

تأثير الأتورفاستاتين على تشتت QT في تخطيط القلب الكهربائي

الدكتور عبد الناصر رضوان*

الدكتور حسام بله**

جاسم سفاف***

(قبل للنشر في 2004/1/26)

□ الملخص □

تمت هذه الدراسة في مشفى الأسد الجامعي باللاذقية خلال عام 2003 على 40 مريضاً، تم تقسيمهم إلى ثلاث مجموعات:

- المجموعة A: مرضى لديهم احتشاء عضلة قلبية، وشملت 20 مريضاً.
 - المجموعة B: مرضى لديهم قصور إكليلي مزمن، وشملت 8 مرضى.
 - المجموعة C: مرضى ليس لديهم أعراض أو علامات سريرية وتخطيطية للقصور الإكليلي، وشملت 12 مريضاً.
- أجري ECG لجميع المرضى قبل وضعهم على 10 ملغ أتورفاستاتين ثم أُجري لهم ECG بفواصل شهرين - 6 أشهر - 12 شهر وحُسب في كل مرة تشتت وصلة QT (QTd) ووصلنا إلى النتائج التالية:
- نقص تشتت QT عند المجموعات الثلاث A-B-C.
 - كان التأثير الأكثر شدة هو عند المجموعة A.
 - لم نلاحظ فرقاً هاماً في نسبة النقص عند المجموعة B و C.
 - ازداد نقص تشتت QT بعد 6 أشهر عنه بعد شهرين من المعالجة بالأتورفاستاتين.
 - لم يلاحظ فرق هام بين QTd بعد 6 أشهر و 12 شهر وهذا يعني أن نقص التشتت قد بلغ ذروته بعد 6 أشهر من المعالجة.
 - لوحظ ازدياد QTd من جديد عند أربع مرضى من المجموعة C تم إيقاف الدواء لديهم لمدة شهرين.

* أستاذ مساعد في قسم الأمراض الباطنة، كلية الطب، جامعة تشرين، اللاذقية، سوريا.

** أستاذ في قسم الأمراض الباطنة، كلية الطب، جامعة تشرين، اللاذقية، سوريا.

*** طالب دراسات عليا في قسم الأمراض الباطنة، كلية الطب، جامعة تشرين، اللاذقية، سوريا.

The Effect of Atorvastatin on QT Dispersion in ECG

Dr. Abdul Nasser Radwan*
Dr. Husam Balleh**
Jasem Saffaf***

(Accepted 26/1/2004)

□ ABSTRACT □

This study was carried out on 40 patients in AL-ASSAD University hospital in Lattakia during 2003.

These Patients were divided into 3 groups:

Group A: Patients had myocardial infraction, it included 20 patients.

Group B: Patients had coronary insufficiency, it included 8 patients.

Group C: Patients with no clinical, electrographic signs of coronary insufficiency or myocardial infraction, it included 12 patients.

ECG was carried out to all patients before they took 10 mg of atorvastatine, and after that ECG was carried out in interval of 2 months, 6 months and 12 months. QTd was calculated in every time.

We reached the following results:

- QTd has decreased in the three groups, A, B and C.
- The greater effect was in group A.
- We did not notice a significant difference in the decrease rate between group B and C.
- The decrease of QTd has increased after 6 months of atorvastatine therapy by comparison with QTd of 2 month therapy.
- No significant difference was noticed between QTd after 6 months and after 12 months, i.e the decreasing of QTd has maximum value after 6 months of therapy.
- QTd has increased again in 4 patients from group C with whom atorvastatine was stopped for 2 months.

* Professor At Internal Department, Faculty Of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.

** Professor At Internal Department, Faculty Of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.

*** Post Graduate Student At Internal Department, Faculty Of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.

مقدمة:

يتم في هذه الدراسة بيان تغيير الأتورفاستاتين (وهو أحد خافضات الشحوم من زمرة الستاتينات) من تشتت وصلة QT في تخطيط القلب الكهربائي.

أهمية البحث وأهدافه:

أثبتت المعالجة الخافضة للشحوم أنها تنقص كلاً من معدلي الخطورة والوفاء من أمراض القلب الإكليلية [1] وقد أصبحت مثبطات 3-هيدروكسي - 3-ميتيل غلوتاريل - كو - ريدوكتاز (HMG.CO.A.R) أو ما تسمى الستاتينات من أكثر الأدوية الخافضة للشحوم استعمالاً.

وأصبحت الستاتينات بالإضافة إلى تعديلها للشحوم تملك تأثيرات أخرى فرعية تسمى Pleiotropic effect (التأثيرات المتعددة) [2، 11]، وأحد هذه التأثيرات والذي لم يوصف سابقاً هو تأثيرها على تشتت وصلة QT والذي يعتبر (أي التشتت) مؤشراً يعكس عدم تجانس عودة استقطاب البطينات وزيادته تعبر عن زيادة الخطورة نحو توليد اللانظميات وتوقف القلب المفاجئ [3، 4، 5].

إن قياس تشتت QT (QTd) تعتبر طريقة غير غازية لتقييم المرضى الذين لديهم زيادة من خطورة الموت المفاجئ بسبب توقف القلب أو اللانظميات البطينية المهددة للحياة [5].

إن الحصول على QTd يتم بعدة طرق [8، 9، 10، 14]:

1- تشتت QT الكلي (global QTd): في هذه الطريقة يجرى تخطيط قلب كهربائي أحادي المسرى بمعدل 3 مركبات GRS متتالية لكل اتجاه من الاتجاهات القلبية الاثني عشر. وقد تم قياس مسافة QT من بدء مركب QRS وحتى نهاية موجة T في جميع المركبات الست والثلاثين الناتجة. وتنقص أصغر قيمة لمسافة QT من أكبر قيمة لها فنحصل على QTd:

$$QTd = QT_{max} - QT_{min}$$

2- طريقة حساب QT في اثنين من مساري الأطراف الرئيسية في I، II مع المساري الصدرية لست وتنقص أخفض قيمة من أكبر قيمة [14].

3- طريقة يتم فيها حساب QT في مركبي QRS أحدهما يتميز بأعلى موجة T والآخر بأخفض موجة T وتنقص قيمة QT لأخفض موجة T من قيمتها في أعلى موجة T.

4- الطريقة الآلية التامة: وذلك باعتماد أجهزة تحسب QTd بطريقة محوسبة.

بالنسبة للطريقة 1 و 2 لم يلاحظ فرق كبير في قياس QTd بهما لكن معظم المؤلفين لا يزالون يفضلون طريقة الاثني عشر مسرى [6] ، لذلك اعتمدنا على الطريقة رقم 1 في دراستنا.

أجريت دراسة أظهرت أن تشتت QT لا علاقة له بالنظم لذلك اعتمدنا في دراستنا على QTd ولم نعتمد على تشتت QT المصححة (QTcd) [14، 15].

طريقة البحث:

أجريت الدراسة في مشفى الأسد الجامعي باللاذقية خلال عام 2003 على 40 مريضاً، 20 مريضاً لديه احتشاء عضلة قلبية و 20 مريضاً ليس لديه احتشاء عضلة قلبية. وتم استبعاد المرضى الذين يتناولون مضادات النظم من الصف IA (Disopyramide، Procainamide، Quinidine) والصف III. وتم استبعاد المرضى الذين يتناولون الأدوية النفسية ومضادات الاكتئاب ومرضى حصارات الحزمة والذين حدث لديهم اضطراب نظم سابقة والذين لديهم انسداد دسام تاجي. وكذلك تم استبعاد المرضى الذين لديهم قصور قلب، ومرضى القصور الكلوي المزمن ومرضى التحال. وتم إيقاف الأدوية التي تطاول QT مثل Cisapride والكلاريترومايسين والتيرفينادين والكيونكوزول، قبل اسبوعين من إجراء التخطيط. تم إجراء تخطيط القلب الكهربائي لجميع المرضى بجهاز واحد (إيطالي الصنع من طراز Astron) وفي وقت واحد من اليوم من أجل جميع التخاطيب المجرة وبوضعية الاضطجاع الظهرى. ولم يحدث أي تبديل في الأدوية التي كان يتناولها المريض في السابق مثل المدرات وخافضات التوتر الشرياني وأدوية السكري خلال فترة الدراسة. وتمت قراءة جميع التخاطيب من قبل قارئ واحد وبنفس الطريقة في المقارنة لجميع المرضى. وكذلك تم توكي إجراء ECG لعناصر العينة في وقت لا يكون لديهم أي عرض سريري أو تخطيطي يشير لخناق صدر. وتم استبعاد المرضى الذين لم يتمكن لديهم من تحديد نهاية موجة T بصورة دقيقة وبلغ عدد أولئك المرضى 14 مريضاً وهذا يعود إما لتسطح موجة T أو لوجود موجة U، وذلك قبل انتقاء المرضى بشكل نهائي. وبالنسبة لمرضى احتشاء العضلة القلبية فقد اعتمد ECG بعد الاستقرار السريري والكهربائي القلبي للاحتشاء من أجل المقارنة وذلك بعد فترة لا تقل عن أسبوعين وبغض النظر عن تسريب الستريوكيناز. تم إجراء ECG لكل عنصر من عناصر العينة قبل وضع المريض على الأتورفاستاتين بجرعة 10 ملغ/يوم ثم يعاد التخطيط بفترة منفصلة في شهرين ثم 6 أشهر ثم 12 شهر ويقاس QTd في كل مرة. تم تنظيم استمارة بحث تشمل معلومات عامة عند المريض وعاداته وأدويته والاختلاطات التي حدثت خلال فترة المعالجة بالأتورفاستاتين، ونتيجة إيكو القلب ونتيجة القطرة القلبية إن وجدت والتداخلات الغازية الحاصلة للمريض.

النتائج والمناقشة:

- العمر الوسطي للمرضى المدروسين 14 ± 56 سنة.
 - 20 مريض احتشاء عضلة قلبية منهم 12 مريض احتشاء سفلي و 8 مرضى احتشاء أمامي و 20 مريض بدون احتشاء عضلة قلبية منهم 8 مرضى لديهم إصابة وعائية إكليلية مزمنة و 12 مريض لديهم ارتفاع في شحوم الدم.
- تم تقسيم أولئك المرضى إلى ثلاث مجموعات:
- المجموعة A:** وتشمل المرضى الذين لديهم احتشاء عضلة قلبية وتضم 20 مريض.

المجموعة B: وتشمل المرضى الذين لديهم قصور إكليلي مزمن وتشمل 8 مرضى.
المجموعة C: وتشمل المرضى الذين ليس لديهم آفة إكليلية سريرياً وتخطيطياً وتشمل 12 مريض.
 وكانت نتائج حساب QTd كالتالي:

جدول رقم (1) يُظهر تغير QTd بعد المعالجة بالأتورفاستاتين لمدة شهرين.

| المجموعة | QTd قبل المعالجة (ملي ثانية) | QTd بعد المعالجة (ملي ثانية) |
|----------|------------------------------|------------------------------|
| A | 70 ± 150 | 30 ± 90 |
| B | 40 ± 120 | 40 ± 80 |
| C | 50 ± 110 | 40 ± 80 |

ونلاحظ انخفاض في QTd عند مرضى المجموعات الثلاث بعد المعالجة بالأتورفاستاتين، هذا ولم تلاحظ فرقاً بين مرضى الاحتشاء السفلي والاحتشاء الأمامي في نسبة نقص QTd.

جدول رقم (2) يُظهر تغير QTd بعد المعالجة بالأتورفاستاتين لمدة 6 أشهر.

| المجموعة | QTd قبل المعالجة (ملي ثانية) | QTd بعد المعالجة (ملي ثانية) |
|----------|------------------------------|------------------------------|
| A | 70 ± 150 | 40 ± 80 |
| B | 40 ± 120 | 20 ± 80 |
| C | 50 ± 110 | 30 ± 70 |

ونلاحظ حدوث تناقص صغير في QTd بعد 6 أشهر مقارنة بين QTd بعد شهرين من المعالجة.

جدول رقم (3) يُظهر تغير QTd بعد المعالجة بالأتورفاستاتين لمدة 12 شهر.

| المجموعة | QTd قبل المعالجة (ملي ثانية) | QTd بعد المعالجة (ملي ثانية) |
|----------|------------------------------|------------------------------|
| A | 70 ± 150 | 40 ± 80 |
| B | 40 ± 120 | 20 ± 80 |
| C | 50 ± 110 | 30 ± 70 |

من الجدول لم نلاحظ تغيراً في QTd بالمقارنة بين قياس QTd بعد 6 أشهر من المعالجة وبين QTd بعد 12 شهر من المعالجة.

تم اختيار أربعة مرضى من مرضى المجموعة C وتم إيقاف الأتورفاستاتين لديهم لمدة شهرين، وتم بعد ذلك إعادة ECG وحساب QTd لديهم وكان لدينا الجدول رقم (4):

جدول رقم (4)

| QTd قبل المعالجة | QTd بعد 6 أشهر من المعالجة | QTd بعد إيقاف الدواء بشهرين |
|------------------|----------------------------|-----------------------------|
| 40 ± 100 | 20 ± 80 | 10 ± 95 |

نلاحظ من الجدول رقم (4) زيادة في تشتت QTd بعد إيقاف المعالجة بالأتورفاستاتين مقارنة مع قيمة QTd بعد المعالجة لمدة 6 أشهر.

تم إجراء دراسة احصائية للمرضى المدروسين. بيّنت نتائج هذه الدراسة بأنه بعد 6 أشهر من المعالجة كان هناك:

90% من المرضى كانت لديهم قيمة QTd 100^3 ملي ثانية.

85% من المرضى كانت لديهم قيمة QTd 80^3 ملي ثانية.

وبناء على دراسة تم إجراؤها تبين أن قيمة QTd التي تتجاوز 100 ملي ثانية هي فقط القيمة التي أمكن تفسيرها ببساطة على أنها قيمة غير طبيعية [8].

لاحظنا أن التناقص في QTd حدث خلال فترة 6 أشهر من المعالجة ومعظم هذا التناقص كان خلال الشهرين الأوليين من المعالجة.

يُظهر الجدول رقم (5) القيمة المتوسطة لتشتت QT والانحراف المعياري خلال متابعة مرضى الدراسة.

جدول رقم (5)

| الانحراف المعياري S | القيمة المتوسطة لتشتت QT | |
|---------------------|--------------------------|------------------------|
| 264 | 135 | قبل المعالجة |
| 23.6 | 78 | بعد شهرين من المعالجة |
| 19.49 | 65 | بعد 6 أشهر من المعالجة |

ولقد اعتمدنا في دراستنا في حساب مسافة QT على أن تكون معايير ضبط بداية QRS ونهاية موجة T واحدة عند جميع المرضى مع نسبة خطأ أعظمي قدره 29.4 ملي ثانية [13].

التوصيات والمقترحات:

- 1- اعتماد مشعر تشتت QT لأهميته وسهولة إجرائه للتعرف على المجموعات ذات الخطورة العالية لحدوث اضطرابات نظم خطيرة ومهددة للحياة والوقاية منها قبل حدوثها.
- 2- إجراء دراسات أوسع مع مجموعات مرضية محددة أكثر لدراسة التأثيرات الدقيقة للسنتاتينات عند أولئك المرضى شأننا شأن الدراسات العالمية.
- 3- توفير أجهزة تخطيط قلب كهربائية تسمح أوتوماتيكياً بحساب QTd.
- 4- توفير مخبر للدراسات الإلكترونية فيزيولوجية القلبية لمواكبة البحث العلمي والتطور التشخيصي والعلاجي الحاصل في هذا المجال.
- 5- إجراء توثيق للحالات ومتابعتها لفترات طويلة بغية الحصول على أفضل النتائج.
- 6- تطبيق السنتاتينات بشكل شبه روتيني عند المرضى الإكليليين ومرضى المجموعات ذات الخطورة العالية للإصابة الإكليلية.
- 7- دراسة إمكان استعمال السنتاتينات كعامل مساعد لمضادات اضطراب النظم القلبية.

8- دراسة تأثيرها عند مرضى القصور الكلوي المزمن الموضوعين على التحال الذين أثبت أن لديهم زيادة في QTd.

9- زيادة عدد أجهزة الهولتر في قسم أمراض القلب لدراسة أوسع وأدق للمرضى.

المراجع:

.....

- 1- Packard C. J: major staint trails, relationship between lipid changes and cardiovascular events. Eur. Heart J. 1999, 1(Suppl. T), T2-T6.

- 2- Davignon J: methods and end point issues in clinical development of lipid – acting agent with pleiotropic effects. *Am. J. Cardiol.*, 1998, 81, 17F-24F.
- 3- Higham P.D, Compbell R.W.F: QT dispersion. *Br. Heart. J.*, 1994, 71, 508-510.
- 4- De Sutter J, Tavernier R, De Buyzere M. et al: lipid-lowering drugs and recurrence of life theating ventricular arrhythmias in high – risk patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000, 36, 766-775.
- 5- Day C.P, McComb J.M, Compbell R.W.F: Qt dispersion an indication of arrhythmia risk in patients with long QT interval. *Br. Heart J.*, 1990, 63, 342-344.
- 6- Mafarlane P.W, measurement of QT dispersion, *Heart.* 1998, 80: 421-423 (November).
- 7- Batur M.K, Aksoyek S, Oto A et al: circadian variation of QTc dispersion: is it a clue to morning increase of sudden cardiac death?
- 8- Batchvarov V, Malik M: measurement and interpretation of QT dispersion. *Prog. Cardio. Vasc. Dis.*, 2000, 42, 325-344.
- 9- Zabel M, Wousley R.L, Franz M.R: is dispersion of ventricular repolarization rate dependent? *Pacing. Clin. Eelectrophysiol.* 1997, 20, 2405-2411.
- 10- Subramanian R, Shalaby A, Sager P: is QTd altered by changes in heart rate? *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1999, 33, 129A (abstract).
- 11- Mark L, Katona A: The effect of fluvastatinon QTd: a new plciotropic effect? *Am. J. Cardiol.*, 2000, 85, 919-920.
- 12- Tuhe S. Perki – m"Ki, MD, Dispresion of QT interval in patients with and without susceptibility to ventricular Tachyarrhythmias after previous myo cardiac infraction, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1995, 26: 174-179.
- 13- Kors Ta, Vanherpen G: measurment eror as a source of QT dispersion: a computerized analysis heart 1998, 80: 453-458.
- 14- Cowan JC, Yusoffk, Moorem, et al. Importance of lead selection in QT interval measurement. *Am. J. Cardiol.*, 1998, 81: 83-87.
- 15- Zabel M, Woufgang J: Rate of dependence of the QT interval and of QTd: comparison of arterial pacing and exercise testing. *Circulation*, 1997, 96, I-325.