

Zaburzenia równowagi autonomicznej w niewydolności serca: wartość diagnostyczna dynamicznych wskaźników elektrokardiograficznych

The autonomic imbalance in chronic heart failure: prognostic value of dynamic electrocardiographic risk markers

Piotr Małyżka, Władysław Sinkiewicz

II Katedra Kardiologii, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Collegium Medicum, Bydgoszcz

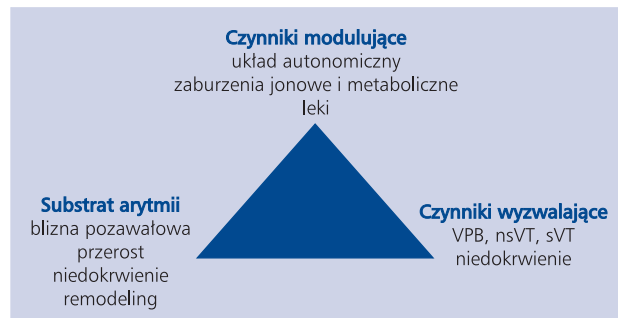
WSTĘP

Zaburzona równowaga w obrębie układu autonomicznego z towarzyszącą upośledzoną regulacją odruchową w obrębie układu sercowo-naczyniowego i oddychania stanowią kluczowe elementy złożonej patofizjologii niewydolności serca (HF), a jednocześnie pozostają w ścisłym związku z progresją choroby i złym rokowaniem w tym zespole [1].

Aktywacja neurohormonalna jest obecnie postrzegana jako najważniejszy patofizjologiczny mechanizm adaptacyjny w przewlekłej HF [2]. Wiadomo, że HF towarzyszy aktywacja wielu systemów neurohormonalnych, które można zestawić w dwóch przeciwstawnych grupach — czynniki odpowiedzialne za wazodylatację i wazokonstrukcję. Czynniki kurczące naczynia działają antynatriuretycznie i antydiuretycznie, promując proliferację komórek i remodeling, zaś czynniki rozkurczające naczynia mają właściwości natriuretyczne i diuretyczne, poza tym są odpowiedzialne za efekt antymitogenny [1, 2]. Na obecnym etapie rozwoju wiedzy nie można z całą pewnością wskazać, które z ogniw układu neurohormonalnego ulega jako pierwsze nieprawidłowej aktywacji [2]. Układ adrenergiczny jest jednym z najważniejszych układów neurohormonalnych, który jest aktywowany niezależnie od etiologii w najwcześniejszych fazach HF i poprzedza wystąpienie fazy objawowej [3].

Długotrwała sympatykotonia jest uważana za kluczowy mechanizm odpowiedzialny za wytworzenie się anatomicznego podłoża sprzyjającego generowaniu złośliwych arytmii komorowych, co w konsekwencji wraz z obniżonym progiem migotania komór wynikającym z upośledzonej aktywności układu przywspółczulnego może doprowadzić do nagłego zgonu sercowego (SCD) (ryc. 1) [4].

Zaobserwowany związek między aktywacją adrenergiczną a progresją choroby i niekorzystnym rokowaniem zainicjował poszukiwania nieinwazyjnych elektrokardiograficznych



Rycina 1. Czynniki determinujące wystąpienie nagłego zgonu sercowego, VPB — dodatkowe pobudzenia komorowe; nsVT — nieutralny częstoskurcz komorowy; sVT — utrwalony częstoskurcz komorowy [4]

wskaźników pozwalających ocenić zaburzenia równowagi współczulno-przywspółczulnej w przewlekłej HF i tym samym wyodrębnić grupę szczególnie zagrożonych chorych.

ZMIENNOŚĆ RYTMU ZATOKOWEGO

Zmienność rytmu zatokowego (HRV) jest procesem fizjologicznym i wyraża się różnym czasem trwania pomiędzy kolejnymi pobudzeniami zatokowymi. Od dawna analiza HRV, będąca matematycznym odzwierciedleniem cyklicznych zmian czasu trwania odstępów RR, jest uznana metodą określenia wpływu dynamicznych zmian równowagi współczulnej i przywspółczulnej części autonomicznego układu nerwowego na rytm zatokowy. Mniejsze wartości parametrów zmienności świadczą o większym wpływie części współczulnej i/lub istotnym zmniejszeniu aktywności przywspółczulnej [5].

Analizy HRV dokonuje się metodą czasową lub częstotliwościową (widmową) albo też metodami opartymi na

Adres do korespondencji:

dr n. med. Piotr Małyżka, Klinika Kardiologii, Szpital Uniwersytecki nr 2 im. dr J. Bizziela, ul. Ujejskiego 75, 85–168 Bydgoszcz, e-mail: pmalyszka@wp.pl

Praca wpłynęła: 10.08.2013 r.

Zaakceptowana do druku: 21.08.2013 r.

Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne

analizach nieliniowych lub złożoności [6]. Analiza czasowa wymaga długiego okresu rejestracji EKG i można ją wykonać nawet z pełnych zapisów 24-godzinnych, natomiast analiz częstotliwościowych zaleca się dokonywać z krótkich, kilkuminutowych fragmentów EKG [6]. Od lat 80. poprzedniego wieku do dziś powstało mnóstwo różnorodnych metod analizujących zmienność czasu trwania kolejnych odstępów RR lub rzadziej zmienność wartości częstotliwości rytmu serca i mimo że już w 1996 r. opublikowano międzynarodowe standardy dotyczące oceny HRV, to jak dotąd nie ustalono, która metoda lub jaki parametr można określić mianem „złotego standardu” [5, 6].

Najlepiej sprawdzonym parametrem analizy czasowej (*time domain analysis*) HRV jest odchylenie standardowe wszystkich odstępów NN rytmu zatokowego wyrażone w milisekundach (SDNN), którego obniżenie < 50 ms w populacji pacjentów będących we wczesnym okresie pozawałowym sugeruje niekorzystne rokowanie [5]. Obserwacje te potwierdzili Zuanetti i wsp. [7], wykazując w populacji badania *Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico* (GISSI II), że u pacjentów z SDNN < 70 ms śmiertelność pozawałowa jest znacznie wyższa. Potwierdzenie znaczenia HRV jako niezależnego parametru związanego ze zwiększoną śmiertelnością po zawale serca uzyskano w dużym badaniu prospektywnym *Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction* (ATRAMI) [8]. Wartość SDNN wiązała się z gorszym rokowaniem w badaniach UK-Heart (529 pacjentów o średnim czasie trwania obserwacji 482 ± 161 dni), w których w analizie wieloczynnikowej współczynnik ryzyka wynosił 1,62 (1,16–2,44), $p = 0,005$. Ryzyko zgonu przy SDNN < 50 ms wynosiło 9,4 (4,1–20,6), a przy wartościach 50–100 ms — 2,4 (1,2–4,5). Wpływ SDNN był zaznaczony przede wszystkim w przypadku zgonów z powodu zaostrzenia objawów HF. Pozostałe analizowane parametry — pNN50 i rMSSD — nie miały wpływu na rokowanie [9]. W badaniach prowadzonych przez Kearneya i wsp. [10] SDNN pozostawał niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu u pacjentów z przewlekłą HF. Podobnie w badaniach Ponikowskiego i wsp. [11] wykazano, że SDNN < 100 ms wiąże się z istotnie gorszym rokowaniem u pacjentów z HF. Shehab i wsp. [12] u osób z przewlekłą HF, które zmarły podczas obserwacji, w okresie poprzedzającym zgon (nagły lub z powodu HF) obserwowali istotne zmniejszenie wartości SDNN i indeksu trójkątnego, świadczącego o postępującym uszkodzeniu układu autonomicznego.

Pomiar HRV w domenie częstotliwościowej (*frequency domain analysis*) opiera się na analizie spektralnej odstępów RR, co dostarcza informacji o rozkładzie mocy całego widma na różne zakresy częstotliwości potencjalnych oscylacji wpływających na częstotliwość rytmu serca. W analizie spektralnej wykorzystuje się wiele różnorodnych algorytmów matematycznych, np.: szybką transformację Fouriera, czyli przekształcenie matematyczne pozwalające na wyznaczenie

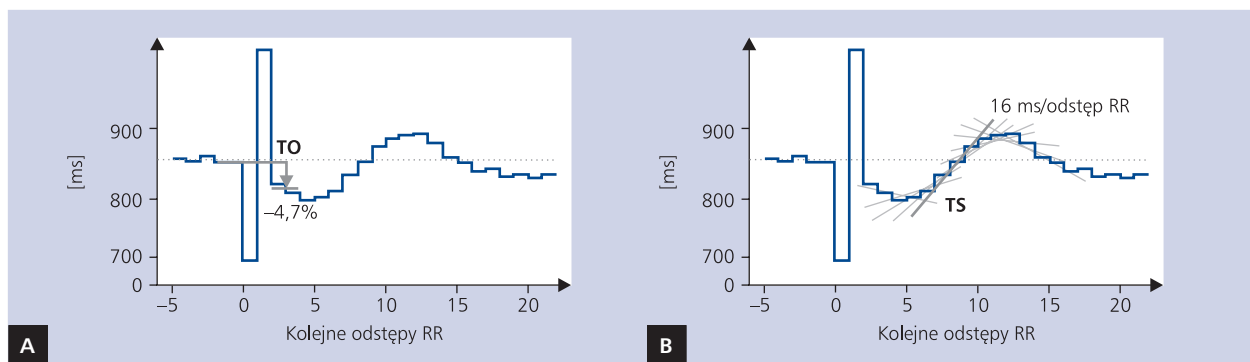
widma dla dowolnego sygnału na podstawie jego przebiegu w czasie, przy założeniu jego nieskończonej długości, modele autoregresyjne (metody estymacji współczynników autoregresyjnych wg Yule-Walkera, Levinsohna-Durbina czy też Burga), metody falkowe czy też metodę periodogramu Lomby [5, 13]. Wyniki uzyskiwane dzięki zastosowaniu tych metod są na ogół podobne; jak dotąd nie opracowano jednak optymalnego sposobu analizy spektralnej HRV. W jednej z opublikowanych prac La Rovere i wsp. [14] wykazali, że obniżona wartość mocy widma niskich częstotliwości jest niezależnym czynnikiem ryzyka u pacjentów z HF. Do podobnych wniosków doszli również Galinier i wsp. [15], zaś w badaniu MPIP u chorych po zawale serca zmniejszenie wartości mocy widma całkowitego, ale także mocy w poszczególnych zakresach widma — od ultraniskich (ULF) do wysokich częstotliwości — wiązało się ze zwiększonym ryzykiem zgonu, przy czym największą wartość prognostyczną miała redukcja ULF (do 0,0033 Hz) [16].

Oprócz tradycyjnych metod oceny zmienności coraz częściej stosuje się bardziej zaawansowane techniki oceny zmienności odstępów RR czerpane z dynamiki nieliniowej. Dość popularna, jeśli chodzi o wykorzystywanie metod nieliniowych, jest analiza wykresów Poincaré odstępów RR. Same wykresy Poincaré są graficzną prezentacją wzajemnych zależności między czasem trwania wszystkich sąsiadujących ze sobą odstępów RR, tj. odstępów RR_n i RR_{n+1} . Wykresy Poincaré odstępów RR pozwalają ocenić krótko-, długoterminową i całkowitą zmienność rytmu serca, poza tym okazały się pomocne w odkryciu nowego zjawiska fizjologicznego asymetrii rytmu serca (*heart rate asymmetry*), która polega na istotnie różnym udziale zwolnień i przyspieszeń rytmu serca w generowaniu HRV [17].

Inne metody związane z oceną dynamiki nieliniowej opierają się na algorytmach pochodzących z analizy chaosu w kontekście chaosu deterministycznego jako typowej dynamiki serca zdrowego, fraktali (wymiar fraktalny) czy też teorii informacji (dynamika symboliczna) [5, 18]. W większości wymienione metody mają wymiar eksperymentalny, choć w przypadku niektórych z nich wykazano przydatność w ocenie ryzyka zgonu arytmicznego i nierytmicznego u chorych po zawale serca z upośledzoną funkcją skurczową lewej komory (LV). W badaniu *Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide* (DIAMOND) Huikuri i wsp. [18] stwierdzili wyższość metod nieliniowych w ocenie ryzyka zgonu nad „standardowymi” u chorych z HF. Podobnie włoscy autorzy, oceniając przydatność parametrów nieliniowych w ocenie rokowania w grupie 200 pacjentów z HF, dowiedli, że 2 parametry dynamiki nieliniowej miały istotną wartość rokowniczą niezależnie od uznanych parametrów klinicznych [19].

TURBULENCJA RYTMU ZATOKOWEGO

Analiza parametrów turbulencji rytmu serca (HRT) pozwala na ocenę zależnej od baroreceptorów reakcji węzła zatokowego na obecność dodatkowych pobudzeń komorowych (VPB),



Rycina 2. Parametry turbulencji rytmu serca: początek (TO, *turbulence onset*) (A) i nachylenie (TS, *turbulence slope*) (B) [21]

tym samym pośrednio odzwierciedla funkcje autonomicznego układu nerwowego [20]. Stwarza zatem potencjalne możliwości diagnostyczne w ocenie ryzyka wystąpienia niekorzystnych incydentów sercowo-naczyniowych, w tym SCD, często związanych z przewlekłą HF.

Turbulencję rytmu serca, która została zaprezentowana w 1999 r. przez Schmidta i wsp. [20], pierwotnie zastosowano w celu oceny ryzyka zgonu w populacji chorych po zawale serca. Nieprawidłowa reakcja turbulencji jest dzisiaj, dzięki programom badawczym EMIAT, MPIP, CAST, ISAR-HRT, dobrze udokumentowanym predyktorem śmiertelności całkowitej, zgonów sercowych oraz incydentów arytmicznych u chorych po zawale serca [21].

Turbulencję rytmu zatokowego opisują 3 parametry, tj. początek turbulencji (TO), jej nachylenie (TS) i pozycja (TT) [21]. Początek turbulencji oblicza się jako różnicę między średnim czasem trwania dwóch pierwszych odstępów RR rytmu zatokowego po VPB (odstępów RR_1 i RR_2) a średnim czasem trwania dwóch ostatnich odstępów RR poprzedzających skurcz komorowy (odstępów RR_2 i RR_3), podzieloną przez średni czas trwania dwóch ostatnich odstępów RR poprzedzających VPB. Parametr ten jest wyrażony w procentach.

Nachylenie turbulencji określa dynamikę zwolnienia rytmu serca w fazie późnej deceleracji. W celu określenia tego parametru wyznacza się uśredniony tachogram czasu trwania odstępów RR dla 15 kolejnych pobudeń zatokowych po VPB, a następnie dla tak utworzonego ciągu uśrednionych odstępów RR wykreśla się linię regresji dla każdego kolejnych 5 cykli. Wartość współczynnika nachylenia najbardziej stromej prostej regresji odpowiada TS [21]. Jednostką TS jest milisekunda podzielona przez odstęp RR (ryc. 2).

Ostatni parametr, tj. pozycja turbulencji, jest początkiem sekwencji odstępów RR stosowanej do obliczenia TS. Dla większości rejestracji EKG metodą Holtera TT jest położona w pierwszych 10 odstępach RR po VPB [22]. Schmidt i wsp. [20] wykazali, że wśród osób po zawale dwufazową reakcję węzła zatokowego na przedwczesne pobudzenie komorowe można zaobserwować u chorych niskiego ryzyka, podczas gdy brak tej reakcji charakteryzuje chorych wysokiego ryzyka.

Na podstawie analizy *Receiver Operator Curve* (ROC) i za pomocą testu *log-rank* dla wszystkich możliwych progów odcięcia ustalono optymalne wartości na poziomie 0% dla TO oraz 2,5 ms przez odstęp RR dla TS [20]. Do oceny stratyfikacji ryzyka zdefiniowano kategorie HRT w zależności od kombinacji wartości jej poszczególnych parametrów: HRT kategorii 0 — TO i TS prawidłowe, HRT kategorii 1 — TO lub TS nieprawidłowe, HRT kategorii 2 — TO i TS nieprawidłowe [21]. Pomiar parametrów HRT można wykonać tylko u osób z dominującym rytmem zatokowym, natomiast nie można go zastosować w grupie chorych z migotaniem przedsionków i ze stałym rytmem ze sztucznego rozrusznika. Ponadto do analizy HRT niezbędna jest obecność przedwczesnych pobudeń komorowych. Wymienione kryteria stanowią dość istotne ograniczenie dla zastosowania tej metody badawczej [23].

O ile pozycja HRT jako markera zgonu u chorych po zawale serca była od samego początku dobrze ugruntowana, o tyle zdobycie dowodów potwierdzających jej użyteczność u chorych z HF wymagało kilkunastu lat obserwacji. Koyama i wsp. [24], którzy oceniali wartość prognostyczną HRT u 50 pacjentów z objawową HF w analizie wieloczynnikowej stwierdzili znamienne różnice wartości parametrów zarówno TS u osób z HF w stosunku do grupy kontrolnej ($p < 0,01$), jak i TO ($p < 0,05$). W badaniu tym potwierdzono wartość parametrów HRT jako silnych wskaźników prognostycznych występowania zgonu u pacjentów z HF i hospitalizacji w przebiegu zaostrenia HF, lecz nie wykazano wartości w przewidywaniu incydentów arytmicznych. Wartość $TS < 3,0$ ms/RR okazała się czułym (czułość 84%) i specyficznym (specyficzność 87%) wskaźnikiem wystąpienia niepożądanych zdarzeń sercowych w przebiegu HF [24]. Podobnie w badaniu Moore i wsp. [25] TS było niezależnym wskaźnikiem prognostycznym zgonu z powodu przewlekłej HF w grupie 533 chorych z HF umiarkowanego stopnia.

Analiza parametrów HRT u chorych z kardiomiopatią rozstrzeniową obserwowanych przez Malberga i wsp. [26] pozwoliła na wyodrębnienie pacjentów z zaburzoną autonomiczną regulacją rytmu serca i tym samym większym ryzykiem zagrożenia SCD. W podobnej grupie 242 pacjentów

badanych przez Grimma i wsp. [27] w trakcie 41-miesięcznej obserwacji 22% osób zmarło bądź zostało zakwalifikowanych do transplantacji serca. W analizie ryzyka zgonu brano pod uwagę wartości TO i TS, frakcję wyrzutową lewej komory (LVEF) oraz klasę niewydolności serca wg *New York Heart Association* (NYHA). W analizie wieloczynnikowej prawidłowe wartości TO uznano za korzystny czynnik przeżycia bez konieczności przeprowadzania transplantacji serca. W badaniach Kawasaki i wsp. [28] nad przydatnością prognostyczną wartości parametrów HRT w ocenie ryzyka zgonu u 104 chorych z kardiomiopatią przerostową nie wykazano przydatności omawianej metody w tej grupie pacjentów.

Badania przeprowadzone w ostatnich latach wykazały, że wartości parametrów HRT w grupie chorych z HF korelują ze stopniem zaawansowania choroby, a także mają wartość rokowniczą [29, 30]. Cygankiewicz i wsp. [31] w populacji 487 chorych z HF opisali, że u osób w klasie III wg NYHA wartości TS były niższe, a TO wyższe niż u osób w klasie II wg NYHA. Ponadto w badaniu tym wykazano istotną zależność pomiędzy parametrami HRT a LVEF i jej wymiarami oraz stężeniami N-końcowego peptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP) a wartościami TS [31].

W 2 badaniach wieloośrodkowych wykazano, że u chorych z HF parametry HRT są niezależnymi predyktorami zgonu z powodu progresji HF. W prospektywnym badaniu *United Kingdom Evaluation and Assessments of risk Trial* (UK-Heart study) TS był jednym z 3 niezależnych czynników ryzyka zgonu spowodowanego HF w 5-letniej obserwacji zarówno w grupie chorych z istotnie obniżoną LVEF (< 40%), jak i względnie zachowaną (> 40%) [32]. Kolejne wieloośrodkowe badanie *Muerte Subita e Insufficiencia Cardiaca* (MUSIC), które objęło dotychczas najliczniejszą grupę chorych z HF zarówno z dysfunkcją skurczową, jak i rozkurczową LV (66% pacjentów z upośledzoną reakcją HRT), wykazało, że wystąpienie nieprawidłowego TS i HRT kategorii 2 zwiększało ponad 2-krotnie ryzyko śmiertelności całkowitej w obserwacji 44-miesięcznej. Turbulencja rytmu serca kategorii 2 zwiększała ponadto 2,3-krotnie ryzyko wystąpienia SCD i 4,1-krotnie zgonu z powodu progresji HF [33]. Prospektywna analiza wartości prognostycznej HRT w badaniu MUSIC wykazała, że upośledzona reakcja turbulencji identyfikuje chorych obciążonych ryzykiem zgonu ogółem lub też z powodu nasilenia HF, a co ważniejsze — jest w stanie przewidywać także zgony nagłe. W badaniu tym, które objęło 44-miesięczną obserwację 294 pacjentów w II–III klasie wg NYHA z LVEF > 35%, punktami końcowymi były śmiertelność całkowita i SCD. Żaden z tradycyjnych parametrów elektrokardiograficznych nie okazał się czynnikiem prognostycznym zgonu. Takimi wskaźnikami w analizie wieloczynnikowej były natomiast SDNN < 86 ms, TS ≤ 2,5 ms/RR oraz QT end/RR > 0,21. Ponadto stwierdzono, że przy obecności co najmniej 2 z wyżej wymienionych parametrów ryzyko zgonu w okresie 3-letnim wynosi 30%, zaś SCD 12%. Badanie potwierdziło dużą wartość progno-

styczną parametrów odzwierciedlających równowagę układu autonomicznego, wrażliwość baroreceptorów oraz dynamikę repolaryzacji w przewidywaniu zgonu [33]. Ocena HRT wydaje się szczególnie przydatna w przewidywaniu wysokiego ryzyka zgonu w mechanizmie arytmicznym wśród pacjentów z zachowaną funkcją skurczową LV [34].

Średniawa i wsp. [35] zwrócili uwagę na ponad 2-krotnie większe ryzyko zgonu lub progresji HF do jej skrajnego stadium wymagającego transplantacji serca w przypadku wystąpienia nieprawidłowych parametrów HRT. Z kolei poprawę parametrów HRT w przebiegu HF zaobserwowano w przebiegu optymalnej farmakoterapii i stymulacji resynchronizującej serca [36]. Wskazuje to na przydatność parametrów HRT w monitorowaniu skuteczności terapii HF.

DYNAMIKA REPOLARYZACJI

Parametry charakteryzujące repolaryzację mięśnia komór stanowią kolejną grupę wskaźników holterowskich wykorzystywanych w celach prognostycznych. Okres repolaryzacji mięśnia komór jest reprezentowany w zapisie elektrokardiograficznym przez odstęp QT. Wydłużenie tego odstępu stanowi istotny wskaźnik zagrożenia arytmią komorową, a w szczególności częstoskurczem *torsade de pointes*. Interesującym parametrem prognostycznym okazała się dyspersja QT, definiowana jako różnica najdłuższego i najkrótszego odstępu QT w zapisie EKG. Świadczy ona o różnicach w czasie trwania repolaryzacji w różnych miejscach mięśnia sercowego, przez co może się wiązać ze zwiększoną podatnością na zdarzenia arytmiczne [37].

Nowoczesne monitorowanie holterowskie stwarza możliwość tzw. dynamicznej analizy QT, czyli odnoszenia jej do częstotliwości rytmu zatokowego. Interaktywna analiza odstępu QT *beat to beat* przeprowadzana na podstawie 24-godzinnego cyfrowego monitorowania holterowskiego umożliwia analizę dynamiki zmian odstępu QT poprzez ocenę całodobowej zmienności odstępu QT (*QT variability*) oraz obliczenie nachylenia krzywej regresji liniowej (*slope*) QT/RR, odzwierciedlającej adaptację odstępu QT do częstotliwości rytmu serca [37].

Z patofizjologicznego punktu widzenia bardziej stromy przebieg krzywej QT/RR wskazuje na zwiększoną aktywność części współczulnej układu autonomicznego, a tym samym zwiększoną podatność mięśnia sercowego do wystąpienia zdarzeń arytmicznych. Zaburzenia dynamiki odstępu QT, których wykładnikiem była podwyższona wartość wskaźnika QT/RR *slope*, obserwowano w grupach pacjentów po przebytym zawale serca, z zespołem wydłużonego QT oraz z HF [38, 39]. Dotychczasowe dane w piśmiennictwie na temat prognostycznej wartości zaburzeń dynamiki odstępu QT są nieliczne. Pathak i wsp. [40] oceniali wartość prognostyczną podwyższonego wskaźnika QT/RR *slope* w grupie 175 pacjentów z HF zarówno o etiologii niedokrwiennej (43%), jak i nie-niedokrwiennej (57%) z LVEF średnio 27,8%. Okazało

się, że wartość predykcyjna QT/RR była wyższa w stosunku do wystąpienia nagłych zgonów niż śmiertelności całkowitej [40]. Podobnie w badaniu Watanabe i wsp. [41] QT/RR slope > 0,17 okazał się czynnikiem predykcyjnym śmiertelności całkowitej (HR = 4,73, CI = 1,37–18,7, p = 0,013), jak również niezależnym wskaźnikiem prognostycznym SCD (HR = 11,2, CI = 3,28–21,4, p = 0,001) u pacjentów z HF. Niezależną prognostyczną wartość zaburzeń dynamiki odstępu QT wykazali w swoim badaniu Iacoviello i wsp. [42]. Nieprawidłowa dynamika zmian odstępu QT wiązała się z istotnie większym zagrożeniem wystąpienia groźnych zaburzeń rytmu serca pod postacią częstoskurczu komorowego i migotania komór, z SCD łącznie, w 39-miesięcznej obserwacji pacjentów z HF. W analizie wieloczynnikowej tylko QT/RR slope > 0,19, obniżona LVEF oraz epizody nieutrwalonego częstoskurczu komorowego okazały się niezależnymi czynnikami prognostycznymi złego rokowania. Połączenie tych 3 czynników identyfikowało podgrupę pacjentów najbardziej zagrożonych, zaś podwyższona wartość QT/RR slope pozwalała wyodrębnić wśród populacji chorych z LVEF < 35% grupę osób z najbardziej zaburzoną równowagą układu autonomicznego, a tym samym z największym zagrożeniem wystąpienia SCD [42]. Z kolei we wcześniej już opisywanym wielośrodkowym badaniu MUSIC, do którego włączono pacjentów ze średnio zaawansowaną HF, nieprawidłowa dynamika zmian odstępu QT z towarzyszącym wskaźnikiem QT/RR slope > 0,20 wiązała się ze wzrostem śmiertelności całkowitej [43].

W ostatnich latach wzrosło zainteresowanie całodobową ocenę zmienności odstępu QT (*QT variability*). Już w latach 90. ubiegłego wieku Berger i wsp. [44] dowiedli, że pacjenci z HF charakteryzują się większą zmiennością odstępu QT w porównaniu z osobami zdrowymi w podobnym przedziale wiekowym. Ostatnie badania przeprowadzone przez Piccirillo i wsp. [45] pokazały, że zaburzona zmienność QT może być szczególnie przydatna w przewidywaniu wysokiego ryzyka zgonu wśród pacjentów asymptomatycznych z nieznacznie upośledzoną funkcją skurczową LV. W grupie 396 chorych z HF znajdujących się w I klasie wg NYHA, z LVEF 35–40% wskaźnik zmienności QT (*QT variability index*) najlepiej wskazywał grupę chorych wysokiego ryzyka wystąpienia SCD [45]. Być może ocena zmienności QT stanie się niebawem wskaźnikiem prognostycznym u pacjentów z HF z zachowaną czynnością skurczową LV — grupie nieobjętej w dotychczasowych wytycznych wskazaniemi do implantacji kardiowertera-defibrylatora.

ZDOLNOŚĆ DO ZWOLNIENIA

Kolejną nową metodą oceny HRV jest uśrednienie sygnału względem fazy opisane przez Bauera i wsp. w 2006 r. [46]. W metodzie tej uśrednia się czas trwania odstępów RR znajdujących się wokół tzw. punktów kotwiczących (*anchor points*) i wylicza różnicę między tym czasem a uśrednionym czasem

poprzedzających odstępów RR. Jeśli jako punkt kotwiczący zdefiniuje się odstęp RR, który jest dłuższy od poprzedzającego (odpowiadający zwolnieniu rytmu serca), wówczas za pomocą działań arytmetycznych można uzyskać parametr nazwany zdolnością do zwolnienia (DC). W sposób analogiczny można przeprowadzić ocenę zdolności do przyspieszenia (AC), z tą różnicą, że w tym przypadku punktem kotwiczącym jest skrócenie odstępu RR. Oba parametry, zarówno DC, jak i AC, posiadają istotną klinicznie wartość prognostyczną w populacji chorych po przebyłym zawale serca, przy czym wartość ta jest zdecydowanie lepsza dla DC.

Punkty odcięcia dla DC to [46]:

- > 4,5 ms — zachowana zdolność do zwolnienia rytmu serca;
- > 2,5–4,5 ms — osłabiona zdolność do zwolnienia rytmu serca;
- < 2,5 ms — zniesiona zdolność do zwolnienia rytmu serca.

Wartość prognostyczna DC jest istotnie lepsza nie tylko od SDNN, ale także od LVEF, parametru echokardiograficznego uznawanego za standard w ocenie ryzyka zgonu u pacjentów ze schorzeniami kardiologicznymi. Stwierdzono istotną statystycznie korelację DC ze śmiertelnością całkowitą w grupach pacjentów z upośledzoną i zachowaną czynnością skurczową LV. Wartość prognostyczna DC jest addycyjna do wartości LVEF [46]. Ponadto w populacji pacjentów z ostrym, pierwszym w życiu zawałem z uniesieniem odcinka ST (STEMI) leczonym pierwotną angioplastyką zaobserwowano korelację między zwolnieniem rytmu a wskaźnikami HRV, co sugeruje związek DC z autonomiczną modulacją rytmu serca [47]. Poza grupą chorych po zawale serca aktualnie brakuje danych o przydatności rokowniczej tej metody w innych jednostkach chorobowych.

Jednym ze względnie nowych parametrów jest ciężka dysfunkcja autonomiczna, czyli współistnienie zaburzonej turbulencji rytmu zatokowego z osłabieniem zdolności do zwolnienia. Bauer i wsp. [48] dowiedli w badaniu ISAR-Risk, że chorzy z HF z zachowaną czynnością skurczową LV (LVEF > 30%), u których stwierdzono brak turbulencji rytmu serca (HRT kategoria 2) i osłabienie zdolności do zwolnienia (DC < 4,5 ms), charakteryzują się wysoką 5-letnią śmiertelnością porównywalnie z pacjentami z upośledzoną funkcją skurczową LV (LVEF < 30%). Zaburzenie regulacji autonomicznej u chorych z zachowaną LVEF sprawia, że ryzyko zgonu jest u nich podobnie wysokie, jak w przypadku pacjentów z ciężkim upośledzeniem funkcji skurczowej LV. Podobnie w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2 po przebyłym zawale serca ciężka niewydolność układu autonomicznego była najsilniejszym predyktorem śmiertelności całkowitej, silniejszym niż wiek \geq 65 lat i LVEF \leq 30% [49].

Obecnie wydaje się, że nie pojedynczy parametr, a pewien algorytm uwzględniający kilka wskaźników może się okazać przydatny w identyfikacji chorych z najbardziej za-

burzoną równowagą układu autonomicznego, a tym samym z gorszym rokowaniem.

PODSUMOWANIE

Pobudzenie układu współczulnego stanowi kluczowy element zaburzonej równowagi autonomicznej HF. Przewlekła aktywacja adrenergiczna powoduje niekorzystne efekty w obrębie układu sercowo-naczyniowego, co w konsekwencji przyczynia się do progresji HF. Istnieje wiele dowodów, że stopień pobudzenia współczulnego jest niezależnym czynnikiem złego rokowania u osób z HF. Dlatego też nieustannie trwają poszukiwania nieinwazyjnych elektrokardiograficznych wskaźników pozwalających ocenić zaburzenia równowagi współczulno-przywspółczulnej w tej grupie pacjentów. W ostatnich latach, dzięki wprowadzeniu nowych analiz oceniających różne cechy aktywności elektrycznej mięśnia sercowego, a możliwych do zastosowania w czasie badania holterowskiego, ocena dynamicznych wskaźników elektrokardiograficznych stała się przydatna w przewidywaniu ryzyka u pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi. Nieinwazyjną rejestrację standardowego EKG stosuje się powszechnie ze względu na niskie koszty eksploatacji, a także prostotę interpretacji uzyskanych zapisów. Obecnie uważa się, że nie pojedynczy parametr, a pewien algorytm uwzględniający kilka wskaźników prognostycznych może okazać się przydatny w identyfikacji chorych z zaburzoną równowagą współczulno-przywspółczulną, a tym samym najbardziej zagrożonych.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Piśmiennictwo

- Mann DL, Bristow MR. Mechanisms and models in heart failure. The biomechanical model and beyond. *Circulation*, 2005; 117: 2837–2849.
- Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J*, 2008; 29: 2388–2442.
- Davilla DF, Nunez TJ, Odreman R et al. Mechanisms of neurohormonal activation in chronic congestive heart failure: pathophysiology and therapeutic implication. *Int J Cardiol*, 2005; 101: 343–346.
- 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: 1179–1199.
- Heart Rate Variability; Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology. *Eur Heart J*, 1996; 17: 354–381.
- Makikallio TH, Perkiomaki JS, Huikuri HV. Nonlinear dynamics of RR intervals. In: Malik M, Camm JA eds. *Dynamic Electrocardiography*. Blackwell Futura, New York 2004; 22–30.
- Zuanetti G, Neilson JM, Latini R et al. Prognostic significance of heart rate variability in post-myocardial infarction patients in the fibrinolytic era. The GISSI-2 results. *Circulation*, 1996; 94: 432–436.
- La Rovere MT, Bigger JT, Marcus FI et al. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflex After Myocardial Infarction). Investigators. *Lancet*, 1998; 351: 478–484.
- Nolan J, Batin P, Andrews R et al. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom heart failure evaluation and assessment of risk trial (UK-Heart). *Circulation*, 1998; 98: 1510–1516.
- Kearney MT, Fox KA, Lee AJ et al. Predicting death due to progressive heart failure in patients with mild-to-moderate chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2002; 40: 1801–1808.
- Ponikowski P, Anders SD, Chua TP et al. Depressed heart rate variability as an independent predictor of death in chronic heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, 1997; 79: 1645–1650.
- Shehab AMA, MacFadyen RJ, McLaren M et al. Sudden unexpected death in heart failure may be preceded by short term, individual increases in inflammation and in autonomic dysfunction: a pilot study. *Heart*, 2004; 90: 1263–1268.
- Piskorski J, Guzik P, Krauze T et al. Cardiopulmonary resonance at 0.1 Hz demonstrated by averaged Lomb-Scargle periodogram. *Centr Eur J Physics*, 2010; 8: 386–392.
- La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R et al. Short-term heart rate variability strongly predicts sudden cardiac death in chronic heart failure patients. *Circulation*, 2003; 107: 514–516.
- Galinier M, Pathak A, Fourcade J et al. Depressed low frequency power of heart rate variability as an independent predictor of sudden death in chronic heart failure. *Eur Heart J*, 2000; 21: 475–482.
- Kleiger R, Stein Ph, Bigger T. Heart rate variability: measurement and clinical utility. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2005; 10: 88–101.
- Piskorski J, Guzik P. Geometry of the Poincaré plot of RR intervals and its asymmetry in healthy adults. *Physiol Meas*, 2007; 28: 287–300.
- Huikuri HV, Makikallio TH, Peng CK et al. Fractal correlation properties of RR interval dynamics and mortality in patients with depressed left ventricular function after an acute myocardial infarction. *Circulation*, 2000; 101: 47–53.
- Maestri R, Pinna GD, Accardo A et al. Nonlinear indices of heart rate variability in chronic heart failure patients: redundancy and comparative clinical value. *Nonlinear indices of heart rate variability in chronic heart failure patients: redundancy and comparative clinical value. J Cardiovasc Electrophysiol*, 2007; 18: 425–433.
- 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: 1390–1396.
- 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: 1353–1365.
- Schneider R, Barthel P, Watanabe M et al. Heart rate turbulence on holter. In: Malik M, Camm JA eds. *Dynamic electrocardiography*. Blackwell Futura Publishing, London 2004; 190–193.
- Guzik P, Schmidt G. Turbulencja rytmu serca — znaczenie kliniczne. *Kardiologia Polska*, 2006; 64: 198–207.

24. Koyama J, Watanabe J, Yamada Hamada et al. Evaluation of heart-rate turbulence as a new prognostic marker in patients with chronic heart failure. *Circulation J*, 2002; 66: 902–907.
25. 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: 585–590.
26. Malberg H, Bauernschmitt R, Meyerfeldt U et al. Short-term heart rate turbulence analysis versus variability and baroreceptor sensitivity in patients with dilated cardiomyopathy. *Z Kardiol*, 2003; 92: 547–557.
27. 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: 819–824.
28. Kawasaki T, Azuma A, Asada S et al. Heart rate turbulence and clinical prognosis in hypertrophic cardiomyopathy and myocardial infarction. *Circulation*, 2003; 67: 601–604.
29. Szymanowska K, Piątkowska A, Nowicka A et al. Clinical Significance of heart rate turbulence assessment in patients with chronic heart failure. *Kardiol Pol*, 2008; 66: 1289–1295.
30. Trzos E, Krzemińska-Pakuła M, Rechciński T. Heart rate turbulence in patients with chronic heart failure. *Kardiol Pol*, 2008; 66: 1183–1190.
31. Cygankiewicz I, Zareba W, Vazquez R et al. Relation of heart turbulence to severity of heart failure. *Am J Cardiol*, 2006; 98: 1635–1640.
32. 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: 585–590.
33. Cygankiewicz I, Zareba W, Vazquez R et al. MUSIC Study Investigators: A relation of heart rate turbulence to severity of heart failure. *Am J Cardiol*, 2006; 98: 1635–1640.
34. La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R et al. Autonomic markers and cardiovascular and arrhythmic events in heart failure patients: still a place in prognostication? Data from the GISSI-HF trial. *Eur J Heart Fail*, 2012 Jul 30 [Epub ahead of print].
35. Sredniawa B, Cebula S, Kowalczyk J et al. Heart rate turbulence for prediction of heart transplantation and mortality in chronic heart failure. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2010; 15: 230–237.
36. Sredniawa B, Lenarczyk R, Musialik-Lydko A et al. Effects of cardiac resynchronization therapy on heart rate turbulence. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2009; 32 (Suppl 1): 90–93.
37. Cygankiewicz I, Zareba W, Bayes de Luna A. Prognostic value of Holter monitoring in congestive heart failure. *Cardiol J*, 2008; 15: 313–323.
38. Jensen BT, Abildstrom SZ, Larronde CE et al. QT dynamics in risk stratification after myocardial infarction. *Heart Rhythm*, 2005; 2: 357–364.
39. Alonso JL, Martinez P, Vallverdu M et al. Dynamics of ventricular repolarization in patients with dilated cardiomyopathy versus healthy subjects. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2005; 10: 121–128.
40. Pathak A, Curnier D, Fourcade J et al. QT dynamicity: a prognostic factor for sudden death in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*, 2005; 7: 269–275.
41. Watanabe E, Arakawa T, Uchiyama T et al. Prognostic significance of circadian variability of RR and QT intervals and QT dynamicity in patients with chronic heart failure. *Heart Rhythm*, 2007; 4: 999–1005.
42. Iacoviello M, Forleo C, Guida P et al. Ventricular repolarization dynamicity provides independent prognostic information toward major arrhythmic events in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 2007; 50: 225–231.
43. Cygankiewicz I, Zareba W, Vazquez R et al.; on behalf of MUSIC Investigators. Prognostic value of QT/RR slope in predicting mortality in patients with congestive heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2008; 19: 1066–1072.
44. Berger RD, Kasper EK, Baughman KL et al. Beat-to-beat QT interval variability. Novel evidence for repolarization lability in ischemic and nonischemic dilated cardiomyopathy. *Circulation*, 1997; 96: 1557–1565.
45. Piccirillo G, Magri D, Matera S et al. QT variability strongly predicts sudden cardiac death in asymptomatic subjects with mild or moderate left ventricular dysfunction: a prospective study. *Eur Heart J*, 2007; 28: 1344–1350.
46. Bauer A, Kantelhardt JW, Barthel P et al. Deceleration capacity of heart rate as a predictor of mortality after myocardial infarction: cohort study. *Lancet*, 2006; 367: 1674–1681.
47. Lewek J, Wranicz JK, Guzik P et al. Clinical and electrocardiographic covariates of deceleration capacity in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Cardiol J*, 2009; 16: 528–534.
48. Bauer A, Barthel P, Schneider R et al. Improved stratification of autonomic regulation for risk prediction in post-infarction patients with preserved left ventricular function (ISAR-Risk). *Eur Heart J*, 2009; 30: 576–583.
49. Barthel P, Bauer A, Muller A et al. Reflex and tonic autonomic markers for risk stratification in patients with type 2 diabetes surviving acute myocardial infarction. *Diabetes Care*, 2011; 34: 1833–1837.