

# Przydatność nieinwazyjnych testów wrażliwości baroreceptorów tętniczych i oceny krótkoczasowej zmienności rytmu serca w przewidywaniu śmierci sercowej u osób po ostrym zawale serca

Małgorzata Szwoch<sup>1</sup>, Grzegorz Raczak<sup>1</sup>, Ludmiła Daniłowicz<sup>1</sup>,  
 Monika Figura-Chmielewska<sup>1</sup>, Piotr Buda<sup>1</sup>, Karolina Ambroch-Dorniak<sup>2</sup> i Jacek Kubica<sup>3</sup>

<sup>1</sup>II Klinika Chorób Serca Instytutu Kardiologii Akademii Medycznej w Gdańsku

<sup>2</sup>Szpital Specjalistyczny św. Wojciecha-Adalberta w Gdańsku

<sup>3</sup>Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Bydgoszczy

## Usefulness of non-invasive baroreflex sensitivity tests and assessment of short-term heart rate variability in prediction of cardiac mortality after acute myocardial infarction

**Background:** *Usefulness of baroreflex sensitivity (BRS) tests performed using the phenylephrine method and heart rate variability (HRV) assessment in 24 hour recordings, was shown in several publications. However, these tests are not widely used, mainly due to their complexity. In this paper, usefulness of new, simple BRS indices and short-term HRV recordings in prediction of cardiac mortality in patients after myocardial infarction (MI) is assessed.*

**Material and methods:** *Seventy two patients admitted to the hospital because of acute MI were included in the study. In these patients, BRS indices obtained by spectral analysis (Robbe-BRS and TFM-BRS) and HRV measures (SDNN, TP, LF, HF, LF/HF) were calculated. The follow-up period was 2.5 years. The assessed indices were compared in the group of patients with cardiac deaths (group A) vs. group of patients without such events (group B).*

**Results:** *Diagnostic values of TFM-BRS were obtained in all patients, diagnostic values of Robbe-BRS — only in 51% of patients. Mean value of TFM-BRS in the studied group was  $4.9 \pm 4.5$  ms/mm Hg, Robbe-BRS:  $7.7 \pm 5.9$  ms/mm Hg, and SDNN:  $21 \pm 14$  ms. Mean values of TFM-BRS and SDNN were significantly lower in group A vs. group B (TFM-BRS:  $2.5 \pm 1.3$  ms/mm Hg vs.  $5.5 \pm 4.7$  ms/mm Hg,  $p = 0.025$ ; SDNN:  $14 \pm 4$  ms vs.  $22 \pm 15$  ms,  $p = 0.014$ , respectively). In patients with TFM-BRS  $\leq 3$  ms/mm Hg, the risk of cardiac mortality in the 2.5 year period was almost four times higher. Sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of TFM-BRS were 70%, 85%, 25% and 93%, respectively, while for SDNN these values were 90%, 79%, 25% and 97%, respectively. In the group of patients with left ventricular ejection fraction (LVEF)  $\leq 40\%$ , there was a trend for lower TFM-BRS and SDNN values in group A than in group B (TFM-BRS  $2.5 \pm 1.3$  ms/mm Hg vs.  $6.1 \pm 4.7$  ms/mm Hg; SDNN  $11 \pm 3$  ms vs.  $24 \pm 14$  ms, respectively).*

Adres do korespondencji: Dr hab. med. Grzegorz Raczak

II Klinika Chorób Serca IK AMG

ul. Prof. Z. Kieturakisa 1, 80–742 Gdańsk

Nadesłano: 17.03.2003 r. Przyjęto do druku: 16.04.2003 r.

**Conclusions:** *It was shown that a new, non-invasive index — TFM-BRS has a prognostic value in the prediction of cardiac mortality in patients after acute MI, belonging to the low risk group. Among the short-term HRV measures, SDNN was the only index useful in risk stratification in patients after MI. Moreover, it seems that both TFM-BRS and SDNN may be useful in identification of patients with high risk of cardiac mortality among the patients after MI with LVEF  $\leq$  40%, although, because of small number of patients in the studied group and marginal statistical significance of the results, these suggestions need to be confirmed in a larger group of patients.* (Folia Cardiol. 2003; 10: 307–316)

## **baroreflex sensitivity, spectral analysis, short-term heart rate variability, cardiac mortality**

### **Wstęp**

Związek pomiędzy czynnością autonomicznego układu nerwowego a śmiertelnością sercową oraz nagłą śmiercią sercową (SCD, *sudden cardiac death*) wykazano w wielu badaniach eksperymentalnych [1] i klinicznych [2–7]. W największym dotychczas przeprowadzonym badaniu dotyczącym tego zagadnienia — ATRAMI — udowodniono, że ocena wrażliwości baroreceptotów tętnicznych (BRS, *baroreflex sensitivity*) oraz zmienności rytmu serca (HRV, *heart rate variability*) ma wysoką wartość w przewidywaniu ryzyka śmierci sercowej u osób, które przeżyły ostrą fazę zawału serca (MI, *myocardial infarction*) [8]. Mimo to testy te nie są powszechnie wykorzystywane w praktyce. Powodem takiego stanu jest czasochłonność związana z długotrwałym przygotowaniem 24-godzinnych rejestracji EKG do analizy w przypadku oceny HRV, inwazyjność wynikająca z dożylnego stosowania wazoaktywnego leku — fenylefryny w przypadku oceny BRS oraz niska wartość prognostyczna wyniku dodatniego obydwu wskaźników.

Dlatego też trwają poszukiwania nowych, prostych w wykonaniu i nieinwazyjnych testów, które będzie można wykonywać w dużych grupach chorych, a także łączyć je z innymi testami, podnosząc ich wartość prognostyczną. Jedną z obiecujących sposobów oceny BRS wydaje się metoda spektralna [9, 10], a szczególnie wskaźnik TFM-BRS (*transfer function modulus*), który umożliwia uzyskanie wysokiego odsetka wyników diagnostycznych [11]. Próba uproszczenia oceny HRV jest natomiast zastąpienie 24-godzinnych zapisów EKG rejestracją krótkoczasową (2–15 min) [12–15].

Wartość prognostyczna tych testów nie została jednak wystarczająco udokumentowana. Przydatność nieinwazyjnych testów BRS w ocenie zagrożenia SCD wykazano dotychczas u pacjentów po MI należących do grupy wysokiego ryzyka, którzy prze-

żyli incydent groźnych arytmii komorowych [16, 17]. Prac na temat przydatności nieinwazyjnych testów BRS w grupie chorych niskiego ryzyka jest niewiele [18, 19]. Również mało jest badań dotyczących wartości krótkoczasowych rejestracji HRV w tym zakresie [13, 15, 20].

Celem niniejszej pracy jest ocena wartości prognostycznej wskaźników BRS uzyskiwanych za pomocą nieinwazyjnej metody spektralnej oraz wskaźników krótkoczasowej oceny HRV w przewidywaniu śmierci sercowej pacjentów, którzy przeżyli ostrą fazę zawału serca, wolnych od arytmii komorowych.

### **Materiał i metody**

Badaniami objęto 72 pacjentów w wieku  $62 \pm 11$  lat przyjętych kolejno do kliniki z powodu ostrego zawału serca. Ocenę BRS i HRV przeprowadzano  $11 \pm 7$  dni po MI. Dodatkowo w tym okresie, przy użyciu echokardiografii, u wszystkich pacjentów oceniano frakcję wyrzutową lewej komory serca (LVEF, *left ventricular ejection fraction*), a także — w 24-godzinnym EKG metodą Holtera — obecność arytmii komorowych. Po wypisaniu chorego ze szpitala prowadzono obserwacje dotyczące zdarzeń sercowych. Informacje uzyskiwano w czasie wizyt lekarskich, które przeprowadzano co 3 miesiące, lub drogą telefoniczną. Punktem końcowym badania był zgon z przyczyn sercowych. Na jego podstawie pacjentów podzielono na dwie grupy: grupę A — w której wystąpił zgon sercowy, i grupę B — wolną od takiego zdarzenia. W tak utworzonych grupach porównano wiele parametrów HRV oraz BRS, wyznaczając ich wartości prognostyczne.

Kryteria wyłączenia chorych z badań były następujące: częstoskurcz komorowy utrwalony lub nieutrwalony, migotanie komór, ektopia komorowa lub nadkomorowa stanowiąca ponad 5% wszystkich pobudzeń, utrwalone migotanie przedsionków,

choroba węzła zatokowego, blok przedsionkowo-komorowy drugiego lub trzeciego stopnia, obecność układu stymulującego serce, neuropatia obwodowa, niestabilność wieńcowa i hemodynamiczna oraz obecność poważnych chorób ograniczających przeżycie.

Badania zaakceptowała Niezależna Komisja Etyki Badań Naukowych przy Akademii Medycznej w Gdańsku.

### Protokół badań

Badanie wskaźników czynności autonomicznego układu nerwowego wykonywano w godzinach przedpołudniowych, w cichym, przyciemnionym, ciepłym pomieszczeniu, według protokołu opisanego szczegółowo w poprzednich publikacjach [21]. Ostatni posiłek chory spożywał co najmniej 2 godziny przed badaniem, a przez 12 godzin powstrzymywał się od palenia tytoniu i picia kawy. Chory podczas badania znajdował się w pozycji leżącej na wznak, z głową lekko uniesioną. Rejestracji elektrokardiogramu dokonywano za pomocą Mingografu 720C, a nieinwazyjnego zapisu skurczowego ciśnienia tętniczego (SAP, *systolic atrial pressure*) przy użyciu aparatu FINAPRES (*FINger Arterial Pressure*) firmy Ohmeda. Do ciągłego, nieinwazyjnego pomiaru ciśnienia tętniczego zastosowano metodę Penaza [22] z wykorzystaniem mankietu zakładanego na środkowy paliczek trzeciego palca prawej ręki. Otrzymane analogowe sygnały EKG i ciśnienia tętniczego były przetwarzane za pomocą konwertera analogowo-cyfrowego z częstością próbkowania 250 Hz, a następnie przekazywane do komputera posiadającego oprogramowanie POLYAN [23]. Rozdzielczość dla sygnału częstości akcji serca równa 1 ms osiągnięto przez użycie algorytmu liniowej interpolacji.

Po 15-minutowym okresie leżenia, przeznaczonym na stabilizację układu krążenia chorego, dokonywano 10-minutowej rejestracji spontanicznej zmienności SAP i cyklu serca (HP, *heart period*). Uzyskany zapis umożliwiał obliczenie założonego zestawu wskaźników BRS i HRV.

### Spektralne wskaźniki BRS

Do analizy wskaźników BRS wybierano fragment stacjonarnego zapisu SAP i HP o czasie trwania nie krótszym niż 240 s. Wartości poszczególnych wskaźników spektralnych BRS oceniano automatycznie, z wykorzystaniem algorytmu opisanego przez Robbego i wsp. [9] oraz modyfikacji tego algorytmu dokonanej przez Pinę i wsp. [11].

**Wskaźnik Robbe-BRS.** Wartość wskaźnika obliczano za pomocą algorytmu Blackmana-Tukeya jako średnią wartość modułu funkcji przejścia po-

między SAP a HP w zakresie częstotliwości 0,04–0,15 Hz, z uwzględnieniem tylko tych punktów SAP i HP, które wykazywały koherencję  $\geq 0,5$ .

**Wskaźnik TFM-BRS.** Wartość tego wskaźnika obliczano podobnie jak Robbe-BRS, jednak do oznaczenia wartości średniej modułu funkcji przejścia używano wszystkich punktów krzywych SAP i HP w zakresie częstotliwości 0,04–0,15 Hz, bez względu na wielkość koherencji.

### Krótkoczasowe zapisy HRV

Do analizy wybierano fragment stacjonarnego zapisu HP o czasie trwania co najmniej 240 s. Obliczano powszechnie stosowane wskaźniki HRV:

- **mRR** (*mean RR interval*) — średnia ze wszystkich odstępów RR rytmu zatokowego;
- **SDNN** (*standard deviation of all normal RR intervals*) — odchylenie standardowe od średniej wartości wszystkich odstępów RR rytmu zatokowego;
- **TP** (*total power*) — całkowita moc widma zmienności rytmu serca;
- **LF** (*low frequency*) — moc widma zmienności rytmu zatokowego w pasmie niskich częstotliwości, tj. 0,04–0,15 Hz;
- **HF** (*high frequency*) — moc widma zmienności rytmu zatokowego w pasmie wysokich częstotliwości, tj. 0,15–0,4 Hz;
- **LF/HF** — stosunek mocy widma zmienności rytmu zatokowego w pasmie niskich częstotliwości do mocy widma zmienności rytmu zatokowego w pasmie wysokich częstotliwości.

### Wyniki

Charakterystykę kliniczną badanych osób przedstawiono w tabeli 1. Badaną populację leczono zgodnie z obecnie obowiązującymi standardami: u 80% osób zastosowano terapię trombolityczną, u ponad 80% — leki  $\beta$ -adrenolityczne, inhibitory konwertazy angiotensyny i kwas acetylosalicylowy, a u ponad 50% — statyny.

Podczas  $29 \pm 18$  miesięcy obserwacji (zakres: 7–62 miesięcy) zgon z przyczyn sercowych wystąpił u 10 pacjentów (grupa A), natomiast przeżyły 62 osoby (grupa B). Śmiertelność 2,5-letnia z przyczyn sercowych wynosiła 14%.

Tabela 2 zawiera kliniczną charakterystykę osób włączonych do grupy A i B. Spośród przedstawionych cech klinicznych jedynie LVEF i klasa czynności serca według NYHA różnicują obydwie grupy w sposób istotny.

Wartości średnie wskaźników wrażliwości baroreceptorów tętnicznych — TFM-BRS i Robbe-BRS

**Tabela 1.** Charakterystyka kliniczna chorych włączonych do badań**Table 1.** Baseline clinical characteristic of patients enrolled to the study

Liczba chorych	72
Wiek [lata]	62 ± 11
Mężczyźni	70%
Czas od zawału serca [doby]	11 ± 7
Pierwszy zawał serca	76%
Lokalizacja zawału serca:	
ściana przednia	34%
ściana dolna	41%
inna lokalizacja	25%
Leczenie streptokinazą	80%
LVEF	50% ± 10%
NYHA	2 ± 0,8
Przyjmowane leki:	
β-adrenolityki	81%
inhibitory konwertazy angiotensyny	82%
kwas acetylosalicylowy	83%
statyny	56%
nitraty	86%
furosemid	26%
Nadciśnienie tętnicze	71%
Hipercholesterolemia	58%
Cukrzyca typu 2	18%
Stopień zaawansowania choroby wieńcowej:	
choroba jednonaczyniowa	35%
choroba dwunaczyniowa	23%
choroba trójnaczyniowa	34%
bez istotnych zmian w tętnicach wieńcowych	8%

Wyniki przedstawiono jako wartość średnią ± odchylenie standardowe lub jako odsetek liczebności badanej grupy; LVEF (*left ventricular ejection fraction*) — frakcja wyrzutowa lewej komory serca; NYHA (*New York Heart Association*) — klasa niewydolności serca wg Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego

— wyniosły odpowiednio  $4,9 \pm 4,5$  ms/mm Hg i  $7,7 \pm 5,9$  ms/mm Hg, natomiast wartości średnie wskaźników zmienności rytmu zatokowego: mRR —  $973 \pm 168$  ms, SDNN —  $21 \pm 14$  ms, TP —  $696 \pm 1331$  ms, LF —  $161 \pm 303$  ms<sup>2</sup>, HF —  $137 \pm 216$  ms<sup>2</sup> oraz LF/HF —  $1,8 \pm 2,1$ . Uwagę zwraca fakt, że wartości wskaźnika Robbe-BRS były diagnostyczne tylko u 37 osób (51%).

Porównanie wartości średnich poszczególnych wskaźników BRS i krótkoczasowej oceny HRV uzyskanych w grupach A i B przedstawiono w tabeli 3. Stwierdzono, że wartość wskaźnika TFM-BRS jest istotnie niższa w grupie, w której wystąpił zgon sercowy, w porównaniu z grupą, w której nie doszło do takiego zdarzenia (odpowiednio  $2,5 \pm 1,3$  ms/mm Hg i  $5,5 \pm 4,7$ ;  $p = 0,025$ ). Jak przedstawiono na rycinie 1, wartości TFM-BRS były rozproszone w grupie B

( $0,6$ – $27,9$  ms/mm Hg), natomiast skupione i znacznie niższe w grupie A ( $1,1$ – $4,9$  ms/mm Hg). Spośród wskaźników krótkoczasowej zmienności rytmu serca jedynie wartości średnie SDNN były niższe w grupie, w której wystąpił zgon sercowy, w porównaniu z drugą grupą (odpowiednio  $14 \pm 4$  ms i  $22 \pm 15$  ms;  $p = 0,014$ ). Wartości Robbe-BRS były niższe w grupie A niż w grupie B, ale w tym przypadku nie stwierdzono znamienności statystycznej.

Wartości wskaźnika TFM-BRS i SDNN poddano kategoryzacji, rozdzielając je na grupy wyników określonych jako prawidłowe i nieprawidłowe. Zgodnie z danymi zamieszczonymi w piśmiennictwie [8, 18] jako wartość graniczną TFM-BRS przyjęto 3 ms/mm Hg, a jako wartość graniczną SDNN — 18 ms (zapewniała ona wysoką swoistość i czułość testu oraz wysoką wartość prognostyczną wyniku ujemnego). W przypadku TFM-BRS > 3 ms/mm Hg śmiertelność z przyczyn sercowych wynosiła 6,8%, natomiast przy TFM-BRS ≤ 3 mm Hg była większa i wynosiła 25% ( $p = 0,03$ ). Zatem w przypadku znacznie upośledzonej wrażliwości baroreceptorów tętniczych ryzyko 2,5-letniej śmierci sercowej wzrasta prawie 4-krotnie. Podobnie 2,5-letnia śmiertelność sercowa była większa wśród pacjentów z SDNN ≤ 18 ms niż wśród osób z SDNN > 18 ms (odpowiednio 26% i 2,8%;  $p = 0,005$ ).

Obliczono ponadto czułość, swoistość, wartość prognostyczną wyniku dodatniego i ujemnego, które dla wskaźnika TFM-BRS wynosiły odpowiednio 70%, 85%, 25% i 93%, a dla SDNN — 90%, 79%, 25% i 97%.

Wartości prognostyczne w przewidywaniu śmiertelności sercowej wskaźnika TFM-BRS i SDNN nie zależały od LVEF.

Dodatkowo analizę przeprowadzono w grupie pacjentów z upośledzoną czynnością lewej komory serca. Wartość LVEF ≤ 40% stwierdzono u 13 osób (18%). Śmiertelność sercowa w tej grupie chorych w trakcie 2,5-letniego okresu obserwacji była równa 46%. Średnie wartości TFM-BRS wynosiły  $4,5 \pm 3,9$  ms/mm Hg, a SDNN  $18 \pm 12$  ms. Wśród pacjentów z dysfunkcją lewej komory serca w grupie, w której wystąpiła śmierć z przyczyn sercowych, obserwowano tendencję w kierunku niższych wartości TFM-BRS i SDNN niż w grupie, w której nie doszło do takiego zdarzenia (TFM-BRS  $2,5 \pm 1,3$  ms/mm Hg vs.  $6,1 \pm 4,7$  ms/mm Hg; SDNN  $11 \pm 3$  ms vs.  $24 \pm 14$  ms). Ryzyko śmierci sercowej chorych ze znacznie upośledzoną wrażliwością baroreceptorów tętniczych (TFM-BRS ≤ 3 ms/mm Hg) było 3-krotnie większe niż osób, u których wartość TFM-BRS była wyższa od 3 ms/mm Hg. Śmiertelność w grupie A wynosiła aż 80%, natomiast w grupie B — 25%. Podobnie było w przy-

**Tabela 2.** Charakterystyka kliniczna porównywanych grup chorych**Table 2.** Baseline clinical characteristic of study groups

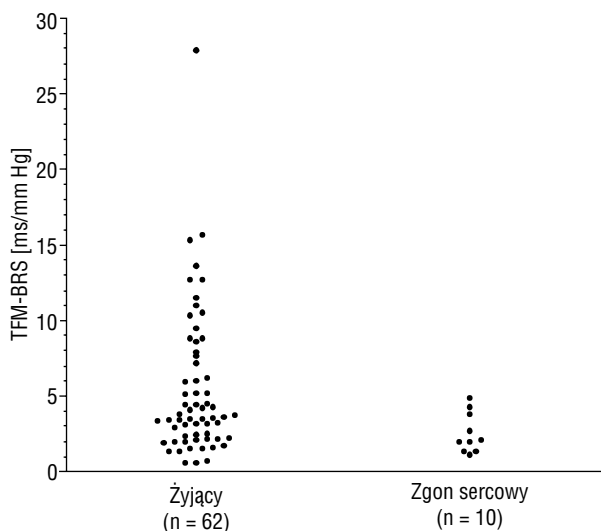
	Grupa A (n = 10)	Grupa B (n = 62)
Wiek [lata]	60 ± 12	63 ± 10
Mężczyźni	90%	68%
Czas od zawału serca [doby]	17 ± 12	9 ± 5
Pierwszy zawał serca	70%	78%
Lokalizacja zawału serca:		
ściana przednia	22%	34%
ściana dolna	67%	38%
inna lokalizacja	11%	28%
Leczenie streptokinazą	78%	82%
LVEF	37% ± 7%*	51% ± 10%*
NYHA	2,6 ± 0,7*	1,9 ± 0,7*
Przyjmowane leki:		
β-adrenolityki	70%	82%
inhibitory konwertazy angiotensyny	90%	80%
kwas acetylosalicylowy	90%	82%
statyny	60%	54%
nitraty	90%	85%
furosemid	40%	23%
Nadciśnienie tętnicze	67%	72%
Hipercholesterolemia	29%	63%
Cukrzyca typu 2	0	20%
Stopień zaawansowania choroby wieńcowej:		
choroba jednonaczyniowa	20%	37%
choroba dwunaczyniowa	40%	22%
choroba trójnaczyniowa	40%	33%
bez istotnych zmian w tętnicach wieńcowych	0	8%

Wyniki przedstawiono jako wartość średnią ± odchylenie standardowe lub jako odsetek liczebności badanej grupy; LVEF (*left ventricular ejection fraction*) — frakcja wyrzutowa lewej komory serca; NYHA (*New York Heart Association*) — klasa wydolności serca wg Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego; \*p < 0,05

**Tabela 3.** Porównanie poszczególnych wskaźników BRS i HRV w grupach A i B**Table 3.** Spectral measurements of BRS and short-term HRV in study groups

	Grupa A (n = 10)	Grupa B (n = 62)	p
TFM-BRS [ms/mm Hg]	2,5 ± 1,3	5,5 ± 4,7	0,025
Robbe-BRS [ms/mm Hg]	4,2 ± 2,3	7,9 ± 6,0	NS
mRR [ms]	881 ± 144	986 ± 169	NS
SDNN [ms]	14 ± 4	22 ± 15	0,014
TP [ms <sup>2</sup> ]	289 ± 143	771 ± 1434	NS
LF [ms <sup>2</sup> ]	79 ± 89	176 ± 326	NS
HF [ms <sup>2</sup> ]	99 ± 85	145 ± 231	NS
LF/HF	1,2 ± 1,1	1,9 ± 2,2	NS

HRV (*heart rate variability*) — zmienność rytmu zatokowego; BRS (*baroreflex sensitivity*) — wrażliwość baroreceptorów tętniczych; TFM-BRS (*transfer function modulus*) — wskaźnik BRS uzyskiwany przy użyciu analizy spektralnej, niezależnie od wielkości koherencji; Robbe-BRS — wskaźnik BRS uzyskiwany przy użyciu analizy spektralnej metodą Robbego; mRR (*mean RR interval*) — średni odstęp RR; SDNN (*standard deviation of sinus RR intervals*) — odchylenie standardowe odstępów RR rytmu zatokowego; TP (*total power*) — całkowita moc widma zmienności rytmu serca; LF (*low frequency power*) — moc widma zmienności rytmu zatokowego w pasmie niskich częstotliwości; HF (*high frequency power*) — moc widma zmienności rytmu zatokowego w pasmie wysokich częstotliwości



**Rycina 1.** Rozkład wartości średnich TFM-BRS w grupie, w której wystąpiły zgon sercowe (grupa A), i w grupie osób, w której takie zdarzenia się nie pojawiły (grupa B). Wartości TFM-BRS w grupie B są rozproszone, natomiast w grupie A niższe i bardziej skupione

**Figure 1.** Mean values of TFM-BRS in group of patients with cardiac deaths (group A) and in group of patients without cardiac deaths (group B). In group B, there is wider range of TFM-BRS values, while in group B TFM-BRS values are lower and more concentrated

padku niskiej zmienności rytmu zatokowego: śmiertelność pacjentów z upośledzoną wartością SDNN wynosiła 71%, natomiast wśród chorych ze stosunkowo dobrze zachowaną zmiennością rytmu zatokowego — 17%.

## Dyskusja

W niniejszej pracy wykazano wartość prognostyczną nieinwazyjnego wskaźnika TFM-BRS w przewidywaniu śmierci sercowej u pacjentów po MI, należących do grupy niskiego ryzyka. W przypadku znacznie upośledzonej wrażliwości baroreceptorów tętnicznych (TFM-BRS  $\leq 3$  ms/mm Hg) ryzyko zgonu sercowego w okresie 2,5 roku było prawie 4-krotnie większe niż w grupie, w której nie wystąpiło takie zdarzenie. Spośród wskaźników krótkoczasowych rejestracji HRV przydatny w stratyfikacji ryzyka pacjentów po MI okazał się SDNN. Ponadto wydaje się, że zarówno wskaźnik TFM-BRS, jak i SDNN mogą być przydatne w identyfikowaniu osób szczególnie zagrożonych śmiercią sercową wśród pacjentów po MI z dysfunkcją lewej komory serca (LVEF  $\leq 40\%$ ), chociaż ze względu na małą liczebność badanej populacji i stwierdzaną graniczną znamienność statystyczną, przedstawio-

ne sugestie wymagają potwierdzenia w badaniu większej grupy chorych. Uzyskanie takiego potwierdzenia stanowiłoby istotny argument do wykorzystywania nowych, nieinwazyjnych testów czynności autonomicznego układu nerwowego w kwalifikowaniu chorych z obniżoną LVEF do wszczęcia kardiowertera-defibrylatora (ICD, *implantable cardioverter-defibrillator*). Jak wiadomo, ogłoszone niedawno wyniki MADIT II [24], zalecające implantację tego urządzenia u wszystkich osób po zawale serca z LVEF  $\leq 30\%$ , nie zostały jak dotąd zaakceptowane w Europie [25], gdzie chociażby ze względów ekonomicznych próbuje się ograniczyć liczbę tych kosztownych procedur.

## Ocena BRS

Przydatność oceny BRS w przewidywaniu śmiertelności pozawałowej wykazano zarówno w grupie wysokiego [26, 27], jak i niskiego ryzyka [8, 28]. Na podstawie wyników uzyskanych w tych pracach, opartych na testach fenylefrynowych, nie można jednak wnioskować o wartości nowych, nieinwazyjnych metod badania BRS. Powodem tego są istotne różnice metodologiczne, związane ze sposobem oceny poszczególnych parametrów. Jak wiadomo, test fenylefrynowy działa w tzw. otwartej pętli, w której znaczny (15–40 mm Hg) wzrost ciśnienia tętniczego wywołany przez silny bodziec zewnętrzny nie podlega regulacji homeostatycznej, natomiast testy nieinwazyjne działają w tzw. pętli zamkniętej, w której niewielkie, spontaniczne zmiany SAP i HP są modyfikowane przez procesy zwrotne. Odzwierciedleniem tych różnic jest niewielka zgodność pomiędzy wynikami testów nieinwazyjnych i testu fenylefrynowego, co wskazuje, że metod tych nie można stosować zamiennie [29–31]. W niniejszej pracy dokonano odrębnej oceny testów nieinwazyjnych i wykazano, że są one przydatne w przewidywaniu śmiertelności sercowej u osób po MI.

W piśmiennictwie można znaleźć tylko kilka prac wykorzystujących metodę Robbego oceny BRS [18, 19], a jeszcze mniej publikacji dotyczących TFM-BRS [11, 32]. Maestri i wsp. [29] uzyskali wartości średnie Robbe-BRS równe  $8,5 \pm 4,4$  ms/mm Hg. Własne wyniki uzyskane w podobnej grupie chorych są do nich zbliżone w tym zakresie. Ważnym problemem napotykanym przy ocenie Robbe-BRS są wyniki niediagnostyczne. Zjawisko to po raz pierwszy opisali Pinna i wsp. [33], uzyskując u chorych z LVEF  $< 40\%$  tylko 45% wyników diagnostycznych. Własne doświadczenia, zarówno opublikowane wcześniej [32], jak i niniejsze, są podobne. Konsekwencją dużego odsetka wyników niediagnostycznych Robbe-BRS w prezentowanej pracy było

drastyczne zmniejszenie liczby badanych osób, a w dalszej kolejności brak istotnych różnic pomiędzy wartościami średnimi wskaźnika w porównywanych grupach.

Nowy parametr, TFM-BRS umożliwia uzyskanie diagnostycznych wyników u wszystkich badanych osób, bez względu na wielkość LVEF. Wartości średnie tego wskaźnika są nieco niższe niż wartości Robbe-BRS, co wykazano zarówno w pracy Pinny [33], jak i niniejszej. Wynika to przede wszystkim z innego sposobu obliczania tych dwóch wskaźników — podczas wyznaczania TFM-BRS bierze się pod uwagę wszystkie punkty HP i SAP znajdujące się w pasmie LF, natomiast w przypadku Robbe-BRS tylko te punkty, które wykazują koherencję  $\geq 0,5$ , a zatem w drugim przypadku do analizy nie włącza się punktów o najmniejszej wartości koherencji [11].

Uzyskane w prezentowanym badaniu wyniki wskazują, że TFM-BRS jest przydatny w przewidywaniu śmierci sercowej u osób po zawale serca. Jest to pierwsze tego typu doniesienie. Porównywane grupy różnią się między sobą istotnie pod względem wartości średnich (w grupie, w której wystąpiły zgon sercowe  $2,5 \pm 1,3$  ms/mm Hg *vs.*  $5,5 \pm 4,7$  ms/mm Hg w grupie bez takich zdarzeń,  $p = 0,025$ ). Dokonując kategoryzacji, wykazano wysoką wartość prognostyczną nowego wskaźnika. Znacznie upośledzona wartość TFM-BRS ( $\leq 3$  ms/mm Hg) wiązała się z prawie 4-krotnym zwiększeniem ryzyka śmierci sercowej podczas 2,5-letniej obserwacji, podobnie jak w badaniu ATRAMI, w którym stosowano fenylefrynę [8].

### Ocena HRV

Wartość 24-godzinnej HRV w przewidywaniu ryzyka śmierci sercowej i SCD u osób po MI wykazano w wielu publikacjach [5, 6, 8, 34, 35]. Jednak ze względu na ograniczenia, m.in. trudności w standaryzacji i czasochłonność związaną z długotrwałym przygotowywaniem zapisów EKG do analizy, testów tych nie stosuje się powszechnie. Jako jedno z rozwiązań tego problemu zaproponowano krótkoczasową ocenę HRV. Ocena HRV na podstawie krótkotrwałego zapisu dokonywanego w warunkach laboratoryjnych, w pozycji leżącej, umożliwia standaryzację badań, ale podobnie jak w przypadku nowych testów BRS wymaga odrębnego udokumentowania swojej przydatności klinicznej.

Dotychczas można znaleźć tylko kilka prac dotyczących wartości wskaźników krótkoczasowej oceny HRV w przewidywaniu ryzyka śmierci sercowej i SCD u chorych po MI. Przydatność wskaźników z analizy częstotliwościowej HRV wykazali

Bigger i wsp. [15], natomiast wskaźnika SDNN — Faber i Fei [13, 20]. W niniejszym badaniu jedynie wskaźnik SDNN był istotnie niższy w grupie, w której wystąpił zgon z przyczyn sercowych, w porównaniu z drugą grupą, natomiast wskaźniki analizy częstotliwościowej nie różnicowały obu grup.

Wyniki analizy krótkotrwałego zapisu HRV różnią się dość znacznie od rezultatów zapisu całodobowego. Co prawda, podobnie jak 24-godzinne HRV, upośledzone HRV z zapisów krótkoczasowych są charakterystyczne dla chorych najbardziej zagrożonych, ale ich wartość prognostyczna jest mniejsza. Powodem tego może być fakt, że rejestracje EKG dokonywane w pozycji leżącej wiążą się z potencjalnym niedoszacowaniem komponenty współczulnej. W związku z tym niektórzy autorzy proponują uzupełnić standardowy zapis krótkoczasowych HRV o ocenę w pozycji stojącej [12], ale przydatność takiego postępowania nie została potwierdzona w pracach innych autorów, również własne wcześniej publikowane doświadczenia w tym zakresie są negatywne [36]. Bardziej obiecujące wydaje się postępowanie oparte na wykonywaniu u wszystkich pacjentów po MI krótkotrwałych rejestracji HRV, a następnie jedynie u chorych z obniżonym wynikiem całodobowych rejestracji HRV. Rozwiązałyby to problem małej wartości prognostycznej wyniku dodatniego krótkoczasowych ocen HRV oraz ograniczyłyby liczbę osób kierowanych na całodobowe zapisy HRV.

### Chorzy z LVEF równą lub mniejszą niż 40%

Upośledzona LVEF stanowi niepodważalny czynnik ryzyka śmierci sercowej i SCD. Według najnowszych wskazań FDA (*Food and Drug Administration*) LVEF  $\leq 30\%$  u pacjentów po MI stanowi wystarczające kryterium do implantacji kardiowertera-defibrylatora serca jako profilaktyki pierwotnej SCD. Wiąże się to ze znacznym wzrostem liczby wszczepianych ICD. W wielu krajach europejskich trudno jest sprostać takim kryteriom, a nawet trudno wypełnić wcześniejsze zalecenia. W związku z tym ważne jest wyodrębnienie spośród osób po MI z dysfunkcją lewej komory serca chorych najbardziej zagrożonych SCD. W stratyfikacji ryzyka tych chorych obiecujące wydają się wskaźniki oceniające czynność autonomicznego układu nerwowego [3, 8]. W badaniu ATRAMI wykazano, że zarówno wskaźniki BRS, jak i SDNN oceniane u chorych po MI z EF  $\leq 35\%$  są istotnie niższe w grupie, w której wystąpił zgon z przyczyn sercowych, niż w grupie, w której takie zdarzenie się nie pojawiło. Również według wstępnych wyników autorów nie-

niejszej pracy wydaje się, że zarówno testy BRS, jak i HRV są przydatne w identyfikowaniu osób najbardziej zagrożonych. Analiza opiera się co prawda na małej liczbie pacjentów, ale jest jedyną, która ocenia wartość nieinwazyjnego wskaźnika TFM-BRS i krótkoczasowej oceny HRV w takiej grupie chorych. Wartości wskaźnika TFM-BRS oraz SDNN były niższe w grupie, w której wystąpił zgon sercowy niż w drugiej grupie. W przypadku TFM-BRS  $\leq 3$  ms/mm Hg ryzyko śmierci sercowej podczas 2,5-letniej obserwacji zwiększyło się z 25% do 80%. Zbliżone wyniki uzyskała Honzikova i wsp. [19], oceniając wartość Robbe-BRS i SDNN w podobnej grupie chorych [19].

Ograniczeniem pracy jest przyjęcie za kryterium zakończenia badania jedynie śmierci sercowej bez wyodrębnienia incydentów arytmicznych. Wynikało to z braku pewności autorów co do zakwalifikowania w pewnych przypadkach zdarzenia do kategorii śmierć sercowa lub nagła śmierć arytmiczna na podstawie definicji Hincle i Thaler [37].

Z tych powodów również inni autorzy za kryterium zakończenia badania często przyjmują całkowitą śmiertelność sercową [8].

## Wnioski

Wykazano wartość prognostyczną nowego, nieinwazyjnego wskaźnika TFM-BRS w przewidywaniu śmierci sercowej u pacjentów po ostrym MI, należących do grupy niskiego ryzyka. Spośród wskaźników krótkoczasowych zapisów HRV przydatny w stratyfikacji ryzyka pacjentów po MI okazał się SDNN. Ponadto wydaje się, że zarówno wskaźnik TFM-BRS, jak i SDNN mogą być pomocne w identyfikowaniu osób szczególnie zagrożonych śmiercią sercową wśród pacjentów po MI z LVEF  $\leq 40\%$ , chociaż ze względu na małą liczebność badanej populacji i stwierdzaną graniczną znamienność statystyczną przedstawione sugestie wymagają potwierdzenia w badaniu dotyczącym większej grupy chorych.

## Streszczenie

### Nieinwazyjne testy BRS a śmiertelność sercowa

**Wstęp:** *Chociaż wartość oceny wrażliwości baroreceptorów tętnicznych (BRS) za pomocą testu fenylefrynowego oraz oceny 24-godzinnej zmienności rytmu zatokowego (HRV) wykazano w wielu pracach, testy te nie są powszechnie stosowane. Powodem tego jest m.in. złożoność metodyki badań. W niniejszej pracy oceniano przydatność nowych, prostych wskaźników BRS oraz krótkoczasowych rejestracji HRV w przewidywaniu śmierci sercowej u pacjentów po zawale serca (MI).*

**Materiał i metody:** *Badaniami objęto 72 pacjentów, przyjętych kolejno do kliniki z powodu ostrego MI. U wszystkich chorych obliczono spektralne wskaźniki BRS: Robbe-BRS i TFM-BRS, oraz wskaźniki HRV: SDNN, TP, LF, HF, LF/HF. Okres obserwacji wyniósł 2,5 roku. Porównań dokonano w grupie, w której wystąpiły incydenty śmierci sercowej (A), i w grupie, w której takie zdarzenia się nie pojawiły (B).*

**Wyniki:** *Wartości diagnostyczne TFM-BRS uzyskano u wszystkich, a Robbe-BRS — u 51% chorych. Wartość średnia TFM-BRS wynosiła w badanej grupie  $4,9 \pm 4,5$  ms/mm Hg, Robbe-BRS —  $7,7 \pm 5,9$  ms/mm Hg, a SDNN —  $21 \pm 14$  ms. Wartości średnie TFM-BRS i SDNN były istotnie niższe w grupie A niż w grupie B i wynosiły odpowiednio  $2,5 \pm 1,3$  ms/mm Hg vs.  $5,5 \pm 4,7$  ms/mm Hg,  $p = 0,025$  oraz  $14 \pm 4$  ms i  $22 \pm 15$  ms,  $p = 0,014$ . U osób z TFM-BRS  $\leq 3$  ms/mm Hg ryzyko śmierci sercowej podczas 2,5-letniej obserwacji było prawie 4-krotnie większe w porównaniu z pozostałymi osobami. Dla TFM-BRS czułość, swoistość, wartość prognostyczna wyniku dodatniego i ujemnego wynosiły odpowiednio 70%, 85%, 25% i 93%, natomiast dla SDNN — 90%, 79%, 25% i 97%. Wśród chorych z frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF)  $\leq 40\%$  wykazano tendencję w kierunku niższych wartości TFM-BRS i SDNN w grupie A niż B (TFM-BRS  $2,5 \pm 1,3$  ms/mm Hg vs.  $6,1 \pm 4,7$  ms/mm Hg; SDNN  $11 \pm 3$  ms vs.  $24 \pm 14$  ms).*



**Wnioski:** Wykazano wartość prognostyczną nowego, nieinwazyjnego wskaźnika TFM-BRS w przewidywaniu śmierci sercowej u pacjentów po ostrym MI, należących do grupy niskiego ryzyka. Spośród wskaźników krótkoczasowych zapisów HRV przydatny w stratyfikacji ryzyka pacjentów po MI okazał się SDNN. Ponadto wydaje się, że zarówno wskaźnik TFM-BRS, jak i SDNN mogą być pomocne w identyfikowaniu osób szczególnie zagrożonych śmiercią sercową wśród pacjentów po MI z LVEF  $\leq 40\%$ , chociaż ze względu na małą liczebność badanej populacji i stwierdzaną graniczną znamienność statystyczną przedstawione sugestie wymagają potwierdzenia w badaniu większej grupy chorych. (Folia Cardiol. 2003; 10: 307–316)

**wrażliwość baroreceptorów tętniczych, metody spektralne, krótkoczasowa zmienność rytmu serca, śmierć sercowa**

### Piśmiennictwo

- Schwartz P.J., Zaza A., Pala M., Locati E., Beria G., Zanchetti A. Baroreflex sensitivity and its evaluation during the first year after myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 12: 629–636.
- La Rovere M.T., Specchia G., Mortara A., Schwartz P.J. Baroreflex sensitivity, clinical correlates, and cardiovascular mortality among patients with a first myocardial infarction. A prospective study. *Circulation* 1988; 78: 816–824.
- La Rovere M.T., Pinna G.D., Hohnloser S.H. i wsp. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in the identification of patients at risk for life-threatening arrhythmias. Implication for clinical trials. *Circulation* 2001; 103: 2072–2077.
- Farrel T.G., Odemuyiwa O., Bashir Y. i wsp. Prognostic value of baroreflex sensitivity testing after acute myocardial infarction. *Br. Heart J.* 1992; 67: 129–137.
- Kleiger R.E., Miller J.P., Bigger J.T., Moss A.J. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 1987; 59: 256–262.
- Bigger J.T., Fleiss J.L., Steinman R.C., Rolnitzky L.M., Kleiger R.E., Rottman J.N. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1992; 85: 164–171.
- Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Eur. Heart J.* 1996; 17: 354–381.
- La Rovere M.T., Bigger J.T., Marcus F.I., Mortara A., Schwartz P.J. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. *Lancet* 1998; 351: 478–484.
- Robbe H.W.J., Mulder L.J.M., Rüdell H., Langewitz W.A., Veldman J.B.P., Mulder G. Assessment of baroreceptor reflex sensitivity by means of spectral analysis. *Hypertension* 1987; 10: 538–543.
- Pagani M., Somers V., Furlan R. Changes in autonomic regulation induced by physical training in mild hypertension. *Hypertens.* 1988; 12: 600–610.
- Pinna G.D., Maestri R., Raczak G. Measuring baroreflex sensitivity from the gain function between arterial pressure and heart period. *Clinical Science* 2002; 103: 81–88.
- Fei L., Statters D.J., Anderson M.H., Malik M., Camm A.J. Relationship between short- and long-term measurements of heart rate variability in patients at risk of sudden cardiac death. *PACE* 1994; 17 (Pt. II): 2194–2200.
- Faber T.S., Staunton A., Hnatkova K., Camm A.J., Malik M. Stepwise strategy of using short- and long-term heart rate variability for risk stratification after myocardial infarction. *PACE* 1996; 19 (Pt. II): 1845–1851.
- Bikkina M., Alpert M.A., Mukerji R., Mulekar M., Cheng B., Mukerji V. Diminished short-term heart rate variability predicts inducible ventricular tachycardia. *Chest* 1998; 113: 312–316.
- Bigger J.T., Fleiss J.L., Rolnitzky L.M., Steinman R.C. The ability of several short-term measures of RR variability to predict mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1993; 88: 927–934.
- Raczak G. Przydatność nieinwazyjnych metod badania wrażliwości baroreceptorów tętniczych w różnicowaniu stopnia zagrożenia napadem częstoskurczu komorowego oraz migotania komór u chorych po zawale serca ze złośliwą albo potencjalnie złośliwą arytmia komorową w wywiadzie. Rozprawa habilitacyjna. *Annales Academiae Medicae Gedanensis*. Tom XXXII, Supplement, Gdańsk 2002.
- Raczak G., Pinna G.D., Maestri R. i wsp. Ability of noninvasive baroreflex sensitivity to identify patients with negative electrophysiological study at risk of sudden death. *PACE* 2001; 24 (Pt. II): 629.

18. Honzikova N., Fiser B., Semrad B. Critical value of baroreflex sensitivity determined by spectral analysis in risk stratification after myocardial infarction. *PACE* 2000; 23 (Pt. II): 1965–1967.
19. Honzikova N., Semrad B., Fiser B., Labrova R. Baroreflex sensitivity determined by spectral method and heart rate variability, and two-years mortality in patients after myocardial infarction. *Physiol. Res.* 2000; 49: 643–450.
20. Fei L., Copie X., Malik M., Camm A.J. Short- and long-term assessment of heart rate variability for risk stratification after acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 1996; 77: 681–684.
21. Raczak R. Zastosowanie testów wrażliwości baroreceptorów tętniczych w kardiologii. *Kardiol. Pol.* 1999; 51: 429–439.
22. Penaz J. Photoelectric measurement of blood pressure, volume and flow in the finger. *Digest of the International Conference on Medicine and Biological Engineering.* Dresden 1973; 104.
23. Maestri R., Pinna G. D. POLYAN: a computer program for polyparametric analysis of cardio-respiratory variability signals. *Comput. Methods. Programs. Biomed.* 1998; 56: 37–48.
24. Moss A.J. MADIT-II and its implications. *Eur. Heart J.* 2003; 24: 16–18.
25. Priori S.G., Aliot E., Blomstrom-Lunqvist i wsp. Update of the guidelines on sudden cardiac death of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2003; 24: 13–15.
26. Landolina M., Mantica M., Pessano P. i wsp. Impaired baroreflex sensitivity is correlated with hemodynamic deterioration of sustained ventricular tachycardia. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997; 29: 568–575.
27. Ferrari de G.M., Landolina M., Mantica M., Manfredini R., Schwartz P.J., Lotto A. Baroreflex sensitivity, but not heart rate variability, is reduced in patients with life-threatening ventricular arrhythmias long after myocardial infarction. *Am. Heart J.* 1995; 130: 473–480.
28. Seidl K., Rameken M., Gohl K. i wsp. Baroreflex sensitivity and heart rate variability are independent risk indicators for 1-year mortality in patients after acute transmural myocardial infarction and individually optimized therapy: results of the post-infarct risk stratification study (PIRS). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 35 (supl. A): 145.
29. Maestri R., Pinna G.D., Mortara A., La Rovere M.T., Tavazzi L. Assessing baroreflex sensitivity in post-myocardial infarction patients: comparison of spectral and phenylephrine techniques. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 31: 344–351.
30. Pitzalis M.V., Mastropasqua F., Passantino A. i wsp. Comparison between noninvasive indices of baroreceptor sensitivity and phenylephrine method in post-myocardial infarction patients. *Circulation* 1998; 97: 1362–1367.
31. Raczak G., Daniłowicz L., Figura-Chmielewska M., Kubica J., Szwoch M., Buda P. Porównanie spektralnych metod oceny wrażliwości baroreceptorów tętniczych i testu fenylefrynowego u chorych po zawale serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory. *Folia Cardiol.* 2002; 9: 387–395.
32. Raczak G., Pinna G. D., Figura-Chmielewska M. i wsp. Ocena wrażliwości baroreceptorów tętniczych za pomocą nowej metody spektralnej u chorych z dysfunkcją lewej komory serca. *Folia Cardiol.* 2002; 9: 537–543.
33. Pinna G.D., Maestri R., Raczak G., La Rovere M.T. Measuring baroreflex sensitivity from the gain function between arterial pressure and heart period. *Clin. Sci.* 2002; 103: 81–88.
34. Casolo G.C., Stroder P., Signorini C. i wsp. Heart rate variability during the acute phase of myocardial infarction. *Circulation* 1992; 85: 2073–2079.
35. Cripps T.T., Malik M., Farrell T.G., Camm A.J. Prognostic value of reduced heart rate variability after myocardial infarction: clinical evaluation of a new analysis method. *Br. Heart J.* 1991; 65: 14–19.
36. Daniłowicz-Szymanowicz L., Raczak G., Szwoch M. i wsp. Badanie krótkookresowej zmienności rytmu serca w rozpoznawaniu złośliwych arytmii komorowych. *Folia Cardiol.* 2003; 10: 53–59.
37. Hinkle L.E., Thaler H.T. Clinical classification fo cardiac deaths. *Circulation* 1982; 3: 457–463.