

ALTERNANȚA DE UNDA T – EVALUARE ȘI IMPORTANȚĂ PROGNOSTICĂ ÎN MOARTEA SUBITĂ CARDIACĂ

Liliana Căldare – cercet. șt.,
Lilia David – dr. hab. în șt. med., conf. cercet.,
IMSP Institutul de Cardiologie
primasecund@yahoo.com

Rezumat

Fenomenul electrocardiografic de alternanță a undelor T reprezintă un factor de risc pentru apariția tahiaritmiilor ventriculare ca evenimente potențial letale în special la pacienții cu patologie cardiacă. Evaluarea microalternanței undelor T manifestă acuratețe predictivă bună pentru evenimente aritmice în special în asocierea cu alți factori prognostici. Evidențierea pacienților cu un test pozitiv de alternanță a undelor T la nivel de microvolți implică evaluare în continuare, inclusiv prin metode invazive.

Cuvinte-cheie: microalternanță de unda T, moarte subită, factori de risc

Summary. T-wave alternans - evaluation and prognostic significance in sudden cardiac death

The electrocardiographic phenomenon of T-wave alternans is a risk factor for ventricular arrhythmias as potential lethal rhythm disorders in patients with ischemic heart diseases. Micro T-wave alternance evaluation has predictive accuracy for arrhythmic events especially in association with other risk factors. In patients with positive micro T-wave alternance further investigations is necessary, including invasive methods.

Key words: micro T-wave alternance, sudden cardiac death, risk factors

Резюме. Альтернация Т зубцов – определение и прогностическое значение в развитии внезапной смерти

Электрокардиографический признак микроальтернации Т-зубцов является фактором риска для возникновения жизненноопасных желудочковых аритмий у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Определение микроальтернации Т-зубцов обладает хорошим прогностическим значением особенно при сочетании с другими факторами риска. Выявление пациентов с положительным значением микроальтернации Т-зубцов определяет их дальнейшее обследование включительно инвазивными методами.

Ключевые слова: микроальтернация Т-зубцов, внезапная сердечная смерть, факторы риска

Moartea subită cardiacă (MSC) este eveniment catastrofal și neașteptat, fiind principala cauză a deceselor în populația adultă din lume. Cu toate că în ultimii 20 de ani mortalitatea cardiovasculară este în descreștere maladiile cardiace sunt cauza a peste 17 milioane de decese în întreaga lume, 25% dintre care sunt prin MSC. Aproximativ 50% dintre cazurile de moarte subită apar la persoanele aparent sănătoase ca fiind prima manifestare a bolii. Majoritatea pacienților însă au un substrat patologic, cel mai frecvent fiind boală coronariană, iar cauza nemijlocită a MSC sunt tahiaritmiile ventriculare maligne. Actualmente,

este cert faptul că apariția unui eveniment cardiac subit rezultă din interacțiunea unui substrat vulnerabil (modificări congenitale sau dobândite ale proprietăților electrice sau mecanice ale miocardului) și o serie de factori care participă la declanșarea evenimentului fatal [1, 2].

În ultimii ani au fost derulate mai multe cercetări scopul cărora a fost identificarea unor predictorai ai MSC la pacienții cu cardiopatie ischemică ceea ce ar contribui la stratificarea riscului la această categorie de bolnavi. În acest scop au fost studiați o serie de markeri non-invazivi cum ar fi stimularea

ventriculară programată, potențialele tardive, variabilitatea ritmului cardiac, sensibilitatea baroreflexorie, dispersia intervalului QT, alternanța undelor T la nivel de microvolți (Microwolt T-wave alternans – MTWA), turbulența ritmului cardiac, fracția de ejeție a ventriculului stâng, peptidă natriuretice plazmatică [3, 4].

MTWA reprezintă un factor aritmic și a fost propusă ca o metodă de depistare a anomaliilor în repolarizarea ventriculară care pot prognoza apariția tahiaritmiilor ventriculare potențial letale, în special la pacienții care au supraviețuit unui infarct miocardic [5].

Pentru prima dată alternanța de unde T a fost descrisă în 1908 când doar variațiile mari – la nivel de macrovolți – puteau fi evaluate, dar prezența acestora era asociată cu un debut rapid al tahicardiei ventriculare. Electrocardiografic aceste modificări se manifestau prin prezența undelor T vizibil alternante în morfologie și/sau amplitudine (alternanță macroscopică).

Fenomenul de MTWA reprezintă alternanța morfologiei și amplitudinii undelor T la fiecare contracție cardiacă sau prezența pattern-ului AB-AB-AB. Aceste modificări deja nu mai pot fi vizualizate la examenul electrocardiografic standard și necesită metode speciale de evaluare [5].

Primele cercetări au fost derulate în anii 1980 de către R. Cohen și Adam și au stabilit corelația dintre alternanța vizual imperceptibilă a undelor T și sensibilitatea către dezvoltarea aritmiei și au demonstrat că MTWA este dependentă de frecvența cardiacă. Colegul acestora, Dr. J. Smith a elaborat metoda de evaluare a alternanței la nivel de microvolți cunoscută sub denumirea de metoda spectrală [6].

MTWA reprezintă heterogenitatea spațio-temporală a repolarizării, este sensibilă la modificarea nivelului de calciu intracelular, depinde de frecvența cardiacă și servește ca mecanism de artimogeneză prin amplificarea heterogenității de repolarizare [7]. Există două modele de alternanță la nivel de microvolți – varianta concordantă și cea discordantă. Corelația dintre MTWA și heterogenitatea spațio-temporală a repolarizării este confirmată de o serie de examinări, inclusive mapping-ul optical *in vitro*, studiile experimentale pe animale de laborator, simulările de computer și studiile clinice care au inclus stimulări electrice programate [8].

Un nivel înalt al MTWA indică un nivel înalt de apariție a tahiaritmiilor ventriculare, care devine și mai înalt atunci când alternanța în zonele învecinate este discordantă. Modificările în durata potențialului de acțiune și cele ale vitezei de conducere a impulsului, ale băților premature și ale gradientilor funcțio-

nali și/sau anatomici contribuie la apariția gradientilor heterogenici de repolarizare [9].

Magnitudinea MWTA coincide cu vulnerabilitatea la aritmiile ventriculare letale. Ea este potențiată de creșterea frecvenței cardiace, extrasistolii ventriculare, ocluzii ale arterelor coronariene și reperfuzie, stimulare adrenergică și stress. Corespunzător, blocarea receptorilor beta-adrenergici, denervarea simpatică și vagală și stimularea măduvei spinării descrește magnitudinea MTWA și, respectiv, predispunerea către tahiaritmiile ventriculare [9].

Frecvența cardiacă influențează MTWA prin mecanismele de circulație a calciului intracelular. Chiar și în cazul unui cord normal frecvența cardiacă excesivă poate induce alternanță de unde T. Pe fondal de ischemie de miocard sau insuficiență cardiacă pragul de apariție a MTWA este mult mai redus fapt cauzat de alterarea capacității de recaptare a calciului de către reticulul sarcoplasmatic. Afectarea circulației intracelulare de calciu constituie baza ionică a inducerii MWTA în ischemia de miocard și insuficiența cardiacă [10].

Activitatea nervoasă simpatică și anomaliile circulației de calciu pot servi ca factori aritmogeni la pacienții non-ischemici, atunci când activitatea adrenergică excesivă compensează reducerea activității contractile a miocardului. Substratul miocardial este vulnerabil la alterările tranzitorii în activitatea neurală și la dereglările electrolitice, care pot iniția dereglări în repolarizarea cardiacă și pot induce aritmii [6, 9, 10].

Actualmente în studiile clinice sunt aplicate 2 metode de evaluare a MTWA – metoda spectrală și metoda Modified Moving Average (MMA). Ambele aceste metode permit detectarea celor mai mici nivele de alternanță de unde T – atât marcoscopice cât și non-vizibile, dar experiența de aplicare a metodei spectrale este mult mai mare.

Metoda spectrală de apreciere a MTWA evaluează fluctuațiile morfologice ale unde T cu ajutorul tehnicilor computerizate spectrale folosind analiza Fast Fourier Transform (FFT) în timpul creșterii gradate a frecvenței cardiace pe parcursul efectuării testului de efort până la frecvența cardiacă optimă. În unele cazuri pentru atingerea și stabilizarea frecvenței cardiace țintă se recurge la infuzia de agenți cronotropi sau la pacing atrial. S-a stabilit că la persoanele sănătoase alternanța undelor T poate apărea la o frecvență cardiacă mai mare de 120 b/minut, iată de ce valoarea frecvenței contracțiilor cardiace optime pentru evaluarea acestora este de 105-110 b/minut. Recomandările contemporane susțin menținerea tratamentului cronic în timpul efectuării testului, dar cu o atenționare referitor la administrarea beta-blocantelor. MTWA se

determină în baza derivațiilor precordiale sau a celor ortogonale X,Y,Z, excluzându-se din analiză porțiunile în care frecvența extrasistolilor depășește 10% din numărul contracțiilor cardiace [9, 11].

Testul va fi considerat pozitiv când nivelul de alternanță va depăși valoarea de 1,9- μ V timp de peste 2 minute. Toate rezultatele valoarea cărora se va situa sub această cifră vor fi considerate negative. Dar experiența clinică a impus introducerea noțiunilor de test non-concludent „din cauza pacientului”, ceea ce presupune apariția extrasistoliei ventriculare frecvente (peste 32%), imposibilitatea atingerii frecvenței cardiace țintă și test non-concludent „tehnic”, ce include apariția multiplelor artefacte musculatorii, respiratorii și de mișcare [11]. Este important de menționat că un test non-concludent „din cauza pacientului” determină un prognostic mai nefast decât un test pozitiv; în timp ce un test non-concludent „tehnic” nu prezintă nici o valoare prognostică [9].

Metoda MMA permite evaluarea MTWA în timpul testului de efort limitat de simptome, inclusiv în perioada de recuperare, precum și la monitorizarea ambulatorie a ECG, stratificarea riscului fiind bazată pe vârful de alternanță a undei T. MWTA se calculează în baza derivațiilor precordiale standard cu ajutorul electrozilor standard. Metoda dată generează modele de rezoluție înaltă a complexelor QRS suprapuse rezultând în modele de alternanță ce pot fi examinate vizual. Cu cât este mai mare valoarea alternanței undei T cu atât este mai mare riscul evenimentelor cardiace nefaste la distanță, iar valoarea de referință constituie $\geq 60 \mu$ V [12].

Pentru prima dată importanța prognostică a MTWA în dezvoltarea tahicardiei ventriculare susținute a fost demonstrată de către Rosenbaum și colaboratorii pe un lot de 83 pacienți cărora li s-a indicat studiu electrofiziologic. Rezultatele obținute au identificat 2 predictorii independenți și statistic semnificativi pentru aritmiile ventriculare, și anume alternanța repolarizării (alternanța segmentului ST sau a undelor T) și afectarea funcției ventriculului stâng. Mai mult decât atât s-a stabilit și o corelație cantitativă dintre magnitudinea alternanței undelor T și probabilitatea inducerii tahiaritmiilor ventriculare [13].

Este bine cunoscut faptul că inducerea tahicardiei ventriculare susținute la efectuarea studiului electrofiziologic, în special la pacienții cu sindrom coronarian acut, este standardul de aur în identificarea bolnavilor cu risc aritmic și necesitatea implantării cardioverterului defibrilator (implantabile cardioverter defibrillator - ICD) [14]. Deoarece stratificarea riscului de moarte subită și evenimente tahiaritmice în baza studiului electrofiziologic (SEF) este o metodă destul de invazivă s-a efectuat o cercetare care a avut ca scop să

demonstreze dacă evaluarea non-invazivă a MTWA va putea identifica la fel de eficient ca și SEF pacienții care necesită implantarea de cardiovertere defibrilatorii. Studiul prospectiv ABCD (Alternans Before Cardioverter Defibrillator) care a inclus pacienți cu cardiopatie ischemică cu reducerea fracției de ejeție (FE) sub 40% și tahicardii ventriculare nesusținute, punctele finale ale cărora au fost implantarea de cardioverter și moarte subită la 1 an a demonstrat că strategiile de aplicare a acestor 2 metode sunt comparabile și devin și mai eficiente în identificarea pacienților cu risc înalt atunci când sunt aplicate în asociere [15].

Această idee și-a găsit reflectare în alt studiu prospectiv multicentric realizat de Chow și colaboratorii pe un lot de pacienți cu cardiopatie ischemică și reducerea FE sub 30%, care a demonstrat că bolnavii cu un test MTWA non-concludent au avut un indice de mortalitate mult mai înalt comparativ cu cei cu un test negativ [16].

Cum a fost menționat anterior rezultatele evaluării MWTA pot varia și pot fi influențate de sistarea tratamentului beta-blocant anterior cercetării sau menținerea acestuia pe parcurs. Datele cercetărilor contemporane susțin efectuarea examinărilor MWTA cu menținerea tratamentului recomandat, în special a celui cu beta-blocante nu doar în scopul depistării alternanței de undă T, dar și pentru a ne asigura că rezultatul negativ al testului efectuat pe fondal medicamentos se va menține și la distanță [17].

Cercetarea realizată de D.Cantillon și colaboratorii pe un lot de 286 pacienți a avut ca scop să demonstreze utilitatea aplicării metodei de apreciere a MTWA în prognozarea lipsei recurențelor de evenimente tahiaritmice ventriculare și a mortalității generale la pacienții cu disfuncție ventriculară (reducerea FE sub 35%) cu accent la necesitatea implantării cardioverterului. Rezultatele obținute au confirmat faptul că prezenta MTWA prognozează recurența evenimentelor tahiaritmice ventriculare la pacienții cu disfuncție sistolică a ventriculului stâng și cu anamnezic de tahicardie ventriculară nesusținută și/sau sincopă. Cu toate acestea, rata evenimentelor ventriculare atestate în grupul pacienților cu rezultat negativ al MTWA a sugerat faptul că posibil la această grupă de pacienți cu risc redus metoda dată trebuie complementată cu alte examinări, cum ar fi studiul electrofiziologic întru selectarea celor persoane care în afara tratamentului standard necesită ICD [18].

Un studiu de cohortă realizat de Ikeda și echipa sa de asemenea a avut ca scop evaluarea importanței prognostice a MTWA la pacienții care au suferit un infarct de miocard dar fără disfuncție sistolică (FE > sau =40%, în mediu 55 +/- 10%), punctele finale fiind MSC sau aritmiile ventriculare potențial

vitale. Cei mai importanți predictorii ai acestor puncte finale s-au dovedit a fi un test MTWA pozitiv, tahicardia ventriculară non-susținută și prezența potențialelor ventriculare tardive. MTWA s-a dovedit a fi factorul cu cea mai mare valoare de sensibilitate (83%), dar cu o valoare prognostică de doar 9% [19, 20].

Importanța MTWA a fost studiată și în contextul evenimentelor de moarte subită printre pacienții cu insuficiență cardiacă în scopul selectării acelor persoane care ar necesita implantare de cardioverter defibrilator. Gold și colaboratorii au analizat și au supravegheat 490 de pacienți cu insuficiență cardiacă, punctele finale ale cercetării fiind moartea subită, tahicardia ventriculară susținută sau fibrilația ventriculară și numărul șocurilor aplicate de către cardioverterul defibrilator. Supravegherea de durată nu a furnizat date certe referitor la existența unor diferențe statistice semnificative în punctele finale indiferent de rezultatul pozitiv, negativ sau non-concludent stabilit la evaluarea MTWA. Nu au fost identificate careva diferențe semnificative nici în dependență de tratamentul antiaritmie aplicat, în special cu amiodaronă. Deci, testarea MTWA în insuficiența cardiacă nu are importanță prognostică de durată și nu oferă informație suplimentară în ghidarea clinică a pacientului, în special referitor la ICD [21].

Rareori aritmiile ventriculare potential periculoase pot fi înregistrate și la pacienții cu angină vasospastică în timpul accesului ischemic. Aprecierea MTWA la acest grup de bolnavi a identificat un procentaj mai înalt al rezultatelor pozitive comparativ cu grupul de control. De asemenea tot în acest lot a fost mai înaltă și valoarea maximă a MTWA, în special în cazurile de tahicardii ventriculare documentate. Este necesar de menționat că la persoanele cu angină vasospastică care au administrat antagoniști ai receptorilor de calciu s-a atestat o reducere a valorii alternanței de unda T comparativ cu cei care nu au administrat remedii din această grupă [22].

Concluzie

Alternanța de unda T la nivel de microvolți rămâne unul dintre factorii prognostici ai aritmiilor potențial letale care trebuie evaluați în situațiile de suspjecție clinică de predispoziție către așa evenimente. Puterea prognostică a acestui indice crește la asocierea lui cu alți factori de risc.

Bibliografie

1. Priori S.J., Blomstrom-Lundqvist C., Mazzanti A., et al. *European Society of Cardiology Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death*. European Heart Journal, 2015; 36: 2793–2867.
2. Mendis S.P., Norrving B. *Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control*. Geneva: World Health Organization, 2011.

3. Wellens H.J., Schwartz P.J., Lindemans F.W., et al. *Risk stratification for sudden cardiac death: current status and challenges for the future*. Eur Heart J., 2014; 35: 1642 – 1651.
4. Levine Y.C., Rosenberg M.A., Mittleman M., et al. *B-type natriuretic peptide is a major predictor of ventricular tachyarrhythmias*. Heart Rhythm., 2014; 11: 1109 – 1116.
5. Pastore J.M., Girouard S.D., Laurita K.R., et al. *Mechanism linking T-wave alternans to the genesis of cardiac fibrillation*. Circulation, 1999; 99: 1385-1394.
6. Adam D.S., Smith J.M., Cohen J.R. *Fluctuations in T-wave morphology and susceptibility to ventricular fibrillation*. J Electrocardiology, 1984; 17: 209-18.
7. Oshodi G.O., Wilson L.D., Costantini O., et al. *Microvolt T-wave alternans: mechanisms and implications for prediction of sudden cardiac death*. Electrical Diseases of the Heart, 2007; 394-408.
8. Selvaraj R.J., Picton P., Nanthakumar K., et al. *Endocardial and epicardial repolarization alternans in human cardiomyopathy: evidence for spatiotemporal heterogeneity and correlation with body surface T-wave alternans*. J Am Coll Cardiology, 2007; 49: 338-46.
9. Verrier R.L., Klingenhoben T., Malik M. et al. *Microvolt T wave alternans. Physiological Basis Clinical Utility – Consensus Guideline by International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology*. J Am Coll Cardiology, 2011; 58 (13): 1309-24.
10. Narayan S.M., Bayer J.D., Lalani G. et al. *Action potential dynamics explain arrhythmic vulnerability in human heart failure: a clinical and modeling study implicating abnormal calcium handling*. J Am Coll Cardiology, 2008; 52: 1782-92.
11. Leino J., Verrier R.L., Minkkinen M., et al. *Importance of regional specificity of T-wave /alternans in assessing risk for cardiovascular mortality and sudden cardiac death during routine exercise testing*. Heart Rhythm, 2011; 8: 385-90.
12. Slawnych M.P., Nieminen T., Kahonen M., et al. *Post-exercise assessment of cardiac repolarization alternans in patients with coronary artery disease using the modified moving average method*. J Am Coll Cardiology, 2009; 53: 1130-7.
13. Rosenbaum D.S., Jackson L.E., Smith J.M. et al. *Electrical alternans and vulnerability to ventricular arrhythmias*. N Engl J Med, 1994; 330. 235-41.
14. Narayan S.M. *T-wave alternans and human ventricular arrhythmias*. J Am Coll of Cardiology, 2007; 49(3): 347-349.
15. Costantini O., Hohnloser S.H., Kirk M.M., et al. *The ABCD (Alternans Before Cardioverter Defibrillator) trial: strategies using T-wave alternans to improve efficiency of sudden cardiac death prevention*. J Am Coll Cardiology, 2009; 53: 471-9.
16. Chow T., Kereiakes D.J., Onufer J., et al. *Does microvolt T-wave alternans predict ventricular tachyarrhythmias in patients with ischemic cardiomyopathy and prophylactic defibrillators? The MASTER (Microvolt T wave alternans testing for risk stratification of post-myocardial infarction patients) trial*. J Am Coll Cardiology, 2008; 52:1607-15.
17. Chan P.S., Gold M.R., Nallamothu B.K. *Do be-*

ta-blockers impact microvolt T-wave alternans testing in patients at risk for ventricular arrhythmias? A meta-analysis. J Cardiovasc Electrophysiology, 2010; 21: 1009-14.

18. Cantillon D.J., Stein K.M., Markowitz S.M., et al. *Predictive value of microvolt T-wave alternans in patients with left ventricular dysfunction.* J Am Coll Cardiology, 2007; 50: 166-73.

19. Ikeda T., Yoshino H., Sui K., et al. *Predictive value of microvolt T-wave alternans for sudden cardiac death in patients with preserved cardiac function after acute myocardial infarction: results of a collaborative cohort study.* J Am Coll Cardiology, 2006; 48: 2268-74.

20. Klingenhoben T. *Arrhythmia risk prediction in patients with preserved left ventricular function.*

21. Gold M.R., Ip J.H., Costantini O., et al. *Role of microvolt T-wave alternans in assessment of arrhythmia vulnerability among patients with heart failure and systolic dysfunction: Primary results from the T-wave alternans sudden cardiac death in heart failure trial substudy.* Circulation, 2008; 118: 2022-8.

22. Shimada H., Nishizaki M., Hiroyuki F., et al. *Ambulatory electrocardiogram based T-wave alternans in patients with vasospastic angina during asymptomatic periods.* The American Journal of Cardiology, 2012; 110:1446-1451.