

Turbulencja rytmu serca — przegląd metod i zastosowanie

Iwona Cygankiewicz¹ i Wojciech Zaręba²

¹Klinika Kardiologii I Katedry Kardiologii i Kardiochirurgii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
²Oddział Kardiologii Centrum Medycznego Uniwersytetu w Rochester, Nowy Jork, Stany Zjednoczone

Przedrukowano za zgodą z: *Folia Cardiologica* 2006; 13: 359–368

Streszczenie

Ocena turbulencji rytmu serca (HRT) jest nową, uznaną już nieinwazyjną metodą stratyfikacji ryzyka za pomocą EKG. HRT jest silnym czynnikiem predykcyjnym śmiertelności, którego wartość prognostyczną potwierdzono w dużych populacjach pacjentów po zawale serca, leczonych nowymi oraz klasycznymi metodami. Istnieją sprzeczne wyniki dotyczące wartości predykcyjnej HRT w innych populacjach pacjentów wysokiego ryzyka (z idiopatyczną kardiomiopatią rozstrzeniową, kardiomiopatią przerostową i w grupie chorych z niską frakcją wyrzutową). Ocena HRT wydaje się szczególnie przydatna w przewidywaniu wysokiego ryzyka zgonu wśród pacjentów z zachowaną funkcją skurczową lewej komory — grupy nieobjętej w dotychczasowych wytycznych wskazaniach do implantacji kardiowertera-defibrylatora. Potrzebne są dalsze badania w celu oceny związku parametrów HRT z częstością akcji serca, liczbą przedwczesnych pobudzeń komorowych, parametrami zmienności rytmu serca i parametrami klinicznymi. (Folia Cardiologica Excerpta 2006; 1: 133–143)

Słowa kluczowe: turbulencja rytmu serca, stratyfikacja ryzyka, rokowanie, śmiertelność

Wstęp

Mimo ciągłego postępu w leczeniu schorzeń układu sercowo-naczyniowego śmiertelność w grupie pacjentów z chorobami serca pozostaje wysoka, a przyczyną ponad połowy zgonów w tej grupie chorych jest nagły zgon sercowy (SCD, *sudden cardiac death*) [1]. Dlatego też bardzo ważna jest identyfikacja chorych obarczonych szczególnie wysokim ryzykiem zgonu, którzy mogą skorzystać z prewen-

cji pierwotnej i wtórnej. Nieinwazyjne wskaźniki oceny ryzyka oparte na zapisie EKG pozwalają na ocenę częstości i złożoności przedwczesnych pobudzeń komorowych (VPB, *ventricular premature beat*), zmienności amplitudy załamka T (*T wave alternans*) oraz odstępów QT (*QT variability*), jak i stanu układu autonomicznego ocenianego na podstawie zmienności rytmu serca (HRV, *heart rate variability*), dostarczając danych na temat uszkodzenia miokardium i jego podatności na czynniki proarytmogenne. Nieinwazyjne wskaźniki elektrokardiograficzne z reguły stosuje się łącznie z oceną funkcji skurczowej lewej komory ocenianej na podstawie frakcji wyrzutowej, co pozwala na dokładniejszą ocenę ryzyka badanych chorych.

Turbulencja rytmu serca (HRT, *heart rate turbulence*) — nowa nieinwazyjna metoda oceny ryzyka zgonu, oparta na ocenie odpowiedzi częstości akcji serca na przedwczesne pobudzenie komorowe,

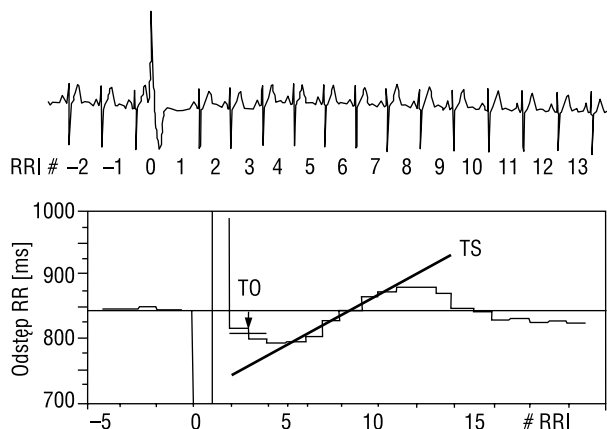
Adres do korespondencji: Dr med. Iwona Cygankiewicz
 Klinika Kardiologii I Katedry Kardiologii
 i Kardiochirurgii UM
 ul. Sterlinga 1/3, 91–425 Łódź
 tel. (0 42) 633 96 30, faks (0 42) 636 44 71
 e-mail: iwonka_c@interia.pl
 Nadesłano: 6.01.2006 r. Przyjęto do druku: 14.06.2006 r.

została wprowadzona do elektrokardiologii w 1999 r. jako istotny czynnik prognostyczny zgonów ogółem u chorych po zawale serca [2]. W ostatnich latach znacznie wzrosło zainteresowanie analizą zależności HRT od obrazu klinicznego oraz ocena jej wartości prognostycznej w różnych grupach chorych. W niniejszej pracy na podstawie opublikowanych danych oraz doświadczeń własnych dokonano przeglądu metod badawczych oceniających HRT, opisano mechanizmy patofizjologiczne leżące u podstawy reakcji HRT oraz przedstawiono wartość prognostyczną turbulencji oraz ograniczenia tej metody.

Pomiar turbulencji rytmu serca

Schmidt i wsp. [2] opisali HRT jako reakcję odzwierciedlającą zmiany odstępów RR (częstość akcji serca odzwierciedlająca aktywność węzła zatokowego) w odpowiedzi na przedwczesne pobudzenia komorowe. W warunkach fizjologicznych taka odpowiedź charakteryzuje się wczesną fazą przyspieszenia, a następnie zwolnieniem akcji serca następującymi po przedwczesnych pobudzeniach komorowych. Wspomniane zmiany rytmu zatokowego można obserwować w okresie 15 odstępów RR po VPB. Ze względu na minimalne (wyrażane w ms) zmiany RR do ich wykrywania wykorzystuje się specjalnie opracowane algorytmy komputerowe. Turbulencję rytmu serca opisuje się za pomocą 2 parametrów: początku turbulencji (TO, *turbulence onset*) określającego początkowe przyspieszenie oraz nachylenia (TS, *turbulence slope*) odzwierciedlającego zwolnienie rytmu zatokowego.

Początek turbulencji definiowany jest jako względna, wyrażana w procentach, zmiana średniej długości 2 odstępów RR przed i po VPB. Natomiast TS opisuje się jako maksymalne nachylenie linii regresji wyliczonej na podstawie każdego z 5 kolejnych następujących po VPB odstępów RR; jest ono wyrażane w ms/RR (ryc. 1). Wspomnianą dwufazową odpowiedź węzła zatokowego można zaobserwować u osób zdrowych, podczas gdy u osób z grup wysokiego ryzyka ta charakterystyczna reakcja może być słabiej wyrażona lub zupełnie zniesiona. Dlatego też pacjenci obciążeni wysokim ryzykiem zgonu charakteryzują się upośledzoną reakcją HRT wyrażającą się brakiem natychmiastowego przyspieszenia lub nawet zwolnieniem rytmu zatokowego (dodatnie wartości TO), jak również mniejszym stopniem zwolnienia akcji serca i przez to niższymi wartościami TS (mniejsze nachylenie krzywej). Na podstawie przeprowadzonych badań



Rycina 1. Turbulencja rytmu serca: zachowanie odstępów RR po przedwczesnym pobudzeniu komorowym z wyliczonym początkiem (TO) i nachyleniem turbulencji (TS) [z: Schmidt G., Malik M. Heart rate turbulence. W: Zareba W., Maison-Blanche P., Locati E. red. Noninvasive electrocardiology in clinical practice. Futura Publishing Company, Armonk, NY 2001: 207–215]

autorzy metody HRT zaproponowali przyjęcie za wyniki nieprawidłowe wartości $TO \geq 0\%$ oraz $TS \leq 2,5$ ms/RR. W celu stratyfikacji ryzyka pacjentów przydziela się do 1 z 3 grup: HRT0 — oba parametry HRT w granicach normy, HRT1 — jeden z parametrów nieprawidłowy, HRT2 — oba parametry nieprawidłowe. Mimo że pierwotnie metodę HRT stosowano jedynie dla całodobowych zapisów elektrokardiograficznych, obecnie HRT można także oceniać na podstawie krótszych zapisów lub danych o odstępach RR uzyskanych z urządzeń implantowanych. Ponadto analizie można poddawać także tak zwaną „indukowaną HRT” wyzwalaną podczas stymulacji wewnątrzsercowej w czasie badań elektrofizjologicznych lub też przez wszczepione kardiowertery-defibrylatory (ICD, *implantable cardioverter defibrillator*) [3, 4]. Oprócz TO i TS, które są standardowymi parametrami definiującymi HRT, opisano i wykorzystano w ocenie ryzyka dodatkowe parametry, takie jak skok turbulencji (*turbulence jump*), dynamika turbulencji (*turbulence dynamics*) oraz HRT w analizie czasowej [5]. Pojawiły się także prace oceniające HRT nie tylko po VPB, ale także po przedwczesnych pobudzeniach nadkomorowych. Wykazano nieznacznie inną dynamikę odpowiedzi rytmu zatokowego na przedwczesne pobudzenia nadkomorowe, lecz potwierdzono jednocześnie przydatność HRT indukowanej przez te pobudzenia w przewidywaniu ryzyka zgonu [6, 7].

Mechanizmy patofizjologiczne leżące u podstawy turbulencji rytmu serca

Dokładny mechanizm patofizjologiczny leżący u podstawy HRT nie został do końca wyjaśniony, aczkolwiek obecnie uważa się, że u podstawy tej reakcji leży odruch z baroreceptorów. Baroreceptory zlokalizowane w łuku aorty oraz zatoce szyjnej odpowiadają za jeden z podstawowych mechanizmów kontroli ciśnienia tętniczego i akcji serca. Reagując znacznie szybciej na nagłe spadki ciśnienia tętniczego niż jego wzrosty, są stale pobudzane przez zmiany ciśnienia tętniczego. Przedwczesne pobudzenia komorowe powodują szybki, przejściowy spadek ciśnienia tętniczego. To z kolei wyzwała reakcje baroreceptorów prowadzącą do zmniejszenia aktywności układu przywspółczulnego oraz następczej dominacji układu współczulnego, co pociąga za sobą wzrost częstości akcji serca. Wzrost ciśnienia tętniczego, następujący po dodatkowym pobudzeniu komorowym i wynikający również ze wzrostu kurczliwości mięśnia sercowego, prowadzi do reakcji odwrotnej — aktywacji układu przywspółczulnego oraz zwolnienia akcji serca [8]. Te 2 następujące po sobie fazy odzwierciedlone są jako krzywa reakcji HRT. Istotny związek między HRT i odruchem z baroreceptorów udokumentowano zarówno w badaniach eksperymentalnych, jak i klinicznych. Mrowka i wsp. [9] w modelu eksperymentalnym zaobserwowali, że zaburzona odpowiedź z baroreceptorów przypomina nieprawidłową charakterystykę HRT. Obserwacje te potwierdzono następnie w licznych badaniach laboratoryjnych i klinicznych [9–12]. Wykazano także silny związek między HRT a spontaniczną oraz indukowaną felynefryną oceną wrażliwości baroreceptorów [13]. Dalsze badania wykazały, że reakcja HRT zależy głównie od układu przywspółczulnego, gdyż oba parametry HRT ulegają znacznemu pogorszeniu po podaniu atropiny (niższe wartości TS i wyższe TO) [14, 15]. Uważa się więc, że nieprawidłowe parametry HRT mogą odzwierciedlać utratę protekcyjnego antyarytmicznego działania nerwu błędnego. Voss i wsp. [16] wykazali ponadto u chorych z kardiomiopatią rozstrzeniową, że poekstrasystoliczna potencjalizacja może być kolejnym mechanizmem wpływającym na reakcje HRT.

Turbulencja rytmu serca i ocena ryzyka zgonu

Pacjenci po zawale serca

Wartość prognostyczną nieprawidłowych wartości HRT jako czynnika ryzyka zgonu po raz pierw-

szy potwierdzono u pacjentów po zawale serca włączonych do badania *Multicenter Postinfarction Program* (MPIP) i *European Myocardial Infarction Amiodarone Trial* (EMIAT) [2]. W obu populacjach nieprawidłowe wartości HRT wiązały się niezależnie z wyższym ryzykiem zgonów ogółem. U pacjentów z nieprawidłowymi wartościami TO i TS ryzyko zgonu było wyższe niż ryzyko ocenione jedynie na podstawie frakcji wyrzutowej. W badaniu populacji MPIP 2-letnia śmiertelność wśród chorych z prawidłowymi parametrami HRT (HRT0), z 1 nieprawidłowym parametrem HRT oraz 2 nieprawidłowymi parametrami HRT wynosiła odpowiednio: 9%, 15% i 32%. W badaniu EMIAT wartości te wynosiły odpowiednio: 9%, 18% i 34%.

W retrospektywnej analizie parametrów HRT w badaniu *Autonomic Tone and Reflexes after Myocardial Infarction* (ATRAMI) potwierdzono wysoką wartość predykcyjną nieprawidłowych wartości HRT w przewidywaniu śmiertelnych i niezakończonych zgonem zatrzymań krążenia w grupie pacjentów niskiego ryzyka po zawale serca [13]. W badaniu tym współistnienie nieprawidłowych wartości TO i TS było najsilniejszym czynnikiem ryzyka (RR = 4,07), potwierdzając niezależną wartość HRT w przewidywaniu śmierci spowodowanej zaburzeniami rytmu. W badaniu tym potwierdzono także silny związek między HRT i wrażliwością baroreceptorów, ocenianą na podstawie testu z felynefryną.

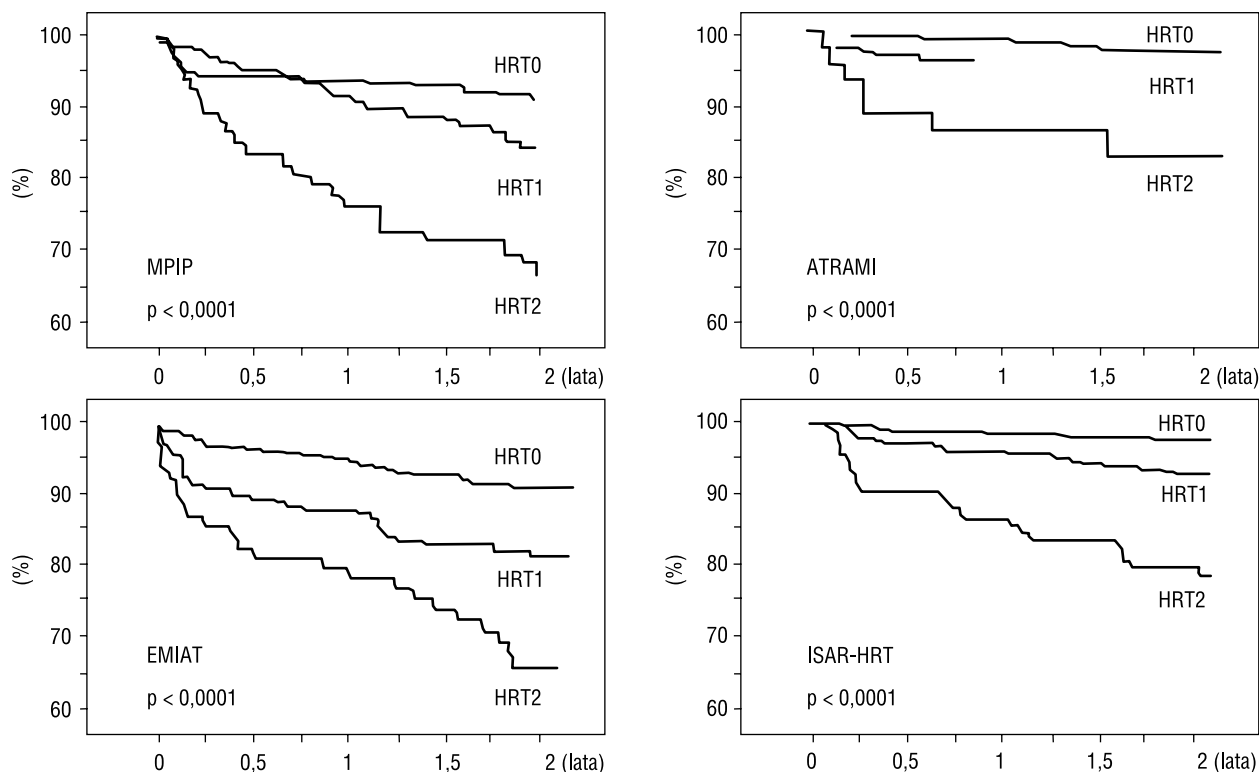
Kolejne lata przyniosły dalsze dowody potwierdzające, że HRT jest niezależnym czynnikiem prognostycznym ocenianym w ostrej fazie zawału u chorych leczonych nowoczesnymi metodami wczesnej reperfuzji [17–22]. Barthel i wsp. [17] udokumentowali wysoką wartość predykcyjną nieprawidłowych wartości HRT u 1455 pacjentów z ostrym zawałem serca (badanie ISAR), wśród których w większości przypadków (90%) reperfuzję uzyskano za pomocą przezskórnej angioplastyki wieńcowej (w tym 80% ze stentem), w dalszej kolejności trombolizy i zabiegu pomostowania tętnic wieńcowych (CABG, *coronary artery bypass graft*). Chorych z tej populacji leczono zgodnie z obowiązującymi wytycznymi, dlatego też 93% otrzymywało β -blockery, 90% inhibitory ACE i 85% statyny. W tym badaniu HRT oceniano wraz z innymi klasycznymi wskaźnikami ryzyka zgonu, takimi jak: wiek, cukrzyca, frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*), średnia częstość akcji serca, HRV i arytmie komorowe. Występowanie obu nieprawidłowych parametrów turbulencji (HRT2) było najsilniejszym niezależnym czynnikiem predykcyjnym 2-letniej śmiertelności (HRV = 5,9); kolejnymi były obniżona frakcja

wyrzutowa, wiek, cukrzyca i HRT1 (jeden z parametrów nieprawidłowy). Dwuletnia śmiertelność wśród pacjentów z HRT2, HRT1 i HRT0 wynosiła odpowiednio: 15%, 6% i 1%. Zgodnie z kolejną obserwacją w tym badaniu HRT było niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu wśród pacjentów ze znacznie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF < 30%), jak również u chorych z frakcją wyrzutową powyżej 30%. Obserwacja ta potwierdza, że analiza HRT może dostarczyć istotnej, niezależnej informacji na temat ryzyka zgonu, kiedy przeprowadza się ją łącznie z oceną LVEF, pozwalając na wyodrębnienie pacjentów wysokiego ryzyka w obu podgrupach. Współistnienie HRT2 z obniżoną LVEF zwiększało dodatkową wartość prognostyczną do 40%. Dlatego też należałoby zalecać jednoczesną ocenę HRT z innymi wskaźnikami ryzyka, szczególnie tymi odzwierciedlającymi stopień uszkodzenia mięśnia sercowego. Obserwacje te potwierdzono również w badaniu Sade i wsp. [18], w którym wykazano, że HRT oceniane w trakcie pierwszych 24 godzin zawału serca była istotnym czynnikiem prognostycznym śmiertelności odległej u pacjentów z zawałem, poddanych prze-

zskórnej angioplastyce wieńcowej. Tak jak w pracy Barthel i wsp. [17], również w tym badaniu zaobserwowano, że jednoczesna ocena LVEF (w tym przypadku < 40%) z nieprawidłowymi wartościami HRT zwiększa dodatkową wartość prognostyczną nawet do 60% [18]. Podsumowując, we wszystkich cytowanych powyżej badaniach (MPIP, EMIAT, ATRAMI, ISAR) obserwowano podobne zależności pomiędzy parametrami HRT a ryzykiem zgonu, a najwyższa śmiertelność wiązała się z przynależnością chorych do grupy HRT2 (ryc. 2).

Analiza danych z badań Barthel i wsp. [17], Sade'a i wsp. [18] oraz Jokinen i wsp. [19] wskazuje, że ocenę HRT można stosować w celu stratyfikacji ryzyka u pacjentów w dobie pierwotnej angioplastyki i powszechnego stosowania β -blokerów, co potwierdza przewagę analizy HRT nad standardową analizą HRV.

Mimo że w wielu badaniach wykazano przydatność analizy HRT w ocenie śmiertelności całkowitej, istnieje niewiele danych o przydatności HRT jako wskaźnika ryzyka nagłego zgonu. Wyniki badania FIN-GER opublikowanego w 2005 r. wskazały, że HRT



Rycina 2. Krzywe przeżycia Kaplana-Meiera wśród pacjentów z badań MPIP, EMIAT, ATRAMI i ISAR, przydzielonych odpowiednio do 3 grup: HRT0 (TS i TO prawidłowe), HRT1 (1 parametr nieprawidłowy) lub HRT2 (oba parametry nieprawidłowe) [z: Francis J., Watanabe M.A., Schmidt G. Heart rate turbulence: a new predictor for risk of sudden cardiac death. *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* 2005; 10: 102–109]

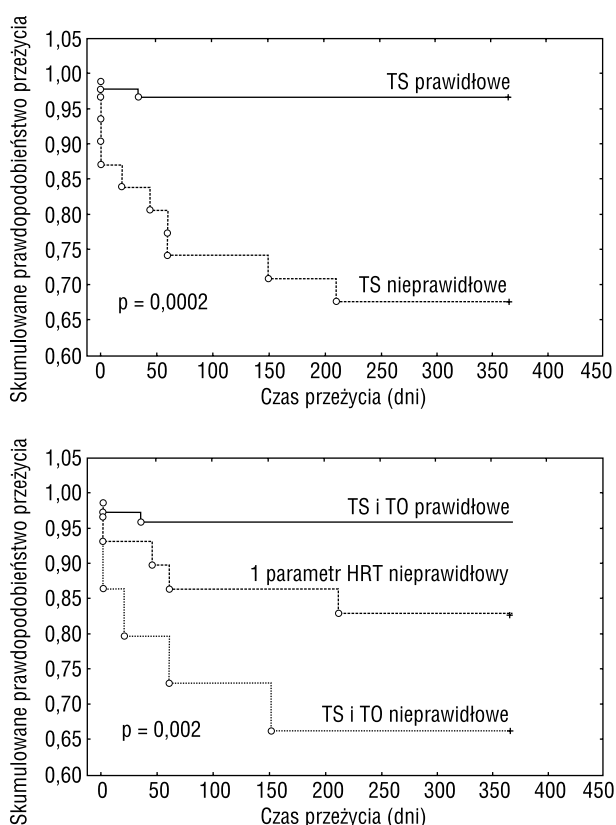
oraz występowanie nieutralowanego częstoskurczu komorowego są silnymi czynnikami prognostycznymi zarówno nagłej, jak i nienagłej śmierci sercowej wśród pacjentów po zawale serca [21]. W tej grupie badanej TS było wyjątkowo silnym czynnikiem ryzyka nagłej śmierci sercowej u pacjentów bez znamiennej upośledzonej frakcji wyrzutowej lewej komory. Wśród chorych ze względnie zachowaną LVEF, lecz nieprawidłowymi wartościami TS, obserwowano większą częstość SCD niż u pacjentów ze znacznie upośledzoną funkcją lewej komory ($\leq 35\%$) [21]. Podobnie w pracy Bauer i wsp. [22] HRT2 było silnym czynnikiem ryzyka SCD u chorych z LVEF powyżej 30%, z HR podobnym jak u chorych po zawale serca ze znacznie upośledzoną LVEF ($\leq 30\%$) (HR odpowiednio: 10,8 vs. 10,4). Wydaje się więc, że HRT jest czynnikiem prognostycznym zarówno śmiertelności całkowitej, jak i SCD u pacjentów z zachowaną funkcją lewej komory, podczas gdy wśród chorych po zawale z istotnie obniżoną LVEF może on mieć znaczenie prognostyczne dla zgonów sercowych, lecz ograniczoną wartość dla przewidywania SCD.

W ostatnim czasie autorzy niniejszej pracy badali wartość prognostyczną parametrów HRT w badaniu MADIT II, do którego zakwalifikowano pacjentów po zawale serca z frakcją wyrzutową mniejszą lub równą 30% [23]. Ograniczeniem tego badania był jednak pomiar parametrów HRT jedynie na podstawie 10-minutowego spoczynkowego zapisu EKG z ograniczoną liczbą pobudeń dodatkowych. Tak krótki zapis EKG w analizie HRT jest poddawany krytyce. Mimo to można zakładać, że obecność średnio 20 VPB w czasie 10 min powinna wystarczać do uzyskania reprezentatywnych wartości parametrów HRT. Niezależnie od powyższego w analizie jednoczynnikowej zaobserwowano tendencje w kierunku związku między nieprawidłowymi wartościami TS a śmiertelnością w populacji badania MADIT II; TS nie było natomiast znaczącym czynnikiem prognostycznym zgonów po uwzględnieniu odpowiednich zmiennych klinicznych. Podobnie nie stwierdzono zależności między wartościami TS i TO a incydentami arytmii zapisanymi w pamięci ICD. Nie można wykluczyć, że znaczne uszkodzenie miokardium i związane z nim upośledzenie odpowiedzi baroreceptorów przyczyniło się do tych niespodziewanych wyników. Populacja badania MADIT II, dla której średnie wartości TS wynosiły 3,9 ms/RR, obejmowała chorych z bardziej upośledzoną funkcją mięśnia sercowego niż populacja badania ATRAMI (średnie TS = 12 ms/RR), MPIP (średnie TS = 8,5 ms/RR) czy EMIAT (średnie TS = 6,3 ms/RR) i dlatego wartość prognostyczna HRT była zmniejszona.

Inne grupy chorych

Turbulencja rytmu serca, pierwotnie zastosowana w celu oceny ryzyka zgonu w populacji chorych po zawale serca, została następnie wykorzystana w ocenie innych grup pacjentów. Wykazano, że upośledzona reakcja HRT jest czynnikiem rokowniczym zgonu u pacjentów z przewlekłą chorobą wieńcową, poza ostrą fazą zawału serca. W badaniu oceniającym 146 chorych z udokumentowaną angiograficznie chorobą wieńcową poddanych zabiegowi pomostowania tętnic wieńcowych autorzy zanotowali w okresie rocznej obserwacji po zabiegu kardiochirurgicznym, że nieprawidłowe wartości TS (analizowane jako zmienne ciągłe, jak również na podstawie najniższego kwartyla danych klasyfikowanych) były silnym wskaźnikiem ryzyka zgonu sercowego (ryc. 3) [20].

Nieprawidłowa reakcja turbulencji jest dobrze udokumentowanym wskaźnikiem ryzyka śmiertelności całkowitej, zgonów sercowych oraz incydentów



Rycina 3. Skumulowane prawdopodobieństwo przeżycia w zależności od parametrów turbulencji rytmu serca. Wartości p obliczono na podstawie testu log-rank [z: Cygankiewicz I. i wsp. Prognostic significance of heart rate turbulence in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Am. J. Cardiol.* 2003; 91: 1471–1474]

arytmicznych u chorych po zawale serca [2, 13]. W przypadku chorych z kardiomiopatią inną niż niedokrwienna oraz u pacjentów z niewydolnością serca wyniki nie są tak jednoznaczne. W badaniu Koyama i wsp. [24] w populacji 50 pacjentów z niewydolnością serca (68% z kardiomiopatią inną niż niedokrwienna) HRT było silnym wskaźnikiem prognostycznym śmierci, jak również progresji niewydolności serca oraz ponownej hospitalizacji, lecz nie wykazało wartości w przewidywaniu incydentów arytmicznych. Podobnie w badaniu Moore i wsp. [25] TS było niezależnym wskaźnikiem prognostycznym śmierci z powodu postępującej niewydolności serca w grupie 533 chorych z umiarkowanego stopnia niewydolnością serca. W badaniu z ośrodka w Magdeburgu [26] wykazano przydatność HRT w przewidywaniu śmiertelności całkowitej oraz konieczności wykonania przeszczepu serca w grupie 242 chorych z idiopatyczną kardiomiopatią rozstrzeniową. W tej grupie pacjentów nie stwierdzono jednak istotnych zależności pomiędzy nieprawidłowymi parametrami turbulencji a incydentami arytmicznymi. Istnieje jedna praca dokumentująca związek pomiędzy indukowaną HRT a ryzykiem zgonu u chorych z kardiomiopatią idiopatyczną i implantowanym kardiowerterem-defibrylatorem [27]. Wśród pacjentów z kardiomiopatią przerostową parametry HRT nie różniły się istotnie od wartości obserwowanych w grupie kontrolnej, nie były także czynnikami prognostycznymi przebiegu klinicznego [28].

W tabeli 1 podsumowano wartości predykcyjne parametrów HRT w stratyfikacji ryzyka w różnych populacjach pacjentów.

Jakie wartości graniczne parametrów turbulencji można wykorzystać w ocenie rokowania?

Jak wykazano w powyższej analizie porównującej wartości parametrów HRT w różnych populacjach pacjentów, niezwykle trudno ustalić prawidłowe i graniczne wartości, które można by wykorzystać w stratyfikacji ryzyka. Wartości graniczne 0% dla TO oraz 2,5 ms/RR dla TS, zaproponowane przez autorów metody, są powszechnie akceptowane, chociaż wyznaczono je na podstawie populacji chorych po zawale serca sprzed ery nowych metod reperfuzji [2]. Prawdopodobnie w ocenie ryzyka u pacjentów z chorobą wieńcową, u których powszechnie stosuje się nowoczesną farmakoterapię i leczenie interwencyjne, jak i u chorych z inną niż niedokrwienna kardiomiopatią, w tym kardiomiopatią nadciśnieniową, należałoby zastosować inne wartości graniczne. Należy podkreślić, że Grimm i wsp. [29]

wykazali wysoki odsetek fałszywie dodatnich nieprawidłowych wartości TO (19%) u osób bez organicznej choroby serca. Z kolei Koyama i wsp. [24] zaproponowali $TS \leq 3$ ms/RR jako optymalną, graniczną wartość w ocenie rokowania u chorych z zastoinową niewydolnością serca. Dlatego też wydaje się, że bardziej odpowiednie może być zastosowanie wartości granicznych opartych na podziale kwartylowym (wartości najniższego kwartyla dla TS oraz najwyższego kwartyla dla TO) [20, 23].

Podobnie jak w przypadku wartości granicznych nie istnieje do tej pory konsensus dotyczący optymalnego okresu dla wykonania analizy HRT, zarówno w odniesieniu do pory dnia, jak i czasu od zawału serca. Istnieją doniesienia na temat dobowej zmienności parametrów HRT. Najniższe wartości TS u pacjentów z wielonaczyniową chorobą wieńcową obserwowano w godzinach popołudniowych, podczas gdy nie stwierdzono istotnych zmian dobowych wartości TO [30]. Z kolei według Hallstroma i wsp. [31] przy zastosowaniu wartości TS do celów prognostycznych powinno się wykorzystywać jedynie zapis EKG z okresu dnia (godz. 8–18). Poza dobową zmiennością w wartościach parametrów HRT obserwowano także zmienność tych wskaźników w zależności od reperfuzji oraz od czasu, jaki upłynął od zawału. W badaniu Jokinen i wsp. [19] wykazano, że normalizacja TO obserwuje się po upływie 12 miesięcy od zawału, podczas gdy w tym samym okresie nie obserwuje się zmian w zakresie TS. Jednak w pracy tej stwierdzono również, że parametry HRT wykazywały wartość prognostyczną niezależnie od tego, czy były oceniane we wczesnej czy późnej fazie zawału. Zmiany w wartościach parametrów HRT można zaobserwować już w czasie ostrej fazy zawału serca, co obserwowano u pacjentów poddanych przezskórnej angioplastyce wieńcowej. Reperfuzja mięśnia sercowego uzyskana za pomocą angioplastyki powodowała poprawę w wartościach parametrów HRT ocenianych w czasie 12 godzin od procedury. Zjawisko to obserwowano jednak jedynie u chorych, u których udało się uzyskać przepływ TIMI-3; u chorych, u których uzyskano przepływ TIMI-2 nie obserwowano poprawy wartości parametrów HRT [32]. Autorzy tej pracy postulują, że przyczyną tego zjawiska są zaburzenia mikrokrążenia. Z kolei bezpośrednia rewaskularyzacja mięśnia sercowego za pomocą CABG powodowała istotne pogorszenie parametrów HRT w okresie pooperacyjnym [33]. Zjawisko to można tłumaczyć uszkodzeniem autonomicznych włókien nerwowych w czasie zakleszczenia aorty, co już postulowano jako mechanizm odpowiadający za pooperacyjne pogorszenie się parametrów HRV.

Tabela 1. Wartość predykcyjna parametrów turbulencji rytmu serca w stratyfikacji ryzyka w różnych grupach chorych

Autorzy	Akronim badania	Liczba pacjentów	Rodzaj populacji	Średnia LVEF	Czas trwania obserwacji (miesiące)	Punkty końcowe	Wartość predykcyjna w analizie wieloczynnikowej (HR)	Uwagi
Schmidt i wsp. [2]	MPIP	715	Po MI	45%	22	Śmiertelność całkowita	2,5 dla TS 3,2 dla HRT2	
Schmidt i wsp. [2]	EMIAT	732	Po MI	30%	21	Śmiertelność całkowita	1,9 dla TS 1,7 dla TO 3,2 dla HRT2	
Ghuran i wsp. [13]	ATRAMI	1212	Po MI	49%	21	Łącznie FCA i NFCA	2,47 dla TS 1,21 dla HRT 14,07 dla HRT2	8,67 dla parametrów łącznie
Barthel i wsp. [17]	ISAR	1455	Po MI	56%	22	Śmiertelność całkowita	2,4 dla HRT1 5,9 dla HRT2	2,8 dla HRT2 u pacjentów z LVEF < 30%
Jokinen i wsp. [19]	MRFAT	675	Po MI	46%	40	Śmiertelność całkowita Zgony sercowe	1,9 dla TO 2,2 dla TS 2,2 dla TO 2,5 dla TS	Także wartość predykcyjna w ocenie po roku od MI
Mákallio i wsp. [21]	FINGER	2130	Po MI	51%	34	SCD i bez SCD	2,9 dla TS	4,7 u pacjentów z LVEF > 35%
Berkowitsch i wsp. [23]	MADIT II	884	Po MI	23%	22	Śmiertelność całkowita SCD	Bez wpływu	Krótki czas trwania zapisu (10 min)
Cygankiewicz i wsp. [20]		146	Przewlekła CAD	54%	12	Zgony z przyczyn sercowych	1,03 dla TO 8,93 dla TS 3,36 dla HRT2	Punkty odcięcia: TO ≥ 0,37% (Q4) TS ≤ 4,5 (Q1)
Sade i wsp. [18]		128	Po MI	49%	12	Śmiertelność całkowita	3,8 dla TO 12 dla TS 8,3 dla HRT2	14 dla HRT2 + LVEF < 40%
Kawasaki i wsp. [28]		104	HCM	41%	27	Śmiertelność sercowa	Bez wpływu	
Grimm i wsp. [26]		242	DCM	30%	41	Przeżycie bez konieczności transplantacji, MAE	Bez wpływu	
Koyama i wsp. [24]		50	CHF	39%	26	Incydenty CHF (zgon, hospitalizacja)	10,09 dla TS	Punkt odcięcia TS < 3 ms/RR
Moore i wsp. [25]		533	CHF		60	Dekompensacja CHF	0,84 dla 10% wzrostu TS	

TO (*turbulence onset*) — początek turbulencji; TS (*turbulence slope*) — nachylenie turbulencji; HRT (*heart rate turbulence*) — turbulencja rytmu serca; po MI (*myocardial infarction*) — pacjenci po zawale serca; CAD (*coronary artery disease*) — choroba wieńcowa; HCM (*hypertrophic cardiomyopathy*) — kardiomiopatia przerostowa; DCM (*dilated cardiomyopathy*) — kardiomiopatia rozstrzeniowa; CHF (*congestive heart failure*) — zastoinowa niewydolność serca; LVEF (*left ventricular ejection fraction*) — frakcja wyrzutowa lewej komory; RR (*relative risk*) — ryzyko względne; FCA (*fatal cardiac arrhythmia*) — zaburzenia rytmu zakończone zgonem; NFCA (*non-fatal cardiac arrhythmia*) — zaburzenia rytmu niezakończony zgonem; MAE (*major arrhythmic events*) — poważne incydenty zaburzeń rytmu; SCD (*sudden cardiac death*) — nagła śmierć sercowa

Wartości TO powracały do poziomu sprzed operacji w okresie 12 miesięcy, natomiast wartości TS nie zmieniały się w tym czasie. Obserwacja ta sugeruje, że analizy HRT nie powinno się stosować w celu stratyfikacji ryzyka w okresie 12 miesięcy po zabiegu CABG.

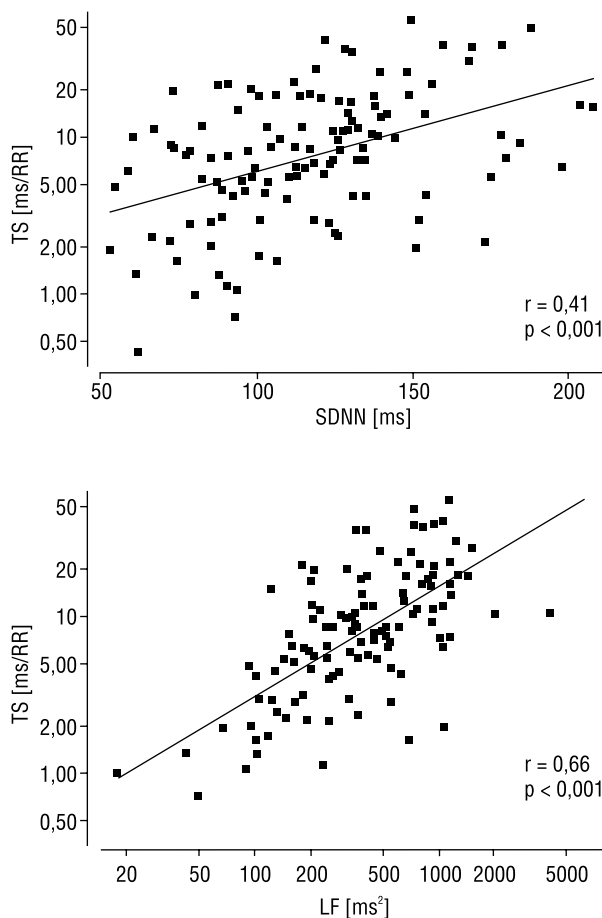
Inne zastosowania turbulencji rytmu serca

Ocenę turbulencji rytmu serca pierwotnie stosowano w celu oceny ryzyka zgonu. Jednak jak dowodzą ostatnie prace, HRT może być także stosowana jako prosta metoda oceny równowagi układu autonomicznego. Zmiany w dynamice rytmu serca, wyrażone jako wyższe wartości TO oznaczane po przedwczesnych pobudzeniach nadkomorowych, obserwowano w okresie kilku godzin poprzedzających napad migotania przedsionków, co może sugerować zwiększoną aktywność nerwu błędnego w tym okresie [34].

Według niektórych badaczy turbulencja rytmu serca może być również dobrym wskaźnikiem aktywności układu autonomicznego u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca. Nieprawidłowe wartości HRT, wynikające z niewydolności serca, ulegały poprawie po 3-miesięcznej terapii β -blokerem u 10 pacjentów z zastoinową niewydolnością serca. Zmianom wartości TS towarzyszyła równoległa poprawa wskaźników HRV odzwierciedlających napięcie układu przywspółczulnego [35]. Z doświadczeń własnych autorów niniejszej pracy (dane niepublikowane) wynika, że HRT można uznać za wskaźnik zaawansowania niewydolności serca dobrze odzwierciedlający zarówno zmiany hemodynamiczne, jak i zmiany w autonomicznym układzie nerwowym.

Turbulencja rytmu serca a inne wskaźniki kliniczne i elektrokardiograficzne

W licznych pracach udokumentowano związek parametrów turbulencji rytmu serca z niektórymi zmiennymi klinicznymi (wiek, LVEF, współistniejąca cukrzyca) i elektrokardiograficznymi (średnia częstość akcji serca, HRV, wrażliwość baroreceptorów) [36–38]. Wraz z wiekiem obserwuje się obniżenie wartości TS i wzrost TO, co można tłumaczyć jako efekt zmniejszonej podatności naczyń. Podobnie niższe wartości TS i wyższe wartości TO obserwuje się u pacjentów z obniżoną LVEF oraz u chorych z uszkodzeniem autonomicznego układu nerwowego w przebiegu cukrzycy.



Rycina 4. Związek nachylenia turbulencji (TS) i odchylenia standardowego wszystkich odstępów RR rytmu zatokowego (SDNN) oraz parametrów mocy widma niskich częstotliwości (LF) [z: Cygankiewicz I. i wsp. Relationship between heart rate turbulence and heart rate, heart rate variability, and number of ventricular premature beats in coronary patients. J. Cardiovasc. Electrophysiol. 2004; 15: 731–737]

Poza zależnościami obserwowanymi pomiędzy HRT a obrazem klinicznym badanych chorych istnieje także zależność parametrów turbulencji rytmu serca, w szczególności TS, od średniej częstości akcji serca i liczby VPB [31, 38]. U osób z wolniejszą średnią akcją serca i niewielką liczbą VPB obserwuje się wyższe (korzystniejsze) wartości TS. Nie wyjaśniono jednak do tej pory, czy jest to czysto matematyczna zależność, czy rzeczywiste odzwierciedlenie mniejszego ryzyka u tych pacjentów. Zaobserwowano również ścisły związek wartości HRT z parametrami HRV ocenianymi zarówno w analizie czasowej, jak i częstotliwościowej (ryc. 4) [38]. Silny związek wartości TS i mocy widma niskich częstotliwości (LF, *low frequency power*) może

potwierdzać, że HRT odzwierciedla odruchy z baroreceptorów.

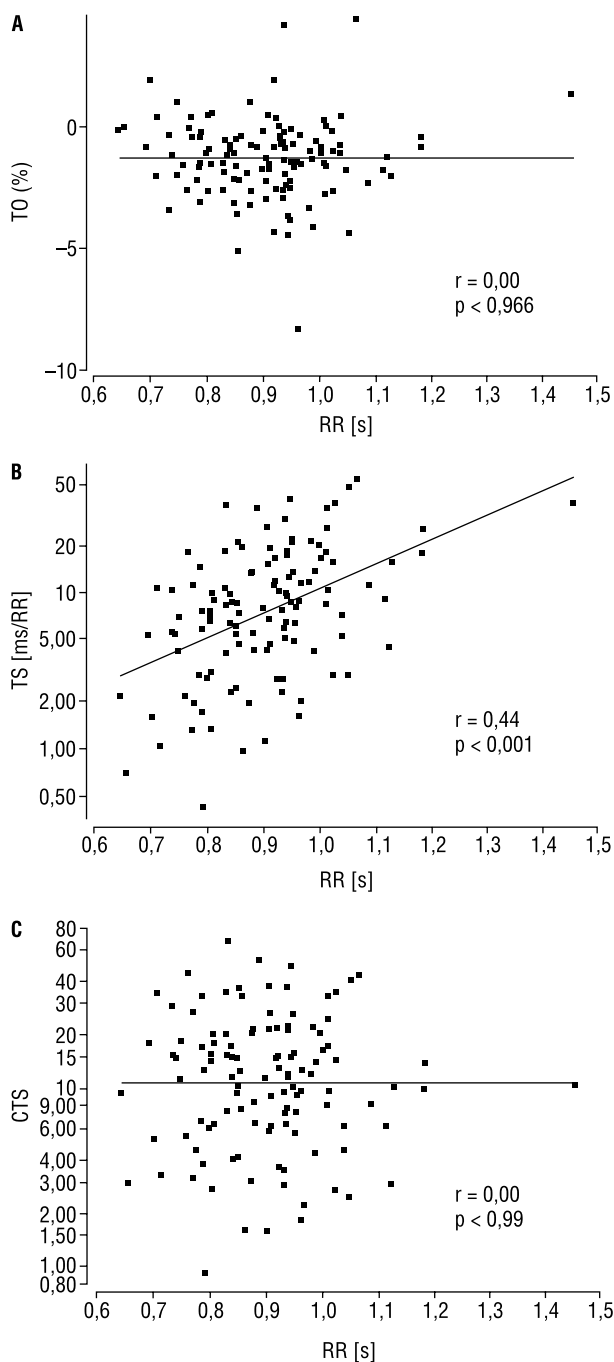
Silna zależność turbulencji rytmu od częstości akcji serca i liczby VPB oraz korelacja z wrażliwością baroreceptorów i wskaźnikami HRV nie powinny być zaskoczeniem, ponieważ HRT jako metoda łączy wszystkie te parametry. To, czy wspomniane związki osłabiają czy zwiększają wartość predykcyjną HRT, pozostaje dyskusyjne. Optymalny wskaźnik predykcyjny powinien być niezależny, z kolei jednak konstelacja czynników ryzyka odzwierciedlających poszczególne mechanizmy w łańcuchu zdarzeń prowadzących do nagłej śmierci sercowej może prowadzić do bardziej precyzyjnej identyfikacji pacjentów z grupy wysokiego ryzyka.

Ocena turbulencji rytmu serca: ograniczenia metody

Turbulencja rytmu serca uważana jest za jedną z bardziej przydatnych, opartych na holterowskim monitorowaniu EKG, metod oceny ryzyka zgonu. Jednak ocena ryzyka oparta na HRT ma pewne ograniczenia. Przede wszystkim dotyczy ona jedynie pacjentów z rytmem zatokowym i z obserwowanymi w trakcie zapisu elektrokardiograficznego VPB o charakterystyce umożliwiającej zastosowanie metody obliczeniowej HRT. Do analizy HRT jest wymagany zapis EKG z analizowanym VPB i otaczającymi je 20 odstępami RR, pozbawiony artefaktów i innych przedwczesnych pobudzeń dodatkowych. Ponadto, ponieważ uważa się, że jedynie VPB wywołujące odpowiednio długą przerwę wyrównawczą może spowodować klasyczną dwufazową reakcję HRT, stosuje się specjalne algorytmy filtrujące mające na celu eliminację wtrąconych VPB [2]. Dlatego też istnieje duży odsetek chorych (20–40%), u których mimo występowania rytmu zatokowego i VPB w zapisie holterowskim nie można przeprowadzić analizy HRT ze względu na eliminację wszystkich VPB przez algorytmy filtrujące. Z kolei, jak wykazano w badaniu ISAR, krzywe przeżycia u pacjentów bez VPB w zapisie holterowskim były podobne jak u osób z HRT0 (oba parametry w normie) [17].

Podobnie nie istnieje jedno stanowisko na temat liczby VPB niezbędnej do prawidłowej analizy HRT. Według autorów metody do oceny HRT wystarcza 1 pobudzenie przedwczesne. Jednak, jak już wspomniano, istnieją dane wskazujące, że wartości parametrów HRT w dużym stopniu zależą od liczby VPB oraz od średniej częstości akcji serca [31, 38]. Znamienne wyższe wartości TS obserwowano u chorych z mniej niż 10 VPB, a także u pacjentów z wolniejszą akcją serca. Jak dotąd nie wyjaśniono,

czy zależy to do faktu, że u chorych z mniejszą liczbą VPB lub wolniejszą akcją serca ryzyko zgonu rzeczywiście jest mniejsze, czy jest to czysto matematyczna



Rycina 5. Parametry turbulencji rytmu serca i częstość akcji serca. Związek między średnią częstością akcji serca (wyrażoną jako średnie RR) i początkiem turbulencji (TO) (A), nachyleniem turbulencji (TS) (B) i skorygowanym nachyleniem turbulencji (CTS) (C) [z: Cygankiewicz I. i wsp. Relationship between heart rate turbulence and heart rate, heart rate variability, and number of ventricular premature beats in coronary patients. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2004; 15: 731–737]

zależność. Autorzy niniejszej pracy sugerują, że ocena HRT w celu stratyfikacji ryzyka powinna dotyczyć jedynie osób, u których stwierdza się co najmniej 10 VPB w zapisie holterowskim.

Dyskusyjny jest także problem korekcji wartości parametrów HRT względem częstości akcji serca. Dane własne autorów wskazują, że istnieje znamienna korelacja między wartościami TS i średnią częstością akcji serca, sugerując konieczność takiej korekcji. Niezwykle trudno jest zaproponować uniwersalną metodę korekcji, jednak należałoby rozważyć parametry korekcji oparte na badaniach populacyjnych (ryc. 5).

Podsumowując, turbulencja rytmu serca jest wartościową metodą oceny ryzyka zgonu u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego. Z racji połączenia w jednej metodzie wartości predykcyjnych przedwczesnych pobudzeń komorowych z wartością odruchów z baroreceptorów, turbulencja rytmu serca wskazuje na grupę pacjentów wysokiego ryzyka, którzy, być może, wymagają bardziej intensywnego postępowania w celu zapobiegania nagłemu zgonowi sercowemu i/lub progresji niewydolności serca. Obecne, w większości naukowe wykorzystanie tej metody powinno wspierać zastosowanie kliniczne, a ocena HRT powinna być oparta na algorytmach dostępnych na stronie internetowej poświęconej turbulencji rytmu serca (www.h-r-t.org).

Piśmiennictwo

1. Fox C.S., Evans J.C., Larson M.G., Kannel W.B., Levy D. Temporal trends in coronary heart disease mortality and sudden cardiac death from 1950 to 1999: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004; 110: 522–527.
2. 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.
3. Watanabe M.A., Marine J.E., Sheldon R., Josephson M.E. Effects of ventricular premature stimulus coupling interval on blood pressure and heart rate turbulence. *Circulation* 2002; 106: 325–330.
4. Roach D., Koshman M.L., Duff H., Sheldon R. Induction of heart rate and blood pressure turbulence in the electrophysiologic laboratory. *Am. J. Cardiol.* 2002; 90: 1098–1102.
5. Schneider R., Barthel P., Watanabe M. Heart rate turbulence on Holter. W: Malik M., Camm A.J. red. *Dynamic electrocardiography*. Blackwell Futura Publishing 2004.
6. Savelieva I., Wichterle D., Harries M., Meara M., Camm A.J., Malik M. Heart rate turbulence after atrial and ventricular premature beats: relation to left ventricular function and coupling intervals. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2003; 26 (1 Cz. 2): 401–415.
7. Wichterle D., Camm A.J., Malik M. Turbulence slope after atrial premature complexes is an independent predictor of mortality in survivors of acute myocardial infarction. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2004; 15: 1350–1356.
8. Bauer A., Schmidt G. Heart rate turbulence. *J. Electrocardiol.* 2003; 36: 89–93.
9. Mrowka R., Persson P.B., Theres H., Patzak A. Blunted arterial baroreflex causes „pathological” heart rate turbulence. *Am. J. Physiol. Regulatory Integrative Comp. Physiol.* 2000; 279: R1171–1175.
10. Davies L., Francis D.P., Ponikowski P., Piepoli M.F., Coats A.J. 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.
11. Voss A., Baier V., Schumann A. i wsp. Postextrasystolic regulation patterns of blood pressure and heart rate in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J. Physiol.* 2002; 538: 271–278.
12. Roach D., Koshman M.L., Duff H., Sheldon R. Similarity of spontaneous and induced heart rate and blood pressure turbulence. *Can. J. Cardiol.* 2003; 19: 1375–1379.
13. Ghuran A., Reid F., La Rovere M.T. i wsp. Heart rate turbulence-based predictors of fatal and nonfatal cardiac arrest (The autonomic tone and reflexes after myocardial infarction substudy). *Am. J. Cardiol.* 2002; 89: 184–190.
14. Marine J.E., Watanabe M.A., Smith T.W., Monahan K.M. Effect of atropine on heart rate turbulence. *Am. J. Cardiol.* 2002; 89: 767–769.
15. Lin L.Y., Lai L.P., Lin J.L. i wsp. Tight mechanism correlation between heart rate turbulence and baroreflex sensitivity: sequential autonomic blockade analysis. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2002; 13: 427–431.
16. Voss A., Baier V., Hopfe J., Schirdewan A., Leder U. Heart rate and blood pressure turbulence-marker of the baroreflex sensitivity or consequence of postextrasystolic potentiation and pulsus alternans? *Am. J. Cardiol.* 2002; 89: 110–111.
17. Barthel P., Schneider R., Bauer A. i wsp. Risk stratification after acute myocardial infarction by heart rate turbulence. *Circulation* 2003; 108: 1221–1226.
18. Sade E., Aytimir K., Oto A. i wsp. Assessment of heart rate turbulence in the acute phase of myocardial infarction for long-term prognosis. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2003; 26 (Cz. 1): 544–550.
19. Jokinen V., Tapanainen J.M., Seppänen T., Huikuri H. Temporal changes and prognostic significance of

- measures of heart rate dynamics after acute myocardial infarction in the beta-blocking era. *Am. J. Cardiol.* 2003; 92: 907–912.
20. Cygankiewicz I., Wranicz J.K., Bolinska H., Zaslonka J., Jaszewski R., Zareba W. Prognostic significance of heart rate turbulence in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Am. J. Cardiol.* 2003; 91: 1471–1474.
 21. Mäkikallio T.H., Barthel P., Schneider R. i wsp. Prediction of sudden cardiac death after acute myocardial infarction: role of Holter monitoring in the modern treatment era. *Eur. Heart J.* 2005; 26: 762–769.
 22. Bauer A., Guzik P., Barthel P. i wsp. Reduced prognostic power of ventricular late potentials in post-infarction patients of the reperfusion era. *Eur. Heart J.* 2005; 26: 755–761.
 23. Berkowitsch A., Zareba W., Neumann T. i wsp. Risk stratification using heart rate turbulence and ventricular arrhythmia in MADIT II: usefulness and limitations of a 10-minute holter recording. *Ann. Noninvasive Electrocardiology* 2004; 9: 270–279.
 24. Koyama J., Watanabe J., Yamada A. i wsp. Evaluation of heart-rate turbulence as a new prognostic marker in patients with chronic heart failure. *Circ. J.* 2002; 66: 902–907.
 25. Moore R.K., Groves D.G., Barlow P.E. i wsp. Heart rate turbulence and death due to cardiac decompensation in patients with chronic heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2006 (w druku).
 26. Grimm W., Sharkova J., Christ M., Müller H.H., Schmidt G., Maisch B. Prognostic significance of heart rate turbulence following ventricular premature beats in patients with idiopathic dilated cardio-myopathy. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2003; 14: 819–824.
 27. Berkowitsch A., Guettler N., Neumann T., Kurzidim K., Erdogan A., Pitschner H.F. Prognostic Significance of Heart-Rate Turbulence in ICD Patients with DCM. *Proceedings The XIIth World Congress on Cardiac Pacing & Electrophysiology.* Hongkong, 19–22.02.2003; 299–303.
 28. Kawasaki T., Azuma A., Asada S. i wsp. Heart rate turbulence and clinical prognosis in hypertrophic cardiomyopathy and myocardial infarction. *Circ. J.* 2003; 67: 601–604.
 29. Grimm W., Sharkova J., Christ M., Schneider R., Schmidt G., Maisch B. Heart rate turbulence following ventricular premature beats in healthy controls. *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* 2003; 8: 127–131.
 30. Cygankiewicz I., Wranicz J.K., Zaslonka J., Bolinska H., Zareba W. Circadian changes in heart rate turbulence parameters. *J. Electrocardiol.* 2004; 37: 297–303.
 31. Hallstrom A.P., Stein P.K., Schneider R., Hodges M., Schmidt G., Ulm K. Characteristics of heart beat intervals and prediction of death. *Int. J. Cardiol.* 2005; 100: 37–45.
 32. Bonnemeier H., Wiegand U.K.H., Friedlbinder J. i wsp. Reflex cardiac activity in ischemia and reperfusion: heart rate turbulence in patients undergoing direct percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Circulation* 2003; 108: 958–964.
 33. Cygankiewicz I., Wranicz J.K., Zaslonka J., Bolinska H., Zareba W. Clinical covariates of abnormal heart rate turbulence in coronary patients. *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* 2003; 8: 289–195.
 34. Cygankiewicz I., Wranicz J.K., Bolinska H., Zaslonka J., Jaszewski R., Zareba W. Influence of coronary artery bypass grafting on heart rate turbulence parameters. *Am. J. Cardiol.* 2004; 94: 186–189.
 35. Vikman S., Lindgren K., Mäkikallio T.H., Yli-Mäyry S., Airaksinen K.E.J., Huikuri H.V. Heart rate turbulence after atrial premature beats before spontaneous onset of atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 45: 278–284.
 36. Lin L.Y., Hwang J.J., Lai L.P. i wsp. Restoration of heart rate turbulence by titrated beta-blocker therapy in patients with advanced congestive heart failure. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2004; 15: 752–756.
 37. Sestito A., Valsecchi S., Infusino F. i wsp. Differences in heart rate turbulence between patients with coronary artery disease and patients with ventricular arrhythmias but structurally normal hearts. *Am. J. Cardiol.* 2004; 93: 1114–1118.
 38. Cygankiewicz I., Wranicz J.K., Bolinska H., Zaslonka J., Zareba W. Relationship between heart rate turbulence and heart rate, heart rate variability, and number of ventricular premature beats in coronary patients. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2004; 15: 731–737.
 39. Francis J., Watanabe M.A., Schmidt G. Heart rate turbulence: a new predictor for risk of sudden cardiac death. *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* 2005; 10: 102–109.