

Uniwersytet Jagielloński
Collegium Medicum
Wydział Lekarski



Tomasz Baron

Ocena czynników
wpływających na niestabilność elektryczną mięśnia sercowego
u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym

Praca doktorska

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Tomasz Grodzicki

Katedra Chorób Wewnętrznych i Gerontologii
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego

Kraków 2005

Panu Profesorowi Tomaszowi Grodzickiemu

dziękuję za życzliwość, wsparcie i wszechstronną pomoc

SPIS TREŚCI

Objaśnienie zastosowanych skrótów	5
Wprowadzenie	7
Nadciśnienie tętnicze i przerost lewej komory a zaburzenia rytmu serca – obserwacje epidemiologiczne	7
Mechanizmy powstawania komorowych zaburzeń rytmu w nadciśnieniowej przebudowie serca	11
Czynniki sprzyjające komorowym zaburzeniom rytmu w nadciśnieniu tętnicznym	13
Znaczenie odstępu QT i późnych potencjałów komorowych w ocenie ryzyka zaburzeń rytmu serca	20
Cele pracy	30
Metodyka	31
Populacja.....	31
Metodyka badań	31
Standardowy kwestionariusz	32
Pomiary antropometryczne	32
Pomiary ciśnienia tętniczego krwi	32
Badania laboratoryjne	33
Badanie echokardiograficzne	33
Badanie elektrokardiograficzne	39
Badanie elektrokardiograficzne techniką uśrednionego sygnału	39
Analiza statystyczna	41
Wyniki	42
Charakterystyka populacji	42
Analiza czynników wpływających na wskaźniki niestabilności elektrycznej.....	50
Struktura lewej komory i wymiar lewego przedsionka	50
Funkcja lewej komory	52
Wysokość ciśnienia tętniczego	54
Stosowane leczenie przeciwnadciśnieniowe	54
Czas trwania nadciśnienia tętniczego	56
Częstość akcji serca	56

Wiek i pomiary antropometryczne	56
Wybrane parametry biochemiczne	57
Choroby współistniejące	57
Wpływ parametrów strukturalnych i czynnościowych na oceniane markery niestabilności elektrycznej w analizie wieloczynnikowej	58
Podsumowanie najistotniejszych wyników	61
Dyskusja	63
Wpływ płci na strukturę i funkcję lewej komory oraz niestabilność elektryczną	63
Ocena zaburzeń elektrycznych – aspekty metodologiczne	65
Odstęp QT i jego dyspersja	67
Badanie EKG uśrednionego sygnału i późne potencjały komorowe	67
Czynniki wpływające na niestabilność elektryczną	69
Ciśnienie tętnicze	69
Wiek i choroby towarzyszące	71
Przerost lewej komory	71
Przerost lewej komory a odstęp QT	72
Przerost lewej komory a dyspersja QT	73
Przerost lewej komory a późne potencjały komorowe	75
Funkcja lewej komory	77
Dysfunkcja rozkurczowa	77
Funkcja skurczowa	80
Częstość akcji serca	80
Stosowane leczenie przeciwnadciśnieniowe	81
Wnioski	85
Streszczenie	87
<i>Summary</i>	91
Spis tabel	95
Spis rycin	97
Piśmiennictwo.....	99

OBJAŚNIENIE ZASTOSOWANYCH SKRÓTÓW

BP	- <i>blood pressure</i> , ciśnienie tętnicze krwi
BMI	- <i>body mass index</i> , wskaźnik masy ciała
BSA	- <i>body surface area</i> , pole powierzchni ciała
DBP	- <i>diastolic blood pressure</i> , rozkurczowe ciśnienie krwi
EF	- <i>ejection fraction</i> , frakcja wyrzutowa lewej komory serca
EKG	- elektrokardiogram
HDL-Ch	- frakcja cholesterolu o wysokiej gęstości cząsteczek
HR	- <i>heart rate</i> , częstość akcji serca
HRV	- <i>heart rate variability</i> , zmienność rytmu serca
IVRT	- <i>isovolumic relaxation time</i> , czas rozkurczu izowolumetrycznego
IVSd	- <i>intraventricular septum diastolic diameter</i> , wymiar rozkurczowy przegrody międzykomorowej
LA	- <i>left atrium</i> , wymiar rozkurczowy lewego przedsionka
LAS 40	- <i>low amplitude signals</i> , czas trwania niskoamplitudowych (poniżej 40 μ V) sygnałów w końcowym odcinku QRS – parametr SA-ECG
LDL-Ch	- frakcja cholesterolu o niskiej gęstości cząsteczek
LVH	- <i>left ventricular hypertrophy</i> , przerost lewej komory serca
LVEDd	- <i>left ventricular end-diastolic diameter</i> , wymiar końcoworozkurczowy lewej komory serca
LVMI	- <i>left ventricular mass index</i> , wskaźnik masy lewej komory serca
MAP	- <i>mean arterial pressure</i> , średnie ciśnienie tętnicze
PWd	- <i>posterior wall diastolic diameter</i> , wymiar rozkurczowy tylnej ściany lewej komory
QRSdur	- <i>filtered QRS duration</i> , czas trwania odfiltrowanego zespołu QRS – parametr SA-ECG
QT	- czas trwania odstępu QT
QTc (B)	- czas trwania odstępu QT, skorygowanego do częstości akcji serca według formuły Bazzeta
QTc (N)	- czas trwania odstępu QT, skorygowanego do częstości akcji serca metodą normogramową
QTd	- dyspersja odstępu QT

- QTcd (B)** - dyspersja odstępu QT, skorygowanego do częstości akcji serca według formuły Bazzeta
- QTcd (N)** - dyspersja odstępu QT, skorygowanego do częstości akcji serca metodą Bazzeta
- RMS 40** - *root mean square*, pierwiastek kwadratowy woltażu końcowych 40 ms zespołu QRS – parametr SA-ECG
- RWT** - *relative wall thickness*, względna grubość ściany lewej komory serca
- SA-ECG** - *signal averaged electrocardiography*, elektrokardiografia techniką uśredniania sygnału
- SBP** - *systolic blood pressure*, skurczowe ciśnienie krwi
- SD** - *standard deviation*, odchylenie standardowe
- TG** - triglicerydy
- VLP** - *ventricular late potentials*, późne potencjały komorowe

WPROWADZENIE

Nadciśnienie tętnicze i przerost lewej komory a zaburzenia rytmu serca – obserwacje epidemiologiczne

Nadciśnienie tętnicze jest chorobą cywilizacyjną, dotyczącą według najnowszych danych epidemiologicznych w populacji polskiej 29% osób dorosłych [1]. Z jednej strony jest najistotniejszym czynnikiem ryzyka choroby niedokrwiennej serca (makro- i mikroangiopatia), z drugiej zaś - komorowych zaburzeń rytmu i nagłego zgonu sercowego, zwłaszcza w obecności przerostu lewej komory serca, który współistnieje z upośledzeniem funkcji rozkurczowej i zmniejszeniem rezerwy wieńcowej [2]. Nadciśnieniowa choroba serca, obejmująca wymienione patologie, stanowi konsekwencję zwiększonego obciążenia następczego i całkowitego oporu obwodowego [3]. Najistotniejszym z punktu widzenia rokowniczego elementem tej patologii jest przerost lewej komory, będący niezależnym od stwierdzonej wartości ciśnienia tętniczego, czynnikiem ryzyka choroby niedokrwiennej i niewydolności serca, zdarzeń naczyniowo-mózgowych, arytmii komorowej i nagłego zgonu sercowego [4-10].

Przerost lewej komory, którego częstość w zależności od wielu czynników, w tym metody diagnostycznej, waha się od 15 do 73% [10, 11], występuje średnio u około 40 - 50 % pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Dochodzi wówczas do poszerzenia komórek mięśnia sercowego, zwiększenia gęstości połączeń międzykomórkowych (dysków interkalowanych) oraz powstania obszarów niemych elektrofizjologicznie (strefy zwłóknienia lub martwicy). To wszystko może zaburzać przewodzenie pobudzenia i jego szerzenie się w mięśniu sercowym, co z kolei może predysponować do powstawania fali nawrotnej oraz bodźcotwórczości ektopowej [12].

Na istotnie częstsze występowanie komorowych zaburzeń rytmu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i przerostem lewej komory stwierdzonym w badaniu

elektrokardiograficznym, w porównaniu do osób bez przerostu, zarówno z podwyższonym jak i prawidłowym ciśnieniem tętniczym, po raz pierwszy zwrócili uwagę Messerli i wsp. [9]. Później potwierdzono, że samo nadciśnienie tętnicze predysponuje do częstszego występowania arytmii, przerost lewej komory zwiększa jednak istotnie to ryzyko [13]. Arytmię komorową w klasie ≥ 2 wg Lowna a także częstoskurcz komorowy stwierdzano kilkakrotnie częściej w tej grupie pacjentów, liczba przedwczesnych pobudzeń komorowych wzrastała natomiast kilkunastokrotnie [2]. Te wstępne doniesienia potwierdziły późniejsze obserwacje populacji Framingham. Samo nadciśnienie tętnicze, zwłaszcza z towarzyszącym przerostem lewej komory, przebiegało często ze współistniejącymi skurczami dodatkowymi pochodzenia komorowego, także w postaci utrwalonego lub nieutrwalonego częstoskurczu komorowego [8]. Ciężką arytmie komorową w klasie IIIb - V wg Lowna stwierdzano u 68% pacjentów z przerostem, natomiast niemal trzykrotnie rzadziej u osób bez przerostu lewej komory [14]. Ozdemir i wsp. obserwowali liniową zależność pomiędzy wskaźnikiem masy lewej komory i stopniem nasilenia arytmii w klasyfikacji Lowna [15]. W innym opracowaniu przerost lewej komory ponad trzykrotnie zwiększał częstość występowania arytmii w klasie IVa - b wg Lowna, ponad pięciokrotnie obecność późnych potencjałów komorowych oraz istotnie zwiększał skorygowaną dyspersję QT, w porównaniu do pacjentów bez przerostu lewej komory [16]. Obserwowany związek pomiędzy przerostem lewej komory a ryzykiem arytmii był niezależny od wieku, płci, skurczowego ciśnienia tętniczego oraz współistnienia choroby niedokrwiennej serca, czy wad zastawkowych [7].

Istnieją także opracowania, w których łagodny i umiarkowany przerost lewej komory nie jest wyróżniany jako czynnik zwiększający ryzyko arytmii, szacowane zarówno bezpośrednio na podstawie zmian w 24-godzinnym monitorowaniu akcji serca jak i poprzez identyfikację późnych potencjałów komorowych [17-19].

Późniejsze opracowania, poza przerostem lewej komory, w stratyfikacji ryzyka częstej i złożonej arytmii komorowej wskazywały na takie czynniki, jak wiek oraz wysokość ciśnienia tętniczego, zwłaszcza zaś brak jego nocnego spadku, co w efekcie prowadzi do przeciążenia ciśnieniowego mięśnia lewej komory [20].

O ile nie budzi wątpliwości związek nadciśnienia tętniczego i przerostu lewej komory z ryzykiem arytmii komorowej, o tyle identyfikacja zagrożenia nagłą śmiercią sercową nie jest jednoznaczna. Patomechanizm wystąpienia nagłego zgonu sercowego w przeroście lewej komory jest złożony, jednak najczęściej jego wystąpienie przypisuje się zwiększonej komorowej aktywności ektopowej [21]. Pierwsze doniesienia z 1983 roku udowodniały, iż stwierdzany w badaniu elektrokardiograficznym przerost, niezależnie od przyczyny, zwiększa pięciokrotnie całkowitą śmiertelność, ośmiokrotnie śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz trzy- i sześciokrotnie częstość nagłej śmierci sercowej, odpowiednio u kobiet i mężczyzn [22]. Niektórzy badacze szacowali ryzyko zgonu w oparciu o wskaźnik masy lewej komory, i tak w populacji Framingham wyliczono, że względne ryzyko śmiertelności u osób z masą mięśnia serca poniżej 90 g/m^2 wynosi 4.1 dla mężczyzn i 2.6 dla kobiet, przy masie powyżej 140 g/m^2 wzrasta ono odpowiednio do 8.1 i 6.8. Ryzyko zgonu sercowo-naczyniowego wzrasta 1.73-krotnie u mężczyzn i 2.12-krotnie u kobiet na każdy wzrost LVMI o 50 g/m^2 . Ryzyko nagłego zgonu po wystandaryzowaniu do czynników ryzyka wzrastało 1.7-krotnie u mężczyzn na każdy taki przyrost LVMI [8]. W innym badaniu oceniono, że względne ryzyko nagłej śmierci wzrasta o 49 % u mężczyzn i 57 % u kobiet na każde 50 g/m^2 przyrostu wskaźnika masy lewej komory lub o 45 % niezależnie od płci [23].

Galinier i wsp. wykazali związek śmiertelności ogólnej z występowaniem nieutralonego częstoskurczu komorowego i wiekiem chorych, w przypadku jednak śmiertelności sercowo-naczyniowej silniejszym czynnikiem rokowniczym niż arytmie

komorowe był przerost lewej komory (ryzyko względne 4.2 vs 3.5) [24]. Inni autorzy obok przerostu lewej komory wskazywali na wiek jako niezależny czynnik ryzyka zgonu sercowo-naczyniowego [25]. Badanie populacji Framingham wykazało, iż u pacjentów z przerostem lewej komory zarówno śmiertelność całkowita jak i związana z chorobą niedokrwienną serca była statystycznie istotnie wyższa u mężczyzn z częstą lub złożoną ektopią komorową (odpowiednio 38 % i 20 %) niż u mężczyzn bez arytmii (odpowiednio 12 % i 10 %). U kobiet śmiertelność całkowita również była istotnie związana z częstą lub złożoną ektopią komorową (22 % z vs 11 % bez arytmii), natomiast śmiertelność z powodu choroby niedokrwiennej serca nie wykazywała takiej zależności. Po wystandaryzowaniu do wieku i płci śmiertelność całkowita nadal była znamienne związane z częstą i złożoną ektopią komorową. Obecność bezobjawowych komorowych zaburzeń rytmu w przeroście lewej komory wiązała się zatem z prawie dwukrotnym wzrostem śmiertelności [4].

Przerost lewej komory zwiększał także ponad trzykrotnie ryzyko migotania komór i nagłego zgonu sercowego [26]. Inni autorzy sugerują, iż z jego wystąpieniem silnie wiążą się komorowe zaburzenia rytmu w klasie IV b wg Lowna (względne ryzyko 17.1), które jako jedyne są niezależnym czynnikiem ryzyka śmiertelności całkowitej i z przyczyn sercowych [24, 27]. W badaniu Saadeha i wsp. z 10-letnim okresem obserwacji u nieleczonych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym zarówno złożona arytmia komorowa (≥ 3 klasa wg Lowna), jak i przerost lewej komory były niezależnym czynnikiem ryzyka nagłego zgonu sercowego [28]. Wśród czynników ryzyka inni autorzy wymieniają również zwiększoną dyspersję odstępu QT, jako skutek niejednorodności repolaryzacji, oraz terapię diuretykami [24, 27].

Mechanizmy komorowych zaburzeń rytmu w nadciśnieniowej przebudowie serca

Problem arytmogenności w nadciśnieniu tętniczym można rozważać na dwóch poziomach – tkankowym, dotyczącym powstawania potencjałów czynnościowych i ich szerzenia się z komórki do komórki, oraz narządowym – w głównej mierze dotyczącym generowania i przewodzenia prądu pobudzenia w miokardium.

Zmiany na poziomie tkankowym

Już w początkowym etapie przerostu mięśnia sercowego zmiany fenotypu przerastających komórek w postaci dysfunkcji kanałów wapniowych i potasowych oraz wynikające z tego zaburzenia elektrolitowe na poziomie komórki, zwiększenie powierzchni połączeń międzykomórkowych i wytworzenie nowych połączeń niskooporowych, jak również nieprawidłowości ekspresji białek koneksonów mogą prowadzić do zaburzeń rytmu [29-31]. Najważniejsze związki patofizjologiczne, ilustrujące tkankowe podłoże arytmii przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Wybrane zmiany fenotypu na poziomie kardiomiocyta i konsekwencje patofizjologiczne w powstawaniu zaburzeń rytmu i przewodzenia.

<i>Przyczyna</i>	<i>Konsekwencje patofizjologiczne</i>
↓ ekspresji kanałów K ⁺	↓ prądu dokomórkowego K ⁺ ↑ czasu trwania potencjału czynnościowego i okresu refrakcji
↓ ekspresji białek koneksonów (głównie koneksyny)	↑ oporności elektrycznej złącz, zwolnienie przewodzenia, lokalne bloki
↑ syntezy kolagenu	blizny po apoptozie włóknienie międzykomórkowe i okołonaczyniowe, mechaniczne bloki przewodzenia

Wskutek zaburzeń w zakresie kanałów jonowych obserwuje się wydłużenie czasu trwania potencjału czynnościowego (zarówno repolaryzacji jak i fazy *plateau*) oraz odwrócenie normalnego lokalnego zróżnicowania czasu trwania, czyli skrócenie w miocytach podśierdziowych, natomiast wydłużenie w podnasilrdziowych [32].

Zmiany na poziomie serca jako całości

Komorowe zaburzenia rytmu mogą powstawać w układzie bodźcoprzewodzącym poniżej podziału pęczka Hisa, w mięśniówce komór lub w obu tych tkankach jednocześnie [33] na drodze trzech mechanizmów: zmienionego automatyzmu fizjologicznego (najczęściej wskutek zwiększonej aktywności układu współczulnego), automatyzmu wyzwolonego z potencjałami późnymi i wczesnymi (odpowiadającego za wystąpienie częstoskurczów i pobudzeń dodatkowych) oraz krążącej fali nawrotnej (pętli *re-entry*) [14, 34]. Do głównych mechanizmów powstawania arytmii w nadciśnieniu należy automatyzm wyzwolony z depolaryzacjami następczymi oraz pętla *re-entry*.

Krążąca fala nawrotna to najczęstszy mechanizm arytmii, będący wynikiem zmian strukturalnych (nieregularnego włóknienia lub martwicy mięśnia serca) i tym samym wystąpienia różnic czasowych w repolaryzacji i refrakcji pomiędzy przylegającymi komórkami mięśniowymi. Warunkiem wystąpienia tego zjawiska jest obecność bloku i zwolnienie przewodzenia normalną drogą tak, aby czas przewodzenia w pętli *re-entry* przewyższał okres refrakcji tkanki przewodzącej [35]. Taki mechanizm stanowi podłoże pobudzeń dodatkowych i częstoskurczów, w tym częstoskurczu komorowego [36].

Czynniki sprzyjające komorowym zaburzeniom rytmu w nadciśnieniu tętniczym

Obok niekwestionowanej roli przerostu lewej komory wśród najważniejszych mechanizmów arytmii komorowej w nadciśnieniu tętniczym wyróżnia się także jej geometrię, niedokrwienie jej mięśnia, naprężenie i mechaniczne rozciąganie związane z wahaniami ciśnienia tętniczego, dysfunkcję rozkurczową, czy sam proces włóknienia. Pewną rolę przypisuje się także zaburzonej równowadze układu autonomicznego oraz wpływowi genów.

Typ przerostu i geometria lewej komory

Nieregularny przerost może zaburzać jednorodne rozchodzenie się impulsu elektrycznego, stwarzając podłoże dla fali nawrotnej, a przez to wyzwalając pobudzenia ektopowe. Poszczególne rodzaje geometrii lewej komory wiążą się ze znamienne różnym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Koren i wsp. w 10-letniej obserwacji pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wykazali, iż częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych wynosiła u pacjentów z przerostem koncentrycznym 30 %, ekscentrycznym 25 %, z remodelingiem koncentrycznym 15 %, wreszcie 9 % u osób z prawidłową masą i geometrią lewej komory [25]. U pacjentów bez przerostu remodeling koncentryczny był istotnym czynnikiem ryzyka śmiertelności sercowo-naczyniowej, niezależnie od konwencjonalnych czynników ryzyka [37]. W populacji Framingham bez chorób sercowo-naczyniowych [38] a także w populacji Afro-Amerykan Chicago, zarówno z jak i bez choroby niedokrwiennej serca [39] najgorsze rokowanie wykazano w grupie z przerostem koncentrycznym, a dalej z przerostem ekscentrycznym, remodelingiem koncentrycznym i prawidłową geometrią. W innych badaniach przerost ekscentryczny wiązał się z cięższą arytmia komorową [40], podczas gdy przerost koncentryczny ściślej łączył się z epizodami niedokrwieniami, spowodowanymi zaburzoną autoregulacją w krążeniu wieńcowym [41]. Biorąc jednak

pod uwagę tradycyjne czynniki ryzyka choroby niedokrwiennej serca, w badaniu Framingham geometria lewej komory nie była czynnikiem prognostycznym [42].

Niedokrwienie mięśnia sercowego

Szacuje się, że choroba niedokrwienne serca w około 60 % przypadków współistnieje z nadciśnieniem tętniczym. Jednak nawet pomimo braku zmian makroskopowych w tętnicach nasierdziowych oraz prawidłowej masy lewej komory, u pacjentów z nadciśnieniem obserwuje się zaburzenia mikrokążeń [43]. Zarówno w nasierdziowych tętnicach wieńcowych jak i tętniczkach mięśnia sercowego dochodzi do przerostu błony środkowej oraz zwiększenia stosunku grubości ściany do promienia naczyń, a co za tym idzie, do zmniejszenia rezerwy wieńcowej o 30 % [44], co klinicznie manifestuje się już we wczesnym stadium przerostu lewej komory pod postacią dolegliwości stenokardialnych i zmian niedokrwienych w 24-godzinnym monitorowaniu EKG metodą Holtera [45]. Dochodzi także do dysfunkcji śródbłonna, co dodatkowo tłumaczy niewydolność wieńcową. Niedotlenienie mięśnia sercowego, będące wyrazem zmniejszonej rezerwy wieńcowej i zwiększonego zapotrzebowania na tlen w stanach przeciążenia ciśnieniowego, silnie wpływa na automatyzm komórek mięśnia sercowego i prowadzi zarówno do zwiększonej częstości nadkomorowych, jak i komorowych zaburzeń rytmu w postaci przedwczesnych pobudzeń komorowych i częstoskurczu komorowego [46]. Istnieją prace wskazujące, iż zdarzenia sercowe lub nagły zgon poprzedzone były przejściowymi obniżkami odcinka ST w monitorowaniu EKG [47]. U pacjentów w wieku podeszłym większa dyspersja QT wiązała się z częstszym występowaniem zmian niedokrwienych w elektrokardiogramie [48]. W badaniach autopsyjnych u większości pacjentów z nadciśnieniowym przerostem lewej komory stwierdza się chorobę niedokrwinną serca, co sugeruje, iż przerośnięty mięsień sercowy jest bardziej podatny na skutki niedokrwienia w porównaniu z mięśniem o prawidłowej masie [49]. McLenachan i wsp. w grupie kilkunastu

pacjentów z nadciśnieniowym przerostem lewej komory i komorowymi zaburzeniami rytmu ≥ 3 klasy wg Lowna nie stwierdzili wyższej częstości istotnych zwężeń w naczyniach wieńcowych w koronarografii w porównaniu z podobnymi chorymi wolnymi od arytmii [50].

Podobnie w innym badaniu wiązano obecność przerostu lewej komory z występowaniem zgonu sercowego niezależnie od komorowych zaburzeń rytmu, których znaczenie wykazano w populacji ze współistniejącą chorobą niedokrwienną serca [51]. Inni autorzy również zwracają uwagę na pierwotną rolę niedokrwienia w powstawaniu mechanizmu *re-entry* [21]. W jednym z nielicznych badań identyfikujących mechanizm nagłej śmierci sercowej na podstawie całodobowego zapisu EKG wykazano, iż najczęstszym zaburzeniem rytmu była tachyarytmia komorowa (83 % przypadków), bradyarytmia występowała natomiast znacznie rzadziej (17 %). W tym samym badaniu zaobserwowano, iż letalne zaburzenia rytmu były poprzedzone zmianami odcinka ST jedynie w 12 % przypadków, co sugerowałoby istotniejszy wpływ przerostu *per se* niż niedokrwienia, w wyzwalaniu komorowych zaburzeń rytmu [52].

Naprężenie ściany lewej komory i nagłe zmiany ciśnienia tętniczego

Przewlekłe zwiększone naprężenie ściany lewej komory koreluje zarówno z większą częstością przedwczesnych pobudzeń komorowych jak i zmniejszeniem frakcji wyrzutowej [53]. Także nagłe zmiany wysokości ciśnienia tętniczego z ostrym wzrostem napięcia ściany lewej komory zwiększają częstość zwłaszcza komorowych zaburzeń rytmu w mechanizmie niedokrwienia oraz poprzez wpływ na aktywność wyzwoloną [54].

Zwiększone naprężenie ściany skutkuje większym zużyciem tlenu i niedokrwieniem, do którego może się także przyczyniać zmniejszona rezerwa wieńcowa, przerost błony środkowej tętniczek oraz włóknienie śródmiąższowe [55].

Aktywowane rozciąganiem kanały w błonie cytoplazmatycznej poprzez przesunięcia jonów wpływają na aktywność elektryczną komórek mięśnia sercowego. Rozciąganie mechaniczne skutkuje obniżeniem progu elektrycznego oraz wyzwoleniem arytmii komorowej [56]. W badaniach doświadczalnych ostre przeciążenie lewej komory powodowało wydłużenie czasu trwania potencjału czynnościowego i zwolnienie przewodzenia, co potencjalnie może stanowić czynnik sprawczy arytmii poprzez zmniejszenie długości fali w pętli *re-entry* [57]. Odwrotnie, nagły spadek oporu następczego u pacjentów z wyjściowo wysoką aktywnością ektopową istotnie zmniejsza częstość arytmii.

Włóknienie mięśnia sercowego

Ważnym czynnikiem arytmogennym związanym z przerostem lewej komory jest obecność złogów kolagenu i włóknienia mięśnia lewej komory zarówno śródmiąższowego, jak i okołonaczyniowego [58], czego przyczynę upatruje się w zmniejszonej rezerwie wieńcowej, wtórnej do pogrubienia ścian arteriol [59]. McLenachan i wsp. stwierdzili w biopsji miokardium wyższy odsetek włóknienia w warstwie podwsierdziejowej u pacjentów z komorowymi zaburzeniami rytmu w porównaniu z grupą wolną od arytmii [50]. Włóknienie może odpowiadać za niejednorodność propagacji impulsu elektrycznego w mięśniu sercowym, stwarzając podłoże do powstania pętli *re-entry*.

Dysfunkcja rozkurczowa lewej komory

Upośledzenie funkcji rozkurczowej występuje u około 11.1 % populacji ogólnej, jej częstość wzrasta z wiekiem i po 65 roku życia osiąga 15.8 % [60]. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym cechy upośledzonej relaksacji stwierdza się najczęściej, bo u 69 %, pseudonormalizację u 11 %, restrykcję u 4 %, prawidłowy profil napełniania jedynie u 16 % pacjentów [61]. W grupie ponad 2000 osób z populacji Minnesota po

45 roku życia, łagodna dysfunkcja rozkurczowa występowała u 21 %, umiarkowana zaś u 7 % osób, przy czym u ponad połowy z nich nie stwierdzano klinicznych cech niewydolności serca [62].

Wśród czynników odpowiedzialnych za wystąpienie zaburzeń w okresie *diastole* podkreśla się rolę upośledzenia metabolizmu tlenowego mięśnia lewej komory w odpowiedzi na ostre lub przewlekłe niedokrwienie (upośledzenie relaksacji), a także nieprawidłowości strukturalne, jak pogrubienie ścian, zaburzenie geometrii oraz proporcji elementów elastycznych i włóknistych w macierzy łącznotkankowej, w tym włóknienie śródmiąższowe i okołonaczyniowe, które w efekcie prowadzi do zmniejszenia podatności lewej komory (sztywność) [63]. Upośledzenie funkcji rozkurczowej może dotyczyć zarówno czynnego procesu relaksacji (faza pierwsza) jak i biernej fazy napełniania. U pacjentów bezobjawowych z nadciśnieniem tętniczym relaksacja jest często wydłużona, niezależnie od obciążenia oraz geometrii lewej komory i zwykle wiąże się z początkowymi cechami niewydolności skurczowej [64]. Istnieją doniesienia, iż w populacji po 60 roku życia przerost lewej komory nie zwiększa częstości występowania upośledzonej relaksacji. Niezależnymi czynnikami ryzyka zaburzeń funkcji rozkurczowej są nadciśnienie tętnicze, przerost lewej komory oraz choroba niedokrwienna serca [60].

Aktualnie uważa się, iż dysfunkcja rozkurczowa poprzedza wystąpienie przerostu lewej komory w odpowiedzi na przeciążenie ciśnieniowe u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym [65-67], chociaż ostatnie doniesienia wskazują, iż zaburzenia rozkurczu mogą rozwijać się jednocześnie ze zmianami strukturalnymi. Dysfunkcja rozkurczowa jest uznawana za istotny niezależny czynnik ryzyka zgonu i zdarzeń sercowo-naczyniowych w niepowikłanym nadciśnieniu tętniczym [68]. Komorowe zaburzenia rytmu występują częściej u pacjentów z upośledzoną funkcją rozkurczową

(odwrócony stosunek E/A), niezależnie od masy lewej komory, jej geometrii i funkcji skurczowej [17].

W badaniu PIUMA (*Progetto Ipertensione Umbria Monitoraggio Ambulatoriale*) pogorszenie funkcji rozkurczowej, również niezależnie od masy lewej komory, ale także od wartości ciśnienia tętniczego, wiązało się ze wzrostem ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych o 21 % na każdy spadek stosunku E/A o 0.3 [69], natomiast w populacji Minnesoty, niezależnie od dysfunkcji skurczowej, było czynnikiem ryzyka zgonu [62], co potwierdzają również inne opracowania [68].

Zaburzenia równowagi autonomicznej

W nadciśnieniu tętniczym obserwuje się obniżoną aktywność przywspółczulną i podwyższoną aktywność współczulną, manifestującą się zmniejszoną zmiennością rytmu w 24-godzinym monitorowaniu akcji serca. W badaniach Framingham wykazano zmniejszoną zmienność rytmu serca zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet z nadciśnieniem tętniczym a wśród mężczyzn normotensyjnych mniejsza zmienność rytmu wiązała się z wyższym ryzykiem rozwoju nadciśnienia. Zmienność rytmu serca jest obniżona u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym bez towarzyszącego przerostu w porównaniu z normotonikami, u pacjentów z przerostem jest ona jeszcze niższa [14]. Choć zwiększona aktywność współczulna uważana jest za bezpośredni czynnik sprawczy zaburzeń rytmu [70], nie znaleziono zależności pomiędzy zmiennością rytmu serca i masą lewej komory [71] oraz występowaniem komorowych zaburzeń rytmu. Zwiększona aktywność współczulna oceniana za pomocą zmienności rytmu serca, stanowi jednak czynnik ryzyka nagłej śmierci sercowej [72].

U pacjentów z porannym wzrostem ciśnienia [wzrost SBP \geq 50 mmHg i/lub DBP \geq 22 mmHg w godzinach porannych (6.00-10.00) w stosunku do ciśnienia w nocy] oraz wzrostem aktywności układu współczulnego w HRV obserwowano istotne

wydłużenie odstępu QT w godzinach rannych, odzwierciedlające zagrożenie arytmia u tych chorych [73].

U osób bez nocnego spadku ciśnienia tętniczego QTc i QTcd były dłuższe w porównaniu z pacjentami, u których spadek nocny występował. Nocny spadek ciśnienia korelował z QTcd i wskaźnikiem masy lewej komory, natomiast QTcd również istotnie korelował z LVMI i wymiarem rozkurczowym przegrody międzykomorowej [74]. U osób bez nocnego spadku ciśnienia obserwowano istotnie wyższy wskaźnik masy lewej komory, który korelował z QTc i zwiększoną aktywnością współczulną [75].

Powszechnie przyjmuje się, że zmniejszona zmienność rytmu serca może być traktowana jedynie jako marker dysfunkcji autonomicznej w nadciśnieniu tętniczym, pozostający w związku ze wskaźnikiem masy lewej komory, a nie jako czynnik predysponujący do występowania komorowych zaburzeń rytmu [76].

Podłoże genetyczne

Wykazano, iż zaburzenia jednorodnego rozchodzenia się fali repolaryzacji mogą mieć podłoże genetyczne. Podstawową rolę przypisuje się tu polimorfizmowi insercyjno-delecyjnemu (I/D) genu ACE, regulującego aktywność konwertazy angiotensyny, którego ekspresja wykazuje silny niezależny związek z dyspersją QT. Badania genetyczne przeprowadzane metodą PCR izolowanego z pełnej krwi pacjenta DNA wykazały, że nosiciele allelu D polimorficznego I/D genu ACE wykazują wyższą aktywność konwertazy angiotensyny osoczowej i sercowej oraz wyższe poziomy AT II niż osoby z allelem I [77]. Istnieje wiele dowodów na związek allelu D z nadciśnieniem i przerostem lewej komory [78]. Anvari i wsp. wykazali, że genotyp DD u pacjentów z chorobą wieńcową i dysfunkcją lewej komory jest związany z większą częstością groźnych komorowych zaburzeń rytmu i epizodów nagłego zgonu sercowego [79]. Ponieważ zastosowanie inhibitora konwertazy lub antagonisty

receptora AT1 dla AT II [80] zmniejsza dyspersję QT u opisywanych pacjentów, sugeruje się bezpośredni lub pośredni wpływ AT II na jednorodność repolaryzacji.

Podobnie, mutacje genu dla troponiny T, których skutkiem jest minimalny wpływ na przerost lewej komory, istotnie korelują z wysoką częstością nagłych zgonów sercowych [81].

Znaczenie odstępu QT i późnych potencjałów komorowych w ocenie ryzyka zaburzeń rytmu serca

Do technik używanych powszechnie w stratyfikacji ryzyka arytmii zalicza się: badanie kliniczne (klasa czynnościowa wydolności serca), stan czynnościowy lewej komory (frakcja wyrzutowa w badaniu echokardiograficznym), 24-godzinne monitorowanie EKG (przedwczesne pobudzenia komorowe, okresy nieutralonego częstoskurczu komorowego), markery autonomiczne (zmiennosc rytmu serca, turbulencja rytmu serca, wrażliwość odruchu z baroreceptorów, badanie elektrofizjologiczne) oraz markery elektrokardiograficzne (czas trwania zespołu QRS w standardowym 12-odprowadzeniowym EKG, odstęp QT i jego dyspersja, EKG uśrednionego sygnału, naprzemienność załamków T, mapowanie potencjałów z powierzchni ciała). Przydatność niektórych z tych metod opisywano zwłaszcza u pacjentów po zawale mięśnia sercowego oraz w kardiomiopatiach. Jako nieinwazyjny marker ryzyka w grupie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym dyskutowane jest między innymi badanie elektrokardiograficzne uśrednionego sygnału (SA-ECG) z oceną obecności późnych potencjałów komorowych (VLP), odzwierciedlających obecność anatomicznego substratu utrwalonej arytmii, a także zjawisko wydłużenia i dyspersji odstępu QT w elektrokardiogramie spoczynkowym, wskazujące na upośledzenie jednorodności repolaryzacji mięśnia komór.

Odstęp QT i jego dyspersja

Odstęp QT, skorygowany do akcji serca, i jego dyspersja, czyli różnica między maksymalnym i minimalnym czasem trwania odstępu QT tego samego pobudzenia rejestrowanego jednocześnie w 12-odprowadzeniowym EKG, odzwierciedlająca stopień niejednorodności repolaryzacji, są ważnymi czynnikami ryzyka nagłej śmierci sercowej, zwłaszcza w chorobie niedokrwiennej serca, po przebytych zawale mięśnia sercowego, w zastoinowej niewydolności serca, kardiomiopatii przerostowej, czy zespole wydłużonego QT [82].

W licznych badaniach wykazywano zależność pomiędzy QTc i QTcd oraz ciśnieniem tętniczym, typem geometrii oraz parametrami funkcji rozkurczowej lewej komory [48, 83, 84], zwłaszcza przy współistniejącej chorobie niedokrwiennej serca. Również zwiększony wskaźnik masy lewej komory oraz przerost zarówno koncentryczny, jak i ekscentryczny, korelują z wydłużonym QTc oraz zwiększoną QTcd, co może tłumaczyć wyższe ryzyko nagłego zgonu u pacjentów z nadciśnieniowym przerostem lewej komory [85].

Wydłużenie QT u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wiąże się ze wzrostem ryzyka nieutrwalonego częstoskurczu komorowego i złożonych komorowych zaburzeń rytmu [86, 87]. W populacji ogólnej wydłużenie QTc powyżej 440 ms wiązało się z ponad trzykrotnym wzrostem ryzyka zgonu sercowo-naczyniowego, z ponad ośmiokrotnym zaś w populacji z nadciśnieniem tętniczym i innymi chorobami układu sercowo-naczyniowego [88]. W blisko pięcioipółtysięcznej populacji badania LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) z nadciśnieniowym przerostem lewej komory w średnio pięcioletniej obserwacji wykazano, iż zarówno czas trwania zespołu QRS, jak i odstęp QTc są niezależnymi czynnikami ryzyka śmiertelności ogólnej i sercowo-naczyniowej [89]. Inni autorzy w obserwacji 10-letniej wykazali, iż nie wydłużony QTc, a jedynie przerost lewej komory i złożona

arytmia komorowa w klasie ≥ 3 wg Lowna, były czynnikami ryzyka nagłego zgonu sercowego [28]. Wydłużony odstęp QT zarówno niekorygowany, jak i skorygowany względem akcji serca, wykazywał także związek z wymiarem rozkurczowym lewej komory i w sposób niezależny wiązał się ze zwiększonym wskaźnikiem jej masy [90].

Po raz pierwszy na zjawisko zmienności, czyli dyspersji odstępu QT w poszczególnych odprowadzeniach standardowego elektrokardiogramu zwrócili uwagę Campbell i wsp. [91]. Później udowodniono, iż może być ona narzędziem służącym do oceny przestrzennej niejednorodności, czyli lokalnych różnic czasu trwania, repolaryzacji komorowej, i w efekcie różnicować miokardium homogenne od niehomogenne.

W badaniach inwazyjnych wykazano istotną statystycznie korelację pomiędzy dyspersją QT a lokalnym czasem repolaryzacji komór, oznaczanym inwazyjnie z monofazowych potencjałów czynnościowych, zapisywanych z różnych miejsc nasierdza [82]. W dwóch dużych badaniach – w ogólnej populacji osób w wieku podeszłym (*The Rotterdam study*) [92], a także w wieku średnim i starszym (*The Strong Heart Study*) [93] zwiększona dyspersja QT średnio dwukrotnie zwiększała ryzyko śmiertelności sercowo-naczyniowej. W innych badaniach zwiększona dyspersja QTc zwiększała również ryzyko śmiertelności ogólnej oraz zgonów z powodu choroby niedokrwiennej serca [94]. Wykazano ponadto, iż w populacji powyżej 65 roku życia dyspersja QTc powyżej 70 ms w sposób niezależny ponad trzykrotnie zwiększała ryzyko udaru mózgu [95]. Pomiar dyspersji QT znalazł zastosowanie w ocenie ryzyka u pacjentów z ostrym, jak i przebyłym zawałem mięśnia sercowego, kardiomiopatią przerostową i rozstrzeniową, przerostem lewej komory o innej etiologii, niewydolnością serca, oraz wrodzonym zespołem wydłużonego QT.

U pacjentów z nadciśnieniem dyspersja QT jest zwiększona i koreluje ze stopniem przerostu lewej komory [71, 96], a w wybranych populacjach z

podwyższonym ryzykiem wystąpienia komorowych zaburzeń rytmu [92, 97], choć zależność ta nie jest jednoznaczna [96]. Wykazano związek QTd z ciężkością zaburzeń rytmu wg Lowna, oraz liczbą dodatkowych pobudzeń komorowych [27] W innych opracowaniach nie stwierdzono korelacji pomiędzy dyspersją QT a arytmia komorową, choć obserwowano zależność ze wskaźnikiem masy lewej komory [96, 98], jednak wpływ masy lewej komory na dyspersję QT nie jest jednoznaczny [90] [99]. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym bez przerostu lewej komory obecność częstych przedwczesnych pobudzeń komorowych wiązała się z większą QTd.

Prawdopodobieństwo zgonu w przypadku wartości QTd powyżej 80 ms u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym było w obserwacji dwuletniej pięciokrotnie wyższe. Ze śmiertelnością całkowitą, z przyczyn sercowych i nagłym zgonem wiązały się także wiek i klasa IVb zaburzeń rytmu wg Lowna w 24-godzinny zapisie EKG metodą Holtera. W analizie wieloczynnikowej jednak tylko klasa IV wg Lowna była niezależnym czynnikiem ryzyka śmiertelności ogólnej (ryzyko względne 2.6) i sercowo-naczyniowej (ryzyko względne 3.5) [24]. Inni autorzy również nie stwierdzili niezależnego związku zwiększonej dyspersji QT z podwyższonym ryzykiem nagłego zgonu sercowego i śmiertelności sercowej u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym [27].

Nie obserwowano natomiast zależności pomiędzy QTd a innymi markerami niestabilności elektrycznej, jak późne potencjały komorowe, czy zmienność akcji serca [100].

Zmiany załamek T (TWA, T-wave alternans)

Niskonapięciowe zmiany załamek T wydają się być nowszą, bardziej dokładną metodą oceny ryzyka występowania arytmii, odzwierciedlającą zwiększoną dyspersję repolaryzacji [101]. Wykazano zależność pomiędzy obecnością zmian załamek T i przerostem lewej komory oraz wcześniej udokumentowaną utrwaloną tachyarytmia

komorową [102], brak natomiast prospektywnych badań z użyciem tej obiecującej metody. Jedną z nowszych metod wczesnej oceny zaburzeń repolaryzacji u chorych z nadciśnieniem tętniczym jest analiza maksymalnej amplitudy wektora T i kąta pomiędzy maksymalnym wektorem T i osią X w płaszczyźnie czołowej, w zapisie EKG z użyciem odprowadzeń X, Y i Z, rekonstruowanych ze standardowego zapisu 12-odprowadzeniowego [103].

Prześcienna dyspersja repolaryzacji

Dyspersja może wynikać z różnego czasu trwania potencjałów czynnościowych w różnych obszarach mięśnia sercowego (dyspersja osiowa), jak również w poszczególnych jego warstwach (różnice pomiędzy wsierdziem a nasierdziem – dyspersja prześcienna). Badania doświadczalne wskazują, iż prześcienna dyspersja repolaryzacji komorowej ułatwia wystąpienie komorowych zaburzeń rytmu a te same czynniki, które powodują wystąpienie arytmii, wpływają na zwiększenie dyspersji [104]. Dyspersja prześcienna jest bardziej nagła niż osiowa i może reprezentować bardziej niebezpieczny substrat arytmii komorowych. Ostatnie badania dowodzą, iż wskaźnikiem prześciennej dyspersji repolaryzacji jest przedział pomiędzy szczytem i końcem załamka T [105]. Badania doświadczalne wskazują, iż dyspersja czasu trwania monofazowego potencjału czynnościowego silniej koreluje z przedziałem od szczytu do końca załamka T niż pomiarem dyspersji QT [106, 107]. Ostatnie prace dowodzą, iż u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym główną konsekwencją przerostu lewej komory w 12-odprowadzeniowym zapisie EKG jest zwiększenie właśnie dyspersji prześciennej, przy niezaburzonej dyspersji osiowej [108].

Badanie EKG techniką uśrednionego sygnału i późne potencjały komorowe

Mimo iż rejestracja uśrednionego elektrokardiogramu została użyta już w 1963 roku przez Horna i Lee, to za właściwego twórcę tej metody uznaje się Edwarda J.

Berbari, który opisał ją w 1973 roku [109]. Czasowe lub przestrzenne uśrednianie poprzez znaczne wzmocnienie sygnału elektrokardiograficznego oraz usunięcie lub ograniczenie zakłóceń i szumów, które cechują konwencjonalny zapis z powierzchni klatki piersiowej, umożliwia identyfikację tzw. późnych potencjałów. Najszerzej udokumentowana w literaturze jest metoda czasowego uśredniania sygnału, polegająca na uśrednianiu krzywej określonej liczby kolejnych zespołów QRS [110]. Późne potencjały komorowe odpowiadają aktywności elektrycznej o wysokiej częstotliwości i niskiej amplitudzie, występującej w końcowym odcinku zespołu QRS elektrokardiogramu, reprezentujących regionalne opóźnienie i fragmentaryzację aktywacji, służących jako marker elektrofizjologicznego substratu nawrotnych tachyarytmii komorowych, utrwalonego częstoskurczu komorowego, migotania komór oraz nagłego zgonu sercowego [111]. Opóźnienie aktywacji może wynikać z wydłużenia drogi pobudzenia, zwolnienia przewodzenia lub obu tych czynników jednocześnie. Włóknienie w obrębie mięśnia serca nie tylko tworzy bariery wydłużające drogę pobudzenia, lecz również powoduje asynchronię i niejednorodność aktywacji wskutek zaburzenia normalnych połączeń międzykomórkowych i równoległego układu pęczków kardiomiocytów. Te niejednorodne formy aktywacji manifestują się jako sfragmentowane, niskoamplitudowe lokalne zewnątrzkomórkowe elektrogramy podczas *diastole* i korespondują w czasie z późnymi potencjałami komorowymi, rejestrowanymi w powierzchniowym zapisie EKG wysokiego wzmocnienia [110]. Metoda ta początkowo zarezerwowana dla pacjentów z chorobą niedokrwienną serca [112], zgodnie z konsensusem *The American College of Cardiology*, może być stosowana w ocenie ryzyka arytmii komorowych i nagłego zgonu sercowego także u chorych po zawale mięśnia sercowego, u pacjentów z omdleniami o niewyjaśnionej przyczynie, w przypadku kardiomiopatii innymi niż niedokrwiennie a także celem oceny skuteczności interwencji kardiologicznej z

powodu utrwalonego częstoskurczu komorowego. Obiecujące, lecz jeszcze nieudowodnione wydaje się zastosowanie SA-ECG w diagnostyce odrzucania przeszczepu serca, skuteczności leczenia antyarytmicznego oraz po farmakologicznych lub zabiegowych interwencjach, dotyczących krążenia wieńcowego. Metodę tą wykorzystywano w takich stanach jak arytmogenna dysplazja prawej komory, zespół Brugada, tętniaki lewej komory, czy wypadanie płatków zastawki mitralnej. Miejsce SA-ECG u pacjentów ze stabilną chorobą niedokrwienną serca i udokumentowanym utrwalonym częstoskurczem komorowym oraz u chorych bezobjawowych bez uchwytnej choroby serca nie jest jednoznacznie określone [113]. Pomimo braku jasnego sprecyzowania w standardach, identyfikacja późnych potencjałów komorowych w badaniu EKG uśrednionego sygnału jest metodą rekomendowaną przez niektórych autorów dla bezobjawowych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym jako test screeningowy w celu identyfikacji osób predysponowanych do utrwalonego częstoskurczu komorowego [114]. Spośród trzech parametrów opisujących późne potencjały, najważniejsze znaczenie rokownicze wydaje się mieć czas trwania odfiltrowanego zespołu QRS oraz voltaż RMS 40 [76]. Szacuje się, iż późne potencjały komorowe mogą występować u 10 do 20 % pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. W przypadku przerostu lewej komory potencjalnie złośliwej arytmii komorowej towarzyszył wzrost częstości występowania późnych potencjałów komorowych w porównaniu z pacjentami bez przerostu [14, 16, 115-117]. U pacjentów z nadciśnieniową przebudową serca obecność późnych potencjałów komorowych, również oceniana zarówno inwazyjnie metodą endokardialną [118], jak i z użyciem zapisu EKG metodą uśredniania sygnału [16, 19, 119], wiązała się ze średnio trzykrotnie częstszym występowaniem komorowych zaburzeń rytmu, w tym częstoskurczu komorowego. Obserwowano, iż mogą one blisko czterokrotnie częściej występować w przypadku przerostu ekscentrycznego w porównaniu z

koncentrycznym, co tłumaczyć można bardziej zaawansowaną formą nadciśnieniowej przebudowy serca. Z drugiej jednak strony tylko w przypadku przerostu koncentrycznego nasilenie arytmii komorowej korelowało z częstością późnych potencjałów [17]. Inni badacze nie dokumentowali zależności występowania późnych potencjałów od masy ani geometrii lewej komory [120], stwierdzano natomiast zależność pomiędzy nasileniem arytmii komorowej a częstością występowania późnych potencjałów także u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i prawidłową masą lewej komory [19]. W innych doniesieniach nie znaleziono jednak zależności ani pomiędzy ciężkością arytmii komorowej [121], ani pojawianiem się przedwczesnych pobudzeń komorowych [122] a obecnością późnych potencjałów. Jak dotąd w badaniach prospektywnych nie wykazano zależności pomiędzy występowaniem późnych potencjałów komorowych a śmiertelnością sercowo-naczyniową, czy nagłym zgonem sercowym [27].

Wśród innych czynników związanych z częstszym występowaniem późnych potencjałów wymienia się także zwiększoną aktywność współczulną, obserwowaną w badaniu zmienności rytmu serca [116], choć istnieją też prace nie znajdujące takiego związku [120]. Również starszy wiek oraz niższe rozkurczowe ciśnienie tętnicze były opisywane jako niezależne czynniki determinujące występowanie późnych potencjałów komorowych [123]. Stwierdzono także częstsze ich występowanie u pacjentów ze skurczową [117, 124] i rozkurczową dysfunkcją lewej komory. U pacjentów z upośledzeniem rozkurczu lewej komory w przebiegu nadciśnienia tętniczego zarówno późne potencjały komorowe, jak i częstoskurcz komorowy występowały średnio czterokrotnie częściej w porównaniu z pacjentami z prawidłową funkcją rozkurczową, przy czym zarówno późne potencjały, jak i komorowe zaburzenia rytmu były niezależne od masy, geometrii i funkcji skurczowej lewej

komory, dlatego też dysfunkcję rozkurczową uznano za marker substratu arytmii [119].

Pojedyncze badania epidemiologiczne podają rozbieżne wartości dotyczące częstości występowania późnych potencjałów komorowych w populacji ogólnej. Buerschaper i wsp. stwierdzili występowanie późnych potencjałów komorowych u 12.6 % osób zdrowych, nie wykazano jednak w tej grupie zależności pomiędzy ich obecnością a spontaniczną arytmia, jej stopniem nasilenia wg Lowna, czy liczbą dodatkowych pobudzeń komorowych [125]. W badaniu japońskim późne potencjały komorowe występowały u 3.7 % populacji osób zdrowych, przy czym zarówno czas trwania odfiltrowanego zespołu QRS, jak i woltaż RMS 40 cechowały się wyższymi wartościami u mężczyzn w porównaniu z kobietami, co jednak nie wpływało na częstość występowania potencjałów u obu płci [126].

Podobnie inni autorzy w populacji europejskiej wskazywali na wpływ płci na parametry EKG uśrednionego sygnału, dokumentując istotnie dłuższy czas odfiltrowanego QRS u mężczyzn w porównaniu z kobietami w zdrowej populacji, przy porównywalnych średnich wartościach pozostałych parametrów, co tłumaczyli silną zależnością pomiędzy tym parametrem a polem powierzchni ciała, które było znamienne wyższe u mężczyzn [127]. Brak podobnych badań epidemiologicznych u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym zachęca do analizy badanych parametrów elektrycznych w prezentowanej pracy pod względem ewentualnych różnic u kobiet i mężczyzn.

Podsumowując należy stwierdzić, że zaburzenia rytmu serca stanowią częsty problem u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym a nagłe zgony sercowe występują w tej populacji, pomimo leczenia przeciwnadciśnieniowego. Identyfikacja czynników ułatwiających wystąpienie arytmii komorowej wydaje się mieć szczególnie ważną rolę

w aspekcie możliwości zapobiegania zgonom. Wśród nich niekwestionowane miejsce wydaje się zajmować przerost lewej komory i dysfunkcja rozkurczowa.

Osobnym zagadnieniem jest wybór nieinwazyjnych markerów niestabilności elektrycznej w aspekcie ich szerszego zastosowania w ocenie zagrożenia wystąpieniem groźnej arytmii. Do najlepiej zbadanych należą badanie elektrokardiograficzne uśrednionego sygnału z oceną późnych potencjałów komorowych, pomiar dyspersji odstępu QT, analiza zmienności załamka T, czy zmienność rytmu serca.

CELE PRACY

1. określenie zależności pomiędzy parametrami strukturalnymi (obecność i rodzaj przerostu) oraz czynnościowymi (funkcja skurczowa i rozkurczowa) lewej komory serca a niestabilnością elektryczną (późne potencjały komorowe w SA-ECG, czas trwania i dyspersja odstępu QT) u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Hipoteza robocza zakłada silny wpływ nadciśnieniowej przebudowy mięśnia sercowego, czyli przerostu lewej komory oraz upośledzenia funkcji rozkurczowej na zjawisko arytmogenności.

2. ocena wpływu wysokości ciśnienia tętniczego, aktualnego leczenia, ze szczególnym uwzględnieniem grup leków przeciwnadciśnieniowych oraz czasu trwania leczenia nadciśnienia tętniczego na obserwowane zależności. Hipoteza robocza zakłada istnienie związku pomiędzy wyrównaniem ciśnienia tętniczego oraz przyjmowanymi grupami leków przeciwnadciśnieniowych a ryzykiem występowania arytmii, niezależnie od czasu trwania choroby.

3. określenie wpływu innych czynników na parametry niestabilności elektrycznej (profil konstytucjonalny i metaboliczny, schorzenia towarzyszące – choroba niedokrwienna serca, cukrzyca, dyslipidemie, niewydolność nerek, inne). Hipoteza robocza – uznane czynniki ryzyka choroby niedokrwiennej serca, szczególnie takie jak płeć męska, cukrzyca, hipercholesterolemia, czy palenie tytoniu, mogą wpływać na obserwowane zależności.

METODYKA

POPULACJA

Badaniami objęto 150 chorych hospitalizowanych w latach 2003 – 2004 w Oddziale Klinicznym i objętych opieką ambulatoryjną Poradni Przyklinicznej Kliniki Chorób Wewnętrznych i Geriatrii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie w wieku powyżej 50 lat, leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego, z zachowaną hemodynamicznie skuteczną funkcją lewego przedsionka oraz niezaburzoną funkcją skurczową lewej komory. Z badania wyłączonego pacjentów z klinicznymi objawami niewydolności serca, stwierdzaną w badaniu echokardiograficznym niedomykalnością zastawki mitralnej powyżej drugiego stopnia zaawansowania oraz z odcinkowymi zaburzeniami kurczliwości lewej komory, a także chorych z obserwowanymi w 12-odprowadzeniowym zapisie EKG zaburzeniami rytmu i przewodzenia.

Biorąc pod uwagę doniesienia o różnicującym wpływie płci na częstość występowania przerostu lewej komory, jej dysfunkcji rozkurczowej oraz komorowych zaburzeń rytmu i ich markerów w prezentowanej pracy analizowane zmienne charakteryzujące badaną grupę przedstawiono oddzielnie u mężczyzn i kobiet. W dalszym etapie wyliczeń dokonywano łącznie w całej grupie, w analizie wieloczynnikowej uwzględniając płeć jako zmienną niezależną.

METODYKA BADAŃ

U wszystkich pacjentów, po wyrażeniu zgody na udział w badaniu, przeprowadzono:

1. standardowy kwestionariusz
2. pomiary antropometryczne
3. pomiary ciśnienia tętniczego krwi
4. badania laboratoryjne

5. badanie echokardiograficzne
6. badanie elektrokardiograficzne 12-odprowadzeniowe z manualną oceną odstępu QT i jego dyspersji
7. badanie elektrokardiograficzne uśrednionego sygnału (SA-ECG).

Standardowy kwestionariusz

Badanie podmiotowe rozszerzono przez wypełnienie szczegółowego kwestionariusza, uwzględniającego następujące dane:

- wiek i płeć pacjenta
- choroby przebyte i współistniejące ze szczególnym uwzględnieniem chorób sercowo-naczyniowych, cukrzycy i hiperlipidemii
- aktualnie zażywane leki
- używki
- rodzinne obciążenie chorobami sercowo-naczyniowymi.

Pomiary antropometryczne

Z parametrów antropometrycznych w przedstawianej analizie użyte zostały wzrost oraz masa ciała, na podstawie których wyliczono wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) oraz powierzchnię ciała (BSA, *body surface area*), według poniższych wzorów:

$$\text{BMI} = \text{waga (kg)} / \text{wzrost (m)}^2$$

$$\text{BSA [m}^2\text{]} = ([\text{wzrost (cm)} \times \text{waga (kg)}] / 3600)^{1/2} \text{ [128].}$$

Pomiary ciśnienia tętniczego krwi

Pomiarów ciśnienia tętniczego dokonywano sfigmomanometrem rtęciowym, w pozycji siedzącej, po co najmniej pięciominutowym odpoczynku. Po tym czasie pomiaru

dokonywano trzykrotnie z rzędu w odstępach dwuminutowych i analizie poddano średnią z trzech pomiarów. Technika pomiarów zgodna była z zaleceniami *British Society of Hypertension* [129].

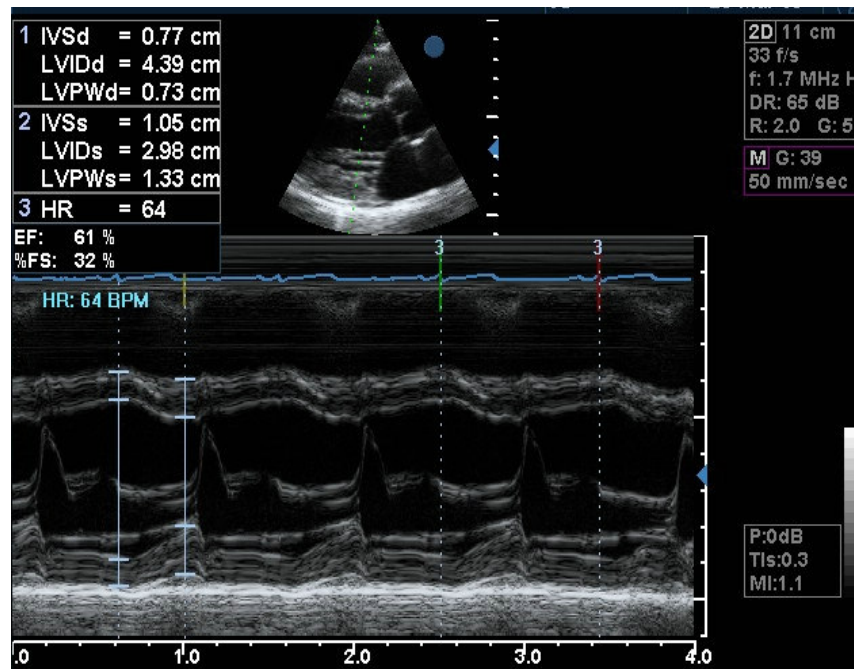
Badania laboratoryjne

U wszystkich badanych wykonano i uwzględniono w analizie następujące parametry laboratoryjne: morfologię krwi, stężenia: kreatyniny, sodu, potasu, cholesterolu całkowitego, frakcji LDL i HDL cholesterolu, triglicerydów oraz glukozy na czczo.

Badanie echokardiograficzne

W celu oceny morfologii i funkcji lewej komory u wszystkich badanych zostało wykonane badanie echokardiograficzne w prezentacji jednowymiarowej (M-mode), dwuwymiarowej (2D) i metodą doplera przy użyciu aparatu *GE Vivid 3 Ultrasound* głowicą o częstotliwości harmonicznej (2.5-3.5MHz), według standardów *American Society of Echocardiography* [130, 131]. Analizowano następujące parametry strukturalne: wymiar końcoworozkurczowy lewej komory (LVEDd), wymiar końcowoskurczowy lewej komory (LVESd), wymiar rozkurczowy przegrody międzykomorowej (IVSd) i ściany tylnej (PWd) oraz względną grubość ściany lewej komory (RWT) (ryc. 1).

Rycina 1. Przykładowe badanie echokardiograficzne - projekcja przymostkowa w osi długiej – prezentacja 2D i M-mode. Ocena grubości przegrody międzykomorowej i ściany tylnej w rozkurczu oraz rozkurczowy wymiar lewej komory. Oznaczenie frakcji wyrzutowej lewej komory metodą Teichholza.



Masę lewej komory (LVM) oceniano na podstawie formuły ASE (*American Society of Echocardiography*) [132]:

$$LVM = 0.8 \times [1.04 \times (IVSd + LVEDd + PWD)^3 - LVEDd^3] + 0.6.$$

Wskaźnik masy lewej komory (LVMI) obliczono jako iloraz masy lewej komory i powierzchni ciała:

$$LVMI = LVM / BSA.$$

Za kryterium przerostu lewej komory przyjęto wartości zaproponowane w 2003 roku przez *European Society of Cardiology* i *European Society of Hypertension*: 125 g/m² dla mężczyzn i 110 g/m² dla kobiet [133].

Na podstawie obecności przerostu lewej komory oraz wartości względnej grubości jej ściany wyróżniono następujące typy geometrii lewej komory: prawidłowa geometria (prawidłowa masa lewej komory oraz RWT < 0.45), remodeling koncentryczny

(prawidłowa masa lewej komory oraz $RWT \geq 0.45$), przerost koncentryczny (przerost lewej komory oraz $RWT \geq 0.45$) oraz przerost ekscentryczny (przerost lewej komory oraz $RWT < 0.45$).

Za wskaźnik czynności skurczowej lewej komory przyjęto frakcję wyrzutową, obliczaną metodą Teichholza, przy założeniu braku odcinkowych zaburzeń kurczliwości mięśnia lewej komory.

W ocenie czynności rozkurczowej lewej komory [134] (ryc. 2) analizowano widmo przepływu przez zastawkę mitralną oraz widmo przepływu w żyłę płucnej prawej górnej (ryc. 4), uzyskane doplerem fali pulsacyjnej, oraz obraz przepływu przez zastawkę mitralną w prezentacji jednowymiarowej kolor-M-mode (ryc. 3) Analizie poddano średnią z wykonanych pięciokrotnie pomiarów następujących parametrów: prędkości maksymalnej wczesnego napływu mitralnego (E), prędkości maksymalnej w czasie skurczu przedsionka (A), ich stosunku (E/A), czasu deceleracji wczesnego napływu mitralnego (DT), prędkości propagacji fali wczesnego napływu mitralnego (Vp), oraz parametrów przepływu w żyłę płucnej prawej górnej – fazy skurczowej (pS), rozkurczowej (pD), ich stosunku (S/D), fazy przedsionkowej (pA) oraz czasu trwania fazy przedsionkowej (pAdur). W doplerze fali ciągłej dokonano także pomiaru czasu rozkurczu izowolumetrycznego (ryc. 5). Z dalszej analizy wykluczono osoby z zaburzeniami funkcji skurczowej lewej komory, wadami zastawkowymi serca oraz z rytmem innym niż zatokowy.

Dysfunkcję rozkurczową rozpoznawano na podstawie kryteriów niewydolności rozkurczowej zaproponowanych w 1998 roku przez Grupę Roboczą Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego [135] oraz w oparciu o klasyfikację dysfunkcji rozkurczowej według *Canadian Cardiovascular Society* z 2002 roku [136].

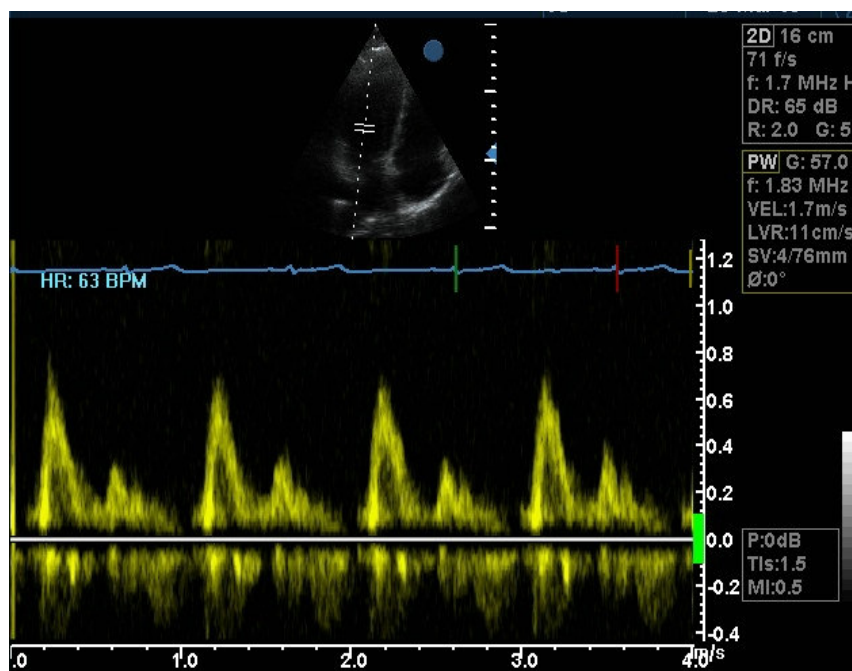
Tabela 2. Kryteria diagnostyczne niewydolności rozkurczowej według Grupy Roboczej Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego [135].

Typ zaburzeń	Współistniejący profil napływu mitralnego	Kryterium diagnostyczne
Zwolnienie relaksacji izowolumetrycznej	Zaburzenia relaksacji	IVRT: ➤ > 92 ms (<30 rż) ➤ > 100 ms (30-50 rż) ➤ > 105 ms (>50 rż)
Cechy zaburzonej relaksacji w fazie wczesnego napełniania lewej komory	Zaburzenia relaksacji (możliwe nietypowe trójfazowe profile napełniania)	Przepływ mitralny ➤ E/A < 1,0 i DT > 220 ms (< 50 rż) ➤ E/A < 0,5 i DT > 280 ms (<50 rż) Przepływ w żyłach płucnych ➤ S/D > 1.5 (< 50 rż) ➤ S/D > 2.5 (>50 rż)
Zwiększona sztywność (tj. zmniejszona podatność) mięśnia lewej komory	Pseudonormalizacja lub profil restrykcyjny	Zaburzenia przepływu w żyłach płucnych ➤ pA > 35 cm/s ➤ pAdur – Adur > 30 ms

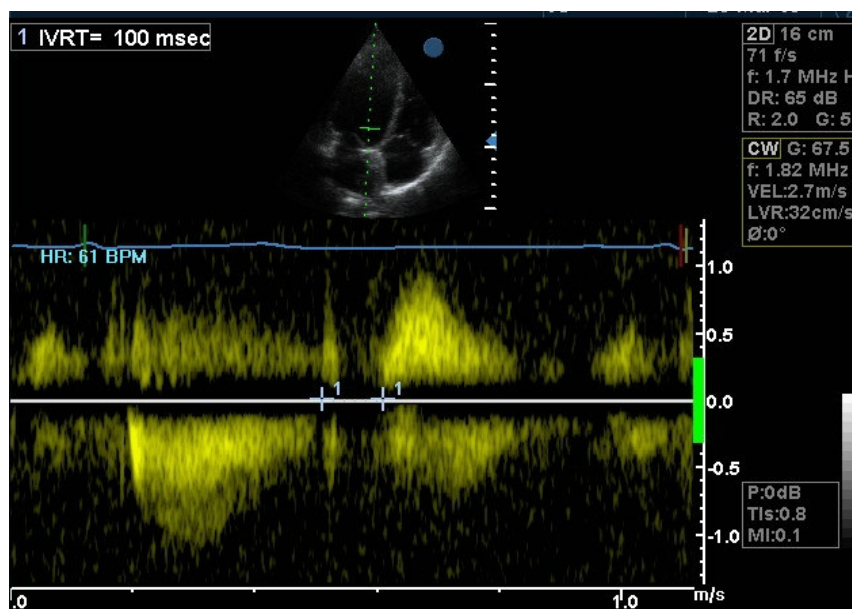
Tabela 3. Kryteria dysfunkcji rozkurczowej według Canadian Cardiovascular Society [136].

Stopień dysfunkcji rozkurczowej	Napływ mitralny		Żyły płucne		
	E/A	DT (ms)	pS/pD	pA (m/s)	pAdur – Adur (ms)
1 – norma	1-2	150-200	≥1	<0,35	<20
2 – łagodna	<1	>200	≥1	<0,35	<20
3 – łagodna do umiarkowanej	<1	>200	≥1	≥0,35	≥20
4 – umiarkowana	1-2	150-200	0,5-1	≥0,35	≥20
5 – ciężka	>2	<150	<0,5	≥0,35	≥20

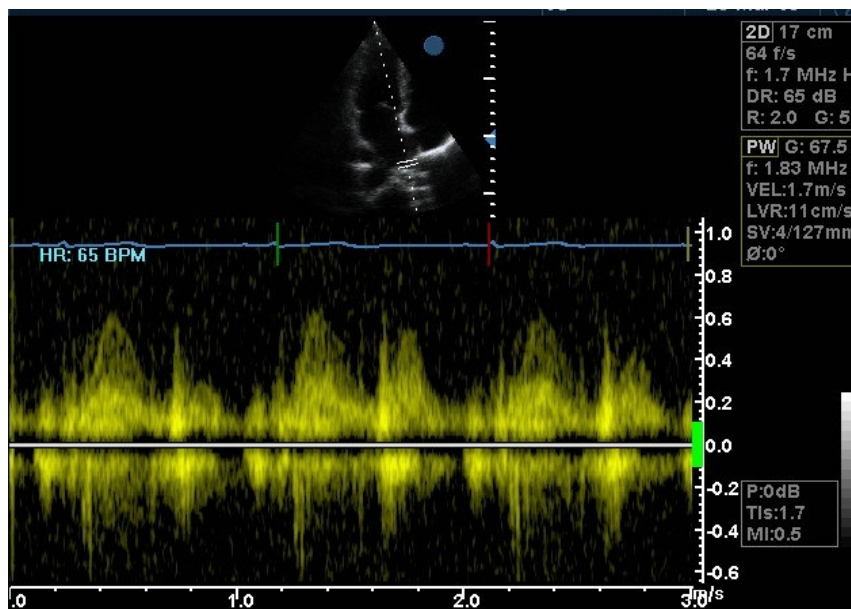
Rycina 2. Przykładowe badanie echokardiograficzne – projekcja koniuszkowa 4-jamowa - dopler fali pulsacyjnej przepływu przez zastawkę mitralną. Widoczna fala wczesnego napływu mitralnego (E) oraz fala przedsionkowa (A).



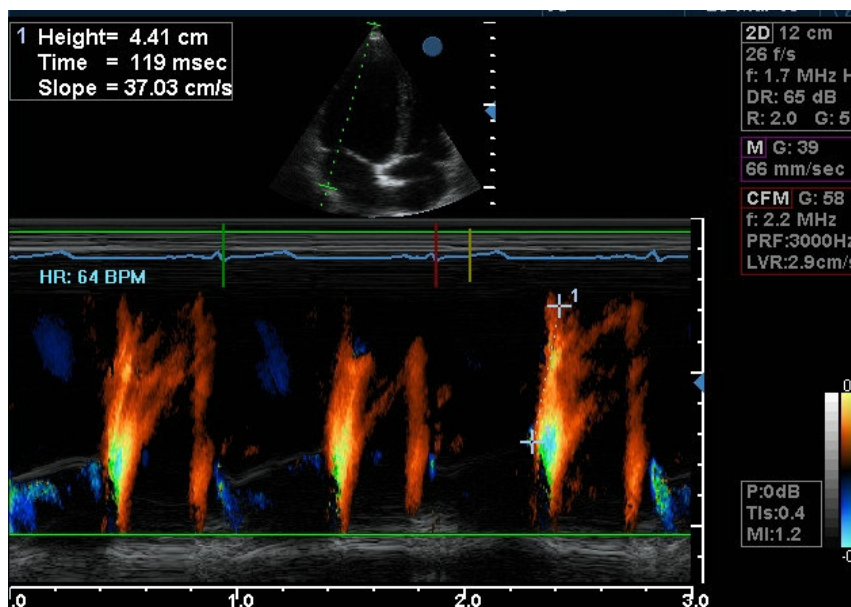
Rycina 3. Przykładowe badanie echokardiograficzne – projekcja koniuszkowa 4-jamowa - ocena napływu mitralnego w prezentacji jednowymiarowej kolor-M-mode, pomiar prędkości propagacji fali wczesnego napływu mitralnego.



Rycina 4. Przykładowe badanie echokardiograficzne – projekcja koniuszkowa 4-jamowa - ocena przepływu w żyle płucnej prawej górnej doplerem fali pulsacyjnej.



Rycina 5. Przykładowe badanie echokardiograficzne – projekcja koniuszkowa 5-jamowa - pomiar czasu rozkurczu izowolumetrycznego doplerem fali ciągłej.



Badanie elektrokardiograficzne

U poddanych badaniu wykonano standardowe badanie elektrokardiograficzne przy użyciu aparatu *Siemens Megacart 3*, z synchronicznym zapisem standardowym z 12 odprowadzeń, przy prędkości przesuwu papieru równej 25 mm/s. Pomiaru dyspersji QT dokonywano metodą manualną na powiększonym dwukrotnie elektrokardiogramie. Odstęp QT mierzono według standardowych definicji w każdym z 12 odprowadzeń EKG w trzech kolejnych ewolucjach, a następnie uśredniano. Z analizy wyłączono chorych, u których nie można było ustalić końca załamka T przynajmniej w 7 odprowadzeniach elektrokardiogramu, w tym co najmniej 3 odprowadzeniach przedsercowych [137]. Jeżeli fala U nakładała się na załamek T, za koniec załamka T przyjmowano punkt przecięcia linii izoelektrycznej przez styczną do ramienia zstępującego załamka T; tą metodą wyznaczano maksymalną (QTmax) i minimalną (QTmin) wartość odstępu QT.

Średni odstęp QT korygowano względem częstości akcji serca według formuły Bazzeta ($QTc(B) = QT / RR^{1/2}$) [138] oraz według tabeli normogramowej (QTc(N)) [139]. Dyspersję QT (QTd) obliczano jako różnicę między maksymalnym i minimalnym odstępem QT [140]. Skorygowaną dyspersję QT (QTcd) obliczono jako różnicę pomiędzy maksymalnym i minimalnym czasem trwania odstępu QT, skorygowanego metodą Bazzeta i metodą normogramową.

Badanie elektrokardiograficzne techniką uśrednionego sygnału

Badanie elektrokardiograficzne uśrednionego sygnału o wysokiej czułości (SA-ECG, *signal-averaged ECG*) wykonano przy użyciu aparatu *Siemens Megacart 3*, ze standardową rejestracją z 3 dwubiegunowych odprowadzeń ortogonalnych (X, Y, Z) wg Franka z użyciem filtra bipolarnego w zakresie 40-250 Hz (ryc. 6). Podczas każdego zapisu analizie poddano 200 zespołów QRS, przy poziomie szumów nie

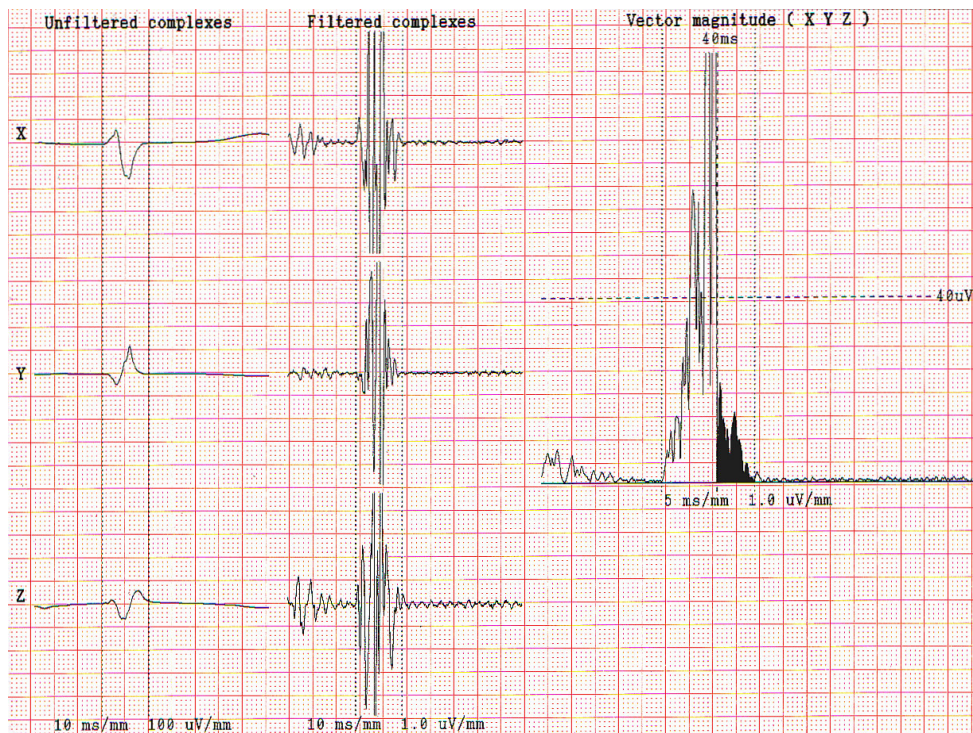
przekraczającym $0.5 \mu\text{V}$. Analizie poddano następujące parametry rozpoznania późnych potencjałów komorowych:

1. czas trwania odfiltrowanego zespołu QRS [QRSdur]
2. czas trwania niskoamplitudowych ($< 40 \mu\text{v}$) sygnałów w końcowym odcinku QRS [LAS 40]
3. pierwiastek kwadratowy woltażu końcowych 40 ms zespołu QRS [RMS 40].

W celu określenia obecności późnych potencjałów komorowych zastosowano następujące kryteria [141]:

1. QRSdur $> 114 \text{ ms}$
2. LAS 40 $> 38 \text{ ms}$
3. RMS 40 $< 20 \mu\text{V}$.

Rycina 6. Przykładowy wydruk badania późnych potencjałów komorowych metodą zapisu EKG uśrednionego sygnału.



Obecność późnych potencjałów komorowych rozpoznawano, jeśli co najmniej dwa z trzech podanych powyżej kryteriów były spełnione. Z uwagi na doniesienia wskazujące, że przyjęcie całkowitego czasu trwania QRS > 114 ms jako kryterium dodatniego wyniku późnych potencjałów komorowych zwiększa czułość i specyficzność względem ryzyka nagłej śmierci sercowej [113, 142], wszystkie parametry zapisu EKG uśrednionego sygnału analizowano również oddzielnie jako zmienne ciągłe.

Analiza statystyczna

W celu opracowania wyników pracy posłużono się pakietem statystycznym Statistica wersja 6.0 z wykorzystaniem następujących metod statystycznych:

1. Statystyki opisowe – z określeniem wartości średnich, odchylenia standardowego zmiennej, procentowego rozkładu zmiennych
2. Porównania wartości średnich między dwoma niezależnymi grupami dokonano za pomocą testu t-studenta, natomiast porównania proporcji między grupami za pomocą testu chi-kwadrat.
3. W celu wstępnej oceny związków pomiędzy zmiennymi w całej grupie wykorzystano analizę korelacji Pearsona.
4. W celu wyodrębnienia czynników powiązanych z analizowaną zmienną posłużono się analizą regresji krokowej. W ten sposób, przy założeniu wartości progowej dla statystyki F Snedecora dla wejścia 4.5 i pozostania 3.5, zidentyfikowano zmienne istotnie powiązane z ocenianymi parametrami niestabilności elektrycznej.
5. W celu porównania średnich pomiędzy nasileniem dysfunkcji rozkurczowej posłużono się testem analizy wariancji w klasyfikacji pojedynczej (ANOVA).

WYNIKI

CHARAKTERYSTYKA POPULACJI

Badana grupa liczyła 150 osób, w tym 86 kobiet (57.3 %) i 64 mężczyzn (42.7 %). Średni wiek badanej populacji wyniósł 63.4 ± 10.4 lat, wskaźnik masy ciała 28.3 ± 4.3 kg/m², powierzchnia ciała 1.86 ± 0.20 m². Średnia akcja serca wyniosła 66.4 ± 10.3 / minutę, średnie wartości skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego odpowiednio 144.9 ± 18.7 i 88.9 ± 13.0 mmHg. Średni czas trwania nadciśnienia tętniczego wyniósł 10.2 ± 8.4 lat. Spośród schorzeń towarzyszących nadciśnieniu tętniczemu pacjenci w kwestionariuszu najczęściej podawali chorobę niedokrwienną serca (27.3 %), cukrzycę typu 2 (20.0 %) oraz miażdżycę zarostową tętnic kończyn dolnych (8.0 %). Palenie papierosów deklarowało 16.3 % badanej populacji. Choroby układu krążenia w rodzinie od strony ojca występowały u 43.3 % badanych, natomiast od strony matki u 54.0 % badanych osób.

Analiza porównawcza kobiet i mężczyzn (tabela 4) wykazała, że kobiety były istotnie starsze i dłużej chorowały na nadciśnienie tętnicze. Charakteryzowały się porównywalnym wskaźnikiem masy ciała, lecz mniejszą powierzchnią ciała, miały niższe rozkurczowe ciśnienie tętnicze i rzadziej niż mężczyźni podawały palenie papierosów. Nie stwierdzono natomiast różnic w profilu schorzeń towarzyszących oraz obciążeniu dziedzicznym chorobami układu krążenia.

Prawidłową kontrolę ciśnienia tętniczego, czyli wartości ciśnienia skurczowego poniżej 140 mmHg oraz rozkurczowego poniżej 90 mmHg w pomiarach gabinetowych, stwierdzano u niemal jednej trzeciej badanej populacji (30.7 %), odpowiednio u 31.4 % kobiet i 29.7 % mężczyzn, przy czym różnica ta nie była istotna statystycznie.

Tabela 4. Charakterystyka parametrów antropometrycznych, danych klinicznych, używek oraz obciążenia dziedzicznego u kobiet i mężczyzn.

	Kobiety n = 86	Mężczyźni n = 64
Wiek, lata	66.7 ± 9.8	59.2 ± 9.7***
Masa ciała, kg	72.7 ± 12.5	86.8 ± 13.3***
Wzrost, cm	160.9 ± 6.1	174.1 ± 6.1***
BMI, kg/m ²	28.1 ± 4.6	28.6 ± 3.8
BSA, m ²	1.76 ± 0.15	2.01 ± 0.17***
SBP, mmHg	142.5 ± 16.0	148.2 ± 21.6
DBP, mmHg	86.2 ± 11.4	92.4 ± 14.3**
Akcja serca, /min	63.6 ± 8.9	65.3 ± 9.4
Czas trwania nadciśnienia tętniczego, lata	12.3 ± 8.9	7.3 ± 6.7***
Cukrzyca typu 2, %	16.3	25.0
Choroba niedokrwienna serca, %	30.2	23.4
Miażdżycza zarostowa kończyn dolnych, %	5.8	10.9
Palący, %	9.3	23.4*
(+) wywiad rodzinny – ojciec, %	40.7	46.9
(+) wywiad rodzinny – matka, %	50.0	59.4

W tabeli przedstawione są wartości średnie ± SD lub liczebność grup (%).
Poziomy istotności różnic pomiędzy płciami: *** p<0.001, ** p<0.01, * p<0.05

Analiza zażywanych leków wykazała, że najczęściej były stosowane inhibitory konwertazy angiotensyny (71.3 % wszystkich badanych), dalej z malejącą częstością diuretyki (47.3 %), beta-blokery (44.0 %), blokery kanału wapniowego (38.7 %), alfa-blokery (2.7 %) i leki o działaniu ośrodkowym (2.0 %). Kobiety istotnie częściej niż

mężczyźni otrzymywały diuretyki, odsetek stosowania pozostałych grup leków był porównywalny (tabela 5).

Tabela 5. Charakterystyka przyjmowanych grup leków hipotensyjnych w badanej grupie u kobiet i mężczyzn.

	Kobiety n = 86	Mężczyźni n = 64
Diuretyki, %	55.8	35.9*
Inhibitory konwertazy angiotensyny, %	70.9	71.9
Blokery kanału wapniowego, %	38.4	39.1
Beta-blokery, %	50.0	35.9
Alfa-blokery, %	1.2	4.7
Leki o działaniu ośrodkowym, %	1.2	3.2

Poziom istotności różnic pomiędzy płciami: * $p < 0.05$

Spośród badanych parametrów laboratoryjnych (tabela 6) w grupie mężczyzn obserwowano istotnie niższy poziom HDL-cholesterolu oraz wyższe stężenie kreatyniny w surowicy. Poziom cholesterolu całkowitego i frakcji LDL u obojga płci był podobny i nieco przekraczał rekomendowane normy (odpowiednio 5.56 ± 1.14 mmol/l oraz 3.51 ± 1.06 mmol/l)

Tabela 6. Charakterystyka parametrów biochemicznych w badanej grupie u kobiet i mężczyzn.

	Kobiety n = 86 średnia ± SD	Mężczyźni n = 64 średnia ± SD
Potas, mmol/l	4.30 ± 0.48	4.41 ± 0.43
Kreatynina, umol/l	75.66 ± 16.52	84.92 ± 16.77**
Glukoza, mmol/l	5.44 ± 1.19	5.97 ± 1.63*
Cholesterol całkowity, mmol/l	5.69 ± 1.17	5.37 ± 1.09
LDL-cholesterol, mmol/l	3.59 ± 1.10	3.39 ± 0.99
HDL-cholesterol, mmol/l	1.35 ± 0.40	1.11 ± 0.27***
Triglicerydy, mmol/l	1.75 ± 1.00	1.95 ± 1.11

Poziomy istotności różnic pomiędzy płciami: *** p<0.001, ** p<0.01, * p<0.05

Badanie echokardiograficzne w badanej grupie wykazało średnio nieznacznie podwyższony wymiar lewego przedsionka (40.9 ± 4.5 mm). Średni wymiar końcoworozkurczowy lewej komory (50.6 ± 5.3 mm), wymiar rozkurczowy przegrody międzykomorowej (11.5 ± 1.5 mm) i ściany tylnej (10.3 ± 1.4 mm) mieściły się w granicach normy. W porównaniu z kobietami, u mężczyzn stwierdzano istotnie statystycznie większy wymiar lewego przedsionka, wymiar końcoworozkurczowy lewej komory, wymiary rozkurczowe ścian, masę i wskaźnik masy lewej komory.

Przerost lewej komory obserwowano u 39.3 % badanej populacji. Wśród zaburzeń geometrii lewej komory przerost ekscentryczny był obecny u 28.7 % badanych, przerost koncentryczny u 10.7 % a remodeling koncentryczny u 14 % (tabela 7).

Tabela 7. Charakterystyka strukturalnych parametrów echokardiograficznych oraz rozkład poszczególnych typów geometrii lewej komory u kobiet i mężczyzn.

	Kobiety n = 86	Mężczyźni n = 64
Lewy przedsionek, mm	39.8 ± 4.4	42.3 ± 4.2***
Lewa komora (wymiar końcoworozkurczowy), mm	49.5 ± 4.8	52.1 ± 5.5**
Fracja wyrzutowa, %	69.9 ± 4.8	68.1 ± 6.3
Przegroda międzykomorowa (wymiar rozkurczowy), mm	10.9 ± 1.3	12.3 ± 1.5***
Tyłna ściana lewej komory (wymiar rozkurczowy), mm	9.8 ± 1.3	10.9 ± 1.3***
Wskaźnik masy lewej komory, g/m ²	107.8 ± 22.6	120.3 ± 23.8**
Względna grubość ściany lewej komory	0.40 ± 0.07	0.42 ± 0.07*
Przerost lewej komory, %	41.9	35.9
Remodeling koncentryczny, %	12.8	15.6
Przerost koncentryczny, %	8.1	14.1
Przerost ekscentryczny, %	33.7	21.9

W tabeli przedstawione są wartości średnie ± SD lub liczebność grup (%).
Poziomy istotności różnic pomiędzy płciami: *** p<0.001, ** p<0.01, * p<0.05

Spośród parametrów funkcji rozkurczowej, u mężczyzn stwierdzano niższą prędkość maksymalną napływu mitralnego w czasie skurczu przedsionka i wyższy stosunek prędkości maksymalnych napływu wczesnego i w czasie skurczu przedsionka (E/A), wartości pozostałych parametrów funkcji rozkurczowej nie różniły się istotnie względem płci (tabela 8).

Upośledzenie funkcji rozkurczowej lewej komory w oparciu o kryteria grupy roboczej Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 1998 roku stwierdzano u 45.3 % badanych osób, odpowiednio u 47.7 % mężczyzn i 42.2 % kobiet. Upośledzoną relaksację obserwowano u 42.7 %, natomiast cechy pseudonormalizacji napływu mitralnego u 2.6 % badanych. Przyjmując kryteria wynikające z konsensusu

Kanadyjskiego Towarzystwa Kardiologicznego dysfunkcję rozkurczową stwierdzano u 63.3 % badanych, u kobiet i mężczyzn odpowiednio u 68.6 % i 56.3 %. Dysfunkcję rozkurczową określaną jako łagodną stwierdzano u 57.3 % badanych, natomiast łagodną do umiarkowanej u 6 % pacjentów. W badanej grupie nie stwierdzano umiarkowanej i ciężkiej dysfunkcji rozkurczowej.

Tabela 8. Charakterystyka echokardiograficznej oceny funkcji rozkurczowej lewej komory oraz częstość występowania jej upośledzenia u kobiet i mężczyzn.

	Kobiety n = 86	Mężczyźni n = 64
E, m/s	0.72 ± 0.16	0.72 ± 0.14
A, m/s	0.85 ± 0.17	0.75 ± 0.19***
E/A	0.88 ± 0.23	1.01 ± 0.33**
DT, ms	241.2 ± 45.2	250.3 ± 40.8
IVRT, ms	100.8 ± 22.3	103.3 ± 20.6
Vp, cm/s	45.8 ± 13.1	47.0 ± 11.7
pS, m/s	0.65 ± 0.12	0.65 ± 0.14
pD, m/s	0.42 ± 0.16	0.44 ± 0.11
pS/pD	1.62 ± 0.35	1.55 ± 0.41
pA, m/s	0.29 ± 0.08	0.28 ± 0.09
pAdur, ms	156.8 ± 26.2	153.3 ± 29.2
E/Vp	1.7 ± 0.4	1.6 ± 0.3

W tabeli przedstawione są wartości średnie ± SD lub liczebność grup (%).
Poziomy istotności różnic pomiędzy płciami: *** p<0.001, ** p<0.01

Spośród parametrów związanych z niestabilnością elektryczną (parametrów elektrycznych) analizie poddano odstęp QT oraz jego dyspersję, odpowiednio skorygowane do częstości serca dwoma metodami – normogramową i Bazzeta.

Składowe późnych potencjałów komorowych oceniano oddzielnie jako zmienne ciągłe a także jako obecność bądź nieobecność późnych potencjałów komorowych (tabela 9). Czas trwania odstępu QT w badanej grupie wyniósł 399.4 ± 33.4 ms, po korekcji względem częstości serca metodą normogramową i wg reguły Bazzeta odpowiednio 412.2 ± 26.3 ms oraz 438.1 ± 51.5 ms. Dyspersja QT w badanej grupie wyniosła 69.8 ± 22.0 ms, po korekcji metodą normogramową 83.4 ± 27.8 ms oraz wg reguły Bazzeta 72.8 ± 21.7 ms.

Obecność późnych potencjałów komorowych stwierdzono u 37.3 % badanych, u 37.2 % kobiet i 37.5 % mężczyzn. Spośród parametrów późnych potencjałów komorowych czas trwania odfiltrowanego zespołu QRS wyniósł średnio 98.6 ± 11.5 ms, RMS 40 28.6 ± 21.4 μ V oraz LAS 40 36.0 ± 10.8 ms. Przyjmując kryteria rozpoznania późnych potencjałów komorowych wydłużony czas trwania odfiltrowanego zespołu QRS powyżej 114 ms stwierdzono u 8.7 % pacjentów, obniżony woltaż RMS 40 poniżej 20 μ V u 44.7 %, zaś wydłużony czas LAS 40 powyżej 38 s u 37.3 % badanych. W sumie trzy kryteria rozpoznania późnych potencjałów komorowych spełnione były u 6.7 % pacjentów, dwa – u 30.7 %, natomiast jedno u 9.3 % badanych.

U kobiet stwierdzono krótszy czas trwania odfiltrowanego zespołu QRS i istotnie dłuższy odstęp QT, zarówno nie korygowany jak i skorygowany metodą normogramową. Pozostałe z analizowanych parametrów nie wykazywały różnic pomiędzy płciami.

Tabela 9. Charakterystyka parametrów związanych z niestabilnością elektryczną u kobiet i mężczyzn.

	Kobiety n=86 średnia ± SD	Mężczyźni n=64 średnia ± SD
QTd, ms	68.5 ± 21.7	71.5 ± 22.4
QTdc (N), ms	81.1 ± 29.1	86.4 ± 25.8
QTdc (B), ms	71.0 ± 21.4	75.2 ± 22.0
QT, ms	407.8 ± 33.6	388.3 ± 30.0***
QTc (N), ms	419.0 ± 26.8	403.1 ± 23.0***
QTc (B), ms	441.5 ± 52.2	433.5 ± 50.7
QRSdur, ms	96.8 ± 12.8	100.9 ± 9.2*
RMS 40, μV	29.3 ± 23.8	27.5 ± 17.7
LAS 40, ms	36.5 ± 11.8	35.5 ± 9.2

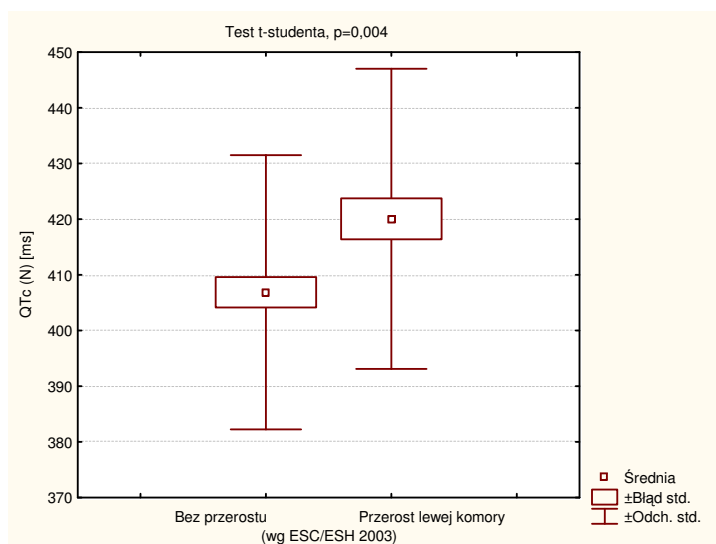
Poziomy istotności różnic pomiędzy płciami: *** p<0.001, * p<0.05

ANALIZA CZYNNIKÓW WPŁYWAJĄCYCH NA WSKAŹNIKI NIESTABILNOŚCI ELEKTRYCZNEJ

Struktura lewej komory i wymiar lewego przedsionka

Obecność przerostu lewej komory wiązała się z istotnie dłuższym skorygowanym metodą normogramową odstępem QT w porównaniu z grupą bez przerostu (420.1 ± 27.0 ms vs 406.9 ± 24.7 ms, $p=0.004$) (rycina 9), lecz nie obserwowano wpływu przerostu lewej komory na wartości pozostałych parametrów elektrycznych.

Rycina 9. Zależność skorygowanego metodą normogramową odstępu QT od występowania przerostu lewej komory w całej grupie.



Analizując poszczególne typy przerostu lewej komory nie obserwowano różnic w wartościach parametrów elektrycznych pomiędzy osobami z przerostem koncentrycznym ($n=16$) i ekscentrycznym ($n=43$). Podobnie geometria lewej komory, oceniana względną grubością ściany (RWT), nie wpływała na te parametry.

Wymiar lewego przedsionka istotnie statystycznie korelował z parametrami późnych potencjałów komorowych – dodatnio z czasem trwania QRS oraz ujemnie z RMS 40.

Wymiar końcoworozkurczowy lewej komory istotnie korelował z QT. Wymiar

rozkurczowy przegrody międzykomorowej wykazywał istotną zależność ze skorygowaną wg Bazzeta dyspersją QT oraz czasem trwania QRS, podobnie jak wymiar rozkurczowy przegrody międzykomorowej korelował z czasem trwania QRS.

Wskaźnik masy lewej komory wykazywał zależność z QT, skorygowanym metodą normogramową QT oraz czasem trwania QRS.

Współczynniki istotnych statystycznie korelacji pomiędzy parametrami strukturalnymi a analizowanymi składowymi standardowego EKG i EKG uśrednionego sygnału przedstawiono w tabelach 10 i 11.

Tabela 10. Współczynniki korelacji pomiędzy echokardiograficznymi parametrami strukturalnymi a niekorygowanymi i skorygowanymi czasem trwania odstępu QT i jego dyspersją w całej grupie.

	QT	QTc (N)	QTc (B)	QTd	QTdc (N)	QTdc (B)
LVEDd	0.17*	ns	ns	ns	ns	ns
IVSd	ns	ns	ns	ns	ns	0.17*
LVMI	0.21*	0.23**	ns	ns	ns	ns

Poziomy istotności korelacji: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$
 ns = korelacja nieistotna statystycznie ($p \geq 0.05$)

Tabela 11. Współczynniki korelacji pomiędzy echokardiograficznymi parametrami strukturalnymi a wskaźnikami z zapisu elektrokardiograficznego uśrednionego sygnału (składowymi rozpoznania późnych potencjałów komorowych) w całej grupie.

	QRSdur	RMS 40	LAS 40
LA	0.18*	-0.17*	ns
IVSd	0.17*	ns	ns
PWd	0.16*	ns	ns
LVMI	0.20*	ns	ns

Poziom istotności korelacji: * $p < 0.05$
 ns = korelacja nieistotna statystycznie ($p \geq 0.05$)

Funkcja lewej komory serca

Funkcja skurczowa

Fracja wyrzutowa lewej komory nie wykazywała w badanej grupie zależności z żadnym z analizowanych parametrów elektrycznych.

Funkcja rozkurczowa

Obserwowano korelację pomiędzy prędkością maksymalną napływu mitralnego w czasie skurczu przedsionka z czasem trwania QRS ($r = 0.17$, $p = 0.04$) oraz LAS 40 ($r = 0.17$, $p = 0.04$), nie obserwowano natomiast zależności pomiędzy E oraz E/A a którymkolwiek z parametrów elektrycznych.

Czas rozkurczu izowolumetrycznego wykazywał dodatnią korelację z QT ($r = 0.22$, $p = 0.011$) oraz ujemną ze skorygowaną metodą normogramową dyspersją QT ($r = -0.21$, $p = 0.02$) oraz skorygowanym metodą Bazzeta odstępem QT ($r = -0.25$, $p = 0.004$).

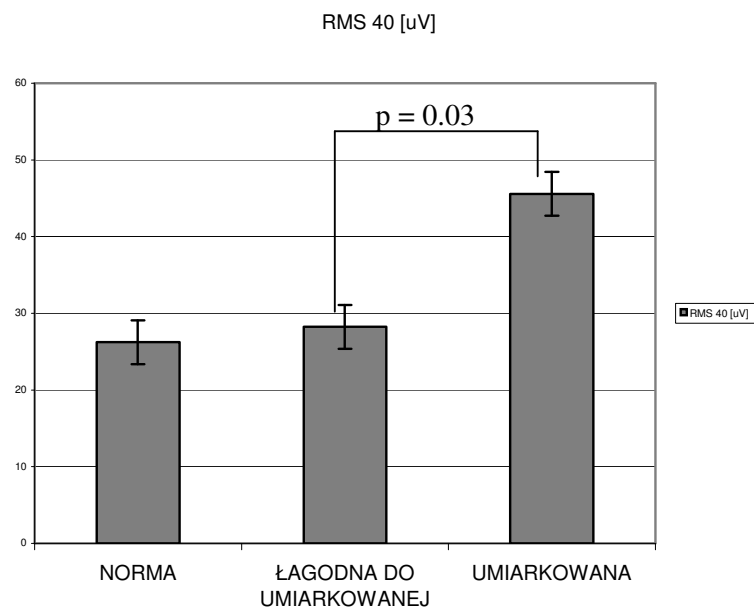
Prędkość propagacji napływu mitralnego nie wykazywała bezpośrednio zależności z żadnym z analizowanych parametrów, jednak stosunek prędkości maksymalnej wczesnego napływu mitralnego i prędkości jego propagacji, odzwierciedlający ciśnienie końcoworozkurczowe w lewej komorze, wykazywał korelację z LAS 40 ($r = 0.18$, $p = 0.03$).

Faza skurczowa przepływu w żyłach płucnych wykazywała istotną statystycznie zależność z czasem trwania QRS ($r = 0.18$, $p = 0.03$), natomiast faza rozkurczowa zarówno z czasem trwania QRS ($r = 0.37$, $p = 0.0001$) jak i LAS 40 ($r = 0.34$, $p = 0.0001$). Faza przedsionkowa korelowała zarówno z czasem trwania QRS ($r = 0.19$, $p = 0.03$) jak i LAS 40 ($r = 0.23$, $p = 0.005$). Czas trwania fali wstecznej przepływu wykazywał natomiast ujemną zależność ze skorygowaną metodą normogramową

dyspersją QT ($r = -0.18$, $p = 0,04$) oraz skorygowanym metodą Bazzeta odstępem QT ($r = -0,19$, $p = 0,03$).

Przyjmując kryteria diagnostyczne Grupy Roboczej *European Society of Cardiology* z 1998 roku oraz podział według konsensusu Kanadyjskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2002 roku, zgodnie z którymi dysfunkcję rozkurczową lewej komory stwierdzano odpowiednio u 45.3 % i 63.3 % badanych, nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w wartościach opisujących parametrów elektrycznych w grupie pacjentów z upośledzoną i prawidłową funkcją rozkurczową lewej komory. Nasilenie dysfunkcji rozkurczowej, zgodnie z kryteriami kanadyjskimi, wiązało się natomiast ze zwiększeniem woltażu RMS 40 w zapisie EKG uśrednionego sygnału. Średni woltaż RMS 40 w grupie osób z łagodnym do umiarkowanego stopniem dysfunkcji rozkurczowej był istotnie statystycznie wyższy niż w grupie z łagodną dysfunkcją rozkurczową ($45.6 \pm 36.6 \mu V$ vs $28.2 \pm 20.5 \mu V$, $p = 0.03$).

Rycina 8. Test analizy wariancji w klasyfikacji pojedynczej (ANOVA). Porównanie średnich wartości woltażu RMS 40 pomiędzy skategoryzowanym według konsensusu kanadyjskiego nasileniem dysfunkcji rozkurczowej lewej komory.



Wysokość ciśnienia tętniczego

Przyjmując za granicę optymalnej kontroli ciśnienia tętniczego wartości poniżej 140 mmHg dla ciśnienia skurczowego i poniżej 90 mmHg dla ciśnienia rozkurczowego, prawidłową kontrolę ciśnienia stwierdzano u 32.2 % badanej populacji. Nie stwierdzano istotnych statystycznie różnic w badanych parametrach elektrycznych pomiędzy pacjentami z kontrolowanym i niekontrolowanym ciśnieniem tętniczym.

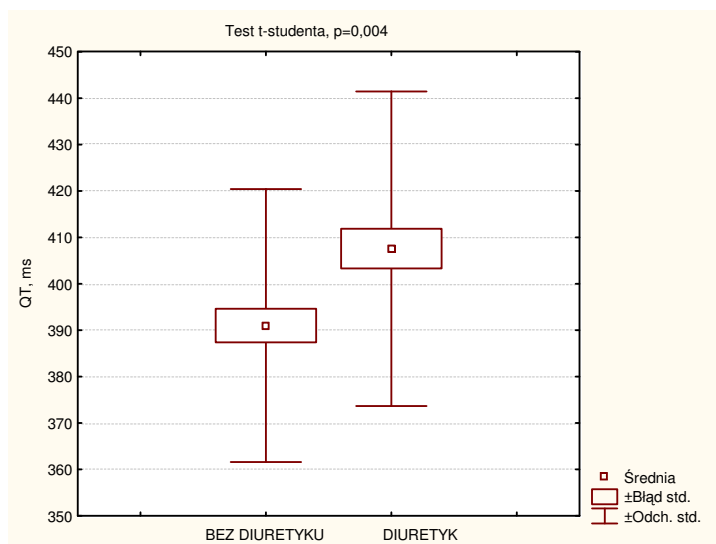
Podobnie analizując jako wartości ciągłe skurczowe i rozkurczowe ciśnienie tętnicze, nie stwierdzono istotnych statystycznie korelacji między tymi zmiennymi a parametrami elektrycznymi.

Zależności pomiędzy SBP a RMS 40 ($r = 0.15$, $p = 0.08$) oraz pomiędzy DBP a RMS 40 ($r = 0.15$, $p = 0.08$), LAS 40 ($r = -0.15$, $p = 0.08$) oraz skorygowaną metodą normogramową dyspersją QT ($r = 0.18$, $p = 0.07$) zbliżyły się, lecz nie osiągnęły istotności statystycznej.

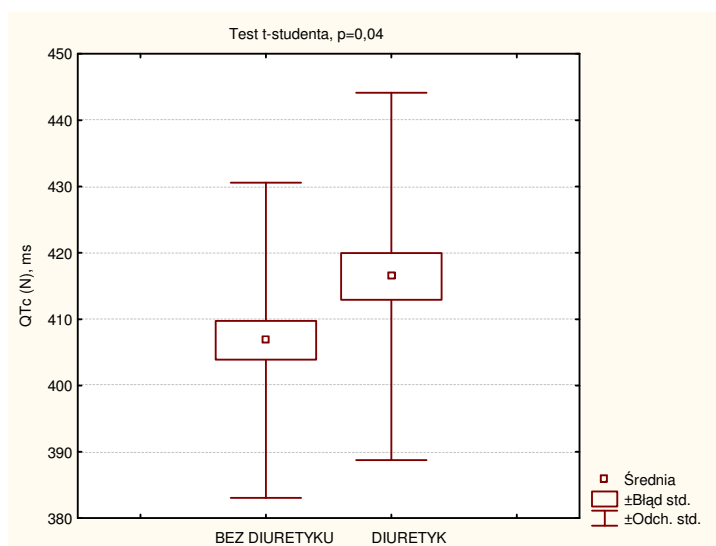
Stosowane leczenie przeciwnadciśnieniowe

W grupie stosującej diuretyki tiazydowe lub tiazydopodobne (50.0 % badanej populacji) wykazano istotnie dłuższy odstęp QT (391.0 ± 29.4 ms vs 407.6 ± 33.9 ms, $p = 0.004$) (rycina 9) a także skorygowany metodą normogramową odstęp QT (406.8 ± 23.8 ms vs 416.5 ± 27.7 ms, $p = 0.04$) (rycina 10) w porównaniu do pacjentów nie otrzymujących diuretyku.

Rycina 9. Zależność odstępu QT od przyjmowania diuretyku w całej grupie.



Rycina 10. Zależność skorygowanego metodą normogramową odstępu QT od przyjmowania diuretyku w całej grupie.



Nie stwierdzono podobnych różnic w grupach leczonych inhibitorem konwertazy (75.9 % pacjentów), beta-blokerem (47.1 %) oraz blokerami kanału wapniowego (41.1 %) w porównaniu z pacjentami nie otrzymującymi leku z odpowiedniej grupy.

Czas trwania nadciśnienia tętniczego

Nie stwierdzono istotnej statystycznie korelacji pomiędzy czasem trwania nadciśnienia tętniczego a którymkolwiek z analizowanych parametrów elektrycznych. Najsilniejsza zależność czasu trwania wywiadu nadciśnieniowego i skorygowaną metodą normogramową dyspersją QT nie osiągnęła istotności statystycznej ($r = 0.15$, $p = 0.08$).

Częstość akcji serca

Wykazano istnienie istotnej statystycznie korelacji akcji serca z dyspersją QT nieskorygowaną ($r = -0.24$, $p = 0.005$) i skorygowaną metodą normogramową ($r = 0.53$, $p = 0.0001$), nieskorygowanym czasem trwania odstępu QT ($r = -0.62$, $p = 0.0001$) oraz czasem trwania odstępu QT skorygowanym metodą Bazzeta ($r = 0.83$, $p = 0.001$).

Nie wykazano zależności akcji serca z żadnym z parametrów późnych potencjałów komorowych.

Wiek i parametry antropometryczne

Wiek badanych wykazywał korelację z niekorygowanym czasem trwania odstępu QT ($r = 0.18$, $p = 0.034$), pozostałe analizowane zmienne nie wykazywały zależności z wiekiem.

Wśród parametrów antropometrycznych analizowano niezależnie zarówno wskaźnik masy ciała jak i powierzchnię ciała. Wskaźnik masy ciała istotnie statystycznie ujemnie korelował z RMS 40 ($r = -0.19$, $p = 0.02$). Stwierdzono natomiast istnienie zależności pomiędzy powierzchnią ciała z czasem trwania QRS ($r = 0.20$, $p = 0.02$) oraz ujemnej zależności z RMS 40 ($r = -0.18$, $p = 0.03$).

Wybrane parametry biochemiczne

Nie wykazano korelacji stężenia potasu, kreatyniny, glukozy, cholesterolu całkowitego, frakcji HDL i LDL oraz triglicerydów z żadnym z analizowanych parametrów elektrycznych.

Choroby współistniejące

Wśród chorób towarzyszących rozpoznanych przed rozpoczęciem badania i ewidencjonowanych w kwestionariuszu najczęściej występowała choroba niedokrwienna serca (32.6 % pacjentów) oraz cukrzyca typu 2 (20.8 %). Rzadziej stwierdzano miażdżycę zarostową tętnic kończyn dolnych, którą z uwagi na niską częstość występowania (8.3 %) wyłączono z analizy. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi parametrami w grupie pacjentów ze współistniejącą chorobą niedokrwienną serca, czy cukrzycą w porównaniu z pacjentami bez tych schorzeń. Stwierdzone wydłużenie skorygowanego metodą Bazzeta QT w populacji z chorobą niedokrwienną serca nie osiągnęło istotności statystycznej (432.0 ± 52.3 vs 448.3 ± 47.4 , $p = 0.095$).

**WPLYW PARAMETRÓW STRUKTURALNYCH I CZYNNOSCIOWYCH NA
OCENIANE MARKERY NIESTABILNOŚCI ELEKTRYCZNEJ
W ANALIZIE WIELOCZYNNIKOWEJ**

Celem optymalnego dostosowania modelu wieloczynnikowej analizy regresji, jako zmienne niezależne, mogące potencjalnie wpływać na niestabilność elektryczną, do analizy włączono: wiek, płeć, wskaźnik masy ciała, akcję serca, skurczowe i rozkurczowe ciśnienie tętnicze, choroby towarzyszące oraz zmienne, które wykazały wpływ na wskaźniki elektryczne w analizie jednoczynnikowej, tzn. wymiar lewego przedsionka, wymiar końcoworozkurczowy lewej komory, wymiary rozkurczowe przegrody i tylnej ściany lewej komory, wskaźnik masy lewej komory oraz leki hipotensyjne.

Jako zmienne zależne, określające niestabilność elektryczną w badanej populacji, do modelu wieloczynnikowej analizy regresji włączono: czas trwania zespołu QT niekorygowany oraz skorygowany do akcji serca metodą normogramową i według reguły Bazzeta, dyspersję odstępu QT niekorygowaną oraz skorygowaną do akcji serca tymi samymi metodami, a także - jako wartości ciągłe – parametry zapisu EKG uśrednionego sygnału, jak czas trwania zespołu QRS, czas trwania LAS 40 oraz woltaż RMS 40.

Zastosowany model wyjaśniał zmienność QT w 53 % ($R^2 = 0,53$), QTc (N) w 21 % ($R^2 = 0.21$), QTc (B) w 77 % ($R^2 = 0.77$), QTd w 6 % ($R^2 = 0.06$), QTdc (N) w 26 % ($R^2 = 0.26$), QTdc (B) – nie wyjaśniał, QRSdur w 27 % ($R^2 = 0.27$), RMS 40 w 21 % ($R^2 = 0.21$) i LAS 40 w 20 % ($R^2 = 0.20$). Szczegółowe wyniki analizy wieloczynnikowej przedstawiono w tabeli 12.

Tabela 12. Wyniki wieloczynnikowej analizy regresji w całej grupie.

Zmienna	QT R ² = 0,53	QTc (N) R ² = 0,21	QTc (B) R ² = 0,77	QTd R ² = 0,06	QTdc(N) R ² = 0,26	QRSdur R ² = 0,27	RMS 40 R ² = 0,21	LAS 40 R ² = 0,20
	β (SE)	β (SE)	β (SE)	β (SE)	β (SE)	β (SE)	β (SE)	β (SE)
płeć	-0.38 (0.08)***	-0.46 (0.09)***	-0.24(0.05)***			0.25 (0.09)**		
BMI	-0.17 (0.07) *	-0.24(0.09)**	-0.11(0.05)*				-0.33 (0.09)***	
HR	-0.54 (0.07) ***		-0.87(0.04)***	-0.26 (0.09)**	0.51 (0.08)***		-0.29 (0.09)***	
SBP								-0.21 (0.08)*
DBP						-0.17 (0.08)*	0.21 (0.08)*	
LA							-0.57 (0.17)***	
LVEDd	0.26 (0.07) ***	0.28 (0.09)**	0.16 (0.05)***					
PWd	0.30 (0.08) ***	0.40 (0.10)***	0.20 (0.05)***				0.33 (0.11)**	
LVMI						0.18 (0.08)*	-0.24 (0.11)*	
A						0.29 (0.08)***		
IVRT	0.13 (0.07)*							
pS		-0.17 (0.08)*						
pD						0.34 (0.08)***		0.38 (0.08)***
E/Vp								0.17 (0.08)*

β = beta, SE = błąd standardowy

Poziomy istotności: * p < 0.05, ** p < 0.01, *** p < 0.001

Na wydłużenie czasu trwania QT wpływały: płeć żeńska, niższy wskaźnik masy ciała, wolniejsza akcja serca, większy wymiar końcoworozkurczowy lewej komory i jej ściany tylnej, a także dłuższy czas rozkurczu izowolumetrycznego. Po korekcji metodą normogramową nie obserwowano zależności skorygowanego odstępu QT z akcją serca. Niższa prędkość fazy skurczowej przepływu w żyłach płucnych wiązała się z wydłużeniem skorygowanego QT, pozostałe zależności pozostawały jak przed korekcją. Korekcja odstępu QT metodą Bazzeta utrzymywała zależność wydłużenia odstępu QT ze zwolnieniem akcji serca, niwelowała zależność z fazą skurczową przepływu płucnego oraz utrzymywała pozostałe zależności.

Na zwiększenie dyspersji QT wpływała wolniejsza akcja serca. Korekcja dyspersji QT metodą normogramową zależność tę odwracała, natomiast metodą Bazzeta – niwelowała.

Z wydłużeniem czasu trwania zespołu QRS związek miały: płeć męska, niższe ciśnienie rozkurczowe krwi, większy wskaźnik masy lewej komory, większa prędkość maksymalna napływu mitralnego w czasie skurczu przedsionka oraz fazy rozkurczowej przepływu płucnego.

Mniejszy woltaż RMS 40 wiązał się z wyższym wskaźnikiem masy ciała, szybszą akcją serca, niższym rozkurczowym ciśnieniem tętniczym, większym wymiarem lewego przedsionka, większym wskaźnikiem masy lewej komory (ale mniejszym wymiarem rozkurczowym ściany tylnej).

Na wydłużenie czasu trwania LAS 40 wpływały: niższe skurczowe ciśnienie tętnicze, większa prędkość fazy rozkurczowej przepływu w żyłach płucnych oraz wyższe ciśnienie końcoworozkurczowe w lewej komorze, szacowane pośrednio na podstawie stosunku prędkości maksymalnej wczesnego napływu mitralnego do prędkości jego propagacji.

PODSUMOWANIE NAJISTOTNIEJSZYCH WYNIKÓW

1. Płeć żeńska była czynnikiem niezależnie wpływającym na wydłużenie QT, QTc (N) oraz QTc (B), zaś płęć męska w sposób niezależny związana była z wydłużeniem QRSdur.
2. Obecność przerostu lewej komory wiązała się z istotnie dłuższym QTc (N). Zwiększenie LVMI wiązało się niezależnie z wydłużeniem QT, QTc (N), QT (B) oraz QRSdur oraz zmniejszeniem RMS40; natomiast wzrost wymiaru końcoworozkurczowego lewej komory oraz wymiaru rozkurczowego jej ściany tylnej wykazywał związek z wydłużeniem QT, QTc (N) oraz QTc (B).
3. Upośledzenie funkcji rozkurczowej lewej komory, wyrażające się zwiększeniem prędkości maksymalnej przepływu mitralnego w czasie skurczu przedsionka, zmianami w zakresie niektórych parametrów przepływu w żyłach płucnych oraz pośrednio powiększeniem wymiaru lewego przedsionka prowadziło do pogorszenia parametrów późnych potencjałów komorowych (wydłużenia QRSdur i LAS 40 oraz zmniejszenia RMS 40).
4. Niższe wartości rozkurczowego ciśnienia tętniczego wykazywały istotny związek z wydłużeniem QRSdur oraz zmniejszeniem woltażu RMS 40; wysokość ciśnienia tętniczego nie wykazywała natomiast związku z analizowanymi parametrami standardowego zapisu EKG.

5. Przyspieszenie akcji serca w sposób niezależny wiązało się ze skróceniem QT i QTc (B) oraz zmniejszeniem QTd oraz QTdc (N), a także z obniżeniem woltażu RMS 40.

6. Czas trwania nadciśnienia tętniczego oraz stosowane leczenie hipotensyjne nie wpływały niezależnie na analizowane parametry, jednak u pacjentów przyjmujących diuretyki tiazydowe lub tiazydopodobne obserwowano dłuższy odstęp QT w porównaniu z pacjentami nie stosującymi leków z tej grupy.

DYSKUSJA

Wpływ płci na strukturę i funkcję lewej komory oraz niestabilność elektryczną

W pierwszym etapie prezentowanej analizy dokonano opisu grupy ze szczególnym uwzględnieniem płci jako czynnika potencjalnie wpływającego na zmienność w zakresie analizowanych parametrów.

Przerost lewej komory stwierdzano z podobną częstością u obu płci, co pozostaje w zgodzie z badaniami epidemiologicznymi. Obserwowana w młodszej populacji większa częstość przerostu lewej komory u mężczyzn jest równoważona przez większą częstość występowania przerostu u kobiet w okresie pomenopauzalnym. W badanej populacji kobiety były znamienne starsze od mężczyzn (średni wiek 66.7 ± 9.8 vs 59.2 ± 9.7 lat), z czego wynikać może podobna częstość występowania przerostu lewej komory u obu płci.

W badanej populacji, u kobiet obserwowano istotnie wyższą prędkość maksymalną napływu mitralnego w czasie skurczu przedsionka oraz niższy stosunek prędkości maksymalnych fali wczesnej i przedsionkowej, jak również trend w kierunku wyższej częstości dysfunkcji rozkurczowej, ocenianej w oparciu zarówno o europejskie, jak i kanadyjskie wytyczne. Badania epidemiologiczne wskazują na blisko dwukrotnie wyższą częstość występowania dysfunkcji rozkurczowej u mężczyzn [143], wskazując na starszy wiek, nadciśnienie tętnicze, przerost lewej komory oraz chorobę niedokrwienną serca jako czynniki ryzyka. Jak już wspomniano, w prezentowanej pracy kobiety były istotnie starsze i dłużej chorowały na nadciśnienie tętnicze, co może niwelować różnice pomiędzy płciami w częstości występowania dysfunkcji rozkurczowej. W świetle prac Narkiewicza i wsp. nie bez znaczenia pozostaje także rola aktywności układu współczulnego i silniejszy jej wpływ na powikłania narządowe nadciśnienia tętniczego u kobiet w okresie pomenopauzalnym [144].

W analizie parametrów elektrycznych stwierdzono dłuższy czas trwania niekorygowanego oraz skorygowanego do częstości akcji serca metodą normogramową odstępu QT oraz odfiltrowanego zespołu QRS w zapisie EKG uśrednionego sygnału u kobiet w porównaniu z mężczyznami, bez istotnych różnic w średnich wartościach pozostałych parametrów. Pozostaje to w zgodzie z obserwacjami większości autorów wskazującymi na wydłużenie QT i większą częstość *torsade de pointes* u kobiet [145]. Chapman i wsp. w populacji nadciśnieniowej wykazali jedynie nieistotny statystycznie trend dłuższego odstępu QT u kobiet, co tłumaczyli małą liczebnością grupy [146]. Strohmer i wsp. w badaniu prospektywnym przeprowadzonym w grupie zdrowych 1200 osób w wieku 39-66 lat wykazali u kobiet dłuższy średni czas trwania odstępu QT, zarówno niekorygowanego jak i skorygowanego do akcji serca według pięciu różnych formuł, w tym także użytych w prezentowanej analizie [147].

W innych badaniach przeprowadzonych w populacji normotensyjnej także wykazywano dłuższy czas trwania QTc u kobiet w porównaniu z mężczyznami, przy mniejszej dyspersji QTc u kobiet, co prawdopodobnie ma związek z różnicami strukturalnymi lub czynnościowymi na poziomie kanałów jonowych pomiędzy płciami.

Pomimo braku badań epidemiologicznych wskazujących na różnice wartości poszczególnych parametrów zapisu EKG uśrednionego sygnału pomiędzy kobietami i mężczyznami w populacji z nadciśnieniem tętniczym, dłuższy czas trwania odfiltrowanego zespołu QRS może wiązać się z bardziej zaawansowanymi uszkodzeniami nadciśnieniowymi dłużej trwającego nadciśnienia tętniczego u badanych kobiet, a co za tym idzie, włóknienia miokardium, stanowiącego substrat arytmii, identyfikowany obecnością późnych potencjałów komorowych.

Ocena zaburzeń elektrycznych - aspekty metodologiczne

Za zwiększenie ryzyka nagłego zgonu sercowego u chorych z przerostem lewej komory, jak już wspomniano uprzednio, ma odpowiadać między innymi wzrost skłonności do występowania złożonych, potencjalnie letalnych komorowych zaburzeń rytmu serca [4]. Z drugiej zaś strony, biorąc pod uwagę wieloczynnikową patogenezę nagłego zgonu sercowego, nie wydaje się, aby pojedynczy parametr mógł odzwierciedlać złożone podłoże zaburzeń rytmu. Uważa się, iż czynniki, które zaburzają i modulują substrat arytmii oraz wyzwalają zagrażające życiu zaburzenia rytmu, mogą być lepiej zidentyfikowane przy zastosowaniu łącznie kilku metod diagnostycznych, jak na przykład łączna ocena zmienności załamka T, czasu trwania i dyspersji odstępu QT lub badania EKG uśrednionego sygnału z pomiarem aktywności autonomicznego układu nerwowego przy użyciu zmienności lub turbulencji rytmu serca [148].

O ile istnieją wytyczne dotyczące oceny ryzyka u pacjentów z niewydolnością serca, chorobą niedokrwienną, czy nieutralnym częstoskurczem komorowym, o tyle brak jednoznacznych wskazań opartych na doniesieniach naukowych dotyczących nieinwazyjnej oceny ryzyka w innych typach strukturalnej choroby serca, jak w różnego rodzaju kardiomiopatiach, czy w nadciśnieniowej przebudowie serca.

Biorąc pod uwagę ograniczenia zastosowania poszczególnych markerów niestabilności elektrycznej oraz uwzględniając złożony mechanizm patofizjologiczny powstawania komorowych zaburzeń rytmu, obrazowany wymienionymi wcześniej metodami, w niniejszej pracy użyto łącznie pomiar odstępu QT oraz jego dyspersji z różnymi metodami korekcji względem częstości akcji serca, jak również zapis EKG metodą uśrednionego sygnału z odrębną analizą poszczególnych jego parametrów oraz identyfikacją późnych potencjałów komorowych. Podobnie Facchini i wsp. w swoim badaniu zastosowali te dwie metody podkreślając, iż obecność późnych potencjałów

komorowych identyfikuje anatomiczny substrat utrwalonej arytmii, natomiast wydłużenie i dyspersja QT są wskaźnikami upośledzonej repolaryzacji komórek i identyfikują przede wszystkim obecność czynnościowych proarytmicznych pętli *re-entry* [122]. Ostatnio publikowane zestawienie Huikuri i wsp., analizujące przydatność poszczególnych markerów w przewidywaniu nagłego zgonu sercowego, podkreśla dużą czułość i stosunkowo małą swoistość prawidłowego zapisu EKG uśrednionego sygnału w badaniach obserwacyjnych. Szczególne znaczenie autorzy przypisują zadowalającej swoistości czasu trwania zespołu QRS i odstępu QT w ocenie ryzyka umieralności z powodu arytmii w analizie retrospektywnej, brakuje jednak badań prospektywnych z użyciem tych parametrów. Dyspersja QT z uwagi na zróżnicowaną metodologię pomiaru w wielu badaniach obserwacyjnych i kliniczno-kontrolnych, a co za tym idzie dużą rozpiętość wyników, pomimo przesłanek teoretycznych pozostaje parametrem mało użytecznym [149].

Do korekcji parametrów standardowego elektrokardiogramu względem akcji serca użyto dwóch powszechnie przyjętych reguł – formuły Bazzeta [138] pochodzącej z 1920 roku, uznawanej przez wielu autorów za niedokładną przy szybkiej lub wolnej akcji serca, a także metody normogramowej, zaproponowanej w 1994 roku przez Karjalainena i wsp. [139], uznawanej za najbardziej dokładną w szerokim zakresie częstości akcji serca. W badaniu *The Rotterdam Study*, w którym porównano pięć różnych metod korekcji, nie wykazano istotnych różnic pomiędzy nimi. Z kolei w niedawno opublikowanej pracy, porównującej różne metody korekcji QT do częstości akcji serca (Bazzet, Friderica, Framingham, Hodges), Luo i wsp. w grupie ponad 10000 osób stwierdzili, iż najsilniejszą korelację z częstością serca a więc najmniejszą dokładność wykazywała formuła Bazzeta, proponując przyjęcie wyższych granic wartości prawidłowych dla QT korygowanych tą metodą (420 – 440 ms) [150].

Odstęp QT i jego dyspersja

Z uwagi na szeroki zakres przyjmowanych w piśmiennictwie norm zarówno skorygowanego czasu trwania odstępu QT oraz jego dyspersji, w przedstawianej pracy oceniano zależność tych parametrów jako wartości ciągłych.

W przedstawianej analizie średnia wartość skorygowanego metodą normogramową odstępu QT wyniosła 412.2 ± 26.3 ms a metodą Bazzeta 438.1 ± 51.5 ms. Kulan i wsp. w grupie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i przerostem lewej komory wykazali, iż QTc dłuższy niż 380 ms wykazuje 74% czułość i 89% swoistość w ocenie ryzyka złożonej arytmii komorowej (klasa Lowna III - IV) [86]. W populacji ogólnej natomiast, wydłużenie QTc powyżej 440 ms wiązało się z ponad trzykrotnym wzrostem ryzyka zgonu sercowo-naczyniowego, z ponad ośmiokrotnym zaś w populacji z nadciśnieniem tętniczym i innymi chorobami układu sercowo-naczyniowego [88].

W prezentowanej analizie średnia wartość dyspersji QT wyniosła 69.8 ± 22.0 ms, przy czym była wyższa po korekcji względem częstości akcji serca przy użyciu obu zastosowanych metod. W blisko sześciotysięcznej populacji cytowanego *The Rotterdam Study* wartość dyspersji QTc powyżej 60 ms wiązała się z dwukrotnie większym ryzykiem zgonu w czteroletniej obserwacji [92], a w innym badaniu dopiero wartości większe lub równe 90 ms wiązały się z istotnym zwiększeniem ryzyka zgonu sercowego [88]. Inni autorzy z uwagi na istotną zależność tego parametru od zmienności załamka T oraz potencjalnego błędu pomiaru sugerują, iż dopiero wartości znacznie przewyższające przyjęte normy (np. powyżej 100 ms) mogą mieć znaczenie prognostyczne [137].

Badanie EKG uśrednionego sygnału i późne potencjały komorowe

Obecność późnych potencjałów komorowych w prezentowanej analizie stwierdzono u 37.3 % badanych. Porównywalną częstość występowania późnych

potencjałów komorowych (od 25 do 39 %) obserwowano również w badaniach, gdzie istotny odsetek stanowili pacjenci z przerostem lewej komory [119] oraz w starszych grupach wiekowych [123]. W badaniu Vardasa i wsp. w mniej licznej populacji, w porównywalnym wieku do analizowanej, późne potencjały komorowe występowały u 24.5 % badanych [19]. Galinier i wsp. w grupie 214 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, z których u jednej trzeciej występował przerost lewej komory, stwierdzali ich obecność u 21.6 % [27], natomiast Panagides i wsp. w małej grupie leczonych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym u 29 % badanych. Późniejsze prace wskazywały na znacznie niższą częstość występowania późnych potencjałów komorowych u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, od 5.6 do 7 % w grupie bez przerostu oraz od 9.1 do 18 % przy współistniejącym przerostem lewej komory [76, 116]. W przypadku udokumentowanego częstoskurczu komorowego w monitorowaniu 24-godzinnym u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym obecność późnych potencjałów komorowych stwierdzano znacznie częściej, bo u dwóch trzecich chorych [2]. W populacji osób zdrowych Palatini i wsp. obserwowali późne potencjały w 6 % przypadków [119], w innym badaniu występowały natomiast ponad dwukrotnie częściej (12.6 %) [125].

Wydaje się, że na dużą rozbieżność w częstości występowania późnych potencjałów komorowych w prezentowanej pracy i innych opracowaniach może wpływać różnorodność badanych populacji w zakresie czasu trwania nadciśnienia tętniczego, stosowanego leczenia, proporcji pacjentów z przerostem lewej komory a także różne kryteria rozpoznawania późnych potencjałów komorowych.

Czynniki wpływające na niestabilność elektryczną

Ciśnienie tętnicze

W przedstawianej pracy kontrolę ciśnienia tętniczego uzyskano u niemal 1/3 badanej populacji (32.2 %). Nie stwierdzano istotnych statystycznie różnic w badanych parametrach elektrycznych pomiędzy pacjentami z kontrolowanym i niekontrolowanym ciśnieniem tętniczym.

O ile w analizie jednoczynnikowej nie stwierdzono istotnej statystycznie korelacji pomiędzy wysokością ciśnienia tętniczego a parametrami elektrycznymi, o tyle w analizie wieloczynnikowej wykazano zależność pomiędzy wartościami ciśnienia tętniczego z parametrami EKG uśrednionego sygnału. Niższe ciśnienie rozkurczowe wiązało się niezależnie z wydłużeniem zespołu QRS i zmniejszeniem woltażu RMS 40, czyli nasileniem niestabilności elektrycznej. Fakt ten pozostaje w zgodzie ze wspomnianymi wyżej obserwacjami Shin i wsp., którzy wykazali, iż niższe rozkurczowe ciśnienie tętnicze oraz starszy wiek są niezależnymi czynnikami determinującymi występowanie późnych potencjałów komorowych [123]. U podłoża tych obserwacji może istnieć zależność określana krzywą J, zgodnie z którą uzyskanie niższych wartości rozkurczowego ciśnienia tętniczego może poprzez redukcję przepływu wieńcowego zwiększać ryzyko sercowo-naczyniowe, zwłaszcza u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca [151]. W analizowanej pracy, na niekorzystne wydłużenie LAS 40 wpływało niezależnie zmniejszenie skurczowego ciśnienia tętniczego, wydaje się jednak, iż zmiana w zakresie jednego tylko parametru może nie być rozstrzygająca. W badaniach innych autorów, przeprowadzanych głównie w małych grupach, nie wykazywano niezależnego wpływu wartości ciśnienia tętniczego na częstość występowania późnych potencjałów komorowych [120].

W badanej populacji nie obserwowano niezależnego wpływu ani skurczowego, ani rozkurczowego ciśnienia tętniczego na czas trwania i dyspersję odstępu QT.

Mayet i wsp. w grupie stu pacjentów z nieleczonym nadciśnieniem tętniczym wykazali dodatnią zależność skurczowego ciśnienia tętniczego ze skorygowaną dyspersją QT, która zależała również od wieku, masy i funkcji rozkurczowej lewej komory [84]. Podobnie Clarkson i wsp., również w grupie z nieleczonym nadciśnieniem tętniczym wykazali niezależny wpływ skurczowego, ale nie rozkurczowego, ciśnienia tętniczego, a także masy lewej komory na wielkość zarówno nie korygowanej, jak i skorygowanej dyspersji QT, przy czym zależności te utrzymywały się także po wyłączeniu z analizy pacjentów z przerostem lewej komory [152]. U pacjentów leczonych irbesartanem zmniejszenie skurczowego ciśnienia tętniczego korelowało z redukcją dyspersji QT [80]. Także krótkotrwały wzrost ciśnienia tętniczego po podaniu fenylefryny zdrowym ochotnikom wiązał się ze zwiększeniem dyspersji QT, niezależnie od zmian akcji serca [153].

Pośrednio na temat związku ciśnienia tętniczego i zaburzeń repolaryzacji można wnioskować także z pracy Passino i wsp., którzy u pacjentów bez spadku nocnego ciśnienia tętniczego obserwowali istotnie dłuższy czas trwania QTc, który korelował z wyższym wskaźnikiem masy lewej komory, w porównaniu z pacjentami z nadciśnieniem tętniczym i spadkiem nocnym oraz normotonikami [75].

Z patofizjologicznego punktu widzenia zwyżki ciśnienia tętniczego, poprzez zwiększenie ciśnienia w jamach serca i napięcia oddziałującego na ich ściany, a także wywołanie niedokrwienia, mogą zmieniać właściwości elektryczne kardiomiocytów, jak przewodzenie, czy pobudliwość, i w ten sposób nasilać arytmogenezę. Być może jednak do pojawienia się jawnych klinicznie zaburzeń rytmu serca potrzebne jest przekroczenie pewnych krytycznych wartości ciśnienia tętniczego [154], zarówno skurczowego jak i rozkurczowego, które mają prawdopodobnie podobne niekorzystne znaczenie

rokownicze [155]. Brak związku pomiędzy ciśnieniem tętniczym a parametrami standardowego elektrokardiogramu może zatem wynikać ze stosunkowo dobrej kontroli ciśnienia tętniczego.

Wiek i choroby towarzyszące

W prezentowanej pracy wiek wykazywał dodatnią zależność z niekorygowanym czasem trwania odstępu QT, która zanikała po korekcyi do rytmu serca obu wykorzystywanymi metodami. Podobnie, w analizie wieloczynnikowej nie był parametrem wpływającym niezależnie na badane parametry, co pozostaje w zgodności z większością badań.

Mayet i wsp. w grupie stu nieleczonych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wykazali korelację wieku z czasem trwania odstępu QT oraz jego dyspersją [84]. Odmiennie Saadeh i wsp. stwierdzili, iż u osób zdrowych dyspersja QT wydłuża się z wiekiem, nie obserwowali natomiast podobnej zależności u chorych na nadciśnienie tętnicze [156]. Podobnie w badaniach grupy z Florencji częstość występowania późnych potencjałów komorowych u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym nie podlegała wpływowi wieku badanych [120].

W przedstawianej analizie schorzenia towarzyszące, z których u ponad jednej czwartej pacjentów współistniała choroba niedokrwienna serca oraz u jednej piątej cukrzyca typu drugiego, nie wpływała na analizowane parametry elektryczne. Stan ten można tłumaczyć faktem, iż nie sama choroba, ale jej powikłania jak na przykład nasilenie dysfunkcji rozkurczowej odgrywa istotniejszy wpływ.

Przerost lewej komory

Przerost lewej komory, będący silnym niezależnym czynnikiem ryzyka ostrych incydentów wieńcowych, niewydolności serca, zaburzeń rytmu i nagłej śmierci sercowej

[9, 12], według kryteriów Europejskich Towarzystw Kardiologicznego i Nadciśnieniowego z 2003 roku [133] obserwowano u 39.3 % badanej populacji. Wśród zaburzeń geometrii lewej komory przeważał przerost ekscentryczny (28.7 %), przerost koncentryczny stwierdzano u 10.7 % a remodeling koncentryczny u 14 % badanych.

Z badań epidemiologicznych wynika, że częstość występowania przerostu lewej komory wzrasta z wiekiem, przed 50 rokiem życia jest wyższa u mężczyzn, natomiast po 60 roku życia – u kobiet. Ostatnie analizy wskazują, iż w badaniach wykorzystujących echokardiografię do oceny masy lewej komory, częstość przerostu waha się od 14 do 44 %. W populacji Framingham 32 % mężczyzn i 45 % kobiet z nadciśnieniem tętniczym po 60 roku życia miało echokardiograficznie potwierdzony przerost lewej komory. Na rozbieżność może wpływać różny wiek badanych populacji oraz kryteria diagnostyczne [157]. Obserwuje się także pewne zależności rasowe i korelację z masą ciała, więcej przypadków notując u rasy czarnej i u osób otyłych [21].

Przerost lewej komory a odstęp QT

Uważa się, iż przerost lewej komory poprzez zmiany strukturalne, włóknienie miokardium powodujące elektrofizjologiczną niejednorodność, czy dysfunkcję kanałów jonowych we wczesnej fazie repolaryzacji, odgrywa kluczowy wpływ na upośledzenie repolaryzacji komorowej, co tłumaczy zarówno wydłużenie odstępu QT jak i zwiększenie jego dyspersji u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym [158, 159].

W prezentowanej analizie u pacjentów z przerostem lewej komory obserwowano istotnie dłuższy odstęp QT skorygowany do częstości akcji serca metodą normogramową w porównaniu do pacjentów z prawidłową masą lewej komory oraz dodatnią zależność pomiędzy wskaźnikiem masy lewej komory a czasem trwania odstępu QT, niekorygowanym i skorygowanym metodą normogramową. Jednak w analizie wieloczynnikowej niezależny wpływ na wydłużenie odstępu QT

niekorygowanego jak i po korekcji do częstości akcji serca wywierał jedynie wymiar rozkurczowy ściany tylnej oraz wymiar końcoworozkurczowy lewej komory, a nie sam wskaźnik jej masy. Obserwacja ta może sugerować większy wpływ geometrii niż samej masy mięśnia na niejednorodność repolaryzacji, chociaż w analizie niestandardyzowanej ani względna grubość ściany, ani typ przerostu nie wpływały na badane parametry.

W populacji badania LIFE przerost lewej komory wiązał się z wydłużeniem odstępu QT skorygowanego do częstości akcji serca metodą normogramową [85]. U pacjentów z izolowanym skurczowym nadciśnieniem tętniczym, przerost lewej komory wykazywał zależność z dłuższym czasem trwania odstępu QT, także po korekcji do akcji serca, w porównaniu z osobami bez przerostu [160]. Również w innych badaniach QTc korelował ze wskaźnikiem masy lewej komory a także ze zwiększoną aktywnością układu współczulnego oraz poziomem noradrenaliny w surowicy u pacjentów z nadciśnieniowym przerostem lewej komory [161]. Ostatnie prace wskazują na silną zależność wskaźnika masy lewej komory także z innymi parametrami elektrycznymi, jak *QTpeak*, czyli odstępem od początku zespołu QRS do szczytu załamka T, mierzonym w odprowadzeniu I, skorygowanym do akcji serca [162].

Przerost lewej komory a dyspersja QT

W analizowanej pracy z parametrów strukturalnych jedynie wymiar rozkurczowy przegrody międzykomorowej wykazywał dodatnią zależność z dyspersją QT skorygowaną metodą Bazzeta. Jednak w analizie wieloczynnikowej grubość ścian lewej komory, jej wymiar ani wskaźnik jej masy nie wpływały niezależnie na wielkość dyspersji QT, która z kolei silnie istotnie wiązała się z częstością akcji serca, także po standaryzacji, co potwierdza wspomnianą relatywnie małą przydatność tego parametru w porównaniu do innych markerów niestabilności elektrycznej [149].

Podobnie w badaniu Bugra i wsp. pacjenci z nieleczonym nadciśnieniem tętniczym w porównaniu z normotonikami cechowali się, co prawda, większą dyspersją QT, jednak obecność przerostu lewej komory oraz poszczególne profile jej geometrii nie wpływały na jej wartość [163]. Także Oręziak i wsp. w populacji 64 osób z łagodnym lub umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym nie stwierdzili różnic pomiędzy wielkością dyspersji QT w grupie z przerostem i bez przerostu lewej komory [164].

Inni autorzy dokumentują związek dyspersji QT z masą i geometrią lewej komory. W badaniu Gryglewskiej i wsp. u pacjentów powyżej 60 roku życia czynnikami niezależnie wpływającymi na wartość skorygowanej dyspersji QT były wymiar rozkurczowy przegrody międzykomorowej, ściany tylnej, względna grubość ściany lewej komory jako wskaźnik geometrii koncentrycznej oraz wskaźnik masy lewej komory [48]. Podobnie w populacji badania LIFE przerost lewej komory wiązał się ze zwiększeniem dyspersji QT [85]. Również w innych badaniach potwierdzono większą QTcd u pacjentów z nadciśnieniowym przerostem lewej komory w porównaniu z jej prawidłową masą [71] oraz liniową zależność pomiędzy wartością dyspersji QT a masą lewej komory [98]]. Regresja przerostu wiązała się natomiast ze zmniejszeniem QTd [27].

W przedstawianej pracy nie stwierdzono wpływu geometrii i typu przerostu lewej komory na wartość dyspersji QT. Przewłocka-Kosmala i wsp. również nie stwierdzali takiej różnicy pomiędzy pacjentami z przerostem koncentrycznym i ekscentrycznym, dyspersja QT była natomiast istotnie mniejsza u chorych z remodelingiem koncentrycznym [165]. Szymański i wsp. wykazali, że dyspersja QT wykazuje większą wartość w przypadku przerostu asymetrycznego w porównaniu z symetrycznym [99]. Inni autorzy dokumentowali większą wartość dyspersji QT u pacjentów z przerostem koncentrycznym w porównaniu z prawidłową masą [15] i geometrią lewej komory [165].

W prezentowanej pracy wykazano istotny niezależny związek pomiędzy częstością akcji serca a niekorygowaną oraz skorygowaną względem niej dyspersją QT, co może istotnie zaburzać związek analizowanych czynników z wartością tego parametru, obniżając jego przydatność w ocenie niestabilności elektrycznej w badanej grupie. Trudno zatem wyciągać wnioski, że masa i geometria lewej komory nie wpływają na niejednorodność repolaryzacji, lecz być może potencjalny związek nie został zidentyfikowany z powodu złej jakości metody.

Przerost lewej komory a późne potencjały komorowe

W przedstawianej pracy wykazano dodatnią zależność pomiędzy wskaźnikiem masy lewej komory oraz wymiarem rozkurczowym przegrody międzykomorowej i ściany tylnej a czasem trwania odfiltrowanego zespołu QRS w zapisie EKG uśrednionego sygnału. W analizie wieloczynnikowej utrzymywał się niezależny wpływ zwiększonego wskaźnika masy lewej komory na pogorszenie wartości parametrów zapisu EKG uśrednionego sygnału w postaci wydłużenia czasu trwania odfiltrowanego zespołu QRS i zmniejszenia woltażu RMS 40. Można więc wnioskować, iż raczej przerost lewej komory *per se* a nie geometria lewej komory stanowi strukturalny substrat arytmii.

Wynik prezentowanej analizy pozostaje w zgodzie z badaniem Oręziaka i wsp., którzy wykazali, iż przerost lewej komory również wiązał się z istotnie dłuższym czasem trwania QRS i niższym woltażem RMS 40 w zapisie EKG uśrednionego sygnału [164]. Wojszwiłło i wsp. wykazali natomiast dodatnią korelację masy lewej komory z czasem LAS 40 i ujemną z woltażem RMS 40. Częstość występowania późnych potencjałów komorowych w tej grupie była istotnie wyższa u pacjentów z przerostem lewej komory w porównaniu z chorymi bez przerostu (9.1 vs 5.6 %) [116].

W badaniu Schannwella i wsp. u pacjentów z nadciśnieniowym przerostem lewej komory wykazano większą częstość występowania późnych potencjałów komorowych oraz redukcję zmienności rytmu serca w porównaniu z grupą kontrolną [14]. Podobnie Palmiero i wsp. w grupie blisko 130 osób z nieleczonym nadciśnieniem tętniczym wykazali istotną zależność pomiędzy przerostem lewej komory a częstością występowania późnych potencjałów komorowych oraz stopniem arytmii komorowej wg Lowna w 24-godzinnym monitorowaniu EKG. Przeciwnie, Palatini i wsp. nie obserwowali zależności pomiędzy występowaniem późnych potencjałów komorowych a masą i względną grubością ściany lewej komory [119]. Prisant i wsp., w małej populacji chorych z nadciśnieniem tętniczym, wykazali, iż zwiększenie grubości ściany tylnej w rozkurczu oraz większa wartość wskaźnika masy lewej komory wiążą się nawet ze skróceniem czasu LAS 40, odzwierciedlającym poprawę stabilności elektrycznej [166].

Istnieją także prace wskazujące na zależność występowania późnych potencjałów komorowych od typów geometrii lewej komory. Wojszwiłło i wsp. w cytowanym już badaniu wykazali, iż przerost ekscentryczny niezależnie wiązał się z obecnością późnych potencjałów komorowych [116]. Także Franchi i wsp. u nieleczonych pacjentów z przerostem ekscentrycznym istotnie częściej obserwowali zarówno późne potencjały komorowe, jak i potencjalnie złośliwą arytmie komorową w porównaniu z innymi typami geometrii lewej komory [167]. W innym opracowaniu ci sami autorzy w grupie leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego nie wykazali, aby obecność przerostu lewej komory, czy poszczególne typy jej geometrii, wpływały na częstość występowania późnych potencjałów komorowych [120]. Wydaje się, iż rozbieżne wyniki cytowanych prac wynikają z relatywnie małych niejednorodnych populacji oraz stosowanego w chwili badania leczenia hipotensyjnego.

Funkcja lewej komory

Dysfunkcja rozkurczowa

W badanej grupie u 45.3 % pacjentów z nadciśnieniem tętniczym stwierdzano w oparciu o kryteria Grupy Roboczej Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 1998 roku [135] upośledzenie funkcji rozkurczowej lewej komory, przy czym zdecydowanie przeważało wydłużenie relaksacji mięśnia lewej komory. Przyjmując kryteria wynikające z konsensusu Kanadyjskiego Towarzystwa Kardiologicznego [136] dysfunkcję rozkurczową stwierdzano u 63.3 % badanych, w przeważającej części łagodnego stopnia. Średnio zatem około połowa badanej populacji prezentowała echokardiograficzne cechy dysfunkcji rozkurczowej, zwłaszcza upośledzonej relaksacji, co pozostaje w zgodzie z badaniami epidemiologicznymi, wskazującymi, iż u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym cechy zwolnionej relaksacji stwierdza się u około 30 – 50 %, samo zaś wydłużenie czasu rozkurczu izowolumetrycznego u 37 % pacjentów. W sumie cechy podwyższonego ciśnienia końcoworozkurczowego z uwzględnieniem parametrów przepływu mitralnego i w żyłach płucnych, Rusconi i wsp. obserwowali u 51 % pacjentów z nadciśnieniem tętniczym [168]. W ogólnej europejskiej populacji MONICA Augsburg, obecność dysfunkcji rozkurczowej stwierdzono u 11.1 % osób, przy czym po 65 roku życia u 15.8 % badanych. Czynnikiem ryzyka dysfunkcji rozkurczowej w tej populacji były: nadciśnienie tętnicze, przerost lewej komory, choroba niedokrwienna serca, cukrzyca typu 2 oraz otyłość [60].

W przedstawianej pracy wykazano dodatnią zależność prędkości maksymalnej napływu mitralnego w czasie skurczu przedsionka oraz fazy skurczowej, rozkurczowej oraz przedsionkowej przepływu w żyłach płucnych z pogorszeniem parametrów EKG uśrednionego sygnału, zwłaszcza odfiltrowanego czasu trwania QRS oraz czasu LAS 40. Podobnie wyższa wartość stosunku E / V_p , odzwierciedlającego ciśnienie

końcoworozkurczowe w lewej komorze wiązała się z wydłużeniem LAS 40. W analizie wieloczynnikowej zwiększenie prędkości maksymalnej napływu mitralnego w czasie skurczu przedsionka i fazy rozkurczowej przepływu w żyłach płucnych, jak również zwiększenie ciśnienia końcoworozkurczowego w lewej komorze nadal niezależnie wpływały na pogorszenie tych parametrów. Ostrożnie natomiast należy podejść do obserwacji wskazującej w przedstawianej pracy na związek pomiędzy poprawą stabilności elektrycznej, mierzoną zwiększeniem woltażu RMS 40, a nasileniem dysfunkcji rozkurczowej, ocenianej według kryteriów kanadyjskich. Obserwacja pozostająca w sprzeczności z pozostałymi wynikami a także nieuzasadniona patofizjologicznie wynikać może z dysproporcji pomiędzy liczebnością pacjentów z dysfunkcją lewej komory, klasyfikowaną w oparciu o wspomniane kryteria jako łagodna (n = 86) oraz łagodna do umiarkowanej (n = 9).

W jednym z pierwszych opracowań dotyczących dysfunkcji rozkurczowej, ocenianej przy pomocy szczytowego tempa relaksacji lewej komory ($pLVRr$, *peak of LV relaxation rate*) wykazano, iż u pacjentów z przerostem ekscentrycznym dysfunkcja rozkurczowa jest czynnikiem istotnie zwiększającym częstość występowania zarówno późnych potencjałów komorowych jak i potencjalnie złośliwej arytmii komorowej [167]. Te obserwacje zostały potwierdzone także w przełomowej pracy Palatiniego i wsp., którzy w ocenie funkcji rozkurczowej posługiwali się stosunkiem E/A [119]. Istnieją także prace, prowadzone w mniejszych grupach pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, wskazujące na brak związku funkcji rozkurczowej z częstością występowania późnych potencjałów komorowych [116, 120]. Zależność pomiędzy nasileniem dysfunkcji rozkurczowej a większą częstością występowania późnych potencjałów komorowych wykazywano natomiast w innych populacjach, jak na przykład u chorych po zawale mięśnia sercowego [169].

Obserwowane w przedstawianej pracy skrócenie czasu rozkurczu izowolumetrycznego oraz czasu trwania fazy przedsionkowej przepływu w żyłach płucnych wiązały się z wydłużeniem odstępu QT skorygowanego metodą Bazzeta oraz dyspersji QT skorygowanej metodą normogramową. Istniała natomiast dodatnia zależność pomiędzy czasem rozkurczu izowolumetrycznego i niekorygowanym odstępem QT. Z parametrów standardowego EKG z wydłużeniem odstępu QT niezależny związek wykazuje zwiększenie czasu rozkurczu izowolumetrycznego. Równocześnie z wydłużonym odstępem QT skorygowanym metodą normogramową wiąże się redukcja fazy skurczowej przepływu w żyłach płucnych. W analizie wieloczynnikowej żaden z parametrów dysfunkcji rozkurczowej nie wpływał niezależnie na dyspersję odstępu QT.

Inni badacze wykazali istotną korelację zarówno odstępu QTc i jego dyspersji ze stopniem dysfunkcji rozkurczowej lewej komory, niezależnie od jej przyczyny [83]. W cytowanej już pracy Ural i wsp. u pacjentów powyżej 60 roku życia z izolowanym skurczowym nadciśnieniem tętniczym z przerostem lewej komory obserwowali zależność gorszej funkcji rozkurczowej i większego wymiaru lewego przedsionka z wydłużeniem odstępu QT i zwiększeniem jego dyspersji [160].

Podobnie Mayet i wsp. u pacjentów z nieleczonym nadciśnieniem tętniczym stwierdzili dodatnią zależność pomiędzy stosunkiem prędkości wczesnej i późnej fali napływu mitralnego i IVRT oraz odstępem QT i skorygowaną do akcji serca jego dyspersją [84].

Wyniki prezentowanej analizy sugerują, iż upośledzenie relaksacji podczas rozkurczu izowolumetrycznego skutkuje niejednorodnością repolaryzacji, natomiast pogorszenie rozkurczu podczas wczesnej fazy napełniania odzwierciedla obecność anatomicznego substratu arytmii. Żaden z parametrów rozkurczu, opisujących zwiększoną sztywność lewej komory nie prowadził do nasilenia niestabilności elektrycznej.

W przedstawianej pracy także zwiększenie wymiaru lewego przedsionka, odzwierciedlające w populacji pacjentów z nadciśnieniem tętniczym obecność i stopień nasilenia dysfunkcji rozkurczowej [170, 171], wykazywało istotną zależność z wydłużeniem odfiltrowanego zespołu QRS oraz redukcją woltażu RMS 40, przy czym ten ostatni związek obecny był również w analizie wieloczynnikowej. Zależność ta potwierdza związek dysfunkcji rozkurczowej z niestabilnością elektryczną w badanej grupie pacjentów. Choć wykazano niezależny związek wielkości lewego przedsionka z ryzykiem sercowo-naczyniowym [171], to nie istnieją badania wiążące ten parametr z nasileniem arytmii komorowej lub jej markerów.

Funkcja skurczowa

Fracja wyrzutowa lewej komory, odzwierciedlająca jej funkcję skurczową, w prezentowanej analizie mieściła się w granicach prawidłowych i jej wartość nie była czynnikiem niezależnie determinującym wartości analizowanych parametrów elektrycznych. Podobnego związku u pacjentów bez odcinkowych zaburzeń kurczliwości nie obserwowali także inni badacze [116, 119].

Częstość akcji serca

W prezentowanej pracy częstość akcji serca była czynnikiem niezależnie wpływającym na wszystkie parametry standardowego zapisu EKG z wyjątkiem odstępu QT skorygowanego metodą normogramową, co wydaje się przemawiać za wyższością tego sposobu korekcji do częstości akcji serca nad regułą Bazzeta. Także wyższa akcja serca wiązała się z niższym woltażem RMS 40 w uśrednionym zapisie EKG.

Podobnie do prezentowanych wyników, także Luo i wsp. w cytowanej już pracy wykazali odwrotną liniową zależność pomiędzy czasem trwania QT korygowanym różnymi metodami a akcją serca [150]. Uważa się, że częstość rytmu serca u osób

zdrowych, w fizjologicznych zakresach, jest główną determinantą czasu trwania odstępu QT. Zależy ona dynamicznie od długości cyklu serca i jest do niego wprost proporcjonalna, co sugeruje związek z aktywnością układu autonomicznego [172]. Część przywspółczulna wydłuża, natomiast współczulna skraca odstęp QT i czas refrakcji [173].

Dyspersja QT, korygowana w wielu badaniach do częstości akcji serca różnymi metodami [92, 93], wydaje się, iż mierzona standardowo w 12-odprowadzeniowym zapisie EKG, nie zależy od akcji serca w taki sam sposób jak odstęp QT i nie powinna być względem niej korygowana w oparciu o metody zarezerwowane dla odstępu QT. W wielu badaniach klinicznych i doświadczalnych nie wykazano bowiem istotnej zależności pomiędzy akcją serca i dyspersją repolaryzacji, mierzoną z użyciem zarówno jednofazowych potencjałów czynnościowych, jak i za pomocą dyspersji QT [174]. Dyspersja czasu trwania korygowanych odstępów QT może wykazywać różnice wśród różnych klinicznie grup pacjentów, choćby z uwagi na zastosowanie formuły Bazzeta w przypadku różnej częstości akcji serca [175].

Stosowane leczenie przeciwnadciśnieniowe

Z patofizjologicznego punktu widzenia, regresja przerostu lewej komory predysponującego do zaburzeń rytmu, prowadzić powinna do redukcji częstości komorowych zaburzeń rytmu a nawet nagłych zgonów sercowych, co wykazano już w populacji Framingham [176]. Biorąc pod uwagę redukcję masy lewej komory, efekt antyarytmiczny wydaje się być niespecyficzny, niemniej jednak istnieją dowody na szczególny wpływ inhibitorów konwertazy angiotensyny a zwłaszcza beta-blokerów na redukcję komorowych zaburzeń rytmu. Pomimo wcześniejszych doniesień wskazujących, iż przewlekłe leczenie beta-blokerem wpływa na wydłużenie czasu trwania monofazowego potencjału czynnościowego a także odstępu QT, ostatnie

badania dowodzą niezależnej zdolności beta-blokerów do redukcji zarówno czasu trwania odstępu QT, jak i jego dyspersji, co sugeruje ich wpływ na repolaryzację komórek [177]. Beta-blokery w licznych obserwacjach redukowały dyspersję QT w zespole wydłużonego QT, sercowym zespole X, niewydolności serca, ale nie w kardiomiopatii przerostowej. Nebivolol, po dwóch tygodniach terapii bez istotnej zmiany masy lewej komory istotnie zmniejszał dyspersję QT, co nie korelowało ze spadkiem ciśnienia tętniczego i sugerować może wpływ antyarytmiczny beta-blokera [178]. Głównym mechanizmem odpowiedzialnym za to zjawisko zarówno w przypadku beta-blokerów jak i inhibitorów konwertazy wydaje się hamowanie aktywności układu współczulnego. W prezentowanej analizie nie obserwowano podobnych zależności w przypadku tych grup leków, najpewniej między innymi z powodu interakcji z innymi równocześnie stosowanymi lekami przeciwnadciśnieniowymi oraz silniejszego wpływu innych czynników.

U pacjentów stosujących diuretyki (tiazydowe lub tiazydopodobne) stwierdzono istotnie dłuższy odstęp QT a także skorygowany metodą normogramową odstęp QT w porównaniu do pacjentów nie otrzymujących diuretyku. W analizie wieloczynnikowej nie obserwowano natomiast niezależnego wpływu żadnej grupy leków na analizowane parametry elektryczne.

W latach osiemdziesiątych ubiegłego wieku pojawiły się obserwacje, dotyczące zwiększonej spoczynkowej i wysiłkowej aktywności ektopowej u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, leczonych diuretykiem, co tłumaczono wówczas towarzyszącymi zaburzeniami elektrolitowymi. Szlachcic i wsp. obserwowali większą częstość występowania komorowych zaburzeń rytmu u leczonych uprzednio diuretykiem, niezależnie od dawki, w porównaniu do grupy nie leczonej tą grupą leków, pomimo porównywalnego stężenia potasu i magnezu w surowicy krwi [179]. Również Ochojny i wsp. u pacjentów bez przerostu lewej komory przyjmujących diuretyk, w

obserwacji 6-miesięcznej obserwowali częstsze występowanie przedwczesnych pobudzeń komorowych oraz złożonej arytmii komorowej w klasie IVa - IVb wg Lowna, w porównaniu z pacjentami nie przyjmującymi diuretyku, pomimo porównywalnych stężeń potasu [180].

W populacji badania SHEP (*The Systolic Hypertension in the Elderly Program*) u blisko 200 pacjentów z izolowanym skurczowym nadciśnieniem tętniczym nie obserwowano istotnego wzrostu częstości przedwczesnych pobudzeń komorowych w grupie otrzymującej chlortalidon w porównaniu z placebo, pomimo istotnego zmniejszenia stężenia potasu [181]. Podobnie inne badania nie wykazały, aby stosowanie diuretyku wpływało na częstość występowania groźnych arytmii komorowych, zarówno u pacjentów z przerostem, jak i bez przerostu lewej komory, niezależnie od wysiłku fizycznego [182]. Korzystny efekt hemodynamiczny w przypadku tej grupy leków wydaje się być zatem bardziej istotny niż potencjalne działanie proarytmogenne [29].

Narayan i wsp. w małej grupie Afro-Amerykanów z przerostem lewej komory wykazali, iż diuretyk tiazydowy nie wpływał na zwiększenie epizodów arytmii ani na zwiększenie częstości występowania późnych potencjałów komorowych, pomimo istotnego spadku stężenia potasu [183].

Spśród innych grup leków przeciwnadciśnieniowych, w populacji badania SILVHIA (*Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation versus Atenolol*) wykazano, iż irbesartan w porównaniu z atenololem w rocznej obserwacji bardziej zmniejszał dyspersję QT, niezależnie od redukcji masy lewej komory, ciśnienia tętniczego oraz akcji serca, co być może jest skutkiem przebudowy strukturalnej i elektrycznej miokardium [184].

W badaniu Karpanou i wsp., po 6-miesięcznej terapii zarówno inhibitorem konwertazy jak i blokerem kanału wapniowego, obserwowano porównywalny spadek LVMI i

zmniejszenie dyspersji QT, przy czym obserwowano korelację pomiędzy spadkiem LVMI i zmniejszeniem dyspersji QT [185]. Podobnie w długiej 7-letniej obserwacji enalapril redukował istotnie zarówno masę lewej komory jak i czas trwania odstępu QT i jego dyspersję [186].

Manolis i wsp., porównując działanie blokera kanału wapniowego, inhibitora konwertazy angiotensyny oraz łącznie leków z obu tych grup wykazali w grupie pacjentów z przerostem lewej komory zmniejszenie masy lewej komory, czasu trwania zespołu QRS i obecności późnych potencjałów komorowych w zapisie EKG wysokiego wzmocnienia, jak również zmniejszenie aktywności współczulnej oraz zmniejszenie epizodów prostej lub złożonej arytmii komorowej [187].

WNIOSKI

1. Niestabilność elektryczna u pacjentów z leczonym nadciśnieniem tętniczym, oceniana przy użyciu takich markerów jak czas trwania i dyspersja odstępu QT oraz parametrów elektrokardiograficznych uśrednionego sygnału, cechuje się etiologią wieloczynnikową.
2. Przerost lewej komory u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym stanowi strukturalny substrat zaburzeń rytmu, z kolei zmieniona geometria wiąże się raczej z niejednorodnością fazy repolaryzacji.
3. Nasilenie dysfunkcji rozkurczowej, oceniane wielkością lewego przedsionka, wykazuje niezależny liniowy związek z pogorszeniem parametrów późnych potencjałów komorowych. Upośledzenie relaksacji okresu rozkurczu izowolumetrycznego i początkowej fazy napełniania silniej wiążą się z wydłużeniem odstępu QT, zaburzenia w późniejszej fazie napełniania prowadzą natomiast do pogorszenia parametrów uśrednionego zapisu EKG
4. Właściwa kontrola ciśnienia tętniczego i czas trwania nadciśnienia tętniczego nie wpływają na analizowane parametry elektryczne, jednak niższe rozkurczowe ciśnienie tętnicze niezależnie zwiększa wartość markerów odzwierciedlających obecność anatomicznego substratu arytmii, przy braku wpływu na parametry homogenności repolaryzacji.

5. Obok następstw nadciśnienia tętniczego także takie czynniki, jak płeć żeńska i zwiększony wskaźnik masy ciała nasilają niestabilność elektryczną, co może sprzyjać powstawaniu zaburzeń rytmu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

STRESZCZENIE

Nadciśnienie tętnicze, zarówno poprzez przeciążenie ciśnieniowe i objętościowe, jak i zmiany strukturalne i przerost mięśnia lewej komory, znamienne zwiększa ryzyko chorobowości i śmiertelności z powodu chorób sercowo-naczyniowych. Mechanizm groźnych komorowych zaburzeń rytmu i nagłego zgonu sercowego pozostaje niejasny. Zmiany strukturalne i czynnościowe miokardium powiązane z innymi czynnikami patofizjologicznymi mogą sprzyjać niestabilności elektrycznej a w konsekwencji pogarszać rokowanie, pomimo coraz bardziej skutecznego leczenia pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Liczne badania epidemiologiczne wskazują na takie czynniki jak przerost i zmieniona geometria lewej komory, powiększenie lewego przedsionka, dysfunkcja rozkurczowa, brak kontroli i dłuższy czas trwania nadciśnienia tętniczego, niektóre grupy leków, czy wreszcie zaburzenia elektrolitowe i schorzenia współistniejące.

Celem prezentowanej pracy była ocena czynników wpływających na niestabilność elektryczną mięśnia lewej komory, ocenianą przy użyciu pomiaru odstępu QT i jego dyspersji, identyfikującymi niejednorodność repolaryzacji oraz z wykorzystaniem elektrokardiografii uśrednionego sygnału z oceną późnych potencjałów komorowych, odzwierciedlających obecność strukturalnego substratu groźnej arytmii komorowej.

Analizę przeprowadzono w grupie 150 pacjentów w wieku powyżej 50 lat, leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego, z zachowaną niezaburzoną funkcją skurczową lewej komory, bez klinicznych objawów niewydolności serca, istotnych wad zastawkowych oraz zaburzeń rytmu i przewodzenia. U wszystkich pacjentów przeprowadzono standardowy kwestionariusz dotyczący chorób współistniejących, aktualnego leczenia, używek oraz rodzinnego obciążenia chorobami sercowo-

naczyniowymi. Dokonano pomiarów antropometrycznych oraz ambulatoryjnego pomiaru ciśnienia tętniczego. Wśród badań laboratoryjnych oznaczono we krwi stężenie kreatyniny, sodu, potasu, cholesterolu całkowitego, frakcji LDL i HDL cholesterolu, triglicerydów oraz glukozy na czczo. W badaniu echokardiograficznym dokonano oceny wymiaru lewego przedsionka oraz geometrii, grubości ścian oraz kurczliwości odcinkowej i całkowitej lewej komory. Ocena funkcji rozkurczowej objęła doplerowskie parametry klasyczne (IVRT, parametry napływu mitralnego – E, A, DT) oraz nowe (profil przepływu w żyłę płucnej prawej górnej – pS, pD, pA, pAdur) a także pomiar prędkości propagacji fali wczesnego napływu mitralnego w prezentacji jednowymiarowej kolor-M-mode. Celem oceny niestabilności elektrycznej wykonano standardowy 12-odprowadzeniowy zapis EKG z manualną oceną czasu trwania odstępu QT oraz jego dyspersji, które korygowano do częstości akcji serca według formuły Bazzeta i metodą normogramową. Przeprowadzono także badanie EKG techniką uśrednionego zapisu z analizą składowych (QRSd, RMS 40, LAS 40) oraz identyfikacją obecności późnych potencjałów komorowych.

Średni wiek badanej grupy, której 42,7 % stanowili mężczyźni, wyniósł 63.4 ± 10.4 lat, BMI 28.3 ± 4.3 kg/m², ciśnienie tętnicze 144.9 ± 18.7 mmHg / 88.9 ± 13.0 mmHg. Średni czas trwania nadciśnienia tętniczego wyniósł 10.2 ± 8.4 lat, przy czym było ono kontrolowane u 30.7 % badanych. Wśród chorób towarzyszących choroba niedokrwienna serca występowała u 27.3 %, natomiast cukrzyca typu 2 u 20.0 % pacjentów. Wskaźnik masy lewej komory wynosił 113.0 ± 23.9 g/m², przerost lewej komory obserwowano u 39.3 % badanych. Dysfunkcję rozkurczową w oparciu o kryteria europejskie i kanadyjskie stwierdzano odpowiednio w 45.3 i 63.3 % przypadków. Średni czas trwania standaryzowanego do akcji serca metodą normogramową odstępu QT wyniósł 412.2 ± 26.3 ms, natomiast wielkość

niekorygowanej dyspersji odstępu QT 69.8 ± 22.0 ms. Obecność późnych potencjałów komorowych stwierdzono u 37.3 % badanych.

W analizie niestandardyzowanej wykazano istotny wpływ struktury – zarówno lewej komory jak i lewego przedsionka – a także funkcji rozkurczowej lewej komory na niestabilność elektryczną. U pacjentów z przerostem lewej komory stwierdzono dłuższy QTc (N) w standardowym zapisie EKG w porównaniu z grupą o jej prawidłowej masie, przy czym nie obserwowano wpływu typu geometrii, czy rodzaju przebudowy lewej komory. Wskaźnik masy lewej komory korelował zarówno z czasem trwania QRS w zapisie EKG uśrednionego sygnału jak i skorygowanym czasem trwania odstępu QT w standardowym EKG. Większy wymiar lewego przedsionka, odzwierciedlający ciśnienie końcoworozkurczowe w lewej komorze, związane z przewlekłym upośledzeniem jej funkcji rozkurczowej, wpływał na pogorszenie dwóch z trzech parametrów SA-ECG, nie wykazywał natomiast związku z żadnym z parametrów standardowego EKG. Pogorszenie parametrów dopplerowskiej oceny napływu mitralnego i przepływu w żyłach płucnych wiązało się głównie z nasilaniem nieprawidłowości w SA-ECG, natomiast wydłużenie czasu rozkurczu izowolumetrycznego oraz czasu trwania fazy przedsionkowej przepływu płucnego wiązały się ze skróceniem odstępu QT i zmniejszeniem jego dyspersji, korygowanymi odpowiednio metodą normogramową i według formuły Bazzeta. Częstość akcji serca wykazywała związek jedynie z parametrami standardowego EKG, parametry antropometryczne zaś z parametrami EKG uśrednionego sygnału. Z żadnym z analizowanych parametrów nie obserwowano związku czasu trwania i kontroli ciśnienia tętniczego oraz chorób współistniejących.

Po wystandardyzowaniu do wieku, płci, BMI, akcji serca, ciśnienia tętniczego, wybranych parametrów echokardiograficznych, leków i chorób towarzyszących, płęć żeńska, niższe BMI, wymiar końcoworozkurczowy lewej komory oraz grubość jej ścian a także pojedyncze parametry pogorszenia funkcji rozkurczowej były niezależnymi

determinantami wydłużenia QT niekorygowanego i po korekcji do akcji serca. Co ciekawe, sama częstość akcji serca nie determinowała jedynie QTc (N), była natomiast jedynym czynnikiem wpływającym niezależnie na dyspersję odstępu QT. Wskaźnik masy lewej komory, wymiar lewego przedsionka oraz wartości ciśnień nie tłumaczyły żadnego z parametrów standardowego EKG.

W przypadku parametrów EKG uśrednionego sygnału z ich pogorszeniem najsilniejszy niezależny związek wykazywały wyższy wskaźnik masy lewej komory, większy wymiar lewego przedsionka oraz gorsza funkcja rozkurczowa (większa prędkość fazy rozkurczowej przepływu płucnego i fali napływu mitralnego w czasie skurczu przedsionka). Mniejszą, lecz istotną zależność wykazywały płeć męska, wyższe BMI i częstość akcji serca, grubość ścian i ciśnienie końcoworozkurczowe w lewej komorze.

Podsumowując, ryzyko arytmogenności oceniane w prezentowanej pracy z zastosowaniem wybranych markerów niestabilności elektrycznej, u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym ma złożony patomechanizm, przy czym najistotniejszy wydaje się wpływ przerostu i zaburzonej geometrii lewej komory oraz upośledzenia jej funkcji rozkurczowej. Przerost lewej komory wydaje się stanowić strukturalne podłoże zaburzeń rytmu, zaś jej zmieniona geometria wiąże się raczej z niejednorodnością repolaryzacji. Nasilenie dysfunkcji rozkurczowej także wykazuje zależność ze zwiększeniem niestabilności elektrycznej, przy czym zaburzenie późniejszych faz napełniania lewej komory wiąże się z pogorszeniem parametrów późnych potencjałów komorowych, natomiast wydłużenie odstępu QT wydaje się wiązać z zaburzeniami początkowego okresu *diastole*. Płeć żeńska oraz zwiększone BMI były także czynnikami potencjalnie mogącymi sprzyjać powstawaniu arytmii u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Poza niższym rozkurczowym ciśnieniem tętniczym, niezależnie zwiększającym wartość markerów substratu arytmii, kontrola ciśnienia tętniczego oraz czas trwania nadciśnienia nie wpływały na analizowane parametry.

SUMMARY

In hypertension, pressure and volume overload as well as structural alterations and left ventricular hypertrophy, lead to significant increase in risk of cardiovascular morbidity and mortality. However, a mechanism for the severe ventricular arrhythmia and sudden cardiac death remains unclear. Structural and functional changes in myocardium together with other pathophysiological factors may promote electrical instability and finally worsen the prognosis, despite of more effective treatment of hypertensives. Epidemiological studies indicate such factors as changes in geometry and hypertrophy of the left ventricle, left atrial enlargement, diastolic dysfunction, poor control and a long history of hypertension, some group of antihypertensives, electrolyte imbalance and finally co morbidities.

The aim of presented thesis was to evaluate the factors influencing electrical instability of the left ventricle, estimated by measurement of QT interval duration and its dispersion, reflecting inhomogeneity of ventricular repolarization, as well as signal-averaged electrocardiography with identification of ventricular late potentials, in the context of presence of anatomical substrate of severe ventricular arrhythmia. The standardized questionnaire investigated into patients' co morbidities, medications, habits, past medical and family history. In all patients we performed anthropometric and conventional blood pressure measurements. Laboratory tests comprised serum level of creatinine, total, LDL and HDL cholesterol, triglycerides and fasting glucose. In echocardiography left atrial diameter as well as left ventricle geometry, wall thickness, global and segmental contractility was measured. An estimation of diastolic function comprised classical Doppler (IVRT, mitral inflow parameters - E, A, DT) and novel parameters (right upper pulmonary vein flow – pS, pD, pA, pAdur) as well as measurement of E-wave propagation velocity in color m-mode. An estimation of

electrical instability included standard 12-lead ECG recordings with manual measurement of QT interval duration and its dispersion, adjusted for heart rate with the Bazett formula and normogram method. Signal-averaged electrocardiogram was recorded with analysis of its components (QRSd, RMS 40 and LAS 40) and identification of ventricular late potentials.

The average age of 150 participants (42.7 % male) was 63.4 ± 10.4 years, BMI 28.3 ± 4.3 kg/m², blood pressure averaged 144.9 ± 18.7 mmHg / 88.9 ± 13.0 mmHg. The average time of treatment for hypertension was 10.2 ± 8.4 lat, properly controlled in 30.7 %. Ischemic heart disease co-existed in 27.3 % of participants, type 2 diabetes mellitus in 20.0 %. Left ventricular hypertrophy was present in 39.3 %, diastolic dysfunction by European and Canadian criteria respectively in 45.3 and 63.3 % of patients. Mean QT interval adjusted with the normogram method was 412.2 ± 26.3 ms, unadjusted QT interval dispersion 69.8 ± 22.0 ms. A presence of ventricular late potentials was observed in 37.3 % of patients.

In univariate analysis there was shown an influence of structural parameters – left atrium and left ventricle – as well as left ventricular diastolic function – on electrical instability. In patients with left ventricular hypertrophy a longer QTc (N) in standard ECG as compared with a group with normal left ventricle mass was observed, nevertheless there was no correlation with a type of geometry or left ventricular hypertrophy. Left ventricular mass index correlated with filtered QRS duration in SA-ECG and adjusted QT duration in standard ECG. A longer diameter of the left atrium, reflecting left ventricular end-diastolic pressure, connected with chronic diastolic function impairment, influenced on worsening 2 of 3 parameters of SA-ECG, but did not show any relationship with the parameters of standard ECG. Worsening of parameters of mitral and pulmonary vein flow was related to increase in impairment of SA-ECG parameters, however IVRT and pulmonary A-wave prolongation was related

to shortening of QT interval and decrease of QT dispersion, adjusted with the normogram and Bazett method. Heart rate was related only to parameters of standard ECG, anthropometric parameters to SA-ECG. No analyzed parameter correlated with a period of treatment for hypertension, its proper control and co morbidities.

After adjustment for age, sex, BMI, heart rate, blood pressure, some echocardiographic parameters, medications and co morbidities – female, lower BMI, left ventricle diameter and wall thickness as well as some diastolic function impairment parameters were found to be independent predictors of prolonged unadjusted and adjusted to heart rate QT interval prolongation. Interestingly, heart rate was a determinant of all electrical parameters except QTc (N), and was the only independent determinant of QT dispersion. Left ventricle mass index, left atrial diameter and blood pressures did not explain any of the parameters of standard ECG.

The strongest independent relationship with impairment of SA-ECG components showed Higher left ventricular mass index, longer left atrial diameter and diastolic dysfunction (higher velocity of pD from pulmonary flow and A-wave of mitral flow). Weaker, but significant relationship was shown for male sex, higher BMI and heart rate, as well as wall thickness and left ventricle end-diastolic pressure.

In conclusion, a risk of arrhythmogenesis, measured in the presented analysis with use of selected markers of electrical instability in patients with arterial hypertension is characterized by composed mechanism, but the most important risk factor seem to be left ventricular mass, its diastolic dysfunction, sex and some anthropometric parameters. Left ventricular hypertrophy seems to present a structural basis of arrhythmia, its impaired geometry might be responsible for inhomogeneity of repolarization. Diastolic dysfunction also augments electrical instability; QT prolongation seems to be related to impairment of earlier phase, and worsening of SA-ECG parameters – later phases of diastole. Such factors as female sex or high BMI might also potentially increase risk of

ventricular arrhythmia in hypertensive patients. Proper blood pressure control and period of hypertension treatment seem not to be relevant.

SPIS TABEL

- Tabela 1. Wybrane zmiany fenotypu na poziomie kardiomiocyta i konsekwencje patofizjologiczne w powstawaniu zaburzeń rytmu i przewodzenia.
- Tabela 2. Kryteria diagnostyczne niewydolności rozkurczowej według Grupy Roboczej Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego.
- Tabela 3. Kryteria dysfunkcji rozkurczowej według Canadian Cardiovascular Society.
- Tabela 4. Charakterystyka parametrów antropometrycznych, danych klinicznych, używek oraz obciążenia dziedzicznego u kobiet i mężczyzn.
- Tabela 5. Charakterystyka przyjmowanych grup leków hipotensyjnych w badanej grupie u kobiet i mężczyzn.
- Tabela 6. Charakterystyka parametrów biochemicznych u kobiet i mężczyzn.
- Tabela 7. Charakterystyka strukturalnych parametrów echokardiograficznych oraz rozkład poszczególnych typów geometrii lewej komory u kobiet i mężczyzn.
- Tabela 8. Charakterystyka echokardiograficznej oceny funkcji rozkurczowej lewej komory oraz częstość występowania jej upośledzenia u kobiet i mężczyzn.
- Tabela 9. Charakterystyka parametrów związanych z niestabilnością elektryczną u kobiet i mężczyzn.
- Tabela 10. Współczynniki korelacji pomiędzy echokardiograficznymi parametrami strukturalnymi a niekorygowanymi i skorygowanymi czasem trwania odstępu QT i jego dyspersją w całej grupie.
- Tabela 11. Współczynniki korelacji pomiędzy echokardiograficznymi parametrami strukturalnymi a wskaźnikami z zapisu elektrokardiograficznego

uśrednionego sygnału (składowymi rozpoznania późnych potencjałów komorowych) w całej grupie.

Tabela 12. Wyniki wieloczynnikowej analizy regresji w całej grupie.

SPIS RYCIN

- Rycina 1. Badanie echokardiograficzne - projekcja przymostkowa w osi długiej – prezentacja 2D i M-mode.
- Rycina 2. Przykładowe badanie echokardiograficzne – projekcja koniuszkowa 4-jamowa - dopler fali pulsacyjnej przepływu przez zastawkę mitralną. Widoczna fala wczesnego napływu mitralnego (E) oraz fala przedsionkowa (A).
- Rycina 3. Przykładowe badanie echokardiograficzne – projekcja koniuszkowa 4-jamowa - ocena napływu mitralnego w prezentacji jednowymiarowej kolor-M-mode, pomiar prędkości propagacji fali wczesnego napływu mitralnego.
- Rycina 4. Przykładowe badanie echokardiograficzne – projekcja koniuszkowa 4-jamowa - ocena przepływu w żyłę płucnej prawej górnej doplerem fali pulsacyjnej.
- Rycina 5. Przykładowe badanie echokardiograficzne – projekcja koniuszkowa 5-jamowa - pomiar czasu rozkurczu izowolumetrycznego doplerem fali ciągłej.
- Rycina 6. Przykładowy wydruk badania późnych potencjałów komorowych metodą zapisu EKG uśrednionego sygnału.
- Rycina 7. Zależność skorygowanego metodą normogramową odstępu QT od występowania przerostu lewej komory w całej grupie.
- Rycina 8. Test analizy wariancji w klasyfikacji pojedynczej (ANOVA). Porównania średnich wartości woltażu RMS 40 pomiędzy skategoryzowanym według konsensusu kanadyjskiego nasileniem dysfunkcji rozkurczowej lewej komory.

Rycina 9. Zależność odstępu QT od przyjmowania diuretyku w całej grupie.

Rycina 10. Zależność skorygowanego metodą normogramową odstępu QT od przyjmowania diuretyku w całej grupie.

PIŚMIENNICTWO

1. Zdrojewski T., Szpakowski P., Bandosz P., Pajak A., Wiecek A., Krupa-Wojciechowska B., Wyrzykowski B. Arterial hypertension in Poland in 2002. *J Hum Hypertens* 2004; 18: 557-62.
2. Hennersdorf M.G., Strauer B.E. Arterial hypertension and cardiac arrhythmias. *J Hypertens* 2001; 19: 167-77.
3. Frohlich E.D., Apstein C., Chobanian A.V., Devereux R.B., Dustan H.P., Dzau V., Fauad-Tarazi F., Horan M.J., Marcus M., Massie B., et al. The heart in hypertension. *N Engl J Med* 1992; 327: 998-1008.
4. Bikkina M., Larson M.G., Levy D. Asymptomatic ventricular arrhythmias and mortality risk in subjects with left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1111-6.
5. Casale P.N., Devereux R.B., Milner M., Zullo G., Harshfield G.A., Pickering T.G., Laragh J.H. Value of echocardiographic measurement of left ventricular mass in predicting cardiovascular morbid events in hypertensive men. *Ann Intern Med* 1986; 105: 173-8.
6. Frohlich E.D. State of the Art lecture. Risk mechanisms in hypertensive heart disease. *Hypertension* 1999; 34: 782-9.
7. Levy D., Anderson K.M., Savage D.D., Balkus S.A., Kannel W.B., Castelli W.P. Risk of ventricular arrhythmias in left ventricular hypertrophy: the Framingham Heart Study. *Am J Cardiol* 1987; 60: 560-5.
8. Levy D., Garrison R.J., Savage D.D., Kannel W.B., Castelli W.P. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 322: 1561-6.
9. Messerli F.H., Ventura H.O., Elizardi D.J., Dunn F.G., Frohlich E.D. Hypertension and sudden death. Increased ventricular ectopic activity in left ventricular hypertrophy. *Am J Med* 1984; 77: 18-22.
10. Kannel W.B., Dannenberg A.L., Levy D. Population implications of electrocardiographic left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 1987; 60: 85I-93I.
11. Coca A., Gabriel R., de la Figuera M., Lopez-Sendon J.L., Fernandez R., Sagastagoitia J.D., Garcia J.J., Barajas R. The impact of different echocardiographic diagnostic criteria on the prevalence of left ventricular hypertrophy in essential hypertension: the VITAE study. *Ventriculo Izquierdo Tension Arterial Espana. J Hypertens* 1999; 17: 1471-80.
12. Messerli F.H., Grodzicki T. Hypertension, left ventricular hypertrophy, ventricular arrhythmias and sudden death. *Eur Heart J* 1992; 13 Suppl D: 66-9.
13. McLenachan J.M., Henderson E., Morris K.I., Dargie H.J. Ventricular arrhythmias in patients with hypertensive left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1987; 317: 787-92.
14. Schannwell C.M., Schoebel F.C., Badiian M., Jax T.W., Marx R., Plehn G., Perings C., Vester E.G., Leschke M., Strauer B.E. [Diastolic function parameters and atrial arrhythmias in patients with arterial hypertension]. *Dtsch Med Wochenschr* 1998; 123: 957-64.
15. Ozdemir A., Telli H.H., Temizhan A., Altunkeser B.B., Ozdemir K., Alpaslan M., Karabag T. [Left ventricular hypertrophy increases the frequency of ventricular arrhythmia in hypertensive patients]. *Anadolu Kardiyol Derg* 2002; 2: 293-9.

16. Akdeniz B., Guneri S., Badak O., Aslan O., Tamci B. [Arrhythmia risk and noninvasive markers in hypertensive left ventricular hypertrophy]. *Anadolu Kardiyol Derg* 2002; 2: 121-9; AXVII.
17. Galinier M., Doazan J.P., Albenque J.P., Massabuau P., Boubakar D., Puel J., Fauvel J.M., Bounhoure J.P. [Hypertensive cardiopathy and ventricular late potentials]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1992; 85: 1095-8.
18. Gatzoulis K.A., Vyssoulis G.P., Apostolopoulos T., Delaveris P., Theopistou A., Gialafos J.H., Toutouzas P.K. Mild left ventricular hypertrophy in essential hypertension: is it really arrhythmogenic? *Am J Hypertens* 2000; 13: 340-5.
19. Vardas P.E., Simandirakis E.N., Parthenakis F.I., Manios E.G., Eleftherakis N.G., Terzakis D.E. Study of late potentials and ventricular arrhythmias in hypertensive patients with normal electrocardiograms. *Pacing Clin Electrophysiol* 1994; 17: 577-84.
20. Schillaci G., Verdecchia P., Borgioni C., Ciucci A., Zampi I., Battistelli M., Gattobigio R., Sacchi N., Porcellati C. Association between persistent pressure overload and ventricular arrhythmias in essential hypertension. *Hypertension* 1996; 28: 284-9.
21. Lip G.Y., Felmeden D.C., Li-Saw-Hee F.L., Beevers D.G. Hypertensive heart disease. A complex syndrome or a hypertensive 'cardiomyopathy'? *Eur Heart J* 2000; 21: 1653-65.
22. Kannel W.B. Prevalence and natural history of electrocardiographic left ventricular hypertrophy. *Am J Med* 1983; 75: 4-11.
23. Haider A.W., Larson M.G., Benjamin E.J., Levy D. Increased left ventricular mass and hypertrophy are associated with increased risk for sudden death. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1454-9.
24. Galinier M., Balanescu S., Fourcade J., Dorobantu M., Boveda S., Massabuau P., Cabrol P., Dongay B., Fauvel J.M., Bounhoure J.P. Prognostic value of ventricular arrhythmias in systemic hypertension. *J Hypertens* 1997; 15: 1779-83.
25. Koren M.J., Devereux R.B., Casale P.N., Savage D.D., Laragh J.H. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991; 114: 345-52.
26. Aronow W.S., Epstein S., Koenigsberg M., Schwartz K.S. Usefulness of echocardiographic left ventricular hypertrophy, ventricular tachycardia and complex ventricular arrhythmias in predicting ventricular fibrillation or sudden cardiac death in elderly patients. *Am J Cardiol* 1988; 62: 1124-5.
27. Galinier M., Balanescu S., Fourcade J., Dorobantu M., Albenque J.P., Massabuau P., Doazan J.P., Fauvel J.M., Bounhoure J.P. Prognostic value of arrhythmogenic markers in systemic hypertension. *Eur Heart J* 1997; 18: 1484-91.
28. Saadeh A.M., Jones J.V. Predictors of sudden cardiac death in never previously treated patients with essential hypertension: long-term follow-up. *J Hum Hypertens* 2001; 15: 677-80.
29. Messerli F.H. Hypertension and sudden cardiac death. *Am J Hypertens* 1999; 12: 181S-188S.
30. Peters N.S., Wit A.L. Myocardial architecture and ventricular arrhythmogenesis. *Circulation* 1998; 97: 1746-54.
31. Koźluk E., Opolski G. Zaburzenia rytmu serca u chorego na nadciśnienie tętnicze. W: Januszewicz A., Januszewicz W., Szczepańska-Sadowska E., Sznajderman M. (red). *Nadciśnienie Tętnicze*. Wyd. II. Medycyna Praktyczna, Kraków 2004;

32. Shipsey S.J., Bryant S.M., Hart G. Effects of hypertrophy on regional action potential characteristics in the rat left ventricle: a cellular basis for T-wave inversion? *Circulation* 1997; 96: 2061-8.
33. Shenasa M., Borggreffe M., Haverkamp W., Hindricks G., Breithardt G. Ventricular tachycardia. *Lancet* 1993; 341: 1512-9.
34. Aronson R.S. Afterpotentials and triggered activity in hypertrophied myocardium from rats with renal hypertension. *Circ Res* 1981; 48: 720-7.
35. Chevalier B., Heudes D., Heymes C., Basset A., Dakhli T., Bansard Y., Jouquey S., Hamon G., Bruneval P., Swynghedauw B., et al. Trandolapril decreases prevalence of ventricular ectopic activity in middle-aged SHR. *Circulation* 1995; 92: 1947-53.
36. El-Sherif N., Baroudi G. Atrial fibrillation: molecular biology has yet to impact management. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004; 15: 224-5.
37. Verdecchia P., Schillaci G., Borgioni C., Ciucci A., Battistelli M., Bartoccini C., Santucci A., Santucci C., Reboldi G., Porcellati C. Adverse prognostic significance of concentric remodeling of the left ventricle in hypertensive patients with normal left ventricular mass. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 871-8.
38. Krumholz H.M., Larson M., Levy D. Prognosis of left ventricular geometric patterns in the Framingham Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 879-84.
39. Ghali J.K., Liao Y., Cooper R.S. Influence of left ventricular geometric patterns on prognosis in patients with or without coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1635-40.
40. Levy D., Anderson K.M., Plehn J., Savage D.D., Christiansen J.C., Castelli W.P. Echocardiographically determined left ventricular structural and functional correlates of complex or frequent ventricular arrhythmias on one-hour ambulatory electrocardiographic monitoring. *Am J Cardiol* 1987; 59: 836-40.
41. Polese A., De Cesare N., Montorsi P., Fabbicchi F., Guazzi M., Loaldi A., Guazzi M.D. Upward shift of the lower range of coronary flow autoregulation in hypertensive patients with hypertrophy of the left ventricle. *Circulation* 1991; 83: 845-53.
42. Levy D., Anderson K.M., Savage D.D., Kannel W.B., Christiansen J.C., Castelli W.P. Echocardiographically detected left ventricular hypertrophy: prevalence and risk factors. The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1988; 108: 7-13.
43. Lucarini A.R., Picano E., Salvetti A. Coronary microvascular disease in hypertensives. *Clin Exp Hypertens A* 1992; 14: 55-66.
44. Strauer B.E. The significance of coronary reserve in clinical heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 775-83.
45. Schroeder A.P., Brysting B., Sogaard P., Pedersen O.L. Silent myocardial ischaemia in untreated essential hypertensives. *Blood Press* 1995; 4: 97-104.
46. Sideris D.A. High blood pressure and ventricular arrhythmias. *Eur Heart J* 1993; 14: 1548-53.
47. Zehender M., Meinertz T., Hohnloser S., Geibel A., Gerisch U., Olschewski M., Just H. Prevalence of circadian variations and spontaneous variability of cardiac disorders and ECG changes suggestive of myocardial ischemia in systemic arterial hypertension. *Circulation* 1992; 85: 1808-15.
48. Gryglewska B., Grodzicki T., Czarnecka D., Kawecka-Jaszcz K., Kocemba J. QT dispersion and hypertensive heart disease in the elderly. *J Hypertens* 2000; 18: 461-4.
49. Burke A.P., Farb A., Liang Y.H., Smialek J., Virmani R. Effect of hypertension and cardiac hypertrophy on coronary artery morphology in sudden cardiac death. *Circulation* 1996; 94: 3138-45.

50. McLenachan J.M., Dargie H.J. Ventricular arrhythmias in hypertensive left ventricular hypertrophy. Relationship to coronary artery disease, left ventricular dysfunction, and myocardial fibrosis. *Am J Hypertens* 1990; 3: 735-40.
51. Frimm C.D., Trezza B., Gruppi C., Medeiros C., Curi M., Krieger E. Left ventricular hypertrophy predicts outcome of hypertension regardless of the type of ventricular arrhythmia present. *J Hum Hypertens* 1999; 13: 617-23.
52. Bayes de Luna A., Coumel P., Leclercq J.F. Ambulatory sudden cardiac death: mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases. *Am Heart J* 1989; 117: 151-9.
53. Bayes de Luna A., Vinolas Prat X., Guindo J. Ventricular arrhythmias in left ventricular hypertrophy and heart failure. *Eur Heart J* 1993; 14 Suppl J: 62-4.
54. Sideris D.A., Kontoyannis D.A., Michalis L., Adractas A., Mouloupoulos S.D. Acute changes in blood pressure as a cause of cardiac arrhythmias. *Eur Heart J* 1987; 8: 45-52.
55. Strauer B.E. Myocardial oxygen consumption in chronic heart disease: role of wall stress, hypertrophy and coronary reserve. *Am J Cardiol* 1979; 44: 730-40.
56. James M.A., Jones J.V. Systolic wall stress and ventricular arrhythmia: the role of acute change in blood pressure in the isolated working rat heart. *Clin Sci (Lond)* 1990; 79: 499-504.
57. Sung D., Mills R.W., Schettler J., Narayan S.M., Omens J.H., McCulloch A.D. Ventricular filling slows epicardial conduction and increases action potential duration in an optical mapping study of the isolated rabbit heart. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14: 739-49.
58. Assayag P., Carre F., Chevalier B., Delcayre C., Mansier P., Swynghedauw B. Compensated cardiac hypertrophy: arrhythmogenicity and the new myocardial phenotype. I. Fibrosis. *Cardiovasc Res* 1997; 34: 439-44.
59. Schwartzkopff B., Motz W., Frenzel H., Vogt M., Knauer S., Strauer B.E. Structural and functional alterations of the intramyocardial coronary arterioles in patients with arterial hypertension. *Circulation* 1993; 88: 993-1003.
60. Fischer M., Baessler A., Hense H.W., Hengstenberg C., Muscholl M., Holmer S., Doring A., Broeckel U., Riegger G., Schunkert H. Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in the community. Results from a Doppler echocardiographic-based survey of a population sample. *Eur Heart J* 2003; 24: 320-8.
61. Wachtell K., Smith G., Gerds E., Dahlof B., Nieminen M.S., Papademetriou V., Bella J.N., Ibsen H., Rokkedal J., Devereux R.B. Left ventricular filling patterns in patients with systemic hypertension and left ventricular hypertrophy (the LIFE study). Losartan Intervention For Endpoint. *Am J Cardiol* 2000; 85: 466-72.
62. Redfield M.M., Jacobsen S.J., Burnett J.C., Jr., Mahoney D.W., Bailey K.R., Rodeheffer R.J. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *Jama* 2003; 289: 194-202.
63. Weber K.T., Anversa P., Armstrong P.W., Brilla C.G., Burnett J.C., Jr., Cruickshank J.M., Devereux R.B., Giles T.D., Korsgaard N., Leier C.V., et al. Remodeling and reparation of the cardiovascular system. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 3-16.
64. de Simone G., Palmieri V. Diastolic dysfunction in arterial hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2001; 3: 22-7.
65. Aeschbacher B.C., Hutter D., Fuhrer J., Weidmann P., Delacretaz E., Allemann Y. Diastolic dysfunction precedes myocardial hypertrophy in the development of hypertension. *Am J Hypertens* 2001; 14: 106-13.

66. Phillips R.A., Coplan N.L., Krakoff L.R., Yeager K., Ross R.S., Gorlin R., Goldman M.E. Doppler echocardiographic analysis of left ventricular filling in treated hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9: 317-22.
67. Smith V.E., Schulman P., Karimeddini M.K., White W.B., Meeran M.K., Katz A.M. Rapid ventricular filling in left ventricular hypertrophy: II. Pathologic hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 869-74.
68. Fagard R., Pardaens K. Left ventricular diastolic function predicts outcome in uncomplicated hypertension. *Am J Hypertens* 2001; 14: 504-8.
69. Schillaci G., Pasqualini L., Verdecchia P., Vaudo G., Marchesi S., Porcellati C., de Simone G., Mannarino E. Prognostic significance of left ventricular diastolic dysfunction in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 2005-11.
70. Podrid P.J., Fuchs T., Candinas R. Role of the sympathetic nervous system in the genesis of ventricular arrhythmia. *Circulation* 1990; 82: I103-13.
71. Perkiomaki J.S., Ikaheimo M.J., Pikkujamsa S.M., Rantala A., Lilja M., Kesaniemi Y.A., Huikuri H.V. Dispersion of the QT interval and autonomic modulation of heart rate in hypertensive men with and without left ventricular hypertrophy. *Hypertension* 1996; 28: 16-21.
72. Algra A., Tijssen J.G., Roelandt J.R., Pool J., Lubsen J. Heart rate variability from 24-hour electrocardiography and the 2-year risk for sudden death. *Circulation* 1993; 88: 180-5.
73. Marfella R., Gualdiero P., Siniscalchi M., Carusone C., Verza M., Marzano S., Esposito K., Giugliano D. Morning blood pressure peak, QT intervals, and sympathetic activity in hypertensive patients. *Hypertension* 2003; 41: 237-43.
74. Kohno I., Takusagawa M., Yin D., Okutani M., Mochizuki Y., Sano S., Ishihara T., Ishii H., Ijiri H., Komori S., Tamura K. QT dispersion in dipper- and nondipper-type hypertension. *Am J Hypertens* 1998; 11: 280-5.
75. Passino C., Magagna A., Conforti F., Buralli S., Kozakova M., Palombo C., Emdin M. Ventricular repolarization is prolonged in nondipper hypertensive patients: role of left ventricular hypertrophy and autonomic dysfunction. *J Hypertens* 2003; 21: 445-51.
76. Perings C., Hennersdorf M., Vester E.G., Strauer B.E. [Arrhythmia risk in left ventricular hypertrophy]. *Z Kardiol* 2000; 89 Suppl 3: 36-43.
77. Danser A.H., Schalekamp M.A., Bax W.A., van den Brink A.M., Saxena P.R., Riegger G.A., Schunkert H. Angiotensin-converting enzyme in the human heart. Effect of the deletion/insertion polymorphism. *Circulation* 1995; 92: 1387-8.
78. Schunkert H., Hense H.W., Holmer S.R., Stender M., Perz S., Keil U., Lorell B.H., Riegger G.A. Association between a deletion polymorphism of the angiotensin-converting-enzyme gene and left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1994; 330: 1634-8.
79. Anvari A., Turel Z., Schmidt A., Yilmaz N., Mayer G., Huber K., Schuster E., Gottsauner-Wolf M. Angiotensin-converting enzyme and angiotensin II receptor 1 polymorphism in coronary disease and malignant ventricular arrhythmias. *Cardiovasc Res* 1999; 43: 879-83.
80. Lim P.O., Nys M., Naas A.A., Struthers A.D., Osbakken M., MacDonald T.M. Irbesartan reduces QT dispersion in hypertensive individuals. *Hypertension* 1999; 33: 713-8.
81. Moolman J.C., Corfield V.A., Posen B., Ngumbela K., Seidman C., Brink P.A., Watkins H. Sudden death due to troponin T mutations. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 549-55.
82. Zabel M., Lichtlen P.R., Haverich A., Franz M.R. Comparison of ECG variables of dispersion of ventricular repolarization with direct myocardial repolarization

- measurements in the human heart. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998; 9: 1279-84.
83. Gunduz H., Akdemir R., Binak E., Tamer A., Uyan C. Relation between stage of left ventricular diastolic dysfunction and QT dispersion. *Acta Cardiol* 2003; 58: 303-8.
 84. Mayet J., Shahi M., McGrath K., Poulter N.R., Sever P.S., Foale R.A., Thom S.A. Left ventricular hypertrophy and QT dispersion in hypertension. *Hypertension* 1996; 28: 791-6.
 85. Oikarinen L., Nieminen M.S., Viitasalo M., Toivonen L., Wachtell K., Papademetriou V., Jern S., Dahlöf B., Devereux R.B., Okin P.M. Relation of QT interval and QT dispersion to echocardiographic left ventricular hypertrophy and geometric pattern in hypertensive patients. The LIFE study. The Losartan Intervention For Endpoint Reduction. *J Hypertens* 2001; 19: 1883-91.
 86. Kulan K., Ural D., Komsuoglu B., Agacdiken A., Goldeli O., Komsuoglu S.S. Significance of QTc prolongation on ventricular arrhythmias in patients with left ventricular hypertrophy secondary to essential hypertension. *Int J Cardiol* 1998; 64: 179-84.
 87. Stramba-Badiale M., Locati E.H., Martinelli A., Courville J., Schwartz P.J. Gender and the relationship between ventricular repolarization and cardiac cycle length during 24-h Holter recordings. *Eur Heart J* 1997; 18: 1000-6.
 88. Elming H., Holm E., Jun L., Torp-Pedersen C., Kober L., Kircshoff M., Malik M., Camm J. The prognostic value of the QT interval and QT interval dispersion in all-cause and cardiac mortality and morbidity in a population of Danish citizens. *Eur Heart J* 1998; 19: 1391-400.
 89. Oikarinen L., Nieminen M.S., Viitasalo M., Toivonen L., Jern S., Dahlöf B., Devereux R.B., Okin P.M. QRS duration and QT interval predict mortality in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension Study. *Hypertension* 2004; 43: 1029-34.
 90. Chapman N., Mayet J., Ozkor M., Lampe F.C., Thom S.A., Poulter N.R. QT intervals and QT dispersion as measures of left ventricular hypertrophy in an unselected hypertensive population. *Am J Hypertens* 2001; 14: 455-62.
 91. Campbell R.W., Gardiner P., Amos P.A., Chadwick D., Jordan R.S. Measurement of the QT interval. *Eur Heart J* 1985; 6 Suppl D: 81-3.
 92. de Bruyne M.C., Hoes A.W., Kors J.A., Hofman A., van Bommel J.H., Grobbee D.E. QTc dispersion predicts cardiac mortality in the elderly: the Rotterdam Study. *Circulation* 1998; 97: 467-72.
 93. Okin P.M., Devereux R.B., Howard B.V., Fabsitz R.R., Lee E.T., Welty T.K. Assessment of QT interval and QT dispersion for prediction of all-cause and cardiovascular mortality in American Indians: The Strong Heart Study. *Circulation* 2000; 101: 61-6.
 94. Schouten E.G., Dekker J.M., Meppelink P., Kok F.J., Vandenbroucke J.P., Pool J. QT interval prolongation predicts cardiovascular mortality in an apparently healthy population. *Circulation* 1991; 84: 1516-23.
 95. Perkiomaki J.S., Sourander L.B., Levomaki L., Raiha I.J., Puukka P., Huikuri H.V. Qt dispersion and mortality in the elderly. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2001; 6: 183-92.
 96. Davey P.P., Bateman J., Mulligan I.P., Forfar C., Barlow C., Hart G. QT interval dispersion in chronic heart failure and left ventricular hypertrophy: relation to autonomic nervous system and Holter tape abnormalities. *Br Heart J* 1994; 71: 268-73.

97. Kautzner J., Malik M. QT interval dispersion and its clinical utility. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997; 20: 2625-40.
98. Cavallini B., Perri V., Sali M. [Dispersion of QT interval in arterial hypertension with left ventricular hypertrophy]. *Minerva Cardioangiol* 1996; 44: 45-8.
99. Szymanski L., Mandecki T., Twardowski R., Mizia-Stec K., Szulc A., Jastrzebska-Maj E. [QT dispersion and characteristics of left ventricular hypertrophy in primary hypertension]. *Pol Arch Med Wewn* 2002; 107: 19-27.
100. Balanescu S., Galinier M., Fourcade J., Dorobantu M., Albenque J.P., Massabuau P., Fauvel J.M., Bounhoure J.P. [Correlation between QT interval dispersion and ventricular arrhythmia in hypertension]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1996; 89: 987-90.
101. Rosenbaum D.S., Jackson L.E., Smith J.M., Garan H., Ruskin J.N., Cohen R.J. Electrical alternans and vulnerability to ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1994; 330: 235-41.
102. Hennersdorf M.G., Perings C., Niebch V., Vester E.G., Strauer B.E. T wave alternans as a risk predictor in patients with cardiomyopathy and mild-to-moderate heart failure. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000; 23: 1386-91.
103. Dilaveris P., Gialafos E., Poloniecki J., Hnatkova K., Richter D., Andrikopoulos G., Lazaki E., Gialafos J., Malik M. Changes of the T-wave amplitude and angle: an early marker of altered ventricular repolarization in hypertension. *Clin Cardiol* 2000; 23: 600-6.
104. Han J., Moe G.K. Nonuniform Recovery Of Excitability In Ventricular Muscle. *Circ Res* 1964; 14: 44-60.
105. Shimizu W., Antzelevitch C. Cellular basis for the ECG features of the LQT1 form of the long-QT syndrome: effects of beta-adrenergic agonists and antagonists and sodium channel blockers on transmural dispersion of repolarization and torsade de pointes. *Circulation* 1998; 98: 2314-22.
106. Franz M.R., Zabel M. Electrophysiological basis of QT dispersion measurements. *Prog Cardiovasc Dis* 2000; 42: 311-24.
107. Zabel M., Portnoy S., Franz M.R. Electrocardiographic indexes of dispersion of ventricular repolarization: an isolated heart validation study. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 746-52.
108. Wolk R., Mazurek T., Lusawa T., Wasek W., Rezler J. Left ventricular hypertrophy increases transepical dispersion of repolarisation in hypertensive patients: a differential effect on QTpeak and QTend dispersion. *Eur J Clin Invest* 2001; 31: 563-9.
109. Berbari E.J., Lazzara R., Samet P., Scherlag B.J. Noninvasive technique for detection of electrical activity during the P-R segment. *Circulation* 1973; 48: 1005-13.
110. Simson M.B., Untereker W.J., Spielman S.R., Horowitz L.N., Marcus N.H., Falcone R.A., Harken A.H., Josephson M.E. Relation between late potentials on the body surface and directly recorded fragmented electrograms in patients with ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1983; 51: 105-12.
111. Szczepańczyk E. Technika uśrednionego zapisu EKG w diagnostyce groźnych komorowych zaburzeń rytmu. *Nowa Klinika* 1996; 10: 510-514.
112. Simson M.B. Use of signals in the terminal QRS complex to identify patients with ventricular tachycardia after myocardial infarction. *Circulation* 1981; 64: 235-42.
113. Cain M.E., Anderson J.L., Arnsdorf M.F., al. e. Signal-averaged electrocardiography: ACC Expert Consensus Document. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 238.

114. Bayes-Genis A., Guindo J., Vinolas X., Tomas L., Elosua R., Duran I., Bayes de Luna A. Cardiac arrhythmias and left ventricular hypertrophy in systemic hypertension and their influences on prognosis. *Am J Cardiol* 1995; 76: 54D-59D.
115. Vester E.G., Emschermann C., Stobbe U., Ochiulet-Vester J., Perings C., Kuhl U., Schultheiss H.P., Politz B., Heydthausen M., Strauer B.E. Late potentials and heart rate variability in heart muscle disease. *Eur Heart J* 1994; 15 Suppl C: 25-33.
116. Wojszwillo A., Loboż-Grudzien K., Jaroch J. Signal averaged ECG in different patterns of left ventricular hypertrophy and geometry in hypertension. *Kardiol Pol* 2003; 58: 335-43.
117. Palmiero P., Maiello M. [Arrhythmic risk in essential hypertension: late potentials]. *Minerva Cardioangiol* 2004; 52: 1-8.
118. Bethge C., Recker S., Strauer B.E. Hypertensive heart disease and endocardially recorded late potentials. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987; 10 Suppl 6: S129-34.
119. Palatini P., Maraglino G., Accurso V., Sturaro M., Toniolo G., Dovigo P., Baccillieri S. Impaired left ventricular filling in hypertensive left ventricular hypertrophy as a marker of the presence of an arrhythmogenic substrate. *Br Heart J* 1995; 73: 258-62.
120. Franchi F., Lazzeri C., La Villa G., Barletta G., Del Bene R., Buzzelli G. Cardiac autonomic modulation and incidence of late potentials in essential hypertension: role of age, sex, ventricular mass and remodeling. *J Hum Hypertens* 1998; 12: 13-20.
121. Panagides D., Amabile G., Deharo J.C., Audebert C., Djiane P., Bory M. [Late potentials in patients with hypertension]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1990; 83: 1165-8.
122. Facchini M., Malfatto G., Ciambellotti F., Riva B., Bragato R., Branzi G., Leonetti G. Markers of electrical instability in hypertensive patients with and without ventricular arrhythmias. Are they useful in identifying patients with different risk profiles? *J Hypertens* 2000; 18: 763-8.
123. Shin H.H., Sagar K.B., Stepniakowski K., Wetherbee J.N., Egan B.M. Increased prevalence of abnormal signal-averaged electrocardiograms in older patients who have hypertension with low diastolic blood pressure. *Am Heart J* 1993; 125: 1698-703.
124. Vester E.G., Strauer B.E. Ventricular late potentials: state of the art and future perspectives. *Eur Heart J* 1994; 15 Suppl C: 34-48.
125. Buerschaper M., Gonska B.D., Bethge K.P. [Prevalence of late potentials in high frequency signal-averaged electrocardiography and arrhythmias in long-term ECG in healthy probands]. *Z Kardiol* 1991; 80: 516-22.
126. Yakubo S., Ozawa Y., Saito S., Kasamaki Y., Komaki K., Hanakawa K., Sasaki Y., Aruga M., Miyazawa I., Kanda T., Sekiguchi K., Shimabukuro H., Nakamura T., Okumura N. Normal limits of high-resolution signal-averaged ECG parameters of Japanese adult men and women. *J Electrocardiol* 2000; 33: 225-31.
127. Yang T.F., Macfarlane P.W. New sex dependent normal limits of the signal averaged electrocardiogram. *Br Heart J* 1994; 72: 197-200.
128. Mosteller R.D. Simplified calculation of body surface area. *N Engl J Med* 1987; 317: 1098.
129. O'Brien E., Asmar R., Beilin L., Imai Y., Mallion J.M., Mancia G., Mengden T., Myers M., Padfield P., Palatini P., Parati G., Pickering T., Redon J., Staessen J., Stergiou G., Verdecchia P. European Society of Hypertension recommendations

- for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J Hypertens* 2003; 21: 821-48.
130. Sahn D.J., DeMaria A., Kisslo J., Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978; 58: 1072-83.
 131. Schiller N.B., Shah P.M., Crawford M., DeMaria A., Devereux R., Feigenbaum H., Gutgesell H., Reichek N., Sahn D., Schnittger I., et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 1989; 2: 358-67.
 132. Devereux R.B., Alonso D.R., Lutas E.M., Gottlieb G.J., Campo E., Sachs I., Reichek N. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986; 57: 450-8.
 133. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-53.
 134. Appleton C.P., Firstenberg M.S., Garcia M.J., Thomas J.D. Diastolic function and dysfunction. The echo-doppler evaluation of left ventricular diastolic function. *Cardiology Clinics* 2000; 18:
 135. How to diagnose diastolic heart failure. European Study Group on Diastolic Heart Failure. *Eur Heart J* 1998; 19: 990-1003.
 136. Yamada H., Goh P.P., Sun J.P., Odabashian J., Garcia M.J., Thomas J.D., Klein A.L. Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction by Doppler echocardiography: clinical application of the Canadian consensus guidelines. *J Am Soc Echocardiogr* 2002; 15: 1238-44.
 137. Malik M., Batchvarov V.N. Measurement, interpretation and clinical potential of QT dispersion. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1749-66.
 138. Bazzet H.C. An analysis of the time relations of the electrocardiograms. *Heart* 1920; 7: 353.
 139. Karjalainen J., Viitasalo M., Manttari M., Manninen V. Relation between QT intervals and heart rates from 40 to 120 beats/min in rest electrocardiograms of men and a simple method to adjust QT interval values. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1547-53.
 140. Pye M., Quinn A.C., Cobbe S.M. QT interval dispersion: a non-invasive marker of susceptibility to arrhythmia in patients with sustained ventricular arrhythmias? *Br Heart J* 1994; 71: 511-4.
 141. Breithardt G., Cain M.E., el-Sherif N., Flowers N.C., Hombach V., Janse M., Simson M.B., Steinbeck G. Standards for analysis of ventricular late potentials using high-resolution or signal-averaged electrocardiography: a statement by a task force committee of the European Society of Cardiology, the American Heart Association, and the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 999-1006.
 142. Gomes J.A., Cain M.E., Buxton A.E., Josephson M.E., Lee K.L., Hafley G.E. Prediction of long-term outcomes by signal-averaged electrocardiography in patients with unsustained ventricular tachycardia, coronary artery disease, and left ventricular dysfunction. *Circulation* 2001; 104: 436-41.
 143. Agabiti-Rosei E., Muiesan M.L. Left ventricular hypertrophy and heart failure in women. *J Hypertens* 2002; 20 Suppl 2: S34-8.

144. Narkiewicz K., Phillips B.G., Kato M., Hering D., Bieniaszewski L., Somers V.K. Gender-selective interaction between aging, blood pressure, and sympathetic nerve activity. *Hypertension* 2005; 45: 522-5.
145. Peters R.W., Gold M.R. The influence of gender on arrhythmias. *Cardiol Rev* 2004; 12: 97-105.
146. Chapman N., Mayet J., Ozkor M., Foale R., Thom S., Poulter N. Ethnic and gender differences in electrocardiographic QT length and QT dispersion in hypertensive subjects. *J Hum Hypertens* 2000; 14: 403-5.
147. Strohmer B., Pichler M., Iglseider B., Paulweber B. Relationship of QT interval duration with carotid intima media thickness in a clinically healthy population undergoing cardiovascular risk screening. *J Intern Med* 2005; 257: 238-46.
148. Verrier R.L., Nearing B.D., Kwaku K.F. Noninvasive sudden death risk stratification by ambulatory ECG-based T-wave alternans analysis: evidence and methodological guidelines. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2005; 10: 110-20.
149. Huikuri H.V., Makikallio T.H., Raatikainen M.J., Perkiomaki J., Castellanos A., Myerburg R.J. Prediction of sudden cardiac death: appraisal of the studies and methods assessing the risk of sudden arrhythmic death. *Circulation* 2003; 108: 110-5.
150. Luo S., Michler K., Johnston P., Macfarlane P.W. A comparison of commonly used QT correction formulae: the effect of heart rate on the QTc of normal ECGs. *J Electrocardiol* 2004; 37 Suppl: 81-90.
151. Kannel W.B., Wilson P.W., Nam B.H., D'Agostino R.B., Li J. A likely explanation for the J-curve of blood pressure cardiovascular risk. *Am J Cardiol* 2004; 94: 380-4.
152. Clarkson P.B., Naas A.A., McMahan A., MacLeod C., Struthers A.D., MacDonald T.M. QT dispersion in essential hypertension. *Qjm* 1995; 88: 327-32.
153. Yee K.M., Lim P.O., Ogston S.A., Struthers A.D. Effect of phenylephrine with and without atropine on QT dispersion in healthy normotensive men. *Am J Cardiol* 2000; 85: 69-74.
154. Siogas K., Pappas S., Graekas G., Goudevenos J., Liapi G., Sideris D.A. Segmental wall motion abnormalities alter vulnerability to ventricular ectopic beats associated with acute increases in aortic pressure in patients with underlying coronary artery disease. *Heart* 1998; 79: 268-73.
155. Sagie A., Larson M.G., Levy D. The natural history of borderline isolated systolic hypertension. *N Engl J Med* 1993; 329: 1912-7.
156. Saadeh A.M. Relation between age, ventricular arrhythmia, left ventricular hypertrophy and QT dispersion in patients with essential hypertension. *Acta Cardiol* 2004; 59: 249-53.
157. Julien J., Tranche C., Souchet T. [Left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. Epidemiology and prognosis]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2004; 97: 221-7.
158. James M.A., MacConnell T.J., Jones J.V. Is ventricular wall stress rather than left ventricular hypertrophy an important contributory factor to sudden cardiac death? *Clin Cardiol* 1995; 18: 61-5.
159. Kleiman R.B., Houser S.R. Outward currents in normal and hypertrophied feline ventricular myocytes. *Am J Physiol* 1989; 256: H1450-61.
160. Ural D., Komsuoglu B., Cetinarlan B., Leventyuz M., Goldeli O., Komsuoglu S.S. Echocardiographic features and QT dispersion in borderline isolated systolic hypertension in the elderly. *Int J Cardiol* 1999; 68: 317-23.

161. Passino C., Franzoni F., Gabutti A., Poletti R., Galetta F., Emdin M. Abnormal ventricular repolarization in hypertensive patients: role of sympatho-vagal imbalance and left ventricular hypertrophy. *Int J Cardiol* 2004; 97: 57-62.
162. Wong K.Y., Lim P.O., Wong S.Y., MacWalter R.S., Struthers A.D., MacDonald T.M. Does a prolonged QT peak identify left ventricular hypertrophy in hypertension? *Int J Cardiol* 2003; 89: 179-86.
163. Bugra Z., Koylan N., Vural A., Erzen F., Umman B., Yilmaz E., Meric M., Buyukozturk K. Left ventricular geometric patterns and QT dispersion in untreated essential hypertension. *Am J Hypertens* 1998; 11: 1164-70.
164. Oreziak A., Niemczyk M., Opolski G., Niemczyk L., Wardyn K., Kuch-Wocial A. [Electrical instability of the heart in patients with left ventricular hypertrophy in the course of hypertension]. *Pol Arch Med Wewn* 1999; 101: 397-402.
165. Przewlocka-Kosmala M., Kosmala W. [QT dispersion and left ventricular geometry in hypertensive patients]. *Pol Arch Med Wewn* 2003; 109: 251-5.
166. Prisant L.M., Wylds A.C., Carr A.A., Gross C.M., Flowers N.C. Assessment of late potentials in patients with essential hypertension by the signal-averaged electrocardiogram with five year follow-up. *J Hum Hypertens* 1993; 7: 497-503.
167. Franchi F., Michelucci A., Padeletti L., Monopoli A., Fabbri G., Cersosimo R.M., Mezzani A. [Arrhythmogenicity in left ventricular hypertrophy in mild to moderate arterial hypertension]. *G Ital Cardiol* 1992; 22: 905-18.
168. Rusconi C., Sabatini T., Faggiano P., Ghizzoni G., Oneglia C., Simoncelli U., Gualeni A., Sorgato A., Marchetti A. Prevalence of isolated left ventricular diastolic dysfunction in hypertension as assessed by combined transmitral and pulmonary vein flow Doppler study. *Am J Cardiol* 2001; 87: 357-60, A10.
169. Kubik L., Cwetsch A., Skrobowski A., Cholewa M., Kade G., Kaminski G. [Late cellular potentials in patients after myocardial infarction--a result of left ventricular diastolic dysfunction?]. *Pol Arch Med Wewn* 1998; 99: 382-9.
170. Legedz L., Rial M.O., Lantelme P., Champomier P., Cerutti C., Vincent M., Bricca G., Milon H. [Markers of cardiovascular remodeling in hypertension]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2003; 96: 729-33.
171. Tsang T.S., Barnes M.E., Gersh B.J., Bailey K.R., Seward J.B. Left atrial volume as a morphophysiologic expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden. *Am J Cardiol* 2002; 90: 1284-9.
172. Ahmed M.W., Kadish A.H., Goldberger J.J. Autonomic effects on the QT interval. *ANE* 1996; 1: 44-53.
173. Browne K.F., Zipes D.P., Heger J.J., Prystowsky E.N. Influence of the autonomic nervous system on the Q-T interval in man. *Am J Cardiol* 1982; 50: 1099-103.
174. Maarouf N., Aytemir K., Gallagher M., al. e. Is QT dispersion heart rate dependent? What are the values of correction formulas for QT interval? (abstrakt). *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 113A.
175. Malik M., Camm A.J. Mystery of QTc interval dispersion. *Am J Cardiol* 1997; 79: 785-7.
176. Kannel W.B. Left ventricular hypertrophy as a risk factor in arterial hypertension. *Eur Heart J* 1992; 13 Suppl D: 82-8.
177. Bonnar C.E., Davie A.P., Caruana L., Fenn L., Ogston S.A., McMurray J.J., Struthers A.D. QT dispersion in patients with chronic heart failure: beta blockers are associated with a reduction in QT dispersion. *Heart* 1999; 81: 297-302.

178. Galetta F., Franzoni F., Magagna A., Femia F.R., Pentimone F., Santoro G., Carpi A. Effect of nebivolol on QT dispersion in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *Biomed Pharmacother* 2005; 59: 15-9.
179. Szlachcic J., Tubau J.F., O'Kelly B., Ammon S., Daiss K., Massie B.M. What is the role of silent coronary artery disease and left ventricular hypertrophy in the genesis of ventricular arrhythmias in men with essential hypertension? *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 803-8.
180. Ochotny R., Mitkowski P. [Ventricular arrhythmia in patients treated with diuretics]. *Pol Arch Med Wewn* 1993; 90: 211-7.
181. Kostis J.B., Lacy C.R., Hall W.D., Wilson A.C., Borhani N.O., Krieger S.D., Cosgrove N.M. The effect of chlorthalidone on ventricular ectopic activity in patients with isolated systolic hypertension. The SHEP Study Group. *Am J Cardiol* 1994; 74: 464-7.
182. Papademetriou V. Effect of diuretics on cardiac arrhythmias and left ventricular hypertrophy in hypertension. *Cardiology* 1994; 84 Suppl 2: 43-7.
183. Narayan P., Papademetriou V. Effect of hydrochlorothiazide therapy on cardiac arrhythmias in African-American men with systemic hypertension and moderate to severe left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 1996; 78: 886-9.
184. Malmqvist K., Kahan T., Edner M., Bergfeldt L. Comparison of actions of irbesartan versus atenolol on cardiac repolarization in hypertensive left ventricular hypertrophy: results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation Versus Atenolol (SILVHIA). *Am J Cardiol* 2002; 90: 1107-12.
185. Karpanou E.A., Vyssoulis G.P., Psychogios A., Malakou C., Kyrozi E.A., Cokkinos D.V., Toutouzas P.K. Regression of left ventricular hypertrophy results in improvement of QT dispersion in patients with hypertension. *Am Heart J* 1998; 136: 765-8.
186. Gonzalez-Juanatey J.R., Garcia-Acuna J.M., Pose A., Varela A., Calvo C., Cabezas-Cerrato J., de la Pena M.G. Reduction of QT and QTc dispersion during long-term treatment of systemic hypertension with enalapril. *Am J Cardiol* 1998; 81: 170-4.
187. Manolis A.J., Beldekos D., Handanis S., Haralabidis G., Hatzissavas J., Foussas S., Cokkinos D.V., Bresnahan M., Gavras I., Gavras H. Comparison of spirapril, isradipine, or combination in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: effects on LVH regression and arrhythmogenic propensity. *Am J Hypertens* 1998; 11: 640-8.