

# Turbulencja rytmu serca u osób z chorobą wieńcową

Iwona Cygankiewicz<sup>1</sup>, Jerzy Krzysztof Wranicz<sup>1</sup>, Halina Bolińska<sup>1</sup>,  
 Janusz Zasłónka<sup>2</sup> i Wojciech Zaręba<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Klinika Kardiologii Instytutu Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

<sup>2</sup>Klinika Kardiochirurgii Instytutu Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

<sup>3</sup>Klinika Kardiologii Uniwersytetu w Rochester, NY, Stany Zjednoczone

## Heart rate turbulence in patients with coronary artery disease

**Introduction:** *The aim of this study was to evaluate the association between heart rate turbulence (HRT) parameters and clinical characteristics of coronary artery disease patients as well as to identify clinical features of patients with abnormal values of HRT.*

**Material and methods:** *In 146 patients (29 women, 117 men; aged  $62 \pm 9$  years) with angiographically documented coronary artery disease, 24-hour Holter monitoring with HRT analysis was performed to evaluate turbulence onset (TO) and turbulence slope (TS).*

**Results:** *HRT parameters showed broad spectrum of values, TO ranging from  $-8.3\%$  to  $+4.45\%$  ( $-1.29\% \pm 1.63$ ) and TS ranging from 0.42 to 54.7 ms/RR ( $11.3 \pm 10.3$  ms/RR). According to quartile values  $TO \geq -0.37\%$  and  $TS \geq 4.25$  ms/RR were considered as abnormal. Average values of TS were higher and TS lower in patients over 60 years, with past myocardial infarction and in those with left ventricular ejection fraction  $< 40\%$ . Considering pharmacotherapy, higher values of TS were observed in patients on statins, nitrates and beta-blockers while lower TS values were noted in patients on calcium channel blockers*

*Patients with abnormal parameters of HRT compared to group with normal HRT values were older and characterized by feature of more advanced coronary artery disease: age over 60 yrs (77% vs. 49%), past myocardial infarction (75% vs. 64%) and ejection fraction  $< 40\%$  (25% vs. 3%). Multivariate analysis revealed that abnormal HRT parameters are significantly and independently associated with age (OR 1.27;  $p = 0.002$ ) and ejection fraction  $< 40\%$  (OR 1.39;  $p = 0.001$ ).*

**Conclusions:** *HRT parameters are dependent on clinical characteristics of studied patients and on pharmacotherapy. Older age and left ventricular dysfunction are independently associated with abnormal heart rate turbulence.* (Folia Cardiol. 2002; 9: 405–415)

**heart rate turbulence, Holter monitoring, coronary artery disease**

Adres do korespondencji: Lek. Iwona Cygankiewicz

Klinika Kardiologii IK UM w Łodzi

ul. Sterlinga 1/3, 91–425 Łódź

Nadesłano: 17.07.2002 r. Przyjęto do druku: 13.08.2002 r.

## Wstęp

Pacjenci z chorobą wieńcową stanowią grupę o największym ryzyku zarówno nagłych zgonów sercowych, jak i zgonów w przebiegu niewydolności serca [1–3]. Dotychczasowe nieinwazyjne wskaźniki ryzyka zgonu sercowego charakteryzują się często niedostateczną wartością prognostyczną [4]. Turbulencja rytmu zatokowego (HRT, *heart rate turbulence*) jest nowym, nieinwazyjnym wskaźnikiem oceny ryzyka nagłego zgonu sercowego, zaproponowanym do diagnostyki elektrokardiograficznej w 1999 roku [5]. Turbulencja rytmu zatokowego jest wyrazem fizjologicznej, dwufazowej odpowiedzi rytmu zatokowego na pojedyncze przedwczesne pobudzenie komorowe, polegającej na początkowym przyspieszeniu, a następnie zwolnieniu rytmu zatokowego w następstwie odruchu z baroreceptorów. Davies i wsp. [6] niedawno wykazali, że HRT bardzo dokładnie odzwierciedla funkcję układu baroreceptorów, która może być nieprawidłowa u pacjentów z chorobą wieńcową.

Turbulencja rytmu zatokowego jest jednym z bardziej obiecujących elektrokardiograficznych czynników oceny ryzyka nagłego zgonu u osób z chorobą wieńcową, porównywalnym w swej wartości rokowniczej do obniżonej frakcji wyrzutowej lewej komory serca (EF, *ejection fraction*) [5, 7]. Zastosowano ją jako wskaźnik zgonów sercowych w dużych populacjach chorych po zawale serca w ocenie retrospektywnej rejestracji holterowskich w badaniach MPIP (*Multicenter Postinfarction Program*), koordynowanych przez Uniwersytet w Rochester w Stanach Zjednoczonych, EMIAT (*European Multicenter Amiodarone Trial*), kierowanych przez St. George's Hospital w Londynie oraz ostatnio w badaniach ATRAMI (*Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction*), koordynowanych przez grupę z Montescano z Włoch [5, 7–9]. We wszystkich trzech populacjach, obejmujących łącznie ponad 3000 chorych, parametry turbulencji rytmu zatokowego okazały się najsilniejszymi wskaźnikami ryzyka zgonu sercowego.

Piśmiennictwo dotyczące HRT jest ograniczone, a zwłaszcza brakuje prac oceniających parametry turbulencji w zależności od charakterystyki klinicznej badanych chorych. Zatem celem niniejszej pracy jest ocena zależności między wskaźnikami HRT a obrazem klinicznym pacjentów z wielonaczyniową chorobą wieńcową oraz charakterystyka kliniczna osób z nieprawidłowymi parametrami turbulencji.

## Material i metody

### Badana populacja

Badaniem objęto 146 chorych (29 kobiet i 117 mężczyzn w wieku 38–78 lat; (średnio  $61,6 \pm 8,6$  roku) z udokumentowaną angiograficznie wielonaczyniową chorobą wieńcową, hospitalizowanych w 2001 roku w Klinikach Kardiologii i Kardiochirurgii Instytutu Kardiologii AM w Łodzi. Byli to kolejni (niewyselekcjonowani) chorzy, którzy wyrazili zgodę na uczestnictwo w badaniach. Do kryteriów wykluczenia z badania należały:

- współistnienie zastawkowej wady serca;
- obecność pozazatokowego rytmu serca w EKG (rytm stymulatora, migotanie-trzepotanie przedsionków);
- niestabilna choroba wieńcowa;
- przebyte zawału serca w okresie krótszym niż 3 miesiące przed badaniem;
- objawy niewydolności serca klasy IV według NYHA.

### Dane kliniczne

U wszystkich chorych oceniano dotychczasową historię choroby wieńcowej (przebyte zawały serca, frakcja wyrzutowa lewej komory serca), aktualny stan kliniczny (dolegliwości stenokardialne wg klasyfikacji Kanadyjskiego Towarzystwa Kardiologicznego — CCS, objawy niewydolności serca wg klasyfikacji NYHA) oraz czynniki ryzyka choroby wieńcowej (wiek, płeć, otyłość — oceniana wg wskaźnika masy ciała), dodatni wywiad rodzinny, palenie tytoniu, współistnienie nadciśnienia tętniczego i cukrzycy. Uwzględniano także stosowaną farmakoterapię.

### Rejestracje holterowskie

U wszystkich chorych wykonano 24-godzinne monitorowanie EKG metodą Holtera. Rejestrację przeprowadzano za pomocą 3-kanalowych rejestratorów firmy Oxford MR3 4500, stosując typowe odprowadzenia CS<sub>2</sub>, CM<sub>5</sub> i IS. Zapisu dokonywano na analogowych taśmach magnetofonowych TDK AD 60. Zapisy oceniano za pomocą systemu Oxford Medilog Excel 2, stosując analizę automatyczną i ręczną weryfikację zapisów. Analizy dokonano według wytycznych ACC/AHA [10]. Podczas zapisu u wszystkich chorych kontynuowano dotychczasowe leczenie.

### Analiza turbulencji rytmu zatokowego

Warunkiem wykonania analizy HRT było wystąpienie w 24-godzinnej rejestracji EKG przynaj-

mniej jednego pobudzenia komorowego. Analizę HRT wykonano przy użyciu algorytmu zaadaptowanego na podstawie istniejącego piśmiennictwa, stanowiącego rozszerzenie istniejącego oprogramowania holterowskiego [5]. W analizie turbulencji oceniano dwa parametry numeryczne: początek turbulencji (TO, *turbulence onset*) odzwierciedlający początkową fazę odpowiedzi rytmu zatokowego na pobudzenie komorowe (PVB, *premature ventricular beat*), oraz nachylenie turbulencji (TS, *turbulence slope*) odpowiadające końcowej fazie odpowiedzi.

Początek turbulencji określono jako różnicę między średnią z pierwszych dwóch odstępów RR rytmu zatokowego po PVB (odstęp RR<sub>1</sub> i RR<sub>2</sub>) a średnią z dwóch ostatnich odstępów RR rytmu zatokowego poprzedzających PVB (odstęp RR<sub>-2</sub> i RR<sub>-1</sub>), podzieloną przez średnią z dwóch odstępów RR rytmu zatokowego przed PVB:

$$TO = \frac{(RR_1 + RR_2) - (RR_{-2} + RR_{-1})}{(RR_{-2} + RR_{-1})}$$

Wartość współczynnika TO wyrażona jest w procentach. Gdy TO < 0, rytm zatokowy przyspiesza po PVB, zaś kiedy TO ≥ 0, oznacza to brak odpowiedzi rytmu zatokowego na ekstrasystolię komorową lub zwolnienie rytmu zatokowego.

Nachylenie turbulencji określa prędkość następującego po początkowym przyspieszeniu zwolnienia rytmu zatokowego. Jest ono zdefiniowane jako maksymalne dodatnie nachylenie linii regresji, obliczanej z każdej sekwencji 5 kolejnych, następujących po PVB odstępów RR rytmu zatokowego w przedziale pierwszych 20 pobudzeń zatokowych po PVB. Wartość TS jest wyrażona w milisekundach na odstęp RR.

Wartości TO oblicza się dla każdego pobudzenia komorowego osobno, a następnie uśrednia się je dla wszystkich pobudzeń. Nachylenie turbulencji określa się na podstawie uśrednionego tachogramu. Dla potrzeb obliczeń z zapisów holterowskich wprowadzono dodatkowe algorytmy filtracji.

Z analizy wykluczono te krzywe EKG, w przypadku których:

- RR < 300 ms lub > 2000 ms;
- różnica odstępów RR rytmu zatokowego poprzedzających PVB przekracza 200 ms;
- różnica odstępów RR rytmu zatokowego poprzedzających PVB w stosunku do odstępu referencyjnego (średnia z 5 ostatnich pobudzeń RR rytmu zatokowego) przekracza 20%.

Ponadto HRT obliczano jedynie dla PVB z przedwcześnieścią względem rytmu zatokowego ≥ 20% i przerwą wyrównawczą z odstępem RR

o co najmniej 10% dłuższym niż cykl poprzedzającego rytmu zatokowego.

W kolejnym etapie chorych podzielono według kwartyli na 2 grupy: z prawidłowymi i nieprawidłowymi parametrami turbulencji. Za nieprawidłowe uznano wartości TO znajdujące się w czwartym przedziale kwartylowym, a dla TS — w pierwszym przedziale kwartylowym.

Zależnie od wyżej wymienionego podziału zidentyfikowano następujące grupy chorych:

- z prawidłowymi wartościami obydwu parametrów turbulencji;
- z nieprawidłową wartością jednego z parametrów turbulencji (TO albo TS);
- z nieprawidłowymi wartościami obydwu parametrów (TO i TS).

### Analiza statystyczna

Wyniki przedstawiono jako wartość średnią ± odchylenie standardowe dla wartości ciągłych oraz jako medianę. Ocenę zgodności rozkładu zmiennych z rozkładem normalnym wykonano za pomocą testu Shapiro-Wilka. W uzasadnionych przypadkach zastosowano logarytmiczną transformację danych w celu uzyskania rozkładu normalnego. Porównania między grupami wykonano, stosując test U Manna-Whitneya. Do oceny korelacji wykorzystano test Spearmana. Przeprowadzono jedno- i wieloczynnikową analizę regresji, aby ustalić, czy nieprawidłowe wartości parametrów turbulencji są zależne od charakterystyki klinicznej pacjentów. Jako poziom istotności przyjęto 0,05.

## Wyniki

### Obraz kliniczny badanych chorych (tab. 1)

W badanej grupie 146 chorych znalazło się 117 (80%) mężczyzn w wieku 38–78 lat (średnio 61 ± 9 lat) i 29 kobiet w wieku 46–77 lat (średnio 65 ± 8 lat). Grupy kobiet i mężczyzn różniły się wiekiem (65 vs. 61 lat; p = 0,006). U 54 pacjentów w wywiadzie zanotowano występowanie choroby wieńcowej u rodziców lub rodzeństwa przed 60 rż. W okresie badania 23 chorych paliło tytoń, a 41 podawało palenie tytoniu w wywiadzie (w tym 24 osoby w okresie < 5 lat). U 89 chorych (61%) stwierdzono w wywiadzie nadciśnienie tętnicze (obecnie leczone), a u 33 (23%) — cukrzycę (w tym 12 osób leczono insuliną). U znaczącej części badanych zaobserwowano nadwagę lub otyłość.

U większości chorych (102/146) stwierdzono w wywiadzie zawał serca, w tym 63 chorych przeżyło zawał bez załamka Q, a 39 zawał z załamkiem Q. Frakcja wyrzutowa lewej komory serca w bada-

**Tabela 1.** Charakterystyka kliniczna i parametry turbulencji u badanych osób z chorobą wieńcową (n = 146)**Table 1.** Clinical characteristics and heart rate turbulence parameters in a group of studied coronary artery disease patients (n = 146)

Wiek	62 ± 9
Wiek > 60 lat	84 (57%)
Kobiety	29 (20%)
Wskaźnik masy ciała [kg/m <sup>2</sup> ]	27 ± 4
> 25	110 (75%)
> 30	22 (15%)
Palenie tytoniu	64 (44%)
Nadciśnienie tętnicze	89 (61%)
Cukrzyca	33 (22%)
Wywiad rodzinny	34 (23%)
Przebyty zawał serca	102 (70%)
Frakcja wyrzutowa	54% ± 10%
< 40%	(7%)
Klasa wg NYHA ≥ II	(2%)
<b>Leki</b>	
β-blokery	123 (84%)
Blokery kanałów wapniowych	20 (14%)
Nitraty	138 (94%)
Inhibitory konwertazy	60 (41%)
Statyny	115 (79%)
<b>Turbulencja rytmu serca</b>	
Pobudzenia komorowe	131 (90%)
Początek turbulencji	-1,29% ± 1,63%
Nachylenie turbulencji [mm/RR]	11,3 ± 10,3

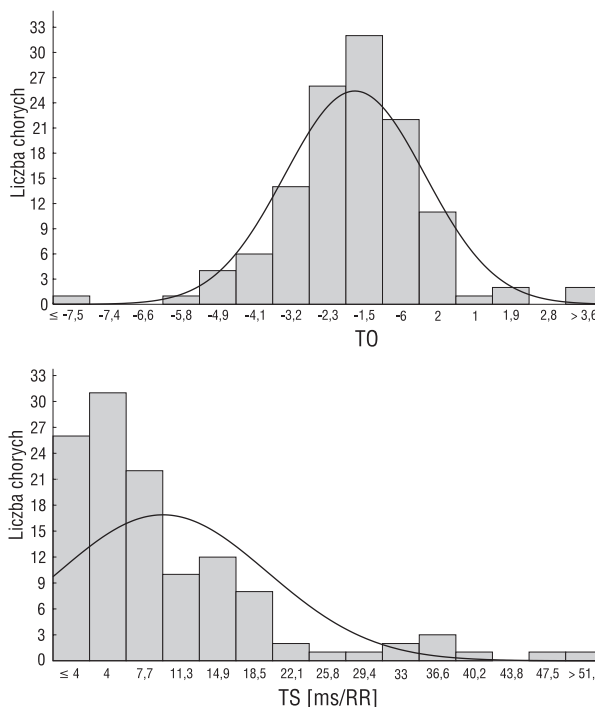
nej grupie wynosiła 33–74% (średnio 54% ± 10%); u 10 osób stwierdzono EF < 40%. W okresie badania chorzy zgłaszali dolegliwości stenokardialne klasy I–III według CCS.

W trakcie analizy u wszystkich badanych kontynuowano stosowaną dotychczas farmakoterapię (tab. 1).

### Wyniki analizy holterowskiej i analizy turbulencji

Podczas 24-godzinnej rejestracji u 131 chorych (89%) stwierdzono występowanie arytmii komorowej w trakcie zapisu, w tym u 30 stwierdzano liczne (> 30/h) pobudzenia komorowe. U 28 chorych występowały incydenty bi- i trigemirii komorowej, u 31 — pary pobudzeń komorowych, a u 12 — obecność salw nieutralowanego częstoskurczu komorowego przebiegających bezobjawowo.

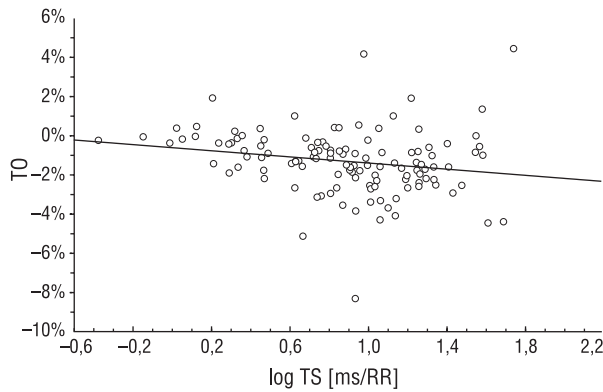
Analizę HRT przeprowadzono u 122 chorych (84%). U 15 pacjentów w trakcie 24-godzinnej re-



**Rycina 1.** Rozkład wartości początku turbulencji (TO; górna część) i nachylenia turbulencji (TS; dolna część) u osób z chorobą wieńcową. Wykreślona krzywa przedstawia hipotetyczny rozkład normalny TO o parametrach wyznaczonych z próby

**Figure 1.** The distribution of turbulence onset (TO; upper diagram) and turbulence slope (TS; lower diagram) in patients with coronary artery disease. The curve reflects normal distribution of TO based on parameters of study group

jestracji holterowskiej nie stwierdzono obecności dodatkowych pobudzeń komorowych, co jest warunkiem niezbędnym do obliczeń HRT. U innych 9 chorych nie udało się dokonać analizy HRT z uwagi na występowanie pobudzeń komorowych, które były eliminowane przez (opisane w części „Materiał i metody”) algorytmny filtrujący system. Parametry HRT zawierały się w szerokim zakresie wartości (ryc. 1). Wartości TO w całej grupie wynosiły od -8,3% do +4,45% (średnio -1,29% ± 1,63%), wykazując rozkład normalny (mediana -1,21%); górny kwartył wyniósł -0,37%. Wartości TS w całej grupie mieściły się w granicach 0,42–54,7 ms/RR (średnio 11,3 ± 10,3 ms/RR), wykazując nierównomierny rozkład wyników (mediana 8,24 ms/RR); dolny kwartył wyniósł 4,25 ms/RR. Łącznie u 31 osób (25%) stwierdzono nieprawidłowe parametry TO, u 31 (25%) — nieprawidłowe wartości TS, u 30 (24%) — nieprawidłowe wartości tylko jedne-



**Rycina 2.** Zależność między wartościami początku turbulencji (TO) i nachylenia turbulencji (TS, wyrażonej w skali logarytmicznej z uwagi na skośność rozkładu) u osób z chorobą wieńcową

**Figure 2.** Correlation between turbulence onset (TO) values and turbulence slope (TS) values (TS expressed in logarithmic scale due to skewed distribution of TS)

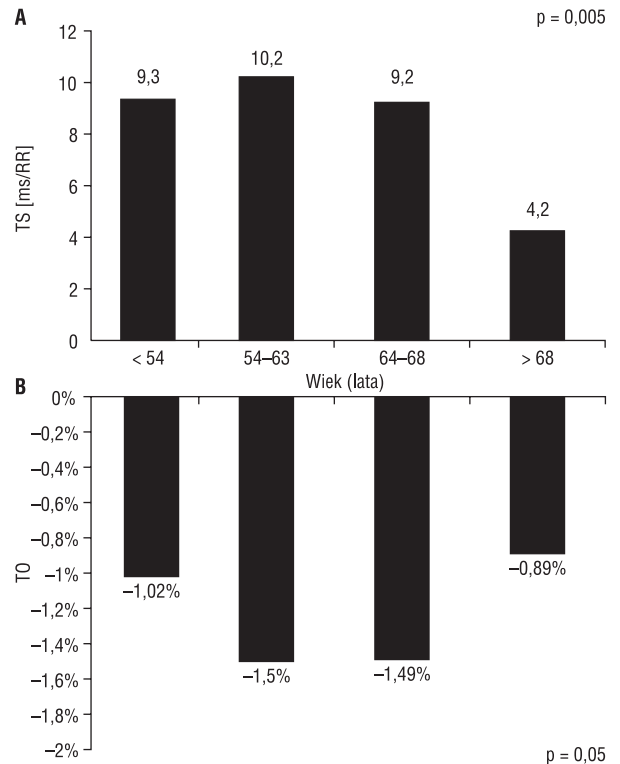
go wskaźnika (TO albo TS), a u 16 chorych (13%) — nieprawidłowe wartości obu parametrów. Grupa chorych z prawidłowymi wartościami zarówno TO, jak i TS liczyła 76 osób (62%). Wartości TO i TS istotnie ze sobą korelowały ( $r = -0,31$ ;  $p = 0,0004$ ) (ryc. 2).

### Parametry turbulencji a charakterystyka kliniczna chorych (tab. 2)

Wartości TO i TS nie różniły się istotnie u kobiet i mężczyzn. Jak pokazano na rycinie 3, stwierdzono znamiennej zależność między TO i TS a wiekiem. Początek turbulencji wykazywał dodatnią ( $r = 0,17$  przy  $p = 0,05$ ), zaś TS ujemną ( $r = -0,25$ ;  $p = 0,005$ ) istotną zależność od wieku (ryc. 3A, B).

Chorzy po zawale charakteryzowali się istotnie gorszą (wyższą) wartością TO niż osoby bez zawału, natomiast nie obserwowano tej zależności dla TS. U chorych z obniżoną EF (< 40%) występowały cechy nieprawidłowej odpowiedzi z baroreceptorów, wyrażone wyższymi wartościami TO i niższymi wartościami TS (tab. 2). Cukrzyca również predysponowała do obniżonej wartości TS ( $p = 0,12$ ).

Stwierdzono istotnie wyższe wartości TS u osób leczonych  $\beta$ -blokerami oraz statynami, natomiast nieznamienne niższe u leczonych blokerami kanałów wapniowych. Stosowanie nitratów związane było z wyższymi wartościami TS.



**Rycina 3 A.** Mediana początku turbulencji (TO) w zależności od kwartyla wieku (poziom istotności wyznaczony dla trendu); **B.** Mediana nachylenia turbulencji (TS) w zależności od kwartyla wieku (poziom istotności wyznaczony dla trendu)

**Figure 3 A.** Median of turbulence slope (TS) according to age quartile ( $p$  calculated for trend); **B.** Median of turbulence onset (TO) according to age quartiles ( $p$  calculated for trend)

### Nieprawidłowa turbulencja rytmu zatokowego

Wartości  $TO \geq -0,37\%$  i  $TS \leq 4,25$  ms/RR uznano za nieprawidłowe na podstawie wyznaczonych wartości skrajnych kwartyli. Chorych podzielono na grupę z prawidłowymi wartościami TS i TO ( $n = 76$ ), z nieprawidłowymi wartościami jednego z parametrów HRT ( $n = 30$ ) i grupę chorych z nieprawidłowymi wartościami obu parametrów ( $n = 16$ ). Porównanie danych klinicznych dla powyższych podgrup zawiera tabela 3.

W analizie klasyfikującej chorych według wartości parametrów turbulencji stwierdzono, że w porównaniu z chorymi charakteryzującymi się prawidłowymi wartościami TO i TS, u osób z nieprawidłowo-

**Tabela 2.** Zależność parametrów turbulencji rytmu serca od cech klinicznych u osób z chorobą wieńcową  
**Table 2.** Correlation between heart rate turbulence parameters and clinical characteristics of coronary artery disease patients

Cecha		Początek turbulencji	p	Nachylenie turbulencji [mm/RR]	p
Wiek		-1,07%	> 0,1	7,1	> 0,1
	> 60 lat				
	< 60 lat	-1,50%		8,6	
Płeć	K	-1,01%	> 0,1	8,6	> 0,1
	M	-1,30%		8,2	
Zawał serca	(+)	-0,99%	<b>0,007</b>	8,1	> 0,1
	(-)	-1,60%		8,5	
Fracja wyrzutowa < 40%	(+)	-0,36%	<b>0,04</b>	2,3	<b>0,04</b>
	(-)	-1,31%		8,5	
Cukrzyca	(+)	-1,08%	> 0,1	5,8	> 0,1
	(-)	-1,40%		8,5	
Nadciśnienie tętnicze	(+)	-1,16%	> 0,1	8,2	> 0,1
	(-)	-1,27%		8,2	
Palenie tytoniu	(+)	-1,29%	> 0,1	7,8	> 0,1
	(-)	-1,16%		8,1	
Nadwaga (BMI > 25)	(+)	-1,36%	0,10	8,2	> 0,1
	(-)	-0,88%		8,90	
Wywiad rodzinny	(+)	-0,87%	0,09	8,90	> 0,1
	(-)	-1,47%		7,55	
$\beta$ -blokerey	(+)	-1,28%	> 0,1	8,57	<b>0,03</b>
	(-)	-1,15%		5,62	
Blokery kanałów wapniowych	(+)	-1,07%	> 0,1	5,23	> 0,1
	(-)	-1,27%		8,33	
Inhibitory konwertazy	(+)	-1,11%	> 0,1	7,56	> 0,1
	(-)	-1,38%		8,40	
Statyny	(+)	-1,30%	> 0,1	8,75	<b>0,02</b>
	(-)	-0,98%		5,23	
Nitraty	(+)	-1,28%	> 0,1	8,53	<b>0,06</b>
	(-)	-0,72%		4,50	

Przedstawiono wartości median dla początku turbulencji i nachylenia turbulencji z uwagi na rozkład tych zmiennych różny od normalnego (zwłaszcza nachylenia turbulencji); BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała

wymi TO i TS występuje więcej czynników ryzyka i cechy bardziej zaawansowanej choroby wieńcowej: wiek > 60 lat u 75% vs. 49%; cukrzyca u 37% vs. 24%, przebyty zawał u 75% vs. 64% i EF < 40% u 25% vs. 3% ( $p < 0,05$  dla wszystkich porównań). Należy podkreślić, że chorzy z prawidłowymi wartościami TO i TS byli znacznie częściej leczeni statynami niż pacjenci z nieprawidłową turbulencją.

Dokonano analizy wieloczynnikowej w celu oceny istotności siły opisanych powyżej zależności między turbulencją rytmu serca a obrazem klinicznym. Wykazano, że wiek (iloraz szans 1,27;  $p = 0,002$ )

i EF < 40% (iloraz szans 1,39;  $p = 0,001$ ) są niezależnymi czynnikami istotnie związanymi z nieprawidłową turbulencją.

Aby ocenić, który z czynników bardziej zależy od charakterystyki klinicznej badanych osób w kolejnym etapie badania, analizę przeprowadzono w podgrupach chorych z prawidłowymi wartościami obu parametrów oraz u osób z nieprawidłowymi wartościami jednego z parametrów (TO lub TS). Stwierdzono, że więcej cech zaawansowanej choroby wieńcowej występuje u chorych z nieprawidłowymi wartościami TS niż u pacjentów z nieprawidłowymi wartościami TO (tab. 4).

**Tabela 3.** Charakterystyka kliniczna chorych z nieprawidłowymi wartościami jednego lub dwóch parametrów HRT**Table 3.** Clinical characteristics of patients with abnormal values of one or two HRT parameters

	Analiza jednoczynnikowa			Analiza wieloczynnikowa			
	Grupa A	Grupa B	Grupa C	B vs. A		C vs. A	
	TO i TS prawidłowe (n = 76)	TO lub TS nieprawidłowe (n = 30)	TO i TS nieprawidłowe (n = 16)	OR	p	OR	p
Wiek	60 ± 8 (59)	64 ± 16 (65)*	66 ± 8 (68)*	1,29	0,007	1,27	0,002
Wiek > 60 rż.	37 (49%)	21(70%)*	12 (75%)*				
Kobiety	12 (16%)	5 (17%)	4 (25%)				
Cukrzyca	18 (24%)	6 (20%)	6 (37%)				
Nadciśnienie tętnicze	47 (63%)	18 (60%)	11 (69%)				
Zawał serca	48 (64%)	23 (76%)	12 (75%)				
EF	52% ± 10%	52% ± 9%	48% ± 8%				
EF < 40%	2 (3%)	3 (10%)	4 (25%)			1,39	0,001
β-blokery	66 (88%)	25 (83%)	14 (87%)				
Blokery kanałów wapniowych	7 (9%)	5 (17%)	3 (18%)				
Statyny	64 (85%)	21 (70%)**	11 (69%)	0,83	0,004	0,8	0,02
Inhibitory konwertazy	31 (41%)	8 (26%)	11 (69%)				
Nitraty	73 (97%)	27 (90%)	15 (94%)	1,17	0,08		

\*p < 0,05; \*\* p = 0,07; OR (odds ratio) — iloraz szans; EF (ejection fraction) — frakcja wyrzutowa lewej komory serca

**Tabela 4.** Charakterystyka kliniczna chorych z nieprawidłowymi wartościami pojedynczego parametru HRT**Table 4.** Clinical characteristics of patients with abnormal values of single HRT parameter

	Analiza jednoczynnikowa			Analiza wieloczynnikowa			
	Grupa A	Grupa D	Grupa E	D vs. A		E vs. A	
	TO i TS prawidłowe (n = 76)	TO nieprawidłowe (n = 15)	TS nieprawidłowe (n = 15)	OR	p	OR	p
Wiek	59,5 ± 8,4 (Me 59)*	64,2 ± 8 (Me 65)*	64,1 ± 8,5 (Me 65)*	1,23	0,005	1,27	0,02
Wiek > 60 rż.	37 (49%)	11(73%)	10 (67%)				
Kobiety	12 (16%)	3 (20%)	2 (13%)				
Cukrzyca	18 (24%)	2 (13%)	4 (27%)				
Nadciśnienie tętnicze	47 (63%)	8 (53%)	10 (67%)				
Zawał serca	48 (64%)	13 (87%)	10 (67%)				
EF	52% ± 10%	52% ± 7%	51% ± 10%				
EF < 40%	2 (3%)	1 (7%)	2 (13%)				
Beta-blokery	66 (88%)	14 (93%)	11 (73%)				
Blokery kanałów wapniowych	7 (9%)	1 (7%)	4 (27%)				
Statyny	64 (85%)	11 (73%)	10 (67%)			0,82	0,04
Inhibitory konwertazy	31 (41%)	4 (26%)	5 (33%)				
Nitraty	73 (97%)	14 (93%)	13 (86%)			0,82	0,05

\* p < 0,05; OR (odds ratio) — iloraz szans; EF (ejection fraction) — frakcja wyrzutowa lewej komory serca; Me — mediana

## Dyskusja

### Turbulencja rytmu zatokowego jako test funkcji baroreceptorów

Turbulencja rytmu zatokowego jest nowym, wprowadzonym do diagnostyki holterowskiej w 1999 roku, nieinwazyjnym czynnikiem oceny ryzyka nagłego zgonu sercowego, który określa odpowiedź rytmu zatokowego na przedwczesne dodatkowe pobudzenie komorowe. Postuluje się, że u podłoża przyspieszenia, a następnie zwolnienia rytmu zatokowego po przedwczesnym pobudzeniu komorowym leży odruch z baroreceptorów [6, 11, 12].

Odruch z baroreceptorów znajdujących się w zatokach tętnicy szyjnej i łuku aorty należy do mechanizmów regulujących ciśnienie tętnicze oraz częstość akcji serca w organizmie człowieka. Bodźcem dla baroreceptorów jest mechaniczne odkształcenie ścian naczyń pod wpływem fali tętna. Baroreceptory są pobudzane w sposób toniczny przez rozciągnięcie ścian naczyń, zachodzące pod wpływem ciśnienia tętniczego. W odpowiedzi na dynamiczny wzrost ciśnienia tętniczego dochodzi do odruchowego zwolnienia akcji serca i spadku ciśnienia tętniczego. Zjawisko to zachodzi pod wpływem dwóch składowych odruchu: sercowej — polegającej na odruchowym pobudzeniu sercowych gałązek nerwu błędnego i odruchowym zahamowaniu tonicznej aktywności współczulnych nerwów sercowych, oraz naczyniowej — polegającej na zahamowaniu aktywności tonicznej włókien współczulnych zwężających naczynia, czego skutkiem jest rozszerzenie naczyń tętniczych i spadek ciśnienia tętniczego. Baroreceptory charakteryzuje większa wrażliwość na bodziec dynamiczny niż na stałe długotrwałe rozciągnięcie [13, 14].

Do badania funkcji baroreceptorów stosuje się testy nieinwazyjne, oceniające czynność baroreceptorów w odpowiedzi na spontaniczne zmiany ciśnienia tętniczego, oraz testy prowokacyjne oceniające odruch z baroreceptorów w odpowiedzi na spadek lub wzrost ciśnienia tętniczego wywołany podaniem leków. Do najszerzej stosowanych należy test z fenylefryną — lekiem wywołującym nagły wzrost ciśnienia tętniczego poprzez wybiórcze pobudzenie receptorów  $\alpha$ . Mimo potwierdzonej wartości prognostycznej powyższy test w praktyce klinicznej stosuje się rzadko [14–17]. Nieinwazyjna ocena parametrów turbulencji dokonana na podstawie standardowego zapisu holterowskiego ma szansę na dużo szersze zastosowanie. Davies i wsp. [6] potwierdzili ostatnio, że u podstawy zjawiska HRT leży odruch z baroreceptorów. Podobnie Mrówka i wsp. w modelu doświadczalnym wykazali, że patologiczne wartości turbulencji rytmu serca były

zgodne z zaburzoną (nieprawidłową) odpowiedzią z baroreceptorów [11]. U podstawy HRT znajduje się mechanizm odbarczenia baroreceptorów znajdujących się pod stałym tonicznym pobudzeniem. Przedwczesne pobudzenie komorowe wywołuje krótkotrwały spadek ciśnienia tętniczego, co prowadzi do odruchowego zmniejszenia lub zniesienia tonicznego hamowania włókien współczulnych, powodując przyspieszenie akcji serca.

### Parametry turbulencji a charakterystyka kliniczna i stosowane leki

W niniejszej pracy oceniono wartości parametrów turbulencji u 122 osób z udokumentowaną chorobą wieńcową w celu określenia zależności między tymi parametrami a charakterystyką kliniczną chorych. Parametry turbulencji pozostawały w zakresie proponowanych wartości prawidłowych u 76 chorych (62%), natomiast u pozostałych 38% pacjentów wartości TO lub TS były nieprawidłowe (w tym u 16 osób nieprawidłowe były obydwa parametry). Dane wskazują, że u znacznej części chorych z potwierdzoną angiograficznie chorobą wieńcową występują różnego stopnia zaburzenia HRT, a zatem zaburzenia odruchu z baroreceptorów.

Autorzy stwierdzili, że parametry HRT ulegały pogorszeniu wraz z wiekiem. Obserwowano istotną dodatnią korelację między TO a wiekiem oraz ujemną korelację między wiekiem a TS, co potwierdziły badania Barthel i wsp. [18] oraz Yap i wsp. [19], którzy obserwowali podobne zależności w populacji chorych z badania EMIAT. Spadek wrażliwości baroreceptorów tłumaczy się zmniejszeniem podatności ścian tętnic szyjnych wraz z wiekiem [20, 21]. Cukrzyca, obniżona EF oraz przebyte zawały serca również przyczyniały się do pogorszenia parametrów turbulencji, odzwierciedlając nieprawidłową funkcję baroreceptorów. W początkowym etapie badań nad HRT uważano, że parametry HRT będą wskaźnikiem prognostycznym niezależnym od wartości EF [5, 7, 22]. W kolejnych doniesieniach stwierdzano jednak zależność parametrów HRT od wartości EF [19], podobnie jak we wstępnych obserwacjach autorów.

Analizując zależność parametrów turbulencji od stosowanej farmakoterapii, zaobserwowano korzystny wpływ statyn, nitratów i  $\beta$ -blokerów na parametry turbulencji rytmu serca. Postulowaną zaletą HRT jako wskaźnika ryzyka zgonu sercowego był fakt, że w odróżnieniu od HRV wskaźniki HRT zachowywały swoją wartość prognostyczną u chorych leczonych  $\beta$ -blokerami [5, 7, 23]. Wpływ tych leków na parametry HRT można tłumaczyć korzystnym działaniem na równowagę między ukła-



dem współczulnym i przywspółczulnym oraz zwolnieniem akcji serca. Brak jest doniesień na temat wpływu statyn na baroreceptory. W niniejszej pracy zaobserwowano po raz pierwszy, że statyny mogą poprawiać funkcję odruchu z baroreceptorów (oceniając przy użyciu HRT). Warto podkreślić, że zależność między leczeniem statynami i wynikami analizy turbulencji pozostała znamienna po uwzględnieniu innych parametrów oceniających obraz kliniczny choroby wieńcowej w ocenie wieloczynnikowej. Korzystny wpływ statyn na baroreceptory może wynikać ze zwiększenia elastyczności ścian naczyń. Obserwowano również korzystny wpływ nitratów na parametry HRT, prawdopodobnie zależny od ich bezpośredniego wpływu na śródbłonek oraz na wartość ciśnienia tętniczego. Wydaje się, że leczenie blokerami kanałów wapniowych przyczynia się do pogorszenia funkcji baroreceptorów.

### Jak definiować nieprawidłową turbulencję?

Ponieważ ocena turbulencji jest nową metodą, nie ustalono, który z parametrów turbulencji ma większą wartość diagnostyczną lub jaka ich kombinacja odzwierciedla lepiej funkcję baroreceptorów. Trudno jest zdefiniować prawidłowe i nieprawidłowe wartości turbulencji. W niniejszej pracy zatem posłużono się podziałem według rozkładu wartości TO i TS, kwalifikując jako nieprawidłowe wartości w skrajnym przedziale kwartylowym, odpowiadającym słabszemu odruchowi z baroreceptorów. Tak jak przypuszczano, TS i TO są od siebie zależne, co tym bardziej utrudnia decyzję, czy jeden z parametrów jest wystarczający, czy też potrzeba obydwu, aby uznać turbulencję za nieprawidłową.

W badanej przez autorów grupie chorych nieprawidłowe wartości HRT (zdefiniowane jako nieprawidłowy TS lub nieprawidłowy TO wg podziału kwartylowego), świadczące o zaburzonej funkcji baroreceptorów, stwierdzono u 38% chorych. Przyj-

mując podział wartości HRT dotychczas stosowany przez autorów (patologiczne:  $TO \geq 0\%$  i  $TS \leq 2,5 \text{ ms/RR}$ ), nieprawidłowe wartości obu parametrów stwierdzano u 5 (4%) pacjentów, podczas gdy jednego z dwóch parametrów — u 26 (19%) chorych; u pozostałych 91 chorych (77%) zaobserwowano prawidłowe wartości obu wskaźników [5].

Spośród dwóch numerycznych parametrów turbulencji rytmu serca TS prawdopodobnie jest wskaźnikiem dominującym. Obserwowana przez autorów większa znamienność w wypadku TS niż TO, przy porównaniu chorych z obniżoną EF i bez obniżonej EF, z cukrzycą i bez niej oraz osób leczonych i nieleczonych statynami i  $\beta$ -blokerami, sugeruje, że TS bardziej niż TO zależy od obrazu klinicznego. Wydaje się więc, że TS może lepiej odzwierciedlać funkcję baroreceptorów (często zmienioną w tych sytuacjach), co może być tłumaczone faktem, że wskaźnik ten lepiej obrazuje dynamikę zmian odstępu RR niż chwilowe zmiany opisywane przez TO. Davies i wsp. [6] również sugerują, że TS może lepiej niż TO odzwierciedlać funkcję baroreceptorów.

### Wnioski

1. Nieprawidłowe wartości parametrów turbulencji, mogące świadczyć o zaburzonej funkcji baroreceptorów, stwierdza się u 38% chorych z wielonaczyniową chorobą wieńcową.
2. Wartości parametrów turbulencji zależą od obrazu klinicznego choroby wieńcowej i wykazują najsilniejszy związek z wiekiem chorych i frakcją wyrzutową lewej komory serca.
3. Leczenie statynami i nitratami wykazuje korzystny wpływ na funkcję baroreceptorów.
4. Spośród parametrów turbulencji TS lepiej niż TO odzwierciedla funkcję odruchu z baroreceptorów.

## Streszczenie

### HRT u osób z chorobą wieńcową

**Wstęp:** *Celem pracy jest ocena zależności między parametrami turbulencji rytmu zatokowego (HRT) a obrazem klinicznym osób z chorobą wieńcową oraz ocena cech klinicznych chorych z nieprawidłowymi parametrami turbulencji.*

**Materiał i metody:** *Badaniem objęto 146 chorych (29 kobiet i 117 mężczyzn; wiek  $62 \pm 9$  lat) z udokumentowaną angiograficznie wielonaczyniową chorobą wieńcową. U wszystkich wykonano 24-godzinne monitorowanie EKG metodą Holtera z analizą HRT, oceniając początek turbulencji (TO) oraz nachylenie turbulencji (TS) rytmu zatokowego.*

**Wyniki:** Wartości TO w całej grupie wynosiły od  $-8,3\%$  do  $+4,45\%$ ; średnio  $-1,29\% \pm 1,63\%$ ; wartość TS mieściła się w zakresie  $0,42-54,7$  ms/RR; średnio  $11,3 \pm 10,3$  ms/RR. Za nieprawidłowe parametry HRT uznano wartości TO z ostatniego przedziału kwartylowego ( $\geq -0,37\%$ ) oraz wartości TS z pierwszego przedziału kwartylowego ( $\leq 4,25$  ms/RR). Średnie wartości TO były wyższe, a TS niższe u osób powyżej 60 rż., po zawale serca oraz u chorych z frakcją wyrzutową lewej komory (EF) mniejszą niż  $40\%$ . Stwierdzono wyższe wartości TS u chorych leczonych statynami, nitrataми oraz  $\beta$ -blokerami, natomiast niższe u leczonych blokerami kanałów wapniowych. Ponadto stwierdzono, że w porównaniu z chorymi charakteryzującymi się prawidłowymi wartościami TO i TS, osoby z nieprawidłowymi wartościami HRT są starsze i mają cechy bardziej zaawansowanej choroby wieńcowej: wiek  $> 60$  lat u  $77\%$  vs.  $49\%$ ; przeżyty zawał serca u  $75\%$  vs.  $64\%$  i EF  $< 40\%$  u  $25\%$  vs.  $3\%$  pacjentów. W analizie wieloczynnikowej wykazano, że wiek (OR 1,27;  $p = 0,002$ ) i EF  $< 40\%$  (OR 1,39;  $p = 0,001$ ) są niezależnymi czynnikami istotnie związanymi z nieprawidłową turbulencją.

**Wnioski:** Wartości parametrów turbulencji zależą od obrazu klinicznego badanych chorych i stosowanej farmakoterapii. Starszy wiek i istotna pozawałowa dysfunkcja lewej komory są niezależnymi czynnikami związanymi z nieprawidłową turbulencją. (Folia Cardiol. 2002; 9: 405–415)

**turbulencja rytmu zatokowego, monitorowanie holterowskie, choroba wieńcowa**

### Pismienictwo

1. Gilman J.K., Jalal S., Naccarelli G.V. Predicting and preventing sudden death from cardiac causes. *Circulation* 1994; 90: 1083–1091.
2. Roberts W.C. Sudden cardiac death: definitions and causes. *Am. J. Cardiol.* 1986; 57: 1410–1413.
3. Kannel W.B., Doyle J.T., McNamera P.M., Quicken-ton P., Gordon T. Precursors of cardiac death: factors related to incidence of sudden death. *Circulation* 1975; 51: 608–613.
4. Schwartz P.J., La Rovere M.T., Vanoli E. Autonomic nervous system and sudden cardiac death. Experimental basis and clinical observations for post-myocardial infarction risk stratification. *Circulation* 1992; 85 (supl. 1): I 77–I 91.
5. Schmidt G., Malik M., Barthel P. i wsp. Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction. *Lancet* 1999; 353: 1390–1396.
6. Davies L.C., Darrel P.F., Ponikowski P., Piepoli M. F., Coats A.J.S. Relation of heart rate and blood pressure turbulence following premature ventricular complexes to baroreflex sensitivity in chronic congestive heart failure. *Am. J. Cardiol.* 2001; 87: 737–742.
7. Malik M., Wichterle D., Schmidt G. Heart-rate turbulence. *G. Ital. Cardiol.* 1999; 29 (supl. 5): 65–69.
8. 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: implications for clinical trials. *Circulation* 2001; 16: 2072–2077.
9. La Rovere M.T., Bigger J.T. Jr, Marcus F.I., Mortara A., Schwartz P.J. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet* 1998; 351: 478–484.
10. ACC/AHA Guidelines for Ambulatory Electrocardiography. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 34: 912–948.
11. Mrowka R., Persson P.B., Theres H., Patzak A. Blunted arterial baroreflex causes „pathological” heart rate turbulence. *Am. J. Physiol. Reg. Integ. Comp. Physiol.* 2000; 279: R 1171–1175.
12. Guzik P., Schmidt G. Turbulencja rytmu serca — nowa, elektrokardiograficzna metoda oceny ryzyka u pacjentów po zawale serca. *Folia Cardiol.* 2001; 6: 597–603.
13. Trzebski A. Odruch z baroreceptorów tętniczych. W: Traczyk W., Trzebski A. red. *Fizjologia człowieka z elementami fizjologii stosowanej i klinicznej.* PZWL, Warszawa 1990; II: 149–154.
14. La Rovere M.T., Maestri R., Mortara A. Baroreflex sensitivity. W: Zareba W., Maison-Blanche P., Locati E.H. red. *Noninvasive electrocardiology in clinical practice.* Futura Publ. Co., Armonk 2001; 181–205.

15. La Rovere M.T., Schwartz P.R. Baroreflex sensitivity as a cardiac and arrhythmia mortality risk stratifier. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 1997; 20: 2602–2613.
16. Raczak G. Zastosowanie testów wrażliwości baroreceptorów tętniczych w kardiologii. *Kardiol. Pol.* 1999; 51: 429–439.
17. Pinna G.D., La Rovere M.T., Maestri R., Mortara A., Bigger J.T., Schwartz P.J. Comparison between invasive and non-invasive measurements of baroreflex sensitivity; implications for studies on risk stratification after a myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 2000; 21: 1522–1529.