupę kontrolną stanowiło 62 zdrowych dzieci o charakterystyce demograficznej podobnej do grupy badanej (35 chłopców, wiek $11,6 \pm 4,5$ lat).

U wszystkich dzieci wykonano 24-godzinny zapis EKG metodą Holtera, w którym o określonych godzinach doby (2:00, 6:00, 10:00, 14:00, 18:00 i 22:00) manualnie mierzono następujące odstępy: QT (czas od początku zespołu QRS do końca załamka T), JT (czas od punktu J do końca załamka T), QTa (czas od początku zespołu QRS do szczytu załamka T) i JTa (czas od punktu J do szczytu załamka T). Uzyskane wyniki korygowano w stosunku do częstotliwości rytmu serca za pomocą formuły Bazetta, Fridericia a także określono zależność poszczególnych odstępów od poprzedzającego interwału RR.

Wykazano, że wartości wszystkich parametrów opisujących okres repolaryzacji i ich wartości skorygowane wzorem Bazetta i Fridericia są w każdym punkcie pomiarowym istotnie wyższe w grupie dzieci z zespołem wydłużonego QT niż u dzieci zdrowych ($p < 0,001$). Porównanie

najbardziej reprezentatywnego parametru, czyli wartości odstępu QT pomiędzy dziećmi chorymi a zdrowymi przedstawia się następująco: godzina 10:00: 402 ms vs 345 ms, godzina 14:00: 407 ms vs 332 ms, godzina 18:00: 409 ms vs 338 ms, godzina 22:00: 436 ms vs 367 ms, godzina 2:00: 479 ms vs 401 ms, godzina 6:00: 464 ms vs 393 ms. Porównanie wartości odstępu QTc skorygowanego wzorem Bazetta pomiędzy badanymi grupami dzieci chorych i zdrowych jest następujące: godzina 10:00: 474 ms vs 426 ms, godzina 14:00: 469 ms vs 422 ms, godzina 18:00: 467 ms vs 428 ms, godzina 22:00: 471 ms vs 430 ms, godzina 2:00: 481 ms vs 429 ms, godzina 6:00: 487 ms vs 428 s. Wykazano następujące różnice wartości odstępu QTc po zastosowaniu wzoru Fridericia pomiędzy dziećmi chorymi a zdrowymi: godzina 10:00: 448 ms vs 397 ms, godzina 14:00: 446 ms vs 389 ms, godzina 18:00: 446 ms vs 395 ms, godzina 22:00: 458 ms vs 408 ms, godzina 2:00: 479 ms vs 419 ms i godzina 6:00: 478 s vs 416 ms.

Zarówno w populacji dzieci zdrowych jak i chorych, wartości nieskorygowanych odstępów QT, JT oraz QTa i JTa są najniższe w godzinach dziennych (godzina 10:00, 14:00 i 18:00), zaczynają wydłużać się wieczorem (godzina 22:00) i osiągają najwyższe wartości w godzinach nocnych i wczesnoporannych (2:00 i 6:00).

Dobowe zmiany odstępów QTc, JTc, QTac i JTac skorygowanych wzorami Bazetta i Fridericia w grupie dzieci zdrowych i chorych są podobne do zmian parametrów bez zastosowania jakiegokolwiek formuły korekcji: wartości najniższe obserwuje się w godzinach dziennych zaś najwyższe w godzinach nocnych. W obydwu grupach, zastosowanie formuły Bazetta spowodowało obniżenie amplitudy dobowych zmian wartości wszystkich badanych odstępów ($p < 0,05$). Dobowa amplituda po zastosowaniu korekcji Bazetta w porównaniu do korekcji Fridericia jest istotnie niższa jedynie w przypadku odstępu QTc dla dzieci zdrowych (8 ms vs 30 ms, $p = 0,034$).

U dzieci z zespołem wydłużonego QT, najwyższe wartości odstępów QTc, JTc, QTac i JTac korygowanych wzorem Bazetta są rejestrowane o godzinie 6:00 (odpowiednio 487 ms, 386 ms, 386 ms i 291 ms) czego nie obserwuje się u dzieci zdrowych.

Wartości parametru QT/RR, JT/RR, QTa/RR i JTa/RR są najwyższe w godzinach dziennych i najniższe w godzinach nocnych w obydwu grupach badanych dzieci. W grupie dzieci chorych, najwyższe dobowe wartości w/w parametrów rejestruje się o godzinie 10:00 i o tej godzinie pomiaru są istotnie wyższe u chorych niż u zdrowych: QT/RR: 568 ms vs 530 ms

($p=0,013$), JT/RR: 441 ms vs 403 ms ($p=0,001$), QTa/RR: 451 ms vs 412 ms ($p=0,001$), JTa/RR: 325 ms vs 281 ms ($p<0,001$).

Porównanie grup dzieci chorych w zależności od leczenia antagonistą receptora β -adrenergicznego wykazało, że stosowanie β -adrenolityka istotnie wydłuża badane parametry o godzinie 2:00 i 18:00. O godzinie 6:00 rano stwierdzono wyłącznie istotne wydłużenie parametru JTa i jego pochodnych korygowanych wzorem Bazetta i Fridericia. Dodatkowo stwierdzono, że wartości parametrów QT, QT/RR, QT/ $\sqrt{\text{RR}}$, QT/ $\sqrt[3]{\text{RR}}$ oraz QTa/RR, QTa/ $\sqrt{\text{RR}}$ i QTa/ $\sqrt[3]{\text{RR}}$ w grupie pacjentów bez farmakoterapii β -adrenolitykiem są niższe niż u pacjentów przyjmujących takie leczenie o wszystkich godzinach pomiarów poza 10:00.

W grupie 14 dzieci z zespołem wydłużonego QT, szczegółowa analiza okresu repolaryzacji przeprowadzona przed i po włączeniu leczenia antagonistą receptora β -adrenergicznego wykazała: istotne wydłużenie wszystkich nieskorygowanych odstępów o godzinie 18:00: QT o 41 ± 52 ms, JT o 44 ± 50 ms, QTa o 34 ± 48 ms i JTa o 21 ± 25 ms ($p<0,05$), odstępów QT i JT o godzinie 6:00 odpowiednio o 57 ± 64 ms i 48 ± 60 ms ($p<0,05$) oraz istotne skrócenie wyłącznie odstępu QTc korygowanego wzorem Bazetta o godzinie 10:00 o 59 ± 57 ms ($p<0,05$). W godzinach popołudniowych (18:00) obserwowano istotne wydłużenie odstępu QTc i JTc korygowanego wzorem Fridericia o odpowiednio 22 ± 31 ms i 29 ± 43 ms ($p<0,05$). Po włączeniu antagonisty receptora β -adrenergicznego, o godzinie 10:00 obserwowano istotne skrócenie parametrów QT/RR (o 119 ± 66 ms), JT/RR (o 56 ± 65 ms), QTa/RR (o 65 ± 70 ms) i JTa/RR (o 49 ± 49 ms) ($p<0,05$).

Wnioski

1. W grupie dzieci zdrowych i dzieci chorych z zespołem wydłużonego QT, wartości ocenianych w 24-godzinnym zapisie EKG metodą Holtera parametrów repolaryzacji: odstępów QT, JT, QTa i JTa oraz ich wartości skorygowane wzorem Bazetta i wzorem Fridericia wykazują zmienność dobową, z najniższymi wartościami w godzinach dziennych i najwyższymi w godzinach nocnych i wczesnoporannych.
2. U pacjentów pediatrycznych z zespołem wydłużonego QT, elektrokardiograficzne parametry opisujące okres repolaryzacji: odstępy QT, JT, QTa i JTa oraz odstępy QTc, JTc, QTac i JTac skorygowane względem częstotliwości rytmu serca za pomocą wzoru Bazetta i Fridericia mierzone w 24-godzinnym zapisie EKG metodą Holtera są w każdym punkcie pomiarowym doby istotnie dłuższe niż u dzieci zdrowych.

3. U dzieci z zespołem wydłużonego QT, wartości odstępów QTc, JTc, QTac i JTac skorygowanych wzorem Bazetta są najwyższe w godzinach porannych (6:00), czego nie obserwuje się w grupie dzieci zdrowych.
4. U dzieci zdrowych, najbardziej stabilne wartości dobowe wykazuje odstęp QTc korygowany wzorem Bazetta.
5. U dzieci z zespołem wydłużonego QT, parametr zależności wszystkich odstępów od poprzedzającego interwału RR (QT/RR, JT/RR, QTa/RR i JTa/RR) w godzinach porannych jest istotnie wyższy niż u dzieci zdrowych; dodatkowo, najwyższe dobowe wartości w/w parametrów obserwuje się wyłącznie w grupie dzieci chorych o godzinie 10:00.
6. W grupie pacjentów pediatrycznych z rozpoznaniem zespołu wydłużonego QT, leczenie antagonistami receptora β -adrenergicznego ma zróżnicowany wpływ na wartość parametrów opisujących okres repolaryzacji, najczęściej prowadzi do ich wydłużenia, szczególnie w godzinach wieczornych i nocnych.
7. Ocena parametrów okresu repolaryzacji w zapisie holterowskim u pacjentów pediatrycznych z podejrzeniem zespołu wydłużonego QT powinna uwzględniać pomiary w wielu punktach czasowych dnia i nocy, ze szczególnym uwzględnieniem godzin wczesnoporannych (6:00) w przypadku odstępów QTc korygowanego wzorem Bazetta i godzin przedpołudniowych (10:00) w przypadku oceny parametrów QT/RR, JT/RR, QTa/RR i JTa/RR. Taka analiza może mieć istotne znaczenie w diagnostyce zespołu wydłużonego QT.