

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ КОРРИГИРОВАННОГО ИНТЕРВАЛА QT И МОЗГОВОГО НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПОСЛЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА

К.м.н. Н.П. КОПИЦА

Институт терапии АМН Украины, Харьков

Представлены результаты анализа влияния удлиненного корригированного интервала QT и повышенного уровня мозгового натрийуретического пептида у больных с сердечной недостаточностью на частоту внезапной кардиальной смерти.

Продолжительность интервала QT (QTc) рассматривается многими исследователями как фактор риска желудочковых аритмий и смерти у больных после ИМ [1], а также страдающих сахарным диабетом [2]. Однако данные о предсказательной мощности данного фактора у больных с сердечной недостаточностью (СН) малочисленны и противоречивы. Например, у больных, леченных дофетилидом на фоне уменьшенной систолической функции левого желудочка (ЛЖ), нормальные значения интервала QTc коррелировали с уменьшением смертности [3], а увеличение продолжительности этого интервала у больных после ИМ с клиническими признаками СН коррелировало с увеличением смертности [4]. В то же время оценка результатов испытания UK-HEART свидетельствует о том, что QTc не предсказывает фатального исхода у пациентов с СН [5]. К тому же продолжительность интервала QTc не была существенным предсказателем ВКС в группе больных с СН II–IV функциональных классов (ФК) по NYHA и ФВЛЖ < 35% [6].

Недавние исследования подтвердили предсказательную ценность мозгового натрийуретического пептида (МНП) у больных с СН [7]. Действительно, уровни МНП коррелируют с функциональным ухудшением и увеличенной смертностью при СН [8]. До 50% таких больных могут умереть внезапно из-за аритмических осложнений, а не в результате ухудшения насосной функции [9]. Увеличение уровня МНП предсказывает ВКС у этих больных [10]. Поэтому высокие уровни МНП, возможно, связаны как с механической дисфункцией, так и с аритмической неустойчивостью у больных с СН.

Нами было изучено влияние удлиненного интервала QTc и повышенного МНП на частоту ВКС у больных с СН после перенесенного ИМ. Обследовано 60 больных острым ИМ с дисфункцией ЛЖ (ФВ 42±12%) – 54 мужчины и 6 женщин. Средний возраст пациентов 56±12 лет. Передняя локализация инфаркта зарегистрирована у 32 пациентов, нижняя – у 22, боковая – у 6. У 18 из 60 обследованных ИМ был повторным. СН I ФК по NYHA выявлена у 12 пациентов, II ФК – у 17, III ФК – у 23, IV ФК – у 8.

Регистрацию ЭКГ проводили с помощью электрокардиографа CARDIOMAX FX326 U Fukuda Denshi (Япония) со скоростью записи 50 мм/с. Продолжительность QT была измерена мануально по ЭКГ в 12

стандартных отведениях в двух последовательных циклах. Интервал QTc определяли по формуле Базетта. Использовали среднее значение между максимальными и минимальными показателями в двух кардиоциклах. Дисперсию интервала QTc (QTcd) определяли как разницу между максимальными и минимальными значениями QTc, измеренными как минимум в 6 отведениях ЭКГ.

Вариабельность сердечного ритма (ВСР) оценивали по результатам 24-часового холтеровского мониторингирования (ХМ) ЭКГ с помощью аппаратного комплекса фирмы «Diagnostic monitoring» (США) согласно стандартам измерения, физиологической интерпретации и клиническому использованию, выработанным Рабочей группой Европейского кардиологического общества и Североамериканского общества стимуляции и электрофизиологии. Из нескольких показателей для анализа выбран SDNN – стандартное отклонение длительности интервалов между синусовыми сокращениями, использующееся для анализа изменений R-R в целом и зависящее от активности как симпатической, так и парасимпатической нервной системы.

Ультразвуковое исследование выполнено на эхокардиографе «Aloka-280LS» фирмы «Aloka Co LTD» (Япония) и TIG28A Харьковского НИИ радиоизмерений (Украина). Определялись такие показатели, как фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ), фракция укорочения (ФУ), конечно-систолический диаметр (КСД) и конечно-диастолический диаметр (КДД) ЛЖ в одно- и двухмерном режимах исследования.

МНП определяли в венозной крови, взятой натощак у пациента в положении лежа после 20-минутного отдыха. После помещения в охлажденную пробирку с ЭДТА и трасилолом (50 U/ml) кровь центрифугировали и хранили при температуре 80°C. Для определения концентрации МНП использовали стандартные реактивы фирмы «Amersham» (Англия).

Лечение проводили по традиционным схемам терапии ИМ (нитраты, аспирин, ингибиторы АПФ, гепарин). В исследование не включались пациенты с мерцанием, трепетанием предсердий, при наличии полной внутрижелудочковой блокады, а также леченные антиаритмическими средствами I, III классов (по классификации Vaughn – Williams). Через 1 год оп-

ределялись конечные точки — сердечно-сосудистая смерть (ССС) и ВКС.

Статистическая обработка полученных данных производилась с помощью компьютерной программы Exel (Microsoft, США) с использованием критериев Стьюдента. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

QTc определен (фракция выброса — ФВ — $42 \pm 12\%$) на фоне повышения уровня МНП > 30 пг/мл. Увеличение продолжительности интервала QTc > 440 мс выявлено у 32 больных (53,3%), нормальные показатели — у 28 (46,7%). Полученные данные представлены в приводимой таблице.

Уровни МНП в обеих обследованных группах достоверно не отличались. В течение года из 60 больных умерло 8 (13,3%), из них — 5 (8,3%) внезапно и 3 (5%) — от прогрессирующей СН. В группе больных с QTc > 440 мс умерло 6 (18,8%). ВКС установлена у 4 пациентов (12,5%). В группе с нормальными показателями реполяризации умерло 2 человека (7,1%), 1 — от прогрессирующей СН и один — внезапно. Увеличение интервала QTc связано с такими факторами, как дилатация полости ЛЖ, о чем свидетельствует достоверное различие между группами по количеству пациентов с КДДЛЖ > 55 мм. Достоверно чаще нарушение процессов реполяризации сочеталось с выраженностью СН (III–IV ФК NYHA) — 68% против 42% ($p < 0,05$). Выявлена тесная взаимосвязь между увеличением интервала QTc > 440 мс и нарушениями вегетативного баланса, о чем свидетельствует снижение SDNN до 72 ± 2 мс в группе с QTc > 440 мс, в то время как при нормальных показателях реполяризации основной показатель ВСР был равен 83 ± 2 мс ($p < 0,05$).

Результаты нашего исследования показывают, что удлинение интервала QTc — неблагоприятный прогностический признак у больных с СН, сопровождающейся повышением МНП более 30 пг/мл. Сочетание двух измененных показателей коррелирует с увеличенной ВКС и СССР. Повышение одного МНП предсказывает сердечно-сосудистую смертность и прогрессирование миокардиальной недостаточности. Увеличение синтеза нейrogормона связано не только с систолической и диастолической дисфункцией, но наблюдается и при гипертрофии миокарда, мерцании предсердий, клапанных поражениях. Следовательно, МНП является индикатором повышенного внутрисердечного давления, а не определенной сердечной патологии [11]. Поэтому для повышения

Влияние продолжительности интервала QTc на клинико-функциональные показатели и смертность больных с повышенным уровнем МНП ($M \pm m$)

Показатели	QTc > 440 мс, n=32	QTc < 440 мс, n=28	p
МНП, пг/мл	36 ± 12	33 ± 1	0,1
III–IV ФК NYHA, %	68,0	42,0	0,05
КДДЛЖ > 55 мм, %	50,0	29,0	0,01
SDNN, мс	72 ± 2	83 ± 2	0,05
ССС, %	18,8	7,1	$< 0,001$
ВКС, %	12,5	3,5	$< 0,001$

прогностической чувствительности МНП в отношении ВКС, вероятно, целесообразно его сочетанное использование с другими факторами.

Растяжение миокарда, вызванное повышением внутрисердечного давления, приводит к замедлению проводимости, увеличивает эктопическую активность. Эти изменения, возможно, обуславливают увеличение потенциала действия желудочков и нарушение желудочковой реполяризации [12]. В нашем исследовании при повышении МНП более 30 пг/мл дилатация ЛЖ сопровождалась удлинением QTc у половины пациентов. Это говорит о том, что кроме электромеханических факторов имеются и другие, не менее важные, оказывающие влияние на процессы реполяризации и прогноз. Об этом свидетельствуют различное течение и исход заболевания в зависимости от продолжительности QTc при сравнимых уровнях МНП.

В исследовании, проведенном R. Berger et al. [10], доказана предсказательная способность МНП в отношении ВКС. У больных с ФВЛЖ $< 35\%$ и уровнем МНП > 130 пг/мл авторы наблюдали более высокий риск ВКС, чем при низком уровне гормона. Вероятно, развитие аритмических событий, приводящих к ВКС, является результатом сочетания нескольких факторов.

В нашем исследовании продолжительность интервала QTc была также тесно связана с состоянием вегетативной регуляции, значительно измененной при СН, выраженная степень которой (III–IV ФК NYHA) отмечалась у 34 (57%) наших пациентов. Определялись достоверные различия между группами по одному из основных показателей вегетативного дисбаланса — SDNN.

Таким образом, продолжительность QTc у больных с СН, являясь не столько отражением нестабильности реполяризации желудочков, сколько показателем выраженности заболевания, интегрирует в себе прогностическую силу разнообразных факторов.

Литература

1. Prognostic value of prolonged ventricular repolarization following myocardial infarction: the BHAT experience; the BHAT Study Group / R.W. Peters, R.P. Byington, A. Barker et al. // J. Clin. Epidemiol.— 1990; 43: 167–172.
2. Prolonged QTc interval predicts mortality in patients with Type 1 diabetes mellitus / P. Rossing, L. Breum, A. Major-Pedersen et al. // Diabet. Med.— 2001; 18: 199–205.
3. QTc interval as a guide to select those patients with congestive heart failure and reduced left ventricular systolic function who will benefit from antiarrhythmic treatment with dofetilide / B. Brendorp, H. Elming, L. Jun et al. // Circulation.— 2001; 103: 1422–1427.
4. QT dispersion as a predictor of long-term mortality in patients with acute myocardial infarction and clinical evidence of heart failure / K.S. Spargias, S.J. Lindsay, G.I. Kawar et al. // Eur. Heart. J.— 1999; 20: 1158–1165.

5. The relationship between QT intervals and mortality in ambulant patients with chronic heart failure: the United Kingdom Heart Failure Evaluation and Assessment of Risk Trial (UK-HEART) / P. Brooksby, P.D. Batin, J. Nolan et al. // *Ibid.*— P. 1335–1341.
6. Relation of dispersion of QRS and QT in patients with advanced congestive heart failure to cardiac and sudden death mortality / M.I. Anastasiou-Nana, J.N. Nanas, L.A Karagounis et al. // *Am. J. Cardiol.*— 2000; 85: 1212–1217.
7. *Cowie M.R., Mendez G.F.* BNP and congestive heart failure // *Prog Cardiovasc. Dis.*— 2002; 44: 293–321.
8. Role of brain natriuretic peptide in risk stratification of patients with congestive heart failure / J. Koglin, S. Pehlivanli, M. Schwaiblmair et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2001; 38: 1934–1941.
9. *Maisel A.* B-type natriuretic peptide levels: diagnostic and prognostic in heart failure: what's next? // *Circulation.*— 2002; 105: 2328–2331. Editorial.
10. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure / R. Berger, M. Huelsman, K. Strecker et al. // *Ibid.*— P. 2392–2397.
11. *Struthers A.D.* Introducing a new role for BNP: as a general indicator of cardiac structural disease rather than a specific indicator of systolic dysfunction only // *Heart.*— 2002; 87: 97–98.
12. *Reiter M.J.* Effects of mechano-electrical feedback: potential arrhythmogenic influence in patients with congestive heart failure // *Cardiovasc. Res.*— 1996; 32: 44–51

Поступила 28. 04. 2004

PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF CORRECTED QT INTERVAL AND CEREBRAL NATRIURETIC PEPTIDE IN HEART FAILURE FOLLOWING MYOCARDIAL INFARCTION

N.P. Kopitsa

S u m m a r y

The findings of the analysis of influence of prolonged corrected QT interval and increased level of cerebral natriuretic peptide in patients with heart failure on the incidence of sudden cardiac death is shown.