

Turbulencja rytmu serca – znaczenie kliniczne

Clinical significance of heart rate turbulence

Przemysław Guzik¹, Georg Schmidt²

¹Katedra i Klinika Intensywnej Terapii Kardiologicznej, Akademia Medyczna, Poznań

²Klinikum rechts der Isar, 1. Med. Klinik, Monachium, Niemcy

Kardiologia Polska 2006; 64: 198-207

Wstęp

Identyfikacja osób ze zwiększonym ryzykiem zgonu z powodu chorób układu krążenia ma ogromne znaczenie kliniczne [1]. W różnych ośrodkach badawczych od lat prowadzone są prace nad stworzeniem narzędzi i metod pozwalających na wyselekcjonowanie narażonych na nie osób. Część z dotychczas opracowanych metod oceniających ryzyko zgonu u chorych po zawale serca jest stosowana nadal, inne po latach świetności odchodzą w zapomnienie. Do częściej stosowanych parametrów wykorzystywanych w celach rokowniczych należą frakcja wyrzutowa lewej komory, zmienność rytmu serca (*heart rate variability*, HRV), późne potencjały komorowe, wrażliwość baroreceptorów, zmienność wysokości i kształtu załamka T (*T-wave alternans*), a w ostatnich latach turbulencja rytmu serca [2-6].

Pewnego wieczoru 1998 r. grupa monachijskich przyjaciół: Georg Schmidt, Petra Barthel i Raphael Schneider ze zniecierpliwieniem oczekiwała na faks z redakcji *Circulation* z ostateczną decyzją o przyjęciu lub odrzuceniu manuskryptu pracy opisującej zachowanie się częstości pracy serca po przedwczesnych pobudzeniach komorowych (*ventricular premature beats*, VPB). Po latach pracy, miesiącach pisania, tygodniach poprawek, wyjaśnień i spełniania życzeń recenzentów każda minuta dłużyła się jak wieczność. W końcu, po krótkim dzwonku, ciche i miarowe buczenie faksu przerwało niekończące się dyskusje przepiętione nadzieją i nowymi planami. Wszyscy zebrani gorączkowo przebiegali wzrokiem po decyzji, w której Rada Redakcyjna informowała,

że manuskrypt ostatecznie został... odrzucony. Co się stało, dlaczego? Czy nikt nie mógł ich zrozumieć, czy nikt nie widział tego, co widzieli oni? W ciągu paru minut zdecydowano o zmianie koncepcji obliczeń i prezentacji wyników. Z nadchodzącą nocą narodziły się 2 nowe parametry opisujące zjawisko, które dzięki renomowanemu piśmie *Lancet* jest znane od 24 kwietnia 1999 r. jako turbulencja rytmu serca (*heart rate turbulence*, HRT) [6].

Turbulencja rytmu serca i jej pomiar

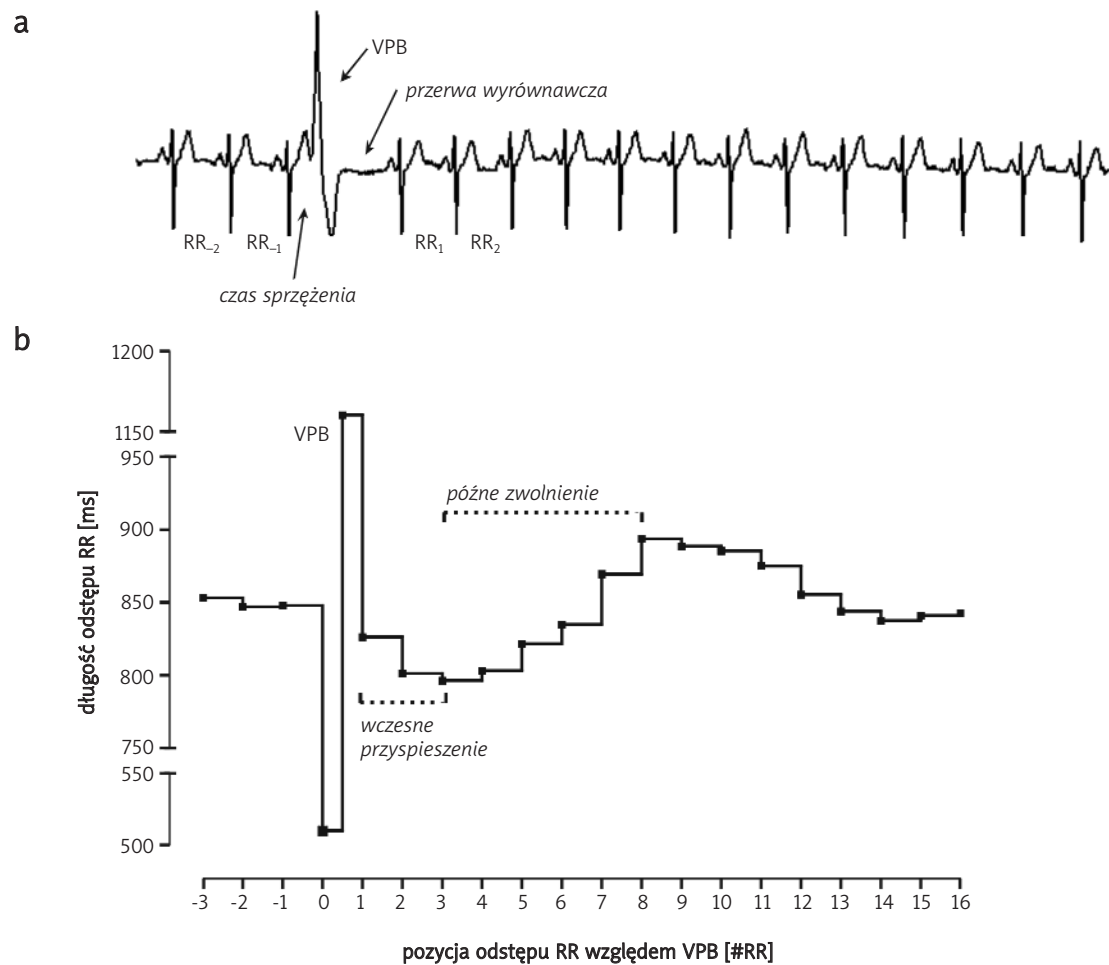
Zjawisko HRT polega na krótkotrwałej zmianie częstości pracy serca po przedwczesnym skurczu komorowym (Rycina 1a.) [6-12]. Tuż po VPB obserwuje się początkowe przyspieszenie (*early acceleration*), a następnie późne zwolnienie (*late deceleration*) pracy serca. Całe zjawisko trwa nie dłużej niż 15–20 kolejnych uderzeń serca (Rycina 1b.). Turbulencja rytmu serca obrazuje niemal wyłącznie zachowanie się węzła zatokowego, który po VPB zmienia częstość wyładowań, doprowadzając początkowo do skrócenia, a następnie do wydłużenia czasu trwania kolejnych cykli serca mierzonych w EKG jako odstępy RR. Wielkość HRT jest mierzona kilkoma parametrami, z których historycznie najstarsze i najczęściej stosowane to początek turbulencji (*turbulence onset*, TO) i nachylenie turbulencji (*turbulence slope*, TS) [6].

Do precyzyjnego zmierzenia HRT niezbędne jest spełnienie kilku warunków [6, 7, 11, 13]. Po pierwsze i najbardziej oczywiste, zapis EKG powinien być dokładnie oceniony z prawidłową identyfikacją pochodzenia wszyst-

Adres do korespondencji:

dr n. med. Przemysław Guzik, Katedra i Klinika Intensywnej Terapii Kardiologicznej, Akademia Medyczna im. K. Marcinkowskiego, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań, tel.: +48 61 869 13 94, faks: +48 61 869 16 89, e-mail: pguzik@ptkardio.pl

Praca wpłynęła: 01.09.2005. Zaakceptowana do druku: 18.10.2005.

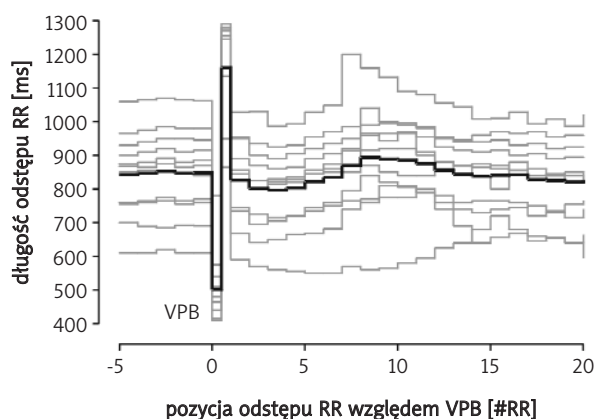


Rycina 1. a): Przykładowy zapis EKG z VPB i określeniem pozycji kolejnych odstępów RR względem VPB – odstępy RR poprzedzające VPB są określone jako RR₋₂ i RR₋₁, natomiast następujące po VPB jako RR₁ i RR₂. b): Przykładowy tachogram czasu trwania odstępów RR względem VPB – zapis od osoby po zawale serca z niskim ryzykiem zgonu. Po VPB obserwuje się wczesne przyspieszenie depolaryzacji węzła zatokowego, tj. skrócenie czasu trwania kolejnych odstępów RR. Następnie dochodzi do zwolnienia depolaryzacji węzła zatokowego, czyli wydłużenia czasu trwania kolejnych odstępów RR

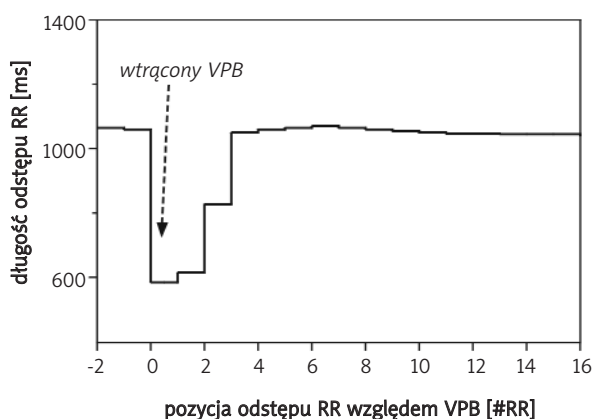
kich pobudzeń. Należy odróżnić od siebie pobudzenia zatokowe, nadkomorowe, komorowe i wyzwolone przez stymulator, a także artefakty techniczne. W ocenie HRT uwzględniane są krótkie tachogramy złożone z 20 pobudzeń zatokowych otaczających VPB. Aby potencjalny tachogram został uwzględniony w analizie HRT, co najmniej 5 ewolucji przed i 15 po VPB musi być pochodzenia zatokowego. Oznacza to, że obecność choćby jednego niezatokowego skurczu lub artefaktu dyskwalifikuje dany tachogram z dalszej analizy HRT. Ponadto w celu ograniczenia ilości przypadkowo zakwalifikowanych pobudzeń niezatokowych stosuje się w ostatecznej analizie filtry usuwające zbyt krótkie lub zbyt długie odstępy RR.

Dodatkowo w celu zakwalifikowania do analizy HRT danego tachogramu VPB musi mieć co najmniej 20% przedwczesności, z pauzą wyrównawczą dłuższą o co najmniej 20% od wartości odstępu referencyjnego. Ostatecznie wszystkie lokalne tachogramy odstępów RR wokół VPB kwalifikujące się do oceny HRT są uśredniane (Rycina 2.). W przypadku niespełnienia wymienionych kryteriów do analizy HRT mogą zostać nieprawidłowo zakwalifikowane pobudzenia, np. wtrącone VPB, które nie wyzwolą zjawiska turbulencji rytmu zatokowego (Rycina 3.) [13].

Obecnie uważa się, że wiarygodna ocena HRT zachodzi wówczas, jeśli co najmniej 5 VPB (z odpowiadający-



Rycina 2. Ostateczny tachogram czasu trwania odstępów RR wobec pozycji VPB wykorzystywany w ocenie HRT (gruba linia) powstaje z uśrednienia wszystkich lokalnych tachogramów (cienkie linie) – charakterystycznych dla poszczególnych VPB. Na przedstawionym wykresie uśrednienie 11 indywidualnych tachogramów dla 11 pojedynczych VPB utworzyło ostateczny tachogram, na którym zjawisko HRT jest łatwiej dostrzegalne



Rycina 3. Uśredniony tachogram czasów trwania odstępów RR otaczających wtrącony VPB. Zjawisko HRT jest niewidoczne po wtrąconych VPB. Na przedstawionym wykresie uśredniono 159 indywidualnych tachogramów dla 159 wtrąconych VPB u tej samej osoby. Dzięki uprzejmości inż. R. Schneidera i na podstawie [13]

mi im tachogramami) spełnia ww. kryteria [7, 11, 13]. Dzięki temu można ograniczyć wpływ innych zjawisk na HRT, np. oddechowej niemiaryowości rytmu zatokowego.

Krótko trwające (2–4 uderzenia), wczesne przyspieszenie pracy serca znajduje odzwierciedlenie w wartości początku turbulencji (TO). Początek turbulencji mierzy zmianę średniego czasu trwania 2 pierwszych odstępów RR pochodzenia zatokowego po przerwie wyrównawczej jako procent średniego czasu trwania 2 ostatnich zatokowych ewolucji poprzedzających VPB (Rycina 4.).

$$TO = \frac{(RR_1 + RR_2) - (RR_{-2} + RR_{-1})}{(RR_{-2} + RR_{-1})} \cdot 100\%$$

Ujemna wartość TO wskazuje na przyspieszenie, TO=0% na brak zmiany, natomiast wartość dodatnia TO na zwolnienie pracy serca po VPB [6, 7].

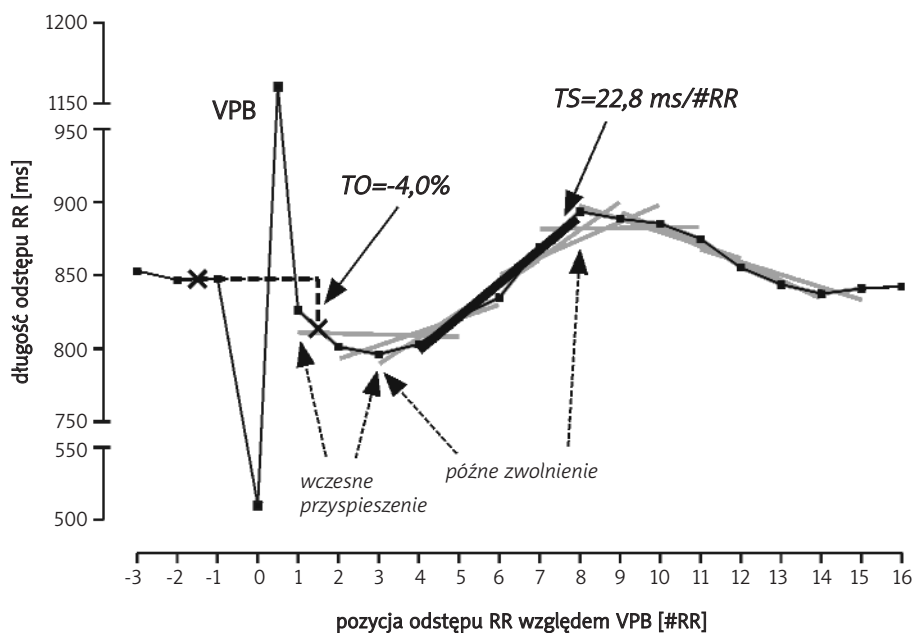
Nachylenie turbulencji opisuje uśrednioną dynamikę zwolnienia rytmu zatokowego w fazie późnej deceleracji [6–11] (Rycina 4.). W tym celu wyznacza się uśredniony tachogram czasu trwania odstępów RR dla 15 kolejnych pobudzeń zatokowych po VPB. Następnie dla tak utworzonego ciągu uśrednionych odstępów RR wykreśla się osobną linię regresji dla każdego kolejnych 5 cykli (na Rycinie 4. łącznie 11 prostych regresji dla 15 kolejnych uśrednionych odstępów RR). Prosta o maksymalnym nachyleniu (najbardziej stroma) opisuje największe prze-

ciętne zwolnienie pracy serca na odcinku 5 kolejnych pobudzeń zatokowych po VPB. Wartość współczynnika nachylenia takiej linii odpowiada nachyleniu turbulencji (TS). Jednostką TS jest ms/odstęp RR (ms/#RR, Rycina 4.). Im większa wartość TS, tym większe przeciętne zwolnienie rytmu zatokowego po VPB, co jest typowe dla osób zdrowych, a także chorych z niskim ryzykiem zgonu po zawale serca. Wartości TS zbliżone do 0 ms/#RR wskazują na zniesienie lub brak zwolnienia pracy serca po VPB. Czasami obserwuje się ujemne wartości TS, co wskazuje na fakt, że zwykle po VPB dochodzi do przyspieszenia rytmu zatokowego. Zarówno wartości TS bliskie 0 ms/#RR, jak i mniejsze od tej wartości spotyka się najczęściej u chorych kardiologicznych z podwyższonym ryzykiem zgonu, ale czasami również u osób zdrowych [6-13].

Wartość kliniczna HRT

Turbulencja rytmu serca u osób zdrowych i bez strukturalnej choroby serca

Turbulencja rytmu serca jest zjawiskiem fizjologicznym [8, 11, 13-18], można ją zaobserwować już dla 1 VPB. Jednak ze względu na współistnienie innych mechanizmów odpowiedzialnych za zmienność rytmu zatokowego, np. wpływ oddychania czy też sen, po pojedynczym VPB HRT może być nieobecne [8, 11]. Uważa się, że u osób zdrowych wartość TO powinna być <0%, podczas gdy TS >2,5 ms/#RR. Czasami u osób zdrowych stwierdza się obecność nieprawidłowych wartości TO lub TS. Współistnienie patologicznych wartości zarów-



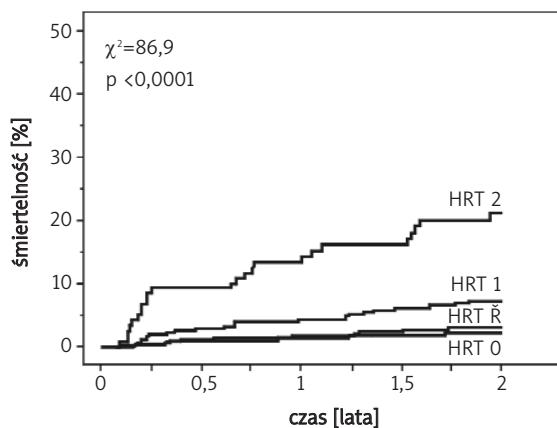
Rycina 4. Obliczenie wartości początku turbulencji (TO) i nachylenia turbulencji (TS) w uśrednionym tachogramie czasów trwania odstępów RR otaczających VPB. TO opisuje wczesne przyspieszenie pracy serca i wyraża różnicę między średnią (na wykresie zaprezentowane jako x) z czasów trwania RR₁ i RR₂, a RR₋₁ i RR₋₂. TS odpowiada nachyleniu najbardziej stromej prostej regresji wyznaczonej dla kolejnych 5 uśrednionych odstępów RR w zbiorze pierwszych 15 uśrednionych RR po VPB. Na przedstawionym wykresie najbardziej stromą prostą regresji wyróżniono grubą czarną linią, a pozostałe 10 prostych regresji przedstawiono przy pomocy cieńszych, szarych linii

no TO, jak i TS jest niezmiernie rzadkie u osób zdrowych – dotychczas nie wytłumaczono tego zjawiska.

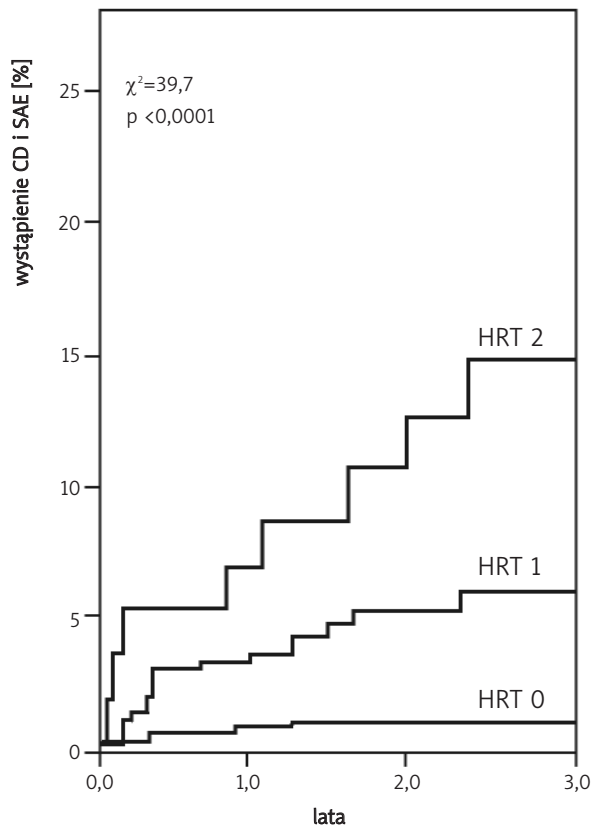
Turbulencja rytmu serca a śmiertelność całkowita

W pierwszej oryginalnej pracy, a także w innych analizach wykazano, że obecność HRT u chorych po zawale serca jest związana z niską odległą śmiertelnością całkowitą, natomiast znaczne ograniczenie lub brak HRT obserwuje się u chorych z wysokim ryzykiem zgonu w późniejszej obserwacji [6, 7].

Powszechnie używane wartości odcięcia 0% dla TO i 2,5 ms/#RR dla TS opracowano na podstawie analizy Receiver Operator Curve (ROC) i log-rank testu przeprowadzonych z wykorzystaniem 24-god. rejestracji EKG metodą Holtera pochodzących z tzw. grupy szkoleniowej złożonej ze 100 osób z chorobą niedokrwinną serca (78 po zawale) [6]. W tym samym artykule przeanalizowano wartość prognostyczną TO i TS w 2 dużych i niezależnych populacjach chorych po zawale serca, u których wykonano 24-god. holterowskie rejestracje EKG [6]. Byli to chorzy z programu MPIP (Multicentre Post-Infarction



Rycina 5. Krzywe przeżycia przedstawiające śmiertelność całkowitą dla kategorii HRT R, HRT 0, HRT 1 oraz HRT 2 w grupie 1455 chorych po zawale serca z programu badawczego ISAR-HRT. Zmodyfikowane za zgodą autorów [7]



Rycina 6. Krzywe przeżycia przedstawiające skumulowaną częstość wystąpienia złożonego punktu końcowego będącego kombinacją zgonu sercowego (CD) i poważnego zdarzenia arytmicznego (SAE) dla kategorii HRT 0, HRT 1 oraz HRT 2 w grupie 968 osób po zawale serca. Zmodyfikowano za zgodą autorów [30]

Program) i z ramienia placebo badania EMIAT (*European Myocardial Infarction Amiodarone Trial*), łącznie niemal 1200 osób. Z oczywistych względów z analizy wykluczono osoby z migotaniem przedsionków, bez komorowych zaburzeń rytmu oraz ze złymi technicznie 24-godz. zapisami EKG. Mediana czasu obserwacji wynosiła w badaniu MPIP 22 mies., a w badaniu EMIAT 21 mies. W tym czasie w grupie MPIP wystąpiło 75 zgonów, podczas gdy w grupie EMIAT 87 zgonów. W przeprowadzonych analizach statystycznych stwierdzono, że zarówno TO, jak i TS okazały się bardzo dobrymi wskaźnikami prognostycznymi określającymi wystąpienie śmiertelności całkowitej. Ich wartość predykcyjna była porównywalna bądź lepsza od innych parametrów, takich jak frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) <30%, *HRV triangular index* <20, częstość rytmu serca >75/min, obecność komorowych zaburzeń rytmu w rejestracji holterowskiej, wiek >65 lat czy przebyty wcześniej zawał serca. TS oka-

zał się najsilniejszym wskaźnikiem prognostycznym w badaniu EMIAT, zaś drugim z kolei po LVEF parametrem przewidującym wystąpienie zgonu w programie MPIP. Chorzy bez zachowanej HRT (nieprawidłowe wartości zarówno TO, jak i TS) cechowali się największym względnym narażeniem na zgon w badaniu EMIAT (3,2; $p < 0,0001$), a także MPIP (3,2; $p = 0,0002$). Brak HRT u tych osób był lepszym predyktorem śmiertelności całkowitej niż LVEF [6].

Podobnie korzystne wyniki dotyczące wartości prognostycznej HRT uzyskali Hallstrom i wsp., którzy retrospektywnie przeanalizowali 744 holterowskich zapisów EKG z badania CAST (*Cardiac Arrhythmia Suppression Trial*), w którym określano śmiertelność całkowitą u chorych po zawale serca po zastosowaniu enkainidu, flekainidu bądź moricizyny w supresji przedwczesnych pobudeń komorowych [19].

W 2003 r. opublikowano wyniki pierwszego dużego prospektywnego badania z Klinikum recht der Isar i Deutsches Herzzentrum w Monachium [7]. W badaniu tym, zwanym dalej ISAR-HRT, przeanalizowano dane 1455 chorych, u których w czasie od kilku do kilkunastu dni po zawale serca zarejestrowano EKG metodą Holtera. Oceniana grupa była leczona wg najnowszych wytycznych. W ostrej fazie zawału u 90% wykonano zabieg PTCA, u 2% CABG, zaś 6% chorych otrzymało trombolizę farmakologiczną. Oznacza to, że tylko 2% przebadanych osób pozostało bez żadnego leczenia reperfuzyjnego. W ramach farmakoterapii przy wypisie 99% chorych otrzymało aspirynę, 93% β -bloker, 90% inhibitor ACE i 84% statynę. Znalazło to odzwierciedlenie w dobrze zachowanej LVEF (56%) oraz niskiej śmiertelności całkowitej. W ciągu średnio niemal 2-letniej (22 \pm 5 mies.) obserwacji zmarło 70 osób (4,8%). Chorych w zależności od zachowania się TO i TS przydzielono do kategorii:

- HRT 0, gdy wartości TO i TS są prawidłowe;
- HRT 1, gdy wartość TO lub TS jest nieprawidłowa;
- HRT 2, gdy wartości zarówno TO, jak i TS są nieprawidłowe.

Ponadto w pracy tej dodatkowo wyróżniono kategorię HRT \checkmark opisującą pacjentów, u których nie stwierdzono obecności VPB lub z powodów technicznych nie można było obliczyć TO i TS. Ze względu na brak istotnych różnic w przeżywalności między chorymi z kategorii HRT \checkmark i HRT 0, obydwie kategorie połączono w dalszej analizie (Rycina 5.). W jednoczynnikowej analizie przynależność pacjenta do kategorii HRT 2 była związana z istotnym i największym ryzykiem śmiertelności całkowitej (stosunek narażenia 11,4). W analizie tej LVEF <30% była dopiero drugim predyktorem zgonu (7,1). W wieloczynnikowej analizie obecność kategorii HRT 2 była również skojarzona ze znamienym i największym ryzykiem zgonu (5,9), większym niż dla LVEF <30%

(4,5). Poza tym stwierdzono, że wartość prognostyczna HRT jest nie tylko niezależna od LVEF, ale również addycyjna do niej. W grupie chorych z LVEF <30% i wśród pozostałych pacjentów obecność nieprawidłowej HRT, zwłaszcza kategorii HRT 2, była związana z istotnym zwiększeniem ryzyka zgonu w dalszej obserwacji. Dodatkowo zauważono, że mimo zachowanej frakcji wyrzutowej >30% stwierdzenie kategorii HRT 2 u starszych chorych z cukrzycą jest związane ze śmiertelnością porównywalnie wysoką (35%) jak w grupie osób z niską LVEF i zniesioną turbulencją (38%).

W 2003 r. Sade i wsp. opublikowali wyniki innego prospektywnego badania oceniającego przydatność prognostyczną HRT zmierzonej w ostrej fazie zawału serca [20]. Do badania włączono chorych, u których czas od początku zawału serca nie przekraczał 6 godz. i rejestrację EKG metodą Holtera rozpoczęto w ciągu 1 godz. od hospitalizacji. W czasie rocznej obserwacji (mediana 360 dni) spośród 117 przeanalizowanych chorych zmarło 12 osób. W jednoczynnikowej regresji Coxa obniżona wartość TO oraz TS, a także obecność kategorii HRT 2 była związana ze zwiększonym ryzykiem zgonu. W grupie chorych odpowiadających kategorii HRT 0 śmiertelność całkowita wynosiła 3,7%, wzrastała do 16% dla kategorii HRT 1 i aż do 37% dla kategorii HRT 2. Dla porównania śmiertelność wśród chorych z LVEF <40% wynosiła 43%. Natomiast jednoczesne występowanie kategorii HRT 2 u osób z obniżoną LVEF było związane z 60% śmiertelnością w czasie obserwacji.

Jokinen i wsp. przeanalizowali dane 600 chorych z badania MRFAT (*Multiple Risk Factor Analysis Trial*), u których zmierzono HRV i HRT między 5. a 7. dniem od wystąpienia ostrego zawału serca [21]. Niemal wszyscy chorzy (97%) w chwili wypisu byli leczeni β -blokerem. Średni czas obserwacji wynosił 40 ± 12 mies. W tym czasie z jakiegokolwiek przyczyny zmarło 72 chorych. Zaobserwowano, że nieprawidłowe wartości TO i TS miały znamioną wartość prognostyczną w analizie jednoczynnikowej oraz wieloczynnikowej uwzględniającej klasę NYHA, cukrzycę i wiek badanych.

Po 12 mies. obserwacji wykonano powtórny rejestrację EKG metodą Holtera u 416 chorych i ponownie przeanalizowano wartość prognostyczną parametrów HRV i HRT. Ani w jedno-, ani w wieloczynnikowym modelu Coxa nie odnotowano istotnej wartości prognostycznej TO dla określenia śmiertelności całkowitej. W przypadku TS zmieniono punkt odcięcia z <2,5 ms/#RR na <1,05 ms/#RR, obserwując istotną wartość prognostyczną nachylenia turbulencji w analizie jednoczynnikowej i na granicy istotności w analizie wieloczynnikowej. W pracy porównano także HRT zmierzone 5–7 dni i 12 mies. po zawale serca. Po roku obserwacji znamienne poprawiła się wartość TO, spadając

z $0,27 \pm 2,4\%$ do $-0,92 \pm 3,4\%$, natomiast TS nie zmieniło się: $5,4 \pm 5,8$ ms/#RR vs $5,2 \pm 5,1$ ms/#RR.

Związek HRT ze śmiertelnością całkowitą został w sposób przekonujący wykazany u chorych po zawale serca [6, 7, 19–21]. Przeanalizowani chorzy, pochodzący z różnych ośrodków i programów badawczych (EMIA, MPIP, CAST, ISAR-HRT), byli nierzadko leczeni w sposób odmienny. Wynika to z historycznego charakteru części danych, które pochodzą z okresu, kiedy tromboliza farmakologiczna nie była powszechnie stosowana (np. MPIP), stawała się postępowaniem rutynowym (EMIA, CAST), by ostatecznie zostać niemal wyparta przez leczenie inwazyjne w ostrej fazie zawału (ISAR-HRT) [6, 7, 19]. Nie bez znaczenia są również zmiany zachodzące w farmakoterapii chorych po zawale serca, m.in. zaprzestanie profilaktycznego stosowania leków antyarytmicznych (CAST), rozpowszechnienie leczenia przeciwkrwotocznego, β -blokerów, inhibitorów ACE, blokerów receptora angiotensyny 2 czy też statyn. Niezmiernie ważne są też zmiany kryteriów rozpoznania zawału, powodujące znacznie wcześniejsze zdiagnozowanie tej choroby, a tym samym szybsze rozpoczęcie właściwej terapii [22]. W ten sposób w ostatnich latach ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny u chorych po zawale serca uległo istotnemu obniżeniu, a klasa NYHA wydolności krążenia i wielkość LVEF uległy znacznej poprawie [1, 7].

Turbulencja rytmu serca a zgonu sercowe

Ocena ryzyka zgonu sercowego, w tym zatrzymania krążenia, jest jednym z największych wyzwań współczesnej kardiologii. Jak wykazano w kilku pracach, w różnych grupach osób z chorobami układu krążenia HRT ma istotną i niezależną od innych parametrów wartość prognostyczną dotyczącą zgonów sercowych. Pierwszą publikacją, w której zaprezentowano wartość prognostyczną HRT w przewidywaniu wystąpienia złożonego punktu końcowego, jakim było zatrzymanie krążenia zakończone lub niezakończone zgonem, była praca Ghurana i wsp. [23]. Autorzy przeanalizowali dane pochodzące z wieloośrodkowego programu ATRAMI (*Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction*), w którym u 1212 chorych po zawale serca pierwotnie oceniano wartość prognostyczną wrażliwości odruchu z baroreceptorów (BRS) w średnio ponad 20-mies. obserwacji [5, 23]. W jednoczynnikowej analizie Coxa obecność TS <2,5 ms/#RR była związana z istotnie zwiększonym ryzykiem zatrzymania krążenia (ryzyko względne: 4,08) porównywalnym z LVEF <35% (4,66) i SDNN <70 ms (4,09) oraz lepszą od BRS <3 ms/mmHg (3,16). Wystąpienie nieprawidłowych wartości TO i TS charakteryzujących zniesienie HRT było drugim (ryzyko względne: 6,87) po kombinacji BRS i SDNN (7,68) predyktorem złożonego punktu końcowego. Natomiast w analizie wieloczynnikowej obecność nieprawidło-

wej wartości TO i TS była istotnie silniejszym predyktorem zatrzymania krążenia niż LVEF <35% (ryzyko względne odpowiednio 4,07 vs 3,53). W podobnej analizie porównanie kombinacji nieprawidłowych wartości BRS i SDNN z LVEF <35% (3,78 vs 3,44) nie wykazało aż takich różnic w ryzyku względnym wystąpienia śmiertelnego lub nie zatrzymania krążenia. Najsilniejszym czynnikiem przewidującym zatrzymanie krążenia było jednoczesne wystąpienie nieprawidłowych wartości TO, TS, BRS oraz SDNN (8,67). Wśród licznych i szeroko dyskutowanych wniosków będących następstwem tej publikacji należy zwrócić uwagę na kilka. Wykazano, że w grupie chorych po zawale serca określenie HRT ma wartość prognostyczną dla zatrzymania krążenia zakończonego zgonem bądź nie. Stwierdzono, że wartość prognostyczna nieprawidłowej HRT jest zbliżona do LVEF <35%, niezależna i wzajemnie uzupełniająca się z BRS i SDNN.

Polska grupa badawcza, Cygankiewicz i wsp., przedstawiła wyniki prospektywnej analizy, w której określano wartość prognostyczną HRT dla wystąpienia zgonu sercowego u chorych poddanych planowanej operacji pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG) [24]. Spośród 111 osób z rytmem zatokowym, u których wykonano rejestrację EKG metodą Holtera przed zabiegiem CABG, w ciągu roku obserwacji zmarło 13. W analizie statystycznej badanych podzielono na kategorie HRT, przy czym za nieprawidłowe uznano wartości TO z najwyższego kwartyla, zaś w przypadku TS z najniższego kwartyla. Nieprawidłowe wartości TS stwierdzono istotnie częściej u osób, które zmarły (77%) niż u pozostałych chorych (19%; $p < 0,001$). Poza tym wartość prognostyczna TS dla wystąpienia zgonu sercowego była istotna i niezależna od wieku, a także LVEF. W kolejnej pracy Cygankiewicz i wsp. wykazali, że 3 mies. po operacji CABG wartości TO i TS ulegają znamiennej obniżeniu [25]. Po roku od CABG TO powraca do wartości zbliżonych jak przed zabiegiem, natomiast TS pozostaje nadal obniżona.

We wspomnianej już wcześniej pracy Jokinen i wsp. oceniali wartość prognostyczną HRT zmierzoną w czasie 5–7 dni po zawale serca nie tylko w przewidywaniu śmiertelności całkowitej, ale również zgonów sercowych [21]. Nieprawidłowe wartości TO i TS miały znamiennej wartość prognostyczną dla wystąpienia zgonu sercowego zarówno w analizie jedno-, jak i wieloczynnikowej. Ponowna ocena HRT po 12 mies. od zawału wykazała istotną i wysoką wartość prognostyczną TS w jedno- i wieloczynnikowym modelu Coxa dla wystąpienia zgonu sercowego.

Koyama i wsp. w swojej pracy przebadali 50 pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca (CHF), oceniając wartość prognostyczną HRT w określeniu ryzyka różnych zdarzeń sercowych, takich jak zgon, konieczność hospitalizacji z powodu zaostrzenia CHF lub wystąpienie częstoskurczu komorowego [26]. W porównaniu ze zdrowymi

mi, u chorych z CHF obserwowano istotnie wyższe wartości TO i niższe TS. Poza tym obecność TS <3 ms/#RR była związana ze znamiennej większym ryzykiem zgonu z powodu CHF ($p < 0,01$) bądź zgonu lub konieczności hospitalizacji w następstwie zaostrzenia choroby ($p < 0,001$). Nie zanotowano istotnego związku między parametrami HRT a obecnością częstoskurczów komorowych.

Kawasaki i wsp. oceniali przydatność HRT w przewidywaniu złożonego punktu końcowego, jakim był zgon sercowy lub wystąpienie niewydolności serca w grupie 104 chorych z przerostową kardiomiopatią [27]. W czasie ponad 2-letniej (27 ± 10 mies.) obserwacji złożony punkt końcowy wystąpił u 7 chorych, jednak nie zauważono istotnych różnic w wartościach TO i TS między osobami z ocenianymi zdarzeniami ze strony układu krążenia i bez takich zdarzeń. Nie odnotowano przydatności predykcyjnej HRT w ocenianej grupie chorych.

Próby oceny wartości prognostycznej HRT u 32 kolejnych chorych z kardiomiopatią rozstrzeniową podjęli Berkowitsch i wsp. [28]. Zdarzeniem końcowym badania było wystąpienie zgonu sercowego bądź właściwego wyładowania kardiowertera-defibrylatora (ICD) z powodu VT/VF. Do pomiarów HRT wykorzystano 10 wystymulowanych przez ICD pojedynczych VPB w czasie rytmu zatokowego. W ciągu 3 lat zaobserwowano wystąpienie 1 zgonu sercowego lub właściwą interwencję ICD u 18 osób. Stosując powszechnie zaakceptowane punkty odcięcia dla TO i TS, nie wykazano wartości prognostycznej HRT. Jednak po optymalizacji punktów odcięcia HRT okazała się istotnie związana z ryzykiem wystąpienia ocenianego zdarzenia arytmicznego. Według nowych punktów odcięcia TO było nieprawidłowe dla wartości $\geq 0,9\%$, natomiast TS <4,1 ms/#RR. Tak określony TO był istotnie związany z ryzykiem wystąpienia ocenianego punktu końcowego zarówno samodzielnie, jak i w kombinacji z nieprawidłową wartością TS, wyłącznie w analizie jednoczynnikowej. W przypadku TS, parametr ten był istotnym predyktorem ryzyka wystąpienia niepożądanego zdarzenia samodzielnie i w kombinacji z nieprawidłową wartością TO oraz LVEF nieprzekraczającą 25% zarówno w analizie jedno-, jak i wieloczynnikowej.

Owoce współpracy fińsko-niemieckiej była realizacja projektu FINGER, w którym przeanalizowano dane 2130 chorych ze świeżym zawałem serca obserwowanych przez średnio 1012 dni [29]. W ostrej fazie zawału u 70% chorych wykonano PTCA lub CABG, a u kolejnych 14% zastosowano trombolizę farmakologiczną. Poza tym w farmakoterapii zastosowano aspirynę u 94%, β -blokerów u 94%, inhibitory ACE lub blokerów receptorów angiotensyny u 74%, a statyny u 69% przebadanych osób. W badaniu FINGER oceniano wartość prognostyczną różnych parametrów pochodzących z analizy zapisów holterowskich w przewidywaniu wystąpienia zgonów serco-

wych. W czasie obserwacji zanotowano 113 przypadków zgonów sercowych: 52 miało charakter nagły, a 61 określono jako nienagłe. Okazało się, że TS nieprzekraczające 2,5 ms/#RR było istotnie związane ze zwiększonym ryzykiem zarówno nagłych, jak i nienagłych zgonów sercowych w analizie jednoczynnikowej oraz wieloczynnikowej dostosowanej do wieku, obecności cukrzycy i wielkości LVEF. Poza tym w różnych modelach TS było najlepszym bądź jednym z najlepszych (obok LVEF nie większej od 35% i nieutralnych częstoskurczów komorowych) predyktorów nagłego zgonu sercowego. Dodatkowo odnotowano, że TS mniejsze lub równe 2,5 ms/#RR było istotnie związane z wystąpieniem nagłego, a także nienagłego zgonu sercowego wśród osób z LVEF >35%. W grupie chorych z LVEF nieprzekraczającą 35% nieprawidłowa wartość TS była istotnym predyktorem wyłączenia nienagłego zgonu sercowego.

Bauer i wsp. przeanalizowali wartość prognostyczną późnych potencjałów komorowych w przewidywaniu wystąpienia 2 złożonych punktów końcowych w grupie 968 chorych z ostrym zawałem serca (podgrupa chorych z badania ISAR-HRT), a mianowicie:

- (1) kombinacji poważnych zdarzeń arytmicznych ze zgonem sercowym;
- (2) kombinacji poważnych zdarzeń arytmicznych z nagłym zgonem sercowym [30].

Skuteczna reanimacja, stwierdzenie utrwalonego częstoskurczu komorowego lub adekwatnego wyładowania ICD zdefiniowano jako poważne zdarzenie arytmiczne. Wystąpienie punktu końcowego odpowiadającego pierwszej ze wspomnianych kombinacji stwierdzono u 26 (Rycina 6.), natomiast spełniającego kryteria drugiej kombinacji u 18 chorych. Ani w jednoczynnikowej, ani w wieloczynnikowej analizie nie stwierdzono istotnego związku między obecnością późnych potencjałów komorowych, a którymkolwiek z ocenianych punktów końcowych. W przypadku HRT zaobserwowano, że osłabienie (kategoria HRT 1) lub brak zjawiska HRT (kategoria HRT 2) było istotnym predyktorem dla obydwu z ocenianych kombinacji poważnych zdarzeń arytmicznych ze zgonem sercowym lub nagłym zgonem sercowym. Wartość prognostyczną HRT wykazano w analizie jedno- i wieloczynnikowej uwzględniającej wiek badanych, przeżyty wcześniej zawał serca oraz obecność cukrzycy.

Berkowitsch i wsp. przeanalizowali 10-min elektrokardiogramy pochodzące z badania MADIT II (*Multicenter Automatic Defibrillator Trial II*) zarejestrowane u 884 osób po zawale serca z LVEF nieprzekraczającą 30% [31]. W jednoczynnikowej analizie TS nie większe od 2,5 ms/#RR wykazywało nie całkiem istotny związek ze śmiertelnością całkowitą w grupie osób leczonych zachowawczo (bez ICD). W tej samej grupie zauważono, że chorzy, u których wystąpił nagły zgon sercowy, mieli

istotnie niższą wartość TS (2,4 ms/#RR) niż pozostałe osoby (4,2 ms/#RR). Niemniej w wieloczynnikowej analizie uwzględniającej wiek, LVEF, stosowanie β -blokerów i funkcję nerek nie zaobserwowano żadnego związku między TS a śmiertelnością całkowitą i wystąpieniem nagłych zgonów sercowych u chorych leczonych konwencjonalnie. Również wśród chorych, którzy otrzymali ICD, nie zaobserwowano znamiennej zależności między żadnym z deskryptorów HRT a adekwatnym wyładowaniem ICD z powodu częstoskurczu komorowego/migotania komór. Być może brak istotnej wartości prognostycznej HRT w tym badaniu mógł być spowodowany krótkim, 10-min zapisem EKG. W większości innych badań, w których wykazano przydatność HRT w ocenie ryzyka zgonu lub innych niekorzystnych zdarzeń ze strony układu krążenia, korzystano z wielogodzinnych, dochodzących do 24 godz. zapisów holterowskich. Pomocne w wyjaśnieniu mogą być również wyniki projektu FINGER, w którym zaobserwowano, że u chorych z niską LVEF ocena HRT jest przydatna wyłącznie w określeniu ryzyka nienagłego zgonu sercowego [29].

W Tabeli I zaprezentowano zbiorcze podsumowanie badań, w których stwierdzono istotną wartość prognostyczną HRT u chorych kardiologicznych.

Podsumowanie

Analiza badań MPIP, EMIAT oraz ATRAMI sprawiła, że już w 2002 r. ocena HRT znalazła miejsce w wytycznych ESC dotyczących oceny ryzyka zgonu u chorych po zawale serca. Niemniej retrospektywny charakter przeprowadzonych analiz publikowanych do 2002 r. sprawił, że ocenie HRT przyznano jedynie kategorię 2b, wskazującą, że użyteczność tej metody w stratyfikacji ryzyka po zawale serca nie jest dobrze udowodniona [32]. Wyniki pierwszych prospektywnych analiz dotyczących wartości rokowniczej HRT u chorych po zawale serca, a także w innych grupach chorych, ukazały się nieco później [7, 20, 21, 24, 26-31]. Czy znajdą odzwierciedlenie w najnowszych wytycznych dotyczących oceny ryzyka zgonu u osób z chorobami układu sercowo-naczyniowego, pokaże przyszłość.

Jak wykazali Bonnemeier i wsp., w ostrej fazie zawału obniżone HRT ulega normalizacji po przywróceniu prawidłowego przepływu krwi TIMI 3 w pozawałowej tętnicy wieńcowej [33]. Sugeruje to, że HRT zależy od prawidłowej perfuzji miokardium, ale do tej pory nie wyjaśniono, czy HRT ulega ponownemu osłabieniu u chorych z pogorszeniem przepływu wieńcowego. Jeśli tak, wówczas HRT mogłoby wskazywać w sposób nieinwazyjny na utratę drożności lub restenozę poszerzonej wcześniej tętnicy wieńcowej. Jednak dopóki takie przypuszczenie nie zostanie udowodnione, powinno być traktowane wyłącznie jako spekulacja, a także potencjalne wyzwanie badawcze.

Tabela I. Podsumowanie badań z wykazaną istotną wartością prognostyczną HRT w różnych grupach chorych

badanie	chorzy	N	wiek [lata]	LVEF [%]	obserwacja	parametry	wynik	wartość rokownicza	punkt końcowy
grupa szkoleniowa [6]	Z IHD	100	62,8	46,4	2 lata	HRT 2 LVEF<30%	RH	7,4 5,8	zgon
MPIP [6]	Po MI	577	57,2	45,4	22 mies.	HRT 2 LVEF<30%	RH	3,2 2,9	zgon
EMIAT [6]	Po MI	614	60,8	29,9	21 mies.	HRT 2 LVEF<30%	RH	3,2 1,7	zgon
CAST [19]	Po MI	744	61,4	37,2	4,6 lat	TSwHR	RH	20,4	zgon
ISAR-HRT [7]	Po MI	1455	59	56	22 mies.	HRT 2 LVEF<30%	HR	5,9 4,5	zgon
Sade i wsp. [20]	Z MI	117	58	żyjący 56 zmarli 44	360 dni	TS<2,5 ms/#RR LVEF<40%	HR	7,3 6,9	zgon
MRFAT [21]	Po MI	600	żyjący 60 zmarli 69	bd	40 mies.	TO>0% TS<2,5 ms/#RR	HR	1,9 2,2	zgon
MRFAT [21]	Po MI	600	żyjący 60 zmarli 69	bd	40 mies.	TO>0% TS<2,5 ms/#RR	HR	2,2 2,5	zgon sercowy
ATRAMI [23]	Po MI	1212	58	50	20 mies.	HRT 2 LVEF<35%	HR	6,9 4,7	zatrzymanie krążenia
Cygangiewicz i wsp. [24]	CABG	111	żyjący 62 zmarli 69	54	1 rok	TS<4,25 ms/#RR TO>-0,37% i TS<4,25 ms/#RR	HR	8,9 3,4	zgon sercowy
Koyama i wsp. [26]	CHF	50	56	39	26 mies.	TS<3 ms/#RR LVEF<40%	HR	10,9 3,0	zgon/ hospitalizacja z powodu CHF
Berkowitsch i wsp. [28]	DCM z ICD	32	59	26	3 lata	TS<4,1 ms/#RR TO>-0,9% i TS<4,1 ms/#RR	RH	1,7 2,1	zgon/ wyładowanie ICD
FINGER [29]	Po MI	2130	59	bd	1012 dni	TS<2,5 ms/#RR LVEF<35% TS<2,5 ms/#RR LVEF<35%	HR	2,9 4,5 3,2 7,2	nagły zgon sercowy nienagły zgon sercowy
ISAR-HRT [30]	Po MI	968	58	57	34 mies.	HRT 2 LVEF<30% TS<2,5 ms/#RR LVEF<30%	HR	7,5 9,6 10,8 10,4	zgon sercowy/ zdarzenie arytm. nagły zgon sercowy/ zdarzenie arytm.

Skróty: bd – brak danych, CABG – pomostowanie aortalno-wieńcowe, DCM – kardiomiopatia rozstrzeniowa, HR – wskaźnik narażenia, HRT 2 – kategoria 2. HRT, ICD – implantowany kardiowerter-defibrylator, IHD – choroba niedokrwienna serca, LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory, MI – zawał serca, N – liczba, RH – względne narażenie, TSwHR – znormalizowany TS względem częstości pracy serca. Skróty nazw badań wyjaśniono w tekście

Więcej informacji o HRT, program pozwalający na analizę HRT z zapisów holterowskich (bezpłatny dla celów naukowych) oraz aktualne piśmiennictwo można znaleźć w Internecie pod adresem www.h-r-t.org.

Piśmiennictwo

1. Moss AJ. Dead is dead, but can we identify patients at increased risk for sudden cardiac death? *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 659-60.
2. Hartikainen JEK, Malik M, Staunton A, et al. Distinction between arrhythmic and nonarrhythmic death after acute myocardial infarction based on heart rate variability, signal-averaged

electrocardiogram, ventricular arrhythmias and left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 296-304.

3. Tapanainen JM, Still AM, Airaksinen KEJ, et al. Prognostic significance of risk stratifiers of mortality, including T wave alternans, after acute myocardial infarction: results of a prospective follow-up study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12: 645-52.
4. Kułakowski P. Ventricular signal averaged electrocardiography. In: Malik M. (ed.) Risk of Arrhythmia and Sudden Death. *BMJ Books*, London 2001; 14: 167-79.
5. La Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI, et al. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total

- cardiac mortality after acute myocardial infarction. *Lancet* 1998; 351: 478-84.
6. 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.
 7. Barthel P, Schneider R, Bauer A, et al. Risk stratification after acute myocardial infarction by heart rate turbulence. *Circulation* 2003; 108: 1221-6.
 8. Guzik P, Schmidt G. A Phenomenon of Heart-Rate Turbulence, Its Evaluation, and Prognostic Value. *Card Electrophysiol Rev* 2002; 6: 256-61.
 9. Bauer A, Schmidt G. Heart Rate Turbulence. *J Electrocard* 2003; 36 (Suppl.): 89-93.
 10. Barthel P, Bauer A, Schneider R, et al. Risk Stratification by Heart Rate Turbulence in Post-Infarction Patients. *Ital Heart J* 2004; 5 (Suppl. 1): 162S-5S.
 11. Watanabe MA, Schmidt G. Heart rate turbulence: A 5-year review. *Heart Rhythm* 2004; 1: 732-8.
 12. Francis J, Watanabe MA, Schmidt G. Heart rate turbulence: a new predictor for risk of sudden cardiac death. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2005; 10: 102-9.
 13. Schneider R, Barthel P, Watanabe M. Heart Rate Turbulence on Holter. In: Malik M, Camm JA (eds.). *Dynamic Electrocardiography. Blackwell Futura Publishing, London* 2004; 20: 190-3.
 14. Grimm W, Sharkova J, Christ M, et al. Heart Rate Turbulence following Ventricular Premature Beats in Healthy Controls. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2003; 8: 127-31.
 15. Guzik P, Schneider R, Baranowski R, et al. Internet-based multicenter study on heart rate turbulence in healthy subjects. In: Zieliński K, Duplaga M (eds.). *Conference Proceedings. International Conference on E-he@lth in Common Europe, 5-6.06.2003, Kraków* 2003: 123-8.
 16. Sestito A, Valsecchi S, Infusino F, et al. 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: 1114-8.
 17. Schwab JO, Eichner G, Veit G, et al. Influence of basic heart rate and sex on heart rate turbulence in healthy subjects. *Pacing Clin Electrophysiol* 2004; 27: 1625-31.
 18. Schwab JO, Eichner G, Shlevkov N, et al. Impact of age and basic heart rate on heart rate turbulence in healthy persons. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005; 28 (Suppl. 1): S198-201.
 19. Hallstrom AP, Stein PK, Schneider R, et al. Characteristics of heart beat intervals and prediction of death. *Int J Cardiol* 2005; 100: 37-45.
 20. Sade E, Aytemir K, Oto A, et al. Assessment of heart rate turbulence in the acute phase of myocardial infarction for long-term prognosis. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003; 26: 544-50.
 21. Jokinen V, Tapanainen JM, Seppanen T, et al. 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: 907-12.
 22. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, et al. Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003; 24: 28-66.
 23. 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.
 24. Cygankiewicz I, Wranicz JK, Bolinska H, et al. Prognostic significance of heart rate turbulence in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2003; 91: 1471-4.
 25. Cygankiewicz I, Wranicz JK, Bolinska H, et al. Influence of coronary artery bypass grafting on heart rate turbulence parameters. *Am J Cardiol* 2004; 94: 186-9.
 26. 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.
 27. Kawasaki T, Azuma A, Asada S, et al. Heart rate turbulence and clinical prognosis in hypertrophic cardiomyopathy and myocardial infarction. *Circ J* 2003; 67: 601-4.
 28. Berkowitsch A, Guettler N, Neumann T, et al. Prognostic Significance of Heart-Rate Turbulence in ICD Patients with DCM. *The XIIth World Congress on Cardiac Pacing & Electrophysiology. Hong Kong* 2003; February 19-22: 299-303.
 29. 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.
 30. Bauer A, Guzik P, Barthel P, et al. Reduced prognostic power of ventricular late potentials in post-infarction patients of the reperfusion era. *Eur Heart J* 2005; 26: 755-61.
 31. 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.
 32. 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.
 33. Bonnemeier H, Wiegand UKH, Friedlbinder J, et al. Reflex Cardiac Activity in Ischemia and Reperfusion. Heart Rate Turbulence in Patients Undergoing Direct Percutaneous Coronary Intervention for Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 2003; 108: 958-64.