

Zmienność rytmu zatokowego jako potencjalny czynnik rokowniczy w kardiomiopatii rozstrzeniowej

Maciej Karcz i Witold Rużyłło

Klinika Kardiologii Ogólnej Instytutu Kardiologii w Warszawie

Analiza zmienności rytmu zatokowego (HRV, *heart rate variability*), a ściślej biorąc analiza zmienności odstępów między kolejnymi pobudzeniami zatokowymi, czyli odstępów N-N, jest dość nową metodą prognostyczną [1]. Analizę czasową HRV przeprowadza się najczęściej na zbiorze wszystkich odstępów N-N wyodrębnionych w 24-godzinny zapisie EKG metodą Holtera, gdzie oblicza się następujące parametry: mNN, czyli średni odstęp N-N, oraz SDNN, czyli odchylenie standardowe odstępów N-N. Podzielenie 24-godzinnego zapisu EKG na przedziały trwające po 5 min umożliwia obliczenie kolejnych parametrów: SDANN, czyli odchylenie standardowe średnich ze wszystkich przedziałów, i wskaźnik SDNN (*SDNN index*), czyli średnią z odchyleń standardowych we wszystkich przedziałach. Z kolei utworzenie zbioru wszystkich par kolejno po sobie następujących odstępów N-N (pary N-N-N) umożliwia określenie rMSSD, czyli pierwiastka ze średniej kwadratów różnic między kolejnymi odstępami N-N, oraz pNN50, czyli odsetka kolejnych odstępów N-N różniących się od odstepu poprzedzającego o ponad 50 ms. SDNN jest miarą całkowitej zmienności rytmu, SDANN — zmienności długoterminowej, zaś SDNN *index*, rMSSD i pNN50 — zmienności krótkoterminowej [2]. Innym parametrem określającym całkowitą zmienność rytmu, bardziej odpornym na artefakty, jest proponowany przez grupę londyńską wskaźnik HRV (*HRV index*) [3], definiowany jako iloraz liczby wszystkich odstępów N-N do liczby odstępów o długości najczęściej występującej w danym zapisie. Wizualną, jakościową ocenę krótkoterminowej zmienności rytmu przy różnych średnich długościach odstepu N-N

umożliwia z kolei tzw. rozkład Poincare, wykres punktowy, gdzie jedną współrzędną każdego punktu jest długość danego odstepu N-N, a drugą współrzędną długość odstepu N-N bezpośrednio go poprzedzającego.

Analiza częstotliwościowa HRV polega na przedstawieniu fali opisującej zmienność rytmu jako sumy skończonej liczby fal harmonicznnych o różnej częstotliwości i ocenie mocy widma w zakresie do 0,4 Hz — całkowita moc widma (TP, *total power*), 0,15–0,4 Hz — w zakresie wysokich częstotliwości (HF, *high frequency*), 0,04–0,15 Hz — w zakresie niskich częstotliwości (LF, *low frequency*), 0,0033–0,04 Hz — w zakresie bardzo niskich częstotliwości (VLF, *very low frequency*) oraz poniżej 0,0033 Hz — w zakresie skrajnie niskich częstotliwości (ULF, *ultra low frequency*). Całkowita moc widma odzwierciedla całkowitą zmienność rytmu i koreluje z SDNN i HRV *index*, VLF i ULF odzwierciedlają zmienność długoterminową i koreluje z SDANN, natomiast HF odzwierciedla zmienność krótkoterminową i koreluje z rMSSD oraz pNN50 [2]. Zmienność rytmu zatokowego jest odzwierciedleniem stanu napięcia układu autonomicznego oraz stosunku aktywności układu adrenergicznego i wagotonicznego: parametry krótkoterminowej zmienności rytmu (HF, rMSSD, pNN50) zależą wprost proporcjonalnie od napięcia nerwu błędnego, natomiast pozostałe parametry zależą w większym stopniu od napięcia układu adrenergicznego; wzmożonej aktywności adrenergicznej towarzyszy zmniejszenie SDNN, SDANN i HRV *index* [2].

Na przełomie lat 80. i 90. u chorych po zawale serca stwierdzono niekorzystne znaczenie rokownicze zmniejszonych parametrów analizy czasowej HRV [4], analizy częstotliwościowej [5, 6] oraz HRV *index* [3]. Informacja rokownicza wynikająca z analizy HRV jest niezależna od stopnia uszkodzenia serca, nasilenia niewydolności serca [4–6] i nasilenia arytmii komorowych [4, 5]. Uważa się, że SDNN

Adres do korespondencji: Dr Maciej Karcz
Klinika Kardiologii Ogólnej IK
ul. Alpejska 42, 04–628 Warszawa
Nadesłano: 29.10.2000 r. Przyjęto do druku: 20.12.2000 r.

< 50 ms lub wskaźnik HRV < 15 jednostek świadczy o bardzo złym rokowaniu, natomiast SDNN < 100 ms lub wskaźnik HRV < 20 jednostek o dość złym rokowaniu [2].

U chorych z niewydolnością serca zmienność rytmu zatokowego wykazuje słabą ujemną korelację ze stopniem uszkodzenia lewej komory serca [7, 8], nasileniem niewydolności [9] oraz z poziomem noradrenaliny [8]. Związek HRV z rokowaniem stwierdzano zarówno u chorych z frakcją wyrzucania < 20%, oczekujących na przeszczep serca [10], jak i u chorych stabilnych klinicznie, ambulatoryjnych [7, 11], również w dużym, prospektywnym badaniu [12]. Chorzy o niepomyślnym wyniku obserwacji różnili się od pozostałych przede wszystkim pod względem parametrów HRV odzwierciedlających całkowitą lub długoterminową zmienność rytmu (SDNN, SDANN, HRV *index*, TP, LF). Parametry te, wskazujące na zwiększone napięcie układu adrenergicznego, okazywały się czynnikami rokowniczymi niezależnymi od stopnia uszkodzenia lewej komory serca, nasilenia arytmii komorowych oraz nasilenia niewydolności serca. Parametry krótkoterminowej zmienności rytmu, rMSSD i pNN50, nie wykazywały znaczenia rokowniczego. W jednym doniesieniu nie stwierdzono wartości rokowniczej klasycznych parametrów analizy czasowej i częstotliwościowej HRV dla wystąpienia zgonu sercowego lub przeszczepu serca, natomiast niezależnym

czynnikiem rokowniczym okazał się nietypowy rozkład Poincare [8].

Należy podkreślić, że wyniki uzyskane w heterogennych grupach chorych z niewydolnością serca o różnej etiologii nie upoważniają do wnioskowania na temat roli rokowniczej HRV u chorych z kardiomiopatią rozstrzeniową. W cytowanych powyżej pracach większość stanowili pacjenci z niewydolnością serca na podłożu choroby wieńcowej, których rokowanie jest gorsze niż chorych z DCM, gdyż dodatkowo obciążeni są oni epizodami niedokrwienia lub martwicy mięśnia sercowego [13, 14].

W tabeli 1 zestawiono dotychczasowe prace, w których oceniano wartość rokowniczą HRV w homogenych grupach co najmniej 50 chorych z DCM. Obniżona wartość SDNN obrazująca zmniejszenie całkowitej zmienności rytmu okazała się niezależnym, istotnym czynnikiem ryzyka zdarzenia sercowego (zgon lub przeszczep serca) [15], progresji niewydolności serca [16] oraz zdarzenia arytmicznego [17]. Informacja rokownicza wnoszona przez SDNN była niezależna od stopnia uszkodzenia lewej komory serca [15–17], wydolności serca [16, 17] i arytmii komorowych [16, 17]. Badanie przeprowadzone przez Hoffmanna i wsp. było jedynym, w którym żaden z ocenianych parametrów HRV nie okazał się niezależnym czynnikiem rokowniczym dla wystąpienia zdarzenia arytmicznego [18], odnotowano tendencję do niższych wartości SDANN i pNN50

Tabela 1. Dotychczasowe badania nad znaczeniem rokowniczym HRV w homogenych grupach chorych z DCM

Table 1. Studies on prognostic value of HRV in homogenous groups of patients with DCM

Autor	N	Charakter badania	Czas obserwacji (miesiące)	Przyjęte kryterium zakończenia badania	Liczba uzyskanych kryteriów	Niezależne czynniki rokownicze	Optymalna wartość graniczna	Pozytywna i negatywna wartość rokownicza
Hoffman, 1996 [18]	71	prospektywne	15 ± 5	SCD/VT/ /VF/defib.	10	–	–	–
Fauchier, 1997 [15]	93	retrospektywne	50 ± 36	zgon/Tx	21	SDNN	< 100 ms	–
Yi, 1997 [16]	64	?	24 ± 20	progresja CHF	28	SDNN	< 50 ms	PPV 93%, NPV 70%
Fauchier, 1999 [17]	116	retrospektywne	53 ± 39	SCD/VT/ /VF/defib.	16	SDNN	< 100 ms	–
Karcz, 2000 (wyniki niepublikowane)	69	prospektywne	20 (6–35)	zgon/Tx	18	SDNN	< 80 ms	PPV 73%, NPV 88%

CHF (*heart failure*) — niewydolność serca; defib. (*adequate defibrillation from an implantable cardioverter/defibrillator*) — adekwatna defibrilacja z wszczepialnego kardiowertera/defibrylatora; NPV (*negative predictive value*) — negatywna wartość rokownicza; PPV (*positive predictive value*) — pozytywna wartość rokownicza; SCD (*sudden cardiac death*) — nagły zgon sercowy; SDNN (*standard deviation of normal-to-normal intervals*) — odchylenie standardowe odstępów między kolejnymi pobudzeniami zatokowymi; Tx (*heart transplantation*) — przeszczep serca; VF (*ventricular fibrillation*) — migotanie komór; VT (*sustained ventricular tachycardia*) — utrwalony częstoskurcz komorowy

u chorych ze zdarzeniami; prawdopodobnie liczba kryteriów zakończenia badania w tej pracy ($n = 10$) była zbyt mała, aby uzyskać pozytywne wyniki w analizie wieloczynnikowej Coxa. Należy zwrócić uwagę, że większość cytowanych badań miała charakter retrospektywny, łącznie badano zaledwie 320 chorych, wśród których kryteria zakończenia badania wystąpiły w 77 przypadkach, zaś autorzy podawali różne wartości SDNN jako najlepiej różnicujące chorych o pomyślnym i niepomyślnym rokowaniu. Ponadto w większości tych prac nie określono pozytywnej i negatywnej wartości rokowniczej SDNN dla wystąpienia danego kryterium zakończenia badania, co utrudnia praktyczne zastosowanie analizy HRV w ustaleniu rokowania chorych z DCM.

Zmienność rytmu zatokowego charakteryzuje się wieloma cechami, jakimi powinien odznaczać się czynnik rokowniczy. Udowodniono, że u chorych z niewydolnością serca parametry analizy czasowej HRV są stałe w czasie [19] i niezależne od takich cech demograficznych, jak wiek i płeć [20]. Ocena HRV jest badaniem ambulatoryjnym, nieinwazyjnym; analiza czasowa HRV jest stosunkowo łatwa do wykonania. Jest to metoda bezpieczna, tania i możliwa do zastosowania również poza specjalistycznymi ośrodkami kardiologicznymi. W razie potrzeby badanie można wykonywać wielokrotnie, co umożliwi ponowną ocenę chorych. W porównaniu z wprowadzonym niedawno do oceny rokowania maksymalnym zużyciem tlenu, analiza HRV wymaga prostszego i tańszego sprzętu oraz może być wykonywana także u chorych ze zdekompenzowaną niewydolnością serca. Uważa się, że zmniejszenie HRV odzwierciedla przewagę napięcia układu adrenergicznego, co u chorych z niewydolnością serca może predysponować zarówno do niekorzystnego remodelingu lewej komory i nasilenia niewydolności serca, jak i wpływać na ryzyko wystąpienia śmiertelnych tachyarytmii. Istnieją zatem przesłanki teoretyczne, dlatego zmniejszenie HRV może być niekorzystnym czynnikiem rokowniczym, podobnie jak to wykazano dla zwiększonego poziomu noradrenaliny [21, 22]. Korelacja między HRV a poziomem noradrenaliny jest jednak zaskakująco słaba i nie przekracza $r = 0,50$ dla żadnego z parametrów HRV, zaś HRV okazuje się czynnikiem rokowniczym niezależnym od poziomu noradrenaliny [8], co sugeruje, że patofizjologiczny mechanizm zmniejszenia HRV nie został jeszcze w pełni poznany i nie jest tylko prostym odzwierciedleniem aktywacji układu adrenergicznego.

Niewątpliwym ograniczeniem HRV jako potencjalnego czynnika rokowniczego jest z definicji niemożność oceny chorych z rytmem pozazatokowym,

na przykład utrwalonym migotaniem przedsionków lub rytmem ze stymulatora (około 1/5 populacji chorych z DCM) [1], oraz chorych na cukrzycę, u których zmniejszenie HRV jest wyrazem neuropatii autonomicznej [1]. Analiza HRV jest dość żmudna — w stosunku do rutynowej analizy zapisu holterowskiego pod względem arytmii trwa zazwyczaj 15–30 min dłużej i wymaga niezwykle starannej edycji i anotacji wszystkich wzorców pobudzeń i artefaktów oraz weryfikacji odstępów R-R o skrajnych czasach trwania. Niedopełnienie powyższego warunku może zawyżać wyniki HRV. Analiza HRV w zapisach o dużej liczbie pobudzeń pozazatokowych lub w zapisach złych jakościowo nie jest w ogóle zalecana [1]. Z wyjątkiem jednej publikacji [17] w cytowanym piśmiennictwie nie ustalono wartości rokowniczej HRV dla wystąpienia nagłego zgonu. W niektórych pracach liczba nagłych zgonów mogła być niewystarczająca z punktu widzenia statystyki, niemniej jednak znaczenia rokowniczego zmniejszonej HRV dla wystąpienia nagłego zgonu nie stwierdzono również w dużym, prospektywnym badaniu obejmującym chorych z niewydolnością serca [12]. U chorych z niewydolnością serca większość zgonów nagłych może mieć inny mechanizm niż tachyarytmia [23]; nie ma zaś prostego uzasadnienia patofizjologicznego, dlatego zmniejszona HRV miałyby wskazywać na ryzyko bradyarytmii, rozkojarzenia elektromechanicznego lub zatoru tętnicy płucnej. Na podstawie dostępnego piśmiennictwa nie jest także jeszcze możliwe ustalenie granicznej wartości SDNN, która najlepiej różnicowałaby chorych o dobrym i złym rokowaniu wśród pacjentów z DCM.

Wyniki dotychczasowych prac, rosnąca dostępność badania HRV, a także znane trudności w precyzyjnym ustaleniu rokowania w DCM przy użyciu innych testów prognostycznych zachęcają do dalszych badań nad wartością rokowniczą HRV w DCM. Potrzebne są prospektywne badania obejmujące większe grupy chorych, być może w zestawieniu z innymi nieinwazyjnymi parametrami elektrofizjologicznymi (arytmie, uśrednione EKG, dyspersja QT, zmienność fali T) oraz takimi zmiennymi klinicznymi i hemodynamicznymi, jak maksymalne zużycie tlenu w teście wysiłkowym i frakcja wyrzucania. Takim badaniem jest trwająca obecnie próba MACAS (*Marburg Cardiomyopathy Study*), w której zaplanowano 5-letnią obserwację co najmniej 200-osobowej grupy chorych z DCM, a ocenie zostaną poddane powikłania arytmiczne oraz całkowita śmiertelność sercowa [24]. W innym prospektywnym badaniu, międzynarodowej wieloośrodkowej próbie IDEAL (*Intercity Digital Electrocardiography Al-*

liance), obejmującej 2 ośrodki polskie (Klinika Kardiologii Instytutu Kardiologii Akademii Medycznej w Łodzi i Klinika Kardiologii Ogólnej Instytutu Kardiologii w Warszawie), której wyników należy się spodziewać w najbliższych miesiącach, m.in. jest oceniana wartość rokownicza HRV w dużej grupie chorych z DCM. Można sądzić, że wyniki kolejnych prospektywnych badań pozwolą na ustalenie wartości rokowniczej HRV w DCM w kontekście innych testów prognostycznych, na zaproponowanie granicznej wartości SDNN najlepiej różnicującej rokowanie, a także na ustalenie pozytywnej i negatywnej wartości rokowniczej tej granicznej wartości SDNN dla wystąpienia kryterium zakończenia badania, np. w 1. roku obserwacji. Dopiero wtedy analiza HRV ma szansę wejść do praktyki klinicznej jako element oceny chorych z DCM przy ich kwalifikacji do trudno dostępnych, drogich, niefarmakologicznych metod leczenia, takich jak przeszczep serca lub wszczepialny kardiowerter-defibrylator.

Piśmiennictwo

1. Wolf M.M., Varigos G.A., Hunt D., Sloman J.G. Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. *Med. J. Austr.* 1978; 2: 52–53.
2. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 1996; 93: 1043–1065.
3. Malik M., Farrell T., Cripps T., Camm A.J. Heart rate variability in relation to prognosis after myocardial infarction: selection of optimal processing techniques. *Eur. Heart J.* 1989; 10: 1060–1074.
4. Kleiger R.E., Miller J.P., Bigger J.T. Jr, Moss A.J. for the Multicenter Post-Infarction Research Group. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 1987; 59: 256–262.
5. Bigger J.T., Fleiss J.L., Steinman R.C., Rolnitzky L.M., Kleiger R.E., Rottman J.N. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1992; 85: 164–171.
6. Bigger J.T., Fleiss J.L., Rolnitzky L.M., Steinman R.C. The ability of several short-term measures of RR variability to predict mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1993; 88: 927–934.
7. Wijnbenga J.A.M., Balk A.H.M.M., Meij S.H., Simons M.L., Malik M. Heart rate variability index in congestive heart failure: relation to clinical variables and prognosis. *Eur. Heart J.* 1998; 19: 1719–1724.
8. Brouwer J., van Veldhuisen D.J., Man in't Veld A.J., Haaksma J., Dijk W.A., Visser K.R., Boomsma F., Dunselman P.H. Prognostic value of heart rate variability during long-term follow-up in patients with mild to moderate heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996; 28: 1183–1189.
9. Casolo G., Balli E., Taddei T., Amuhasi J., Gori C. Decreased spontaneous heart rate variability in congestive heart failure. *Am. J. Cardiol.* 1989; 64: 1162–1167.
10. Binder T., Frey B., Porenta G., Heinz G., Wutte M., Kreiner G., Gossinger H., Schmidinger H., Pacher R., Weber H. Prognostic value of heart rate variability in patients awaiting cardiac transplantation. *PACE* 1992; 15 [Pt.II]: 2215–2220.
11. Ponikowski P., Anker A.D., Chua T.P., Szelemey R., Piepoli M., Adamopoulos S., Webb-Peploe K., Harrington D., Banasiak W., Wrabec K., Coats A.J.S. Depressed heart rate variability as an independent predictor of death in chronic congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* 1997; 79: 1645–1650.
12. Nolan J., Batin P.D., Andrews R., Lindsay S.J., Brooksby P., Mullen M., Baig W., Flapan A.D., Cowley A., Rescott R.J., Neilson J.M., Fox K.A. 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.
13. Stevenson L.W., Tillisch J.H., Hamilton M., Luu M., Chelimsky-Fallick C., Moriguchi J., Kobashigawa J., Walden J. Importance of hemodynamic response to therapy in predicting survival with ejection fraction $\leq 20\%$ secondary to ischemic or nonischemic dilated cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* 1990; 66: 1348–1354.
14. Kelly T.L., Cremo R., Nielsen C., Shabetai R. Prediction of outcome in late-stage cardiomyopathy. *Am. Heart J.* 1990; 119: 1111–1120.
15. Fauchier L., Babuty D., Cosnay P., Autret M.L., Fauchier J.P. Heart rate variability in idiopathic dilated cardiomyopathy: characteristics and prognostic value. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997; 30: 1009–1014.
16. Yi G., Goldman J.H., Keeling P.J., Reardon M., McKenna W.J., Malik M. Heart rate variability in idiopathic dilated cardiomyopathy: relation to disease severity and prognosis. *Heart* 1997; 77: 108–114.
17. Fauchier L., Babuty D., Cosnay P., Fauchier J.P. Prognostic value of heart rate variability for sudden death and major arrhythmic events in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 33: 1203–1207.
18. Hoffmann J., Grimm W., Menz V., Knop U., Maisch B. Heart rate variability and major arrhythmic events

- in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *PACE* 1996; 19 [PT.II]: 1841–1844.
19. Stein PK., Rich M.W., Rottman J.N., Kleiger R.E. Stability of index of heart rate variability in patients with congestive heart failure. *Am. Heart J.* 1995; 129: 975–981.
 20. Stein P.K., Freedland K.E., Skala J.A., Carney R.M., Davila-Roman V., Rich M.W., Kleiger R.E. Heart rate variability is independent of age, gender, and race in congestive heart failure with a recent acute exacerbation. *Am. J. Cardiol.* 1997; 79: 511–512.
 21. Cohn J.N., Levine T.B., Olivari M.T., Garberg V., Lura D., Francis G.S., Simon A.B., Rector T. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.* 1984; 311: 819–823.
 22. Francis G.S., Cohn J.N., Johnson G., Rector T.S., Goldman S., Simon A. for the V-HeFT VA Cooperative Studies Group. Plasma norepinephrine, plasma renin activity, and congestive heart failure. *Circulation* 1993; 87 (supl. VI): VI-40–VI-48.
 23. Luu M., Stevenson W.G., Stevenson L.W., Baron K., Walden J. Diverse mechanisms of unexpected cardiac arrest in advanced heart failure. *Circulation* 1989; 80: 1675–1680.
 24. Grimm W., Glaveris C., Hoffmann J., Menz V., Mey N., Born S., Maisch B. Noninvasive arrhythmia risk stratification in idiopathic dilated cardiomyopathy: design and first results of the Marburg Cardiomyopathy Study. *PACE* 1998; 21 [Pt. II]: 2551–2556.

