

Transmural dispersion of ventricular repolarization and its relation to incidence of malignant ventricular arrhythmias in patients after myocardial infarction

Transmurálna disperzia komorovej repolarizácie a jej vzťah k výskytu malígnych komorových arytmií u pacientov po infarkte myokardu

Michálek P¹, Hatahet SB², Svetlošák M³, Margitfalvi P³, Waczulíková I⁴, Trnovec S¹, Böhm A^{2,5,6}, Beňačka O^{1,3}, Hatala R^{2,3}

¹Lekárska fakulta Univerzity Komenského v Bratislave, Slovenská republika

Michálek P, Hatahet SB, Svetlošák M, Margitfalvi P, Waczulíková I, Trnovec S, Böhm A, Benacka O, Hatala R. **Transmural dispersion of ventricular repolarization and its relation to incidence of malignant ventricular arrhythmias in patients after myocardial infarction.** Cardiology Lett. 2020;29(2):85–92

Abstract. *Background:* Potential of using the T-peak to T-end (TpTe) interval as an electrocardiographic parameter reflecting the transmural dispersion of ventricular repolarization (TDR) to identify patients (pts.) with higher risk of malignant ventricular arrhythmias (MVA) for better selection of candidates for implantable cardioverter-defibrillator (ICD) in primary prevention (PP) of sudden cardiac death (SCD) remains controversial. *Objective:* The primary objective of this study was to investigate the relationship between the TpTe interval on a resting 12-lead electrocardiogram (ECG) and the incidence of MVA resulting in appropriate ICD intervention (AI). The secondary objective was to assess its relationship to overall mortality and analyze other clinical mortality predictors.

Methods: A total of 243 consecutive pts. with severe left ventricular (LV) systolic dysfunction after myocardial infarction (MI) with a single chamber ICD in PP of SCD from one implantation center were included. We excluded all pts. with any other disease that could interfere with the indication of ICD implantation. Primarily investigated intervals were measured manually in accordance with accepted methodology. Data on ICD interventions were acquired from device interrogation during regular outpatient controls. Mortality data were collected from the database of insurance and regulatory authorities.

Results: We did not find a significant relationship between the duration of the TpTe interval and the incidence of MVA (71.5 ms in pts. with MVA vs. 70 ms in pts. without MVA; $p=0.408$). Similar results were obtained for the corrected TpTe interval (TpTec) and the ratio of TpTe to QT interval (76.3 ms vs. 76.5 ms; $p=0.539$ and 0.178 vs. 0.181; $p=0.547$, respectively). There was also no significant difference between the duration of TpTe, TpTec and TpTe/QT ratio in pts. groups by overall mortality (71.5 ms in the deceased group vs. 70 ms in the survivors group; HR 1.01; 95% CI, 0.99 to 1.02; $p=0.715$, 76.3 ms vs. 76.5 ms; HR 1.01; 95% CI, 0.99 to 1.02; $p=0.208$ and 0.178 vs. 0.186; $p=0.129$, respectively). Significant factors affecting mortality included: higher age (HR 1.06; 95% CI, 1.04 to 1.09; $p<0.001$), lower ejection fraction of LV (HR 0.93; 95% CI, 0.89 to 0.97; $p=0.001$), higher serum creatinine (HR 1.01; 95% CI, 1.01 to 1.02; $p<0.001$), lower glomerular filtration rate (HR 0.98; 95% CI, 0.97 to 0.99; $p<0.001$), higher heart rate (HR 1.02; 95% CI, 1.00 to 1.03; $p=0.024$) and

Z ¹Lekárskej fakulty Univerzity Komenského v Bratislave, ²Lekárskej fakulty Slovenskej zdravotníckej univerzity v Bratislave, ³Oddelenia arytmií a kardiostimulácie Národného ústavu srdcových a cievnych chorôb, a. s., Bratislava, ⁴Fakulty matematiky, fyziky a informatiky Univerzity Komenského v Bratislave, ⁵Oddelenia akútnej kardiológie Národného ústavu srdcových a cievnych chorôb, a. s., Bratislava a ⁶Academy Research Organization, Bratislava, Slovenská republika
Do redakcie došlo dňa 13. februára 2020; prijaté dňa 26. februára 2020

Adresa pre korešpondenciu: MUDr. Peter Michálek, CINRE s.r.o., Tematínska 5/A, 851 05 Bratislava, Slovenská republika, e-mail: peter.michalek@cinre.sk

paradoxically lower BMI (HR 0.94; 95% CI, 0.89 to 0.98; $p=0.009$). There was a 1.7-fold higher risk of death in pts. with diabetes (HR 1.67; 95% CI, 1.05 to 2.66; $p=0.031$). No significant difference in survival between smokers and non-smokers was observed (HR 0.84; 95% CI, 0.40 to 1.75; $p=0.642$). Three-year survival rate was significantly better in the group with AI compared to the non-AI group (92.7% vs. 75.5%; $p=0.022$, respectively). **Conclusion:** This study suggests no significant change in either overall or MVA-free survival associated with ECG parameters reflecting TDR (TpTe, TpTec) in patients with systolic dysfunction after MI and ICD implanted for primary prevention, but differences in some known clinical prognostic factors associated with overall survival were found. Fig. 2, Tab. 2, Ref. 35, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Key words: transmural dispersion of repolarization – ventricular tachyarrhythmia – electrocardiography – T-peak to T-end – primary prevention of sudden cardiac death

Michálek P, Hatahet SB, Svetlošák M, Margitfalvi P, Waczulíková I, Trnovec S, Böhm A, Beňačka O, Hatala R. **Transmurálna disperzia komorovej repolarizácie a jej vzťah k výskytu malígnych komorových arytmií u pacientov po infarkte myokardu.** Cardiology Lett. 2020;29(2):85–92

Abstrakt. *Východiská:* Potenciál využitia merania T-peak to T-end (TpTe) intervalu ako elektrokardiografického (ekg) parametra odrážajúceho transmúrnu disperziu komorovej repolarizácie (TDR), za účelom identifikácie pacientov s rizikom malígnych komorových arytmií (MKA) pre lepšiu selekciu kandidátov primárnej prevencie (PP) náhlejšej srdcovej smrti (NSS) pomocou implantovateľného kardioverter-defibrilátora (ICD) zostáva naďalej nejasný.

Ciele: Primárnym cieľom tejto práce bolo sledovať vzťah medzi trvaním TpTe intervalu na pokojovom 12-zvodovom elektrokardiograme (EKG) a výskytom MKA, ktoré viedli k adekvátnej intervencii ICD systému (AI). Sekundárnym cieľom bolo vyhodnotiť vzťah týchto a ďalších klinických parametrov k celkovej úmrtnosti.

Metodika: Zaradili sme 243 konzekutívnych pacientov so závažnou systolickou dysfunkciou ľavej komory (LK) po infarkte myokardu (IM) s jednoduchým ICD implantovaným v rámci PP NSS v jednom implantačnom centre. Vyradení boli pacienti s akýmkoľvek iným ochorením, ktoré by mohlo interferovať s indikáciou implantácie ICD. Primárne sledované intervaly sa merali manuálne v súlade s akceptovanou metodológiou. Údaje o intervenciách ICD sa čerpali z interogácie zariadení počas pravidelných ambulantných kontrol. Mortálne údaje pochádzali z databázy poisťovní a regulačných orgánov.

Výsledky: Nenašli sme významný vzťah medzi trvaním TpTe intervalu a výskytom MKA (71,5 ms u pacientov s MKA vs. 70 ms u pacientov bez MKA; $p = 0,408$). To platilo aj pre korigovaný TpTe interval (TpTec) a pomer intervalov TpTe ku QT (76,3 ms vs. 76,5 ms; $p = 0,539$ a 0,178 vs. 0,181; $p = 0,547$ v uvedenom poradí). Rovnako sme nezistili významný rozdiel medzi dĺžkou intervalov TpTe, TpTec a TpTe/QT pri analýze podľa celkového prežívania (71,5 ms v skupine zomretých pacientov vs. 70 ms v skupine prežívajúcich pacientov, HR 1,01; 95 % CI 0,99 – 1,02; $p = 0,715$; 76,3 ms vs. 76,5 ms; HR 1,01; 95 % CI 0,99 – 1,02; $p = 0,208$ a 0,178 vs. 0,186; $p = 0,129$ v uvedenom poradí). Medzi významné faktory ovplyvňujúce mortalitu patrili: vyšší vek (HR 1,06; 95 % CI 1,04 – 1,09; $p < 0,001$), nižšia ejekčná frakcia LK (HR 0,93; 95 % CI 0,89 – 0,97; $p = 0,001$), vyššia hodnota sérového kreatinínu (HR 1,01; 95 % CI 1,01 – 1,02; $p < 0,001$), nižšia glomerulárna filtrácia (HR 0,98; 95 % CI 0,97 – 0,99; $p < 0,001$), vyššia srdcová frekvencia (HR 1,02; 95 % CI 1,00 – 1,03; $p = 0,024$) a paradoxne nižšie BMI (HR 0,94; 95 % CI 0,89 – 0,98; $p = 0,009$). Zistili sme 1,7-násobne vyššie riziko úmrtia u diabetikov (HR 1,67; 95 % CI 1,05 – 2,66; $p = 0,031$), avšak nebol zaznamenaný významný rozdiel medzi prežívaním fajčiarov a nefajčiarov (HR 0,84; 95 % CI 0,40 – 1,75; $p = 0,642$). Signifikantne lepšie mali trojročné prežívanie pacienti v skupine s AI v porovnaní so skupinou bez AI (92,7 % vs. 75,5 %; $p = 0,022$ v uvedenom poradí). *Záver:* U pacientov so systolickou dysfunkciou po IM sme nezistili významný rozdiel v sledovaných ekg parametroch TDR (TpTe, TpTec) v skupinách podľa prítomnosti malígnych komorových arytmií (vyjadrených AI ICD) a celkovej úmrtnosti. Zaznamenali sme rozdiely v niektorých známych klinických prediktorech mortality v tejto populácii pacientov. Obr. 2, Tab. 2, Lit. 35, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Kľúčové slová: transmurálna disperzia repolarizácie – komorová tachyarytmia – elektrokardiografia – T-peak to T-end – primárna prevencia náhlejšej srdcovej smrti

Elektrická aktivácia srdca je pri fyziologických podmienkach nastavená tak, aby procesy depolarizácie a repolarizácie prebiehali s optimálnym stupňom synchronizácie a homogénosti. Heterogénnosť repolarizačných procesov (tzv. disperzia repolarizácie) vytvára totiž nežiaduce potenciálové gradienty medzi jednotlivými oblasťami a vrstvami myokardu, čo môže byť substrátom pre vznik potenciálne fatálnych arytmií. V roku 1991 Sicouri a Antzelevitch (1) prvý raz presne popísali

elektrofyzologické vlastnosti dovtedy neznámej subpopulácie kardiomyocytov nachádzajúcich sa v hlbokjej subepikardiálnej vrstve v oboch komorách psích srdc. Tieto bunky, ktoré nazvali M bunkami, sú elektrofyzologickými vlastnosťami istým medzistupňom medzi bunkami vodivého systému srdca a kontraktílnymi kardiomyocytmi. Sú preto zároveň substrátom pre existenciu transmúrálnej disperzie repolarizácie (TDR) naprieč stenou komorového myokardu. Korelátom

kompletnej repolarizácie akčného potenciálu (AP) M buniek na pokojovom 12-zvodovom elektrokardiograme (EKG) je koniec vlny T, kým jej vrchol je odrazom terminálnej fázy AP epikardiálnych buniek (2). Preto elektrokardiografickým (ekg) parametrom odrážajúcim TDR je interval od vrcholu vlny T po jej koniec – T-peak to T-end (TpTe). Prvýkrát v ľudskom srdci potvrdili prítomnosť M buniek Drouin et al. (3) v roku 1995, no prvý klinický výskum bol realizovaný až o 9 rokov neskôr, kedy Watanabe et al. dokázali spojitosť medzi predĺžením TpTe (ktorý reflektuje prolongáciu TDR) a vyšším výskytom malígnych komorových arytmií (4). Viacerí autori popísali v experimente presný elektrofyziológický mechanizmus týchto procesov (5 – 8).

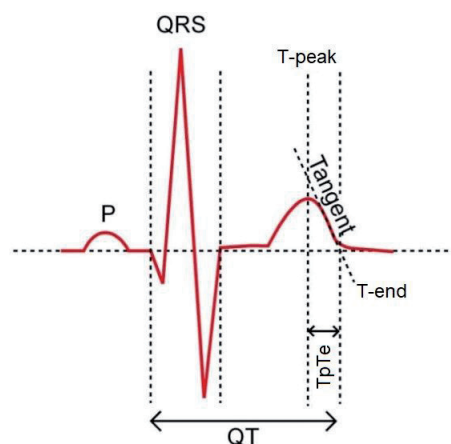
Parameter TpTe sa následne stal predmetom klinického výskumu, jeho výsledky však zostávajú kontroverzné (9 – 14). V súčasnosti sa dokonca začína spochybňovať samotný koncept asociácie medzi TpTe a TDR (15), čo len pridáva ďalšie otázky k jeho klinickej validite (16).

Vzhľadom na praktické klinické využitie je najdôležitejšie upresniť potenciál ekg merania TpTe intervalu na účely identifikácie pacientov s rizikom malígnych komorových arytmií. Takýto parameter by bol veľmi vítaný pre lepšiu selekciu pacientov za účelom primárnej prevencie náhlej srdcovej smrti (NSS) pomocou implantovateľného kardioverter-defibrilátora (ICD). Snaha o presnejšiu selekciu pacientov pre túto liečbu nie je daná len ekonomickou náročnosťou (17), ale aj mnohostrannými etickými aspektmi (18) a známymi rizikami komplikácií ICD terapie (19).

Primárnym cieľom našej práce bolo sledovať vzťah medzi trvaním TpTe intervalu na pokojovom 12-zvodovom EKG a výskytom malígnych komorových arytmií. Pre takéto sledovanie sme zvolili prísne selektovanú populáciu pacientov s ťažkou systolickou dysfunkciou ľavej komory po infarkte myokardu (IM) s ICD implantovaným v rámci primárnej prevencie NSS, ktorí súčasne nevyžadovali kardiostimuláciu. V tejto populácii možno vďaka dlhodobému permanentnému monitorovaniu srdcového rytmu pomocou ICD exaktne identifikovať výskyt malígnych komorových tachyarytmií. Následne je teda možné veľmi spoľahlivo posúdiť do akej miery je parameter TpTe prediktorom výskytu potenciálne fatálnych arytmií. Sekundárnym cieľom bolo vyhodnotiť jeho vzťah k celkovej úmrtnosti a analyzovať v sledovanej populácii výskyt niektorých známych klinických prediktorov mortality.

Metodika

Z ICD registra Oddelenia arytmií a kardiostimulácie Národného ústavu srdcových a cievnych chorôb, a. s. v Bratislave sme vybrali všetkých konzekutívnych pacientov, ktorým bol v rokoch 2006 – 2015 implantovaný ICD v rámci primárnej prevencie NSS. V tejto štúdii sme analyzovali len pacientov s jednodutinovým ICD, s cieľom minimalizovať vplyv



Obrázok 1 Meranie TpTe metódou dotyčnice (tangenta), upravené podľa Yilmaza (25)

Figure 1 The Tangent method of TpTe measurement, adopted from Yilmaz (25)

iných porúch elektrickej činnosti srdca na sledované EKG parametre (takéto poruchy si zväčša vyžadujú implantáciu dvojduťinových alebo resynchronizačných ICD systémov). Inklúznym kritériom bola systolická dysfunkcia ľavej komory s ejekčnou frakciou $\leq 35\%$ po prekonaní IM. Vyradení boli pacienti s ICD implantovaným v primárne preventívnej indikácii NSS pri inom srdcovom ochorení. Vylúčení boli aj pacienti s potrebou trvalej komorovej kardiostimulácie. Takisto neboli zaradení pacienti s neúplnou dokumentáciou a/alebo nekvalitným ekg záznamom. Všetci pacienti boli indikovaní a následne sledovaní rovnakým tímom lekárov a samotná implantácia ICD zariadenia bola vo väčšine prípadov realizovaná jediným implantátorom.

Na meranie ekg parametrov sme použili posledný dostupný záznam vyhotovený pred implantáciou ICD. K dispozícii sme mali štandardné 12-zvodové ekg záznamy s rýchlosťou posunu papiera 25 mm/s a amplitúdou 10 mm/mV a použilo sa tak manuálne, ako aj automatické (ak bolo validne) meranie srdcovej frekvencie, dĺžky QRS komplexu a intervalu QT. Ak bolo nevyhnutné manuálne meranie, QT interval sa meral podľa Goldenberga et al. (20) a trvanie QRS komplexu podľa Turagama et al. (21). Interval TpTe sa meral od vrcholu vlny T po jej koniec tzv. metódou dotyčnice (22) (**obrázok 1**). Ako vrchol vlny T bola stanovená najviac pozitívna, respektíve najviac negatívna amplitúda od izoelektrickej línie. Priesečník dotyčnice so zostupnou časťou T vlny a izoelektrickej línie bol definovaný ako koniec vlny T. Všetky merania boli v súlade s akceptovanou metodológiou realizované vo zvode V5, ako alternatívne zvody sa použili zvody V4, respektíve V6 v uvedenom poradí (23). Zvod bol vynechaný z merania aj v prípade že najviac pozitívna, respektíve negatívna výchylka bola menej ako 1,5 mm. Na výpočet korigovaných intervalov QT a TpTe sme použili vzorec podľa Bazetta (24). Všetky merania boli uskutočnené jedným investigátorom (SBH).

Všetky záznamy sa skenovali vo vysokom rozlíšení na skeneri Brother MFC-J5335DW a merania sa uskutočnili v aplikácii EP Calipers verzia 1.19 (EP Studios, Inc., Paríž, FR). Údaje o intervenciách ICD (adekvátnych aj neadekvátnych) boli čerpané z interogácie ICD zariadení počas pravidelných ambulantných kontrol. Z databázy poisťovní a regulačných orgánov sa získavali mortalitné údaje.

Štatistické vyhodnotenie

Klinické a demografické údaje sme analyzovali metódami popisnej a inferenčnej štatistiky. V prípade spojitých údajov s normálnym rozdelením potvrdeným Shapiro-Wilkovým testom uvádzame priemery a smerodajné odchýlky (SD), charakteristiky s asymetrickým rozdelením popisujeme mediánom a interkvartilovým rozpätím (IQR). Nečíselné, t. j. kategorické charakteristiky popisujeme pomocou absolútnych a relatívnych početností (percentá z definovaného celku).

Pri číselných charakteristikách sme medziskupinové rozdiely v prípade normálne rozdelených údajov testovali nepárovým t-testom. V prípade významnej odchýlky od normálneho rozdelenia sme použili neparametrický Mann-Whitneyho test. Pre testovanie medziskupinových rozdielov v kategorických charakteristikách prezentovaných ako početnosti a percentá z definovaného celku sme použili chí-kvadrát (χ^2) testy. Odhad efektu prediktorov na primárny a sekundárny výstup prezentujeme ako pomer šancí (OR, odds ratio), respektíve ako pomer hazardu (HR, hazard ratio) ako formy okamžitého rizika. Presnejšie OR (HR) vyjadruje šance zaklasifikovania pacienta do skupiny so sledovanou udalosťou (výskyt malígnych komorových arytmií, respektíve úmrtie), ak sa hodnota analyzovaného prediktora zvýši o 1, relatívne k pôvodnej šanci jeho zaradenia do skupiny s výskytom udalosti. Ak je OR (HR) > 1, riziko pacientov v porovnávannej kategórii sa oproti pacientom v referenčnej kategórii zvýši. Ak je OR (HR) < 1, riziko týchto pacientov je nižšie. OR (HR) uvádzame spolu s 95 % intervalom spoľahlivosti (95 % CI).

Tabuľka 1 Klinické charakteristiky pacientov a údaje zo sledovania podľa výskytu adekvátnych intervencií ICD

Table 1 Clinical characteristics and follow-up data of patients grouped by the occurrence of adequate ICD interventions

Charakteristika	Kategória (jednotky)	Celkovo	s AI ICD	bez AI ICD	P
Počet pacientov	(%)	243 (100 %)	96 (39,5 %)	147 (60,5 %)	n.a.
Vek	(roky)	58,8 ± 9,81	59,0 ± 9,39	58,3 ± 10,10	0,557
Pohlavie	ženy	30 (12,3 %)	7 (7,3 %)	23 (15,7 %)	0,072
	muži	213 (87,7 %)	89 (92,7 %)	124 (84,3 %)	
BMI	(kg/m ²)	29,0 ± 4,79	29,5 ± 5,07	28,7 ± 4,60	0,184
Fajčenie	áno	29 (11,9 %)	11 (11,5 %)	18 (12,2 %)	0,853
	nie	214 (88,1 %)	85 (88,5 %)	129 (87,8 %)	
Diabetes mellitus	áno	76 (31,3 %)	27 (28,1 %)	49 (33,3 %)	0,479
	nie	167 (68,7 %)	69 (71,9 %)	98 (66,7 %)	
NYHA II a III	áno	235 (96,7 %)	94 (97,9 %)	141 (95,9 %)	0,485
	nie	8 (3,3 %)	2 (2,1 %)	6 (4,1 %)	
TKs	(mmHg)	126,1 ± 16,02	127,4 ± 15,48	125,3 ± 16,35	0,316
TKd	(mmHg)	79,1 ± 9,74	79,8 ± 9,51	78,6 ± 9,88	0,341
SF	(min ⁻¹)	68 (61 – 77)	67,5 (60,5 – 79,5)	68 (61 – 77)	0,773
EF LK	(%)	30 (25 – 32)	30 (25 – 31,5)	30 (25 – 32)	0,640
S-KREA	(μmol/l)	92 (80 – 104)	94 (81 – 104)	91 (78 – 104)	0,643
CKD-EPI GFR	(ml/min/1,73 m ²)	76,2 (64,59 – 92,48)	76,7 (65,73 – 91,34)	76,0 (62,88 – 93,22)	0,889
TpTe	(ms)	71 (62 – 83)	71,5 (62 – 80)	70 (62 – 85)	0,408
TpTec	(ms)	76,5 (65,6 – 89,8)	76,3 (65,5 – 85,4)	76,5 (65,7 – 91,2)	0,539
TpTe/QT	(ms/ms)	0,180 ± 0,038	0,178 ± 0,037	0,181 ± 0,040	0,547
Stredná dĺžka sledovania	(mesiace)	62,6 (41,4 – 91,6)	80,1 (54,3 – 99,6)	53,3 (35,1 – 77,5)	< 0,001
3-ročné prežívanie	úmrtie	33 (13,6 %)	7 (7,3 %)	26 (17,7 %)	0,022 ^a
	prežívanie	210 (86,4 %)	89 (92,7 %)	121 (75,5 %)	

Spojité údaje uvádzame ako priemery ± smerodajná odchýlka alebo ako mediány s interkvartilovým rozpätím. Kategorické charakteristiky popisujeme pomocou absolútnych a relatívnych početností (percentá z definovaného celku).

^alogrank test z Kaplan-Meierovej analýzy

AI ICD – adekvátna intervencia(e) ICD zariadenia, BMI – index telesnej hmotnosti, NYHA – klasifikácia srdcového zlyhávania na základe závažnosti symptómov podľa New York Heart Association, TKs – systolický krvný tlak, TKd – diastolický krvný tlak, SF – srdcová frekvencia, EF LK – ejekčná frakcia ľavej komory, S-KREA – sérový kreatinín, CKD-EPI GFR – odhadovaná miera glomerulárnej filtrácie podľa Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, TpTe – interval T-peak to T-end, TpTec – korigovaný interval T-peak to T-end, TpTe/QT – pomer intervalov T-peak to T-end a QT

Vo všetkých prípadoch sme testovali na hladine významnosti $\alpha = 0,05$ a uvádzame dvojstranné výsledné hodnoty pravdepodobnosti P . Na štatistické analýzy sa použili aplikácie Microsoft Office Excel 2010 (Microsoft Corporation, Redmond, US) a Stats Direct 3.2.7 (Stats Direct Ltd., Cheshire, UK).

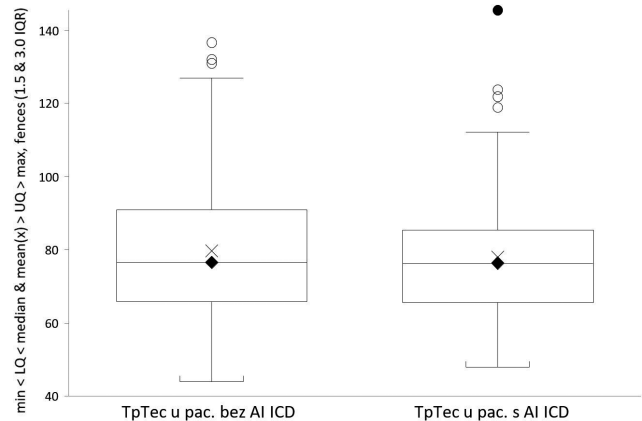
Výsledky

Z celkového počtu 243 pacientov sme adekvátne intervencie zo strany ICD zaznamenali u 39,5 % pacientov, neadekvátne intervencie malo 10,3 % pacientov. Stredný čas do prvej adekvátnej intervencie bol 23 mesiacov (IQR 7,5 – 43). Stredná dĺžka sledovania bola 62,6 mesiaca (IQR 41,4 – 91,6) a pri jeho ukončení preživalo 69,5 % pacientov. Významne lepšie mali trojročné prežívanie pacienti v skupine s adekvátnymi intervenciami ICD (92,7 % oproti 75,5 %, $p = 0,022$, **tabuľka 1**).

Pri hodnotení rozdielov TpTe v podskupinách podľa primárneho cieľa sme nenašli štatisticky významný vzťah medzi predĺžením TpTe intervalu a výskytom adekvátnych intervencií ICD (71,5 ms, IQR 62 – 80 v skupine s adekvátnymi intervenciami oproti 70 ms, IQR 62 – 85 v skupine bez adekvátnych intervencií, $p = 0,408$). To platilo aj pre korigovaný TpTe interval (TpTec) a pomer intervalov TpTe ku QT (76,3 ms, IQR 65,5 – 85,4 v skupine s adekvátnymi intervenciami oproti 76,5 ms, IQR 65,7 – 91,2 v skupine bez adekvátnych intervencií, $p = 0,539$ a $0,178 \pm 0,037$ oproti $0,181 \pm 0,040$; $p = 0,547$ v uvedenom poradí, **tabuľka 1**). Rozloženie údajov TpTec v oboch podskupinách prezentujeme na **obrázku 2**.

Rovnako sa nepozoroval významný rozdiel medzi dĺžkou intervalov TpTe, TpTec a TpTe/QT v podskupinách pacientov podľa celkového prežívania (71,5 ms, IQR 62 – 80 v skupine exitovaných pacientov oproti 70 ms, IQR 62 – 85 v skupine prežívajúcich pacientov, HR 1,01; 95 % CI 0,99 – 1,02; $p = 0,715$ a 76,3 ms, IQR 65,5 – 85,4 oproti 76,5 ms, IQR 65,7 – 91,2; HR 1,01; 95 % CI 0,99 – 1,02; $p = 0,208$ a $0,178 \pm 0,038$ oproti $0,186 \pm 0,039$; $p = 0,116$ v uvedenom poradí, **tabuľka 2**).

Medzi štatisticky významné faktory ovplyvňujúce mortalitu patrili: vyšší vek (HR 1,06; 95 % CI 1,04 – 1,09; $p < 0,001$), nižšia ejekčná frakcia LK (HR 0,93; 95 % CI 0,89 – 0,97; $p = 0,001$), vyššia hodnota sérového kreatinínu (HR 1,01; 95 % CI 1,01 – 1,02; $p < 0,001$), nižšia glomerulárna filtrácia (HR 0,98; 95 % CI 0,97 – 0,99; $p < 0,001$), vyššia srdcová frekvencia (HR 1,02; 95 % CI 1,00 – 1,03; $p = 0,024$) a paradoxne nižšie BMI (HR 0,94; 95 % CI 0,89 – 0,98; $p = 0,009$). Signifikantné bolo aj 1,7-násobne vyššie riziko úmrtia u diabetikov (HR 1,67; 95 % CI 1,05 – 2,66; $p = 0,031$), avšak nebol zaznamenaný významný rozdiel medzi prežívaním fajčiarov a nefajčiarov (HR 0,84; 95 % CI 0,40 – 1,75; $p = 0,642$, **tabuľka 2**).



Obrázok 2 TpTec interval u pacientov bez/s adekvátnymi intervenciami ICD

Figure 2 TpTec interval in patients without/with adequate ICD interventions

Diskusia

Podľa dostupných informácií je táto práca prvým pokusom analyzovať vzťah parametra TpTe k výskytu komorových tachyarytmií v prísne selektovanej populácii pacientov po IM s jednoduchým ICD bez potreby kardiostimulácie. V našej analýze sme nezaznamenali rozdiel v sledovaných EKG parametroch (TpTe, TpTec) a rovnako ani v pomere intervalov TpTe ku QT medzi pacientmi s malígnymi komorovými arytmiami a bez nich. Výskyt malígnych komorových arytmií sme pritom posudzovali na základe prítomnosti adekvátnych intervencií ICD v prípade vzniku takýchto arytmií. Rozdiel v EKG parametroch sme nezistili ani medzi skupinami prežívajúcich a zomretých pacientov.

Ak predpokladáme, že vo všeobecnosti existuje spojitost medzi predĺžením TpTe (ktoré by malo reflektovať prolongáciu TDR) a vyšším výskytom malígnych komorových arytmií, výsledky tejto analýzy v exaktne definovanej a monitorovanej populácii pacientov teda nepotvrdili spojitost medzi predĺžením TpTe a vyšším výskytom malígnych komorových arytmií. Týmto sa naša práca zaraďuje k tým, ktoré nedokázali prediktívnu hodnotu TpTe intervalu pre celkovú úmrtnosť, respektíve lepšiu selekciu pacientov s vyšším výskytom malígnych arytmií (9, 14). Naša práca, ako doteraz jediná analyzovala len pacientov s chronickým srdcovým zlyháváním (SZ) po prekonanom IM bez súčasnej potreby trvalej kardiostimulačnej alebo resynchronizačnej liečby. Potenciálnou výhodou nami sledovaného súboru je aj exklúzia pacientov s inými proarytmogénnymi komorbiditami. Homogenitu súboru reflektuje aj konzistentnosť závažnosti SZ kvantitatívne vyjadreného mierou systolickej dysfunkcie ľavej komory. Ejekčná frakcia LK je aj v súčasnosti jediným kvantitatívnym parametrom, na základe ktorého sa rozhoduje o primárnej prevencii NSS u pacientov s chronickým SZ.

Okrem špeciálnej ekg analýzy, ktorá bola primárnym cieľom našej štúdie, poskytuje dlhodobu analyzovaný súbor aj niektoré zaujímavé klinické pozorovania:

- Vysoké zastúpenie mužského pohlavia nie je prekvapujúce, avšak zaujímavým zistením bolo, že len necelých 12 % pacientov boli fajčiari. V prácach, ktoré sme spomínali, je zastúpenie fajčiarov vyššie (10, 14). Predpokladáme silný psychologický vplyv okolností vyplývajúcich zo samotného diagnostického a liečebného procesu u pacientov s koronárnou chorobou srdca a SZ, ktorý mohol mať za následok zanechanie fajčenia u pacientov v našej populácii. Je však aj možné, že pacienti z (neopodstatnenej) obavy z odmietnutia poskytnutia finančne nákladnej liečby fajčenie zatajili.
- Zaujímavé je pozorovanie, že v našom súbore fajčenie neovplyvnilo celkovú mortalitu. Takýto „fajčiarsky paradox“ je známy fenomén v populácii chorých so SZ (26). Novšie analýzy však považujú tento paradox skôr za vý-

sledok štatistického skreslenia vplyvu fajčenia v populácii s mnohými rizikovými faktormi (27).

- Podobne sú naše výsledky (rozdiel BMI podľa celkovej úmrtnosti +1,64 kg/m² v skupine prežívajúcich pacientov, 95 % CI pre rozdiel medzi priemerami 0,34 – 2,94) v zhode so známym „paradoxom obezity“ (28).
- Hodnoty systolického aj diastolického krvného tlaku svedčia o dobrej kontrole artériovej hypertenzie v sledovanej populácii pacientov, čo však môže byť podmienené i fenoménom „dekapitácie“ u chorých so SZ.
- Vyššie riziko úmrtia u diabetikov je v súlade s trendom ich vyššej mortality vo veľkých populačných štúdiách (29).
- Klinicky veľmi zaujímavé je zistenie, že nižšia glomerulárna filtrácia (GF) je už pri minimálnom poškodení funkcie obličiek (kategória G2 podľa KDIGO pri normálnom, respektíve len minimálne zvýšenom sérovom kreatiníne) významným prediktorom celkovej mortality. Ak vezmeme do úvahy veľké metaanalýzy (napríklad van der Velde et

Tabuľka 2 Klinické charakteristiky pacientov a údaje zo sledovania rozdelené podľa celkového prežívania

Table 2 Clinical characteristics and follow-up data of patients grouped by overall survival

Charakteristika	Kategória (jednotky)	Úmrtie	Prežívanie	HR (95 % CI)	P
Počet pacientov	(%)	74 (30,5 %)	169 (69,5 %)	n.a.	n.a.
Vek	(roky)	62,7 ± 8,46	56,7 ± 9,82	1,06 (1,04 – 1,09)	< 0,001
Pohlavie	ženy	12 (16,2 %)	18 (10,7 %)	1,31 (0,70 – 2,42) ^a	0,399
	muži	62 (83,8 %)	151 (89,3 %)		
BMI	(kg/m ²)	27,9 ± 5,17	29,5 ± 4,53	0,94 (0,89 – 0,98)	0,009
Fajčenie	áno	8 (10,8 %)	21 (12,4 %)	0,84 (0,40 – 1,75) ^a	0,642
	nie	66 (89,2 %)	148 (87,6 %)		
Diabetes mellitus	áno	30 (40,5 %)	46 (27,2 %)	1,67 (1,05 – 2,66) ^a	0,031
	nie	44 (59,5 %)	123 (72,8 %)		
NYHA II a III	áno	74 (100 %)	161 (95,3 %)	∞	0,110
	nie	0 (0 %)	8 (4,7 %)		
TKs	(mmHg)	125,5 ± 14,77	126,4 ± 16,57	0,99 (0,98 – 1,01)	0,229
TKd	(mmHg)	78,3 ± 7,95	79,4 ± 10,43	0,99 (0,96 – 1,01)	0,194
SF	(min ⁻¹)	70 (64 – 86)	67 (60 – 75)	1,02 (1,00 – 1,03)	0,024
EF LK	(%)	27,7 ± 4,86	29,8 ± 5,44	0,93 (0,89 – 0,97)	0,001
S-KREA	(μmol/l)	96 (81 – 113)	91 (79 – 102)	1,01 (1,01 – 1,02)	< 0,001
CKD-EPI GFR	(ml/min/1,73 m ²)	71,9 (54,3 – 88,0)	77,7 (67,8 – 94,5)	0,98 (0,97 – 0,99)	< 0,001
TpTe	(ms)	71,5 (62 – 80)	70 (62 – 85)	1,01 (0,99 – 1,02)	0,715
TpTec	(ms)	76,3 (65,5 – 85,4)	76,5 (65,7 – 91,2)	1,01 (0,99 – 1,02)	0,208
TpTe/QT	(ms/ms)	0,178 ± 0,038	0,186 ± 0,039	n.a.	0,116
Stredná dĺžka sledovania	(mesiace)	38,2 (27,2 – 63,0)	74,7 (52,1 – 96,3)	n.a.	< 0,001
Adekvátna intervencia ICD zariadenia (aspoň 1) ^b	áno	28 (37,8 %)	68 (40,2 %)	0,68 (0,42 – 1,09) ^a	0,108
	nie	46 (62,2 %)	101 (59,8 %)		
Stredný čas do prvej adekvátnej intervencie	(mesiace)	14,6 (5 – 23)	27,8 (7,8 – 48)	n.a.	0,007

Spojité údaje uvádzame ako priemery ± smerodajná odchýlka alebo ako mediány s interkvartilovým rozpätím. Kategorické charakteristiky popisujeme pomocou absolútnych a relatívnych početností (percentá z definovaného celku).

^apomer pravdepodobnosti udalosti v hornom riadku kategórie k pravdepodobnosti udalosti v dolnom riadku kategórie prediktorovej premennej

^bhodnotený ku koncu sledovania

HR (hazard ratio) – pomer hazardu, BMI – index telesnej hmotnosti, NYHA – klasifikácia srdcového zlyhávania na základe závažnosti symptómov podľa New York Heart Association, TKs – systolický krvný tlak, TKd – diastolický krvný tlak, SF – srdcová frekvencia, EF LK – ejekčná frakcia ľavej komory, S-KREA – sérový kreatinín, CKD-EPI GFR – odhadovaná miera glomerulárnej filtrácie podľa Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, TpTe – interval T-peak to T-end, TpTec – korigovaný interval T-peak to T-end, TpTe/QT – pomer intervalov T-peak to T-end a QT, AI ICD – adekvátna intervencia (e) ICD zariadenia, n.a. – neaplikovateľné

al., 30), celková ale aj kardiovaskulárna úmrtnosť stúpala úmerne poškodeniu funkcie obličiek až pri hodnote $GF \leq 60$ ml/min. Medián GF v našej skupine exitovaných pacientov bol 71,9 ml/min (IQR 54,3 – 88,0), čo poukazuje na veľmi významný vplyv funkcie obličiek na prognózu chorých v nami sledovanej populácii.

Greenlee et al. (31) analyzovali ICD liečbu u pacientov z väčších registrov (spolu 2 540 ICD recipientov) v primárne preventívnej indikácii a zistili, že viac ako dve tretiny pacientov nedostalo žiadnu ICD mediovanú intervenciu, pričom adekvátnu terapiu (t. j. ICD intervenciu spustenú komorovou tachykardiou alebo komorovou fibriláciou) nedostalo až viac ako tri štvrtiny pacientov. Stredná dĺžka sledovania v spomínanej práci bola ale menej ako dva a pol roka, kým v našej práci viac ako päť rokov. Adekvátnu liečbu v našom súbore dostalo takmer 40 % pacientov a stredný čas do prvej adekvátnej intervencie bol necelé dva roky (23 mesiacov). Takáto početnosť pacientov s adekvátnou ICD intervenciou poukazuje aj v medzinárodnom porovnaní na veľmi dobrú selekciu kandidátov pre primárne preventívnu implantáciu ICD na pracovisku NÚSCH, a. s. v Bratislave.

V súlade s týmto zistením je aj skutočnosť, že neadekvátne intervencie malo približne 10 % našich pacientov, čo je v porovnaní s posledne uvedenou prácou (12 % pri polovičnom sledovaní) významne menej, pravdepodobne najmä vďaka explicitnej eliminácii pacientov s predsieňovou fibriláciou. Je to v súlade s viacerými klinickými prácami, ktoré nepotvrdili pôvodnú intuitívnu domnienku, že použitie dvojduťinových ICD zredukuje neadekvátne intervencie aj celkovú mortalitu, pretože vďaka predsieňovej elektróde možno lepšie diferencovať komorové od supraventrikulárnych tachyarytmií. Preferencia dvojduťinových ICD nielen že nevedla k zníženiu miery neadekvátnej liečby, ale sa spájala s vyšším rizikom peri- a postprocedurálnych komplikácií a nevyhnutnosti skoršej výmeny elektroimpulzogenératora (32 – 35).

Limitácie práce

Keďže neexistuje jednotná metodológia pre meranie TpTe intervalu, postup podľa akejkoľvek doteraz popísanej metódy bude vždy limitáciou každej práce skúmajúcej TpTe interval vo vzťahu ku klinickým výstupom. Pretože skúmané intervaly sa u každého pacienta merali len na začiatku sledovania (teda zmeny intervalov v čase zachytené nie sú), nie je zo štatistického hľadiska možné hovoriť o priamych vzťahoch medzi sledovanými charakteristikami a výstupmi, ale „len“ o rozdieloch v daných charakteristikách v sledovaných podskupinách pacientov.

Veľmi často diskutované je hodnotenie adekvátnej ICD intervencie ako surogátu (náhradného cieľového kritéria) NSS. Súvisí to s poznatkami získanými práve vďaka monitorovacím údajom z ICD, ktoré veľmi presvedčivo dokazujú,

že aj malígna komorová tachyarytmia (vrátane komorovej fibrilácie) môže spontánne terminovať. To je v protiklade s „tradičným“ ponímaním týchto arytmií ako „ireverzibilných“, ktoré bez terapeutického zásahu končia letálne. Preto prípadnú extrapoláciu adekvátnych výbojov ICD ako presnú mieru výskytu NSS nie je možné úplne akceptovať, ide však o klinicky zmysuplnú aproximáciu.

Medzi ďalšie relatívne limitácie práce patrí retrospektívny monocentrický dizajn štúdie, ako aj absencia randomizácie a separátneho sledovania arytmickej úmrtnosti.

Záver

U pacientov s vysokým rizikom NSS pri závažnej systolickej dysfunkcii ľavej komory po prekonaní IM s primárne preventívnou implantáciou jednoduťinového ICD sme nezistili významný rozdiel v sledovaných EKG parametroch transmurálnej disperzie komorovej repolarizácie (TpTe, TpTec) v skupinách pacientov rozdelených podľa prítomnosti malígnych komorových tachyarytmií (vyjadrených adekvátnymi intervenciami ICD) a celkovej úmrtnosti. Zaznamenali sme rozdiely v niektorých známych klinických prediktorech mortality v tejto populácii pacientov.

Literatúra

1. Sicouri S, Antzelevitch C. A subpopulation of cells with unique electrophysiological properties in the deep subepicardium of the canine ventricle. The M cell. *Circ Res* 1991;68:1729-1741. doi:10.1161/01.res.68.6.1729
2. Shimizu W, Antzelevitch C. Cellular basis for the ECG features of the LQT1 form of the long-QT syndrome. *Circulation* 1998;98:2314-2322. doi:10.1161/01.cir.98.21.2314
3. Drouin E, Charpentier F, Gauthier C, et al. Electrophysiologic characteristics of cells spanning the left ventricular wall of human heart: Evidence for presence of M cells. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:185-192. doi:10.1016/0735-1097(95)00167-x
4. Watanabe N, Kobayashi Y, Tanno K, et al. Transmural dispersion of repolarization and ventricular tachyarrhythmias. *J Electrocardiol* 2004;37:191-200. doi:10.1016/j.jelectrocard.2004.02.002
5. Antzelevitch C, Sicouri S, Litovsky S, et al. Heterogeneity within the ventricular wall. Electrophysiology and pharmacology of epicardial, endocardial, and M cells. *Circ Res* 1991;69:1427-1449. doi:10.1161/01.res.69.6.1427
6. Yan G, Wu Y, Liu T, et al. Phase 2 early after depolarization as a trigger of polymorphic ventricular tachycardia in acquired long-QT syndrome. *Circulation* 2001;103:2851-2856. doi:10.1161/01.cir.103.23.2851
7. Gupta P, Patel C, Patel H, et al. Tp-e/QT ratio as an index of arrhythmogenesis. *J Electrocardiol* 2008;41:567-574. doi:10.1016/j.jelectrocard.2008.07.016
8. Antzelevitch C. MC cells in the human heart. *Circ Res* 2010;106:815-817. doi:10.1161/circresaha.109.216226

9. Smetana P, Schmidt A, Zabel M, et al. Assessment of repolarization heterogeneity for prediction of mortality in cardiovascular disease: peak to the end of the T wave interval and nondipolar repolarization components. *J Electrocardiol* 2011;44:301–308. doi:10.1016/j.jelectrocard.2011.03.004
10. Lellouche N, De Diego C, Akopyan G, et al. Changes and predictive value of dispersion of repolarization parameters for appropriate therapy in patients with biventricular implantable cardioverter-defibrillators. *Heart Rhythm* 2007;4:1274–1283. doi:10.1016/j.hrthm.2007.06.012
11. Letsas K, Weber R, Astheimer K, et al. Tpeak-Tend interval and Tpeak-Tend/QT ratio as markers of ventricular tachycardia inducibility in subjects with Brugada ECG phenotype. *Europace* 2009;12:271–274. doi:10.1093/europace/eup357
12. Morin D, Saad M, Shams O, et al. Relationships between the T-peak to T-end interval, ventricular tachyarrhythmia, and death in left ventricular systolic dysfunction. *Europace* 2012;14:1172–1179. doi:10.1093/europace/eur426
13. Rosenthal T, Stahls P, Abi Samra F, et al. T-peak to T-end interval for prediction of ventricular tachyarrhythmia and mortality in a primary prevention population with systolic cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2015;12:1789–1797. doi:10.1016/j.hrthm.2015.04.035
14. Porthan K, Viitasalo M, Toivonen L, et al. Predictive value of electrocardiographic T-wave morphology parameters and T-wave peak to T-wave end interval for sudden cardiac death in the general population. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013;6:690–696. doi:10.1161/circep.113.000356
15. Srinivasan N, Orini M, Providencia R, et al. Differences in the up-slope of the precordial body surface ECG T wave reflect right to left dispersion of repolarization in the intact human heart. *Heart Rhythm* 2019;16:943–951. doi:10.1016/j.hrthm.2018.12.006
16. Malik M, Huikuri H, Lombardi F, et al. Is the Tpeak-Tend interval as a measure of repolarization heterogeneity dead or just seriously wounded? *Heart Rhythm* 2019;16:952–953. doi:10.1016/j.hrthm.2019.01.015
17. García-Pérez L, Pinilla-Domínguez P, García-Quintana A, et al. Economic valuations of implantable cardioverter-defibrillators: a systematic review. *Eur J Health Econ* 2014;16:879–893. doi:10.1007/s10198-014-0637-x
18. Strömberg A, Fluor C, Miller J, et al. ICD recipients' understanding of ethical issues, ICD function, and practical consequences of with drawing the ICD in the end-of-life. *Pacing Clin Electrophysiol* 2014;37:834–842. doi:10.1111/pace.12353
19. Olde Nordkamp L, Postema P, Knops R, et al. Implantable cardioverter-defibrillator harm in young patients within herited arrhythmia syndromes: A systematic review and meta-analysis of inappropriate shocks and complications. *Heart Rhythm* 2016;13:443–454. doi:10.1016/j.hrthm.2015.09.010
20. Goldenberg I, Moss A, Zareba W. QT Interval: How to measure it and what is „normal.“ *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17:333–336. doi:10.1111/j.1540-8167.2006.00408.x
21. Turagam MK, Velagapudi P, Kocheril A. Standardization of QRS duration measurement and LBBB criteria in CRT trials and clinical practice. *Curr Cardiol Rev* 2013;9:20–23. doi:10.2174/157340313805076269
22. Rosenthal T, Masvidal D, AbiSamra F, et al. Optimal method of measuring the T-peak to T-end interval for risk stratification in primary prevention. *EP Europace* 2017;20:698–705. doi:10.1093/europace/euw430
23. Haarmark C, Hansen P, Vedel-Larsen E, et al. The prognostic value of the Tpeak-Tend interval in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *J Electrocardiol* 2009;42:555–560. doi:10.1016/j.jelectrocard.2009.06.009
24. Bazett HC. An analysis of the time-relations of electrocardiograms. *Heart* 1920;7:353–370.
25. Yilmaz M. A novel electrocardiographic enigma: The measurement technique, interpretation of the Tp-e/QT ratio and its diagnostic use in making clinical decisions. *Int J Curr Med PharmRes* 2017;3:2827–2832. doi: 10.24327/23956429.ijcmpr20170348
26. Fonarow G, Abraham W, Albert N, et al. A smoker's paradox in patients hospitalized for heart failure: findings from OPTIMIZE-HF. *Eur Heart J* 2008;29:1983–1991. doi: 10.1093/eurheartj/ehn210
27. Doi S, Islam N, Sulaiman K, et al. Demystifying smoker's paradox: a propensity score-weighted analysis in patients hospitalized with acute heart failure. *J Am H Assoc* 2019;8:23. doi: 10.1161/jaha.119.013056
28. Padwal R, McAlister F, McMurray J, et al. The obesity paradox in heart failure patients with preserved versus reduced ejection fraction: a meta-analysis of individual patient data. *Int J Obes* 2013;38:1110–1114. doi: 10.1038/ijo.2013.203
29. Raghavan S, Vassy J, Ho Y, et al. Diabetes mellitus-related all-cause and cardiovascular mortality in a National Cohort of Adults. *J Am H Assoc* 2019;8:4. doi: 10.1161/jaha.118.011295
30. van der Velde M, Matsushita K, Coresh J, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. *Kidney Int* 2011;79:1341–1352. doi: 10.1038/ki.2010.536
31. Greenlee R, Go A, Peterson P, et al. Device therapies among patients receiving primary prevention implantable cardioverter-defibrillators in the cardiovascular research network. *J Am Heart Assoc* 2018;7:7. doi: 10.1161/jaha.117.008292
32. Defaye P, Boveda S, Klug D, et al. Dual- vs. single-chamber defibrillators for primary prevention of sudden cardiac death: long-term follow-up of the Défibrillateur Automatique Implantable—Prévention Primaire registry. *EP Europace* 2017;19:1478–1484. doi: 10.1093/europace/euw230
33. Theuns D, Rivero-Ayerza M, Boersma E, et al. Prevention of inappropriate therapy in implantable defibrillators: A meta-analysis of clinical trials comparing single-chamber and dual-chamber arrhythmia discrimination algorithms. *Int J Cardiol* 2008;125:352–357. doi: 10.1016/j.ijcard.2007.02.041
34. Lee D, Krahn A, Healey J, et al. Evaluation of early complications related to de novo cardioverter defibrillator implantation. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:774–782. doi: 10.1016/j.jacc.2009.11.029
35. Peterson P, Varosy P, Heidenreich P, et al. Association of single- vs dual-chamber ICD with mortality, readmissions, and complications among patients receiving an ICD for primary prevention. *JAMA* 2013;309:2025. doi: 10.1001/jama.2013.4982