

Komentarz redakcyjny

dr n. med. Przemysław Guzik

Katedra i Klinika Intensywnej Terapii Kardiologicznej i Chorób Wewnętrznych,
Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego, Poznań



Historia turbulencji rytmu serca (HRT) jest nie dłuższa niż 10 lat [1, 2]. Zjawisko HRT, które nazywało się początkowo zupełnie inaczej (*heart rate chronotropy*), przedstawiono wstępnie w czasie kongresu *American Heart Association* jesienią 1998 r. [1], a następnie zaprezentowano w oryginalnej publikacji w jednym z wiosennych numerów *Lancet* w 1999 r. [2]. W ciągu tak krótkiego czasu stopniowo narastało zainteresowanie zarówno zjawiskiem HRT, jak i metodą jego oceny, a do dzisiaj pierwszy artykuł był cytowany ponad 500 razy!

Początkowo znaczenie kliniczne HRT, głównie w przewidywaniu odległej śmiertelności, wykazano u chorych po zawale serca [1–4]. Z tego powodu o przydatności HRT w ocenie ryzyka nagłego zgonu wspominają już w 2001 r. standardy *European Society of Cardiology* [5], wspólne wytyczne europejskiego i amerykańskiego towarzystw kardiologicznych w roku 2006 [6] i tegoroczne wspólne stanowisko *American Heart Association*, *American College of Cardiology Foundation* i *Heart Rhythm Society* [7]. W końcu, przed kilkoma tygodniami, ukazały się po raz pierwszy, pod patronatem *International Society for Holter and Noninvasive Electrophysiology*, standardy dotyczące pomiarów i interpretacji HRT [8].

Obok oceny zmienności rytmu serca (ang. *heart rate variability*), ilościowa i jakościowa analiza HRT jest używana coraz częściej, została nawet zaimplementowana do niektórych komercyjnych systemów holterowskich. HRT stała się także przedmiotem wielu badań, w tym poświęconych chorym z niewydolnością serca (HF) o różnej etiologii [9–17].

Chronologicznie pierwszą publikacją poświęconą HRT u chorych z HF była praca Davies i wsp. z 2001 r. [9], w której to próbowano wyjaśnić mechanizm turbulencji rytmu serca, oceniając ciągłe zapisy EKG i ciśnienia tętniczego u 45 osób z niewydolnością serca. Wykazano wówczas, że (1) HRT jest związane z odruchem z baroreceptorów oraz (2) HRT jest osłabione u chorych, u których stwierdza się obecność *pulsus alternans* i niższą frakcję wyrzutową lewej komory (LVEF).

Kolejny artykuł dotyczący HRT i HF pochodził z Japonii [10]. Koyama i wsp. zaobserwowali, że wartości TO (ang. *turbulence onset* – początek turbulencji) i TS (ang. *turbulence slope* – nachylenie turbulencji) istotnie różniły się

między chorymi z HF (50 badanych) a osobami bez choroby serca (21 badanych). Dodatkowo zauważono, że obniżona wartość TS (<3 ms/uderzenie) jest związana ze zwiększonym ryzykiem zgonu lub konieczności hospitalizacji z powodu zaostrzenia HF.

W 2003 r. ukazała się pierwsza duża praca [11] oceniająca HRT w grupie 242 chorych z idiopatyczną kardiomiopatią rozstrzeniową. Grimm i wsp. stwierdzili, że w jednoczynnikowej analizie nieprawidłowe wartości TO i TS były istotnie związane zarówno ze śmiertelnością, jak i niekorzystnymi zdarzeniami spowodowanymi zaburzeniami rytmu (utrwalony częstoskurcz komorowy lub nagły zgon sercowy). Jednak w wieloczynnikowej analizie Coksa, uwzględniającej m.in. wymiar późnorozkurczowy lewej komory, LVEF i klasę czynnościową wg NYHA, wartość TO >0% była związana z gorszym przeżyciem bez przeszczepu serca.

Berkowitsch i wsp. opublikowali w 2004 r. wyniki pracy [12], w której zmierzono HRT w 10-minutowych, spoczynkowych zapisach EKG u 884 chorych z populacji MADIT II (*The Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II*) z LVEF nie większą niż 30%. Autorzy zaobserwowali, że w ramieniu konwencjonalnego leczenia (bez wszczepienia ICD) wartość TS była istotnie niższa u osób, które zmarły, w porównaniu z tymi, które przeżyły (2,3 vs 4,5 ms/uderzenie; $p < 0,05$). Niemniej w wieloczynnikowej analizie nie wykazano żadnej wartości HRT w tak krótkich zapisach EKG w tej grupie chorych.

Rok 2006 przyniósł całą serię publikacji dotyczących oceny HRT w HF [13–15]. Moore i wsp. [13] zaprezentowali wyniki 5-letniego, prospektywnego badania UK-HEART (*United Kingdom Heart Failure Evaluation and Assessment of Risk*) przeprowadzonego w grupie 553 chorych z łagodną do średnio zaawansowanej HF. Autorzy ci zaobserwowali, że ryzyko zgonu z powodu zaostrzenia HF było istotnie niższe u chorych z wyższymi wartościami TS. Cygankiewicz i wsp. [14] przedstawili wyniki wieloośrodkowego badania hiszpańskiego MUSIC (*Muerte Subita e Insuficiencia Cardiaca* – nagły zgon i niewydolność serca), w którym HRT oceniano w grupie 487 chorych z HF w II i III klasie funkcjonalnej wg NYHA. Zaobserwowano, że deskryptory HRT były istotnie związane z szeregiem zmiennych opisujących zaawansowanie HF, w tym m. in.: klasą czynnościową wg NYHA, obecnością trzeciego tonu serca w czasie osłuchiwania, obrzękami obwodowymi, poszerzeniem żył szyjnych, zastojem w krążeniu płucnym, licznymi danymi echokar-

diograficznymi (LVEF, wymiar końcoworozkurczowy i końcowoskurczowy lewej komory), wynikami badań biochemicznych (stężenie NT-proBNP, kreatyniny, troponiny T), szerokością QRS w EKG, częstotliwością pracy serca czy też parametrami zmienności rytmu serca. Ostatecznie wykazano w badaniu MUSIC, że ekspresja HRT ma ścisły związek ze stopniem zaawansowania HF – u chorych w gorszym stanie HRT jest osłabiona bądź całkowicie zniesiona.

Wyniki oceniające wartość prognostyczną badania MUSIC opublikowano dopiero w tym roku [15]. Cygankiewicz i wsp. zaprezentowali dane pochodzące od 651 chorych z HF. Autorzy zaobserwowali, że HRT jest przydatna w przewidywaniu śmiertelności całkowitej, nagłego zgonu sercowego, a także zgonu z powodu zaostrzenia niewydolności serca w niemal 4-letniej obserwacji.

Również w 2008 r. Klingenheben i wsp. [16] zaprezentowali wyniki badań przeprowadzonych w grupie 114 chorych z nieniedokrwinną kardiomiopatią rozstrzeniową. W pracy zaobserwowano, że TS był istotnie skorelowany z wrażliwością baroreceptorów (metoda z fenylefryną). Chociaż obniżona wrażliwość baroreceptorów była związana z podwyższonym ryzykiem zgonu z powodu zaburzeń rytmu, to HRT nie miała żadnej wartości rokowniczej.

Pisząc o niewydolności serca i HRT, należy również wspomnieć o chorych po zawale serca z niską LVEF <30–35% [4, 18, 19]. Barthel i wsp. [4], a następnie Bauer i wsp. [17] wśród 1455 chorych po zawale serca przeanalizowali również podgrupę 82 chorych z LVEF nieprzekraczającą 30%. Spośród szeregu przeanalizowanych parametrów, brak zachowanej turbulencji rytmu serca (tzw. kategoria 2 HRT) był jedynym czynnikiem prognozującym wystąpienie zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w 2-letniej obserwacji [4]. Jednym z ważniejszych wniosków płynących z pracy Barthel i wsp. jest fakt, że HRT ma wartość addycyjną do LVEF w ocenie ryzyka zgonu w dużej populacji chorych po zawale serca. Kolejnym wnioskiem dotyczącym chorych z HF jest obserwacja, że HRT jest przydatna w dalszej selekcji chorych podwyższonego ryzyka zgonu po zawale serca i ze współistniejącym ciężkim uszkodzeniem lewej komory (LVEF ≤30%). Bauer i wsp. [18] wykazali jednak, że wartość prognostyczna HRT ulega osłabieniu, jeśli w analizie wieloczynnikowej uwzględnimy szerokość QRS. Makikallio i wsp. [18], przedstawiając wyniki badania *Finger* (fińsko-niemieckie badanie u chorych po zawale serca), z grupy 2130 chorych wyodrębnili aż 226 osób z LVEF ≤35%. W wieloczynnikowej analizie Coksa uwzględniającej wiek, obecność cukrzycy i pochodzenie chorych (Finlandia lub Niemcy) zaobserwowano, że obniżona wartość TS (<2,5 ms/uderzenie) była istotnie związana z podwyższonym ryzykiem tylko nienagłego zgonu sercowego. Nie zanotowano takiej zależności dla nagłego zgonu sercowego.

Trzos i wsp. w komentowanej pracy skoncentrowali się na wyselekcjonowanej, niedużej grupie 82 chorych z LVEF ≤35%, w II lub III klasie czynnościowej wg NYHA,

z różną etiologią HF i zachowanym rytmem zatokowym, których obserwowano średnio przez 2 lata. W największych pracach dotyczących HF [13–16] dobór chorych pod względem LVEF nie był aż tak restrykcyjny i w badaniach tych często znajdowali się chorzy z prawidłową LVEF. Pod względem LVEF chorzy przedstawieni w pracy Trzos i wsp. są więc bardziej jednorodni, co jest niewątpliwie pozytywną cechą badania. Z drugiej jednak strony przy takim zawężeniu wartości LVEF trudno jest zaobserwować autorom niektóre związki między deskryptorami HRT a innymi parametrami klinicznymi, w tym LVEF.

Ważną obserwacją komentowanej pracy jest stwierdzenie, że tylko 1/3 z tak wyselekcjonowanych chorych ma zachowaną HRT. Cała grupa wydaje się optymalnie leczoną, u przeważającej większości chorych są stosowane beta-blokery i blokowany jest system renina-angiotensyna-aldosteron, co być może sprawia, że diuretyki są konieczne u nie więcej niż 1/3 chorych. Prawdopodobnie właśnie tak dobrana farmakoterapia jest odpowiedzialna za niską częstość zgonów i innych niepożądanych zdarzeń, w tym hospitalizacji, co – choć jest bardzo korzystne dla chorych – nie ułatwia przeprowadzenia badania naukowego. Ze statystycznego punktu widzenia moc badania nie wydaje się zbyt duża, ale autorom pracy udało się zaobserwować istotny związek jednego z parametrów HRT, tj. nachylenia turbulencji, z wystąpieniem zarówno złożonego punktu końcowego, jak i śmiertelnością całkowitą. Podobnie jak w cytowanych powyżej innych badaniach zaobserwowano, że zachowana TS jest związana z mniejszą śmiertelnością i/lub częstością hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca.

Bez wątplenia HRT jest osłabiona u chorych z HF i stopień redukcji HRT ma związek z zaawansowaniem klinicznym HF. Łącznie przeanalizowana liczba chorych z HF jest znacznie mniejsza niż chorych po zawale serca, z tego powodu wnioski co do przydatności klinicznej HRT w tej grupie chorych muszą być bardzo ostrożne. Nie znamy nadal odpowiedzi na wiele pytań, np.: jaka jest przydatność HRT u chorych z HF i bardzo niską LVEF (<20%) lub prawidłową LVEF (>55%), jaka jest wartość HRT u chorych w IV klasie czynnościowej wg NYHA – tacy chorzy nie są najczęściej włączani do badań, w tym dotyczących HRT. Poza pojedynczymi doniesieniami zjazdowymi [19] nie mamy wiążących informacji na temat wpływu leczenia na HRT. Takie pytania można by mnożyć. Podsumowując, na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków co do przydatności HRT u chorych z HF musimy jeszcze poczekać, a praca opublikowana w *Kardiologii Polskiej* przybliży nas do tej chwili.

Piśmiennictwo

- Schmidt G, Malik M, Barthel P, et al. Chronotropy following ventricular premature beats predicts mortality after acute myocardial infarction. *Circulation* 1998; 98 Suppl.: 3713.

2. Schmidt G, Malik M, Barthel P, et al. Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction. *Lancet* 1999; 353: 1390-6.
3. Ghuran A, Reid F, La Rovere MT, et al. 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: 184-90.
4. Barthel P, Schneider R, Bauer A, et al. Risk stratification after acute myocardial infarction by heart rate turbulence. *Circulation* 2003; 108: 1221-6.
5. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, et al. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2001; 22: 1374-450.
6. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines; European Heart Rhythm Association; Heart Rhythm Society. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (writing committee to develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006; 114: e385-484.
7. Goldberger JJ, Cain ME, Hohnloser SH, et al. American Heart Association; American College of Cardiology Foundation; Heart Rhythm Society. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation/Heart Rhythm Society Scientific Statement on Noninvasive Risk Stratification Techniques for Identifying Patients at Risk for Sudden Cardiac Death. A scientific statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology Committee on Electrocardiography and Arrhythmias and Council on Epidemiology and Prevention. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1179-99.
8. Bauer A, Malik M, Schmidt G, et al. Heart rate turbulence: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. International Society for Holter and Noninvasive Electrophysiology Consensus. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1353-65.
9. Davies LC, Francis DP, Ponikowski P, et al. 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: 737-42.
10. Koyama J, Watanabe J, Yamada A, et al. Evaluation of heart-rate turbulence as a new prognostic marker in patients with chronic heart failure. *Circ J* 2002; 66: 902-7.
11. Grimm W, Schmidt G, Maisch B, et al. Prognostic significance of heart rate turbulence following ventricular premature beats in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14: 819-24.
12. Berkowitsch A, Zareba W, Neumann T, et al. Risk stratification using heart rate turbulence and ventricular arrhythmia in MADIT II: usefulness and limitations of a 10-minute holter recording. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2004; 9: 270-9.
13. Moore RK, Groves DG, Barlow PE, et al. Heart rate turbulence and death due to cardiac decompensation in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2006; 8: 585-90.
14. Cygankiewicz I, Zareba W, Vazquez R, et al. Relation of heart rate turbulence to severity of heart failure. *Am J Cardiol* 2006; 98: 1635-40.
15. Cygankiewicz I, Zareba W, Vazquez R, et al. Heart rate turbulence predicts all-cause mortality and sudden death in congestive heart failure patients. *Heart Rhythm* 2008; 5: 1095-102.
16. Klingenhoben T, Ptaszynski P, Hohnloser SH. Heart rate turbulence and other autonomic risk markers for arrhythmia risk stratification in dilated cardiomyopathy. *J Electrocardiol* 2008; 41: 306-11.
17. Bauer A, Watanabe MA, Barthel P, et al. QRS duration and late mortality in unselected post-infarction patients of the revascularization era. *Eur Heart J* 2006; 27: 427-33.
18. Mäkikallio TH, Barthel P, Schneider R, et al. Prediction of sudden cardiac death after acute myocardial infarction: role of Holter monitoring in the modern treatment era. *Eur Heart J* 2005; 26: 762-9.
19. Deedwania PC, Stein PK, Koren A, et al. Decreased heart rate variability is an independent predictor of sudden cardiac death in post-MI heart failure: results of the EPHEBUS arrhythmia and heart rate variability analysis. *Eur Heart J* 2006; 27 (suppl.): 63 (abstr.).