

Znaczenie badania EKG metodą Holtera wraz z oceną zmienności rytmu zatokowego w identyfikacji chorych z restenozą po skutecznej angioplastyce balonowej izolowanego zwężenia w tętnicy zstępującej przedniej

Marek Grygier¹, Przemysław Mitkowski¹, Romuald Ochotny¹, Maciej Lesiak¹,
Jadwiga Kowal², Małgorzata Pyda¹, Włodzimierz Skorupski¹,
Stefan Grajek¹ i Andrzej Cieśliński¹

¹I Klinika Kardiologii Katedry Kardiologii Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

²Zakład Farymakologii Klinicznej Katedry Kardiologii
Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Przedrukowano za zgodą z: *Folia Cardiologica* 2006; 13: 404–413

Streszczenie

Wstęp: *Celem pracy było określenie znaczenia badania EKG metodą Holtera wraz z oceną zmienności rytmu zatokowego (HRV) w identyfikacji chorych z restenozą po zabiegu angioplastyki naczyń wieńcowych (PTCA).*

Metody: *Do programu włączono 56 kolejnych chorych z izolowaną zmianą w obrębie tętnicy zstępującej przedniej poddanych zabiegowi angioplastyki balonowej. W badanej grupie chorych było 41 mężczyzn i 15 kobiet; średni wiek wynosił 56,2 ± 8,3 roku. U każdego pacjenta 2-krotnie przeprowadzono badanie EKG metodą Holtera wraz z oceną HRV (w ciągu tygodnia od zabiegu PTCA i ponownie przed kontrolną koronarografią).*

Wyniki: *W badanej grupie powtórne zwężenie w obrębie tętnicy zstępującej przedniej stwierdzono łącznie u 15 chorych, a brak restenozy — u 41 osób. Wykazano, iż czułość oceny standardowych kryteriów obniżenia odcinka ST w diagnostyce restenozy jest mała (7–27%), swoistość stosunkowo wysoka (80–93%), a skuteczność diagnostyczna — bardzo mała (17–36%). Jednak stwierdzenie w zapisie EKG metodą Holtera licznej ekstrasystolii komorowej (≥ 50 pobudzeń komorowych w ciągu 24 h) wiązało się z istotnie wyższym prawdopodobieństwem występowania restenozy — czułość: 53% i 47%, swoistość: 76% i 85%, a skuteczność diagnostyczna: 44% i 54% — odpowiednio w pierwszym i drugim badaniu. W pierwszym badaniu stwierdzono istotnie statystycznie wyższe wartości rMSSD ($p < 0,05$) i pNN₅₀ ($p = 0,061$) w grupie chorych, u których później wystąpiła restenoza. Przyjmując jako punkt odcięcia wartości rMSSD ≥ 30 ms, stwierdzono, iż taka wartość pomiaru pozwala z 60-procentową*

Adres do korespondencji: Dr med. Marek Grygier
I Klinika Katedry Kardiologii AM
ul. Długa 1/2, 61–848 Poznań
tel. 501066432, faks (0 61) 854 92 23
e-mail: mgrygier@wp.pl
Nadesłano: 20.07.2005 r. Przyjęto do druku: 14.06.2006 r.

czułością, 76-procentową swoistością oraz 47-procentową skutecznością diagnostyczną określić prawdopodobieństwo wystąpienia restenozy. Również wartość $pNN_{50} \geq 8$ pozwala z 60-procentową czułością, 78-procentową swoistością oraz 50-procentową skutecznością diagnostyczną przewidzieć wystąpienie restenozy.

Wnioski: Znaczenie analizy zmian odcinka ST w 24-godzinnym badaniu EKG metodą Holtera dla oceny występowania restenozy wydaje się być ograniczone. Dalszych badań wymaga obserwowana korelacja restenozy z obecnością licznej arytmii komorowej. Konieczne jest przeprowadzenie kolejnych badań w celu dokonania oceny rzeczywistej roli HRV u chorych po zabiegu PTCA. (Folia Cardiologica Excerpta 2006; 1: 151–160)

Słowa kluczowe: przezskórna angioplastyka wieńcowa, restenoza, EKG metodą Holtera, zmienność rytmu zatokowego

Wstęp

Pomimo znacznego postępu, jaki osiągnięto w ostatnich latach w zakresie przezskórnej rewaskularyzacji mięśnia sercowego, głównie dzięki rozszerzeniu techniki angioplastyki balonowej (PTCA, *percutaneous transluminal coronary angioplasty*) o implantację stentów wieńcowych (zwłaszcza uwalniających leki) oraz stosowaniu różnorodnej farmakoterapii, występowanie zjawiska restenozy pozostaje głównym problemem, z którym musi zmierzyć się kardiolog interwencyjny. Jak wykazano we wcześniejszych badaniach, restenoza występuje u 15–50% chorych, u których przeprowadzono PTCA, a implantacja stentu wieńcowego wydaje się zmniejszać jej ryzyko jedynie o kilka do kilkunastu procent, w zależności od rodzaju zmiany.

Istnieje dość duża różnica pomiędzy odsetkiem objawowej klinicznie restenozy a stwierdzanym angiograficznie istotnym przewężeniem w obrębie poszerzanego naczynia, co może wskazywać na konieczność wykonywania angiografii kontrolnej u wszystkich chorych po zabiegach angioplastyki. Takie podejście stosowano jednak w niewielu ośrodkach kardiologicznych na świecie, ponieważ jest ono bardzo kosztowne, wiąże się z określonym ryzykiem wystąpienia powikłań dotyczących inwazyjnej procedury i — jak się wydaje — dotychczas brak dostatecznych dowodów potwierdzających słuszność takiego postępowania. Alternatywną strategią wydaje się być próba określenia za pomocą badań nieinwazyjnych grupy chorych po zabiegach angioplastyki, u których podejrzewa się restenozę, oraz wykonywanie kontrolnej angiografii tylko w grupie tak wyselekcjonowanych pacjentów. Nadal nie ustalono jednak rzeczywistej wartości, a więc czułości i swoistości, stosowanych badań nieinwazyjnych w identyfikowaniu pacjentów z restenozą.

Standardowa próba wysiłkowa przeprowadzana na bieżni ruchomej jest najczęściej stosowaną nieinwazyjną metodą oceny chorych po zabiegach angioplastyki. Jednak ze względu na jej stosunkowo małą czułość i swoistość w identyfikacji osób z restenozą stale poszukuje się innych sposobów, które można by wykorzystać w ocenie tej grupy chorych.

Jedną z metod, którą można zastosować w ocenie restenozy u chorych po PTCA, jest badanie EKG metodą Holtera. Ocena odcinka ST w badaniu holterowskim jako wskaźnika niedokrwienia mięśnia sercowego ma znaczenie diagnostyczne i prognostyczne. Uważa się, że epizody istotnych zmian odcinka ST odzwierciedlają niedokrwienie u osób z udokumentowaną chorobą wieńcową i często przypisuje się im znaczenie prognostyczne.

Stosunkowo niewiele badań dotyczy znaczenia badania EKG metodą Holtera w grupie chorych po PTCA, choć korzyści wynikające z ambulatoryjnej oceny odcinka ST wydają się być niezaprzeczalne, zwłaszcza w ocenie epizodów dławicowych występujących spontanicznie przy określonych wysiłkach fizycznych niemożliwych do odtworzenia w warunkach szpitalnych czy w niektórych porach dnia.

Rejestracja EKG metodą Holtera pozwala także obserwować epizody niemego niedokrwienia lub indukowane niedokrwieniem zaburzenia rytmu serca, które są nierzadko pierwszą manifestacją restenozy po zabiegu angioplastyki.

Inną metodą, którą można wykorzystać w ocenie restenozy u chorych po PTCA jest badanie zmienności rytmu zatokowego (HRV, *heart rate variability*). Mianem tym określa się chwilowe wahania czasu trwania kolejnych odstępów RR rytmu zatokowego zarejestrowane w elektrokardiogramie holterowskim. Zmienność rytmu zatokowego kontroluje autonomiczny układ nerwowy — jego część

współczulna i przywspółczulna. Aktywność obu składowych układu autonomicznego ulega stałym zmianom. W spoczynku przeważa aktywność układu przywspółczulnego (nerw błędny) i ona przyczynia się w tych warunkach w głównej mierze do HRV — wpływ aktywacji jest szybki i trwa stosunkowo krótko. Natomiast stymulacja adrenergiczna rozwija się wolniej i ogranicza ją aktywność nerwu błędnego, która jednocześnie ją module [1, 2].

Jak wykazano w wielu doniesieniach, obniżona HRV jest niezależnym czynnikiem ryzyka u chorych z ostrym zawałem serca. Najlepiej sprawdzonym wskaźnikiem jest w takim przypadku odchylenie standardowe wszystkich odstępów RR rytmu zatokowego (SDNN, *standard deviation of all RR intervals of sinus rhythm*), którego wartość niższa niż 50 ms świadczy o złym rokowaniu [2–4].

Mimo niewielu doniesień dotyczących wykorzystania badania EKG metodą Holtera wraz z oceną HRV w grupie chorych po zabiegach angioplastyki, u których podejrzewa się restenozę, przesłanki patofizjologiczno-patogenetyczne wydają się wskazywać na możliwość takiego ich zastosowania, stąd próba ich wykorzystania w ocenie restenozy wydaje się uzasadniona.

Celem pracy było określenie znaczenia badania EKG metodą Holtera wraz z oceną zmienności rytmu zatokowego w identyfikacji chorych z restenozą po skutecznym zabiegu angioplastyki naczyń wieńcowych.

Metody

Badaniem objęto pacjentów z objawową chorobą wieńcową, u których w czasie badania angiograficznego stwierdzono obecność istotnego izolowanego przewężenia ($> 50\%$ średnicy światła naczynia) w tętnicy zstępującej przedniej (LAD, *left anterior descending*) (zmiana *de novo*) kwalifikującego się do wykonania zabiegu angioplastyki balonowej.

Kryteriami wyłączenia z badania były:

- obecność istotnych hemodynamicznie zmian (zwężenie $> 50\%$ średnicy światła) w innych naczyniach wieńcowych z wyjątkiem gałęzi diagonalnych;
- całkowita niedrożność naczynia w obrębie LAD;
- przebyty zawał serca z obniżoną ($< 40\%$) frakcją wyrzutową lewej komory serca;
- utrwalone migotanie przedsionków;
- stosowanie preparatów naparstnicy lub leków wydłużających odstęp QT;
- brak zgody na udział w badaniu i wykonanie kontrolnej koronarografii.

W okresie rekrutacji do programu (15.10.2000–31.07.2001) w Pracowni Hemodynamiki I Kliniki Kardiologii Instytutu Kardiologii Akademii Medycznej w Poznaniu przeprowadzono 814 zabiegów angioplastyki, w tym 390 w obrębie tętnicy zstępującej przedniej. Większość z nich ($n = 315$) wykonano u osób ze zmianami miażdżycowymi także w innych naczyniach. U chorych z izolowaną zmianą w obrębie LAD przeprowadzono w tym okresie 75 zabiegów angioplastyki. Grupa badana składała się z 56 kolejnych osób spełniających kryteria włączenia do udziału w programie — pacjentów tych zakwalifikowano do dalszej analizy. Pozostałych 19 chorych nie włączono do programu z następujących przyczyn: brak zgody na udział w badaniu (7 chorych), brak zgody na wykonanie kontrolnej koronarografii (3), przebyty zawał serca ze znacznie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (5), utrwalone migotanie przedsionków (2), stosowanie preparatów naparstnicy lub innych leków wydłużających odstęp QT (4 chorych — w tym 2 osoby z migotaniem przedsionków).

W badanej grupie (56 chorych) było 41 mężczyzn i 15 kobiet; średni wiek wynosił $56,2 \pm 8,3$ roku (min.: 38; maks.: 73 lata). Okres od początku objawów choroby wieńcowej do wykonania zabiegu angioplastyki był bardzo zróżnicowany: 1–120 miesięcy i średnio wynosił $16,5 \pm 26,2$ miesiąca.

W badanej grupie 29 chorych (52%) przebyło uprzednio zawał serca — u większości z nich ($n = 18$) był to zawał ściany przedniej bez załamka Q. W wywiadzie 29 osób (52%) podawało nadciśnienie tętnicze, 8 pacjentów (14%) — cukrzycę typu 2 (5 osób stosowało leki douste, a 3 chorych — insulinę).

Powyższe badanie jest częścią większego programu, w którym oceniano znaczenie różnych badań nieinwazyjnych, takich jak: standardowa elektrokardiograficzna próba wysiłkowa na bieżni ruchomej (metodą Bruce'a), badanie EKG ze spoczynkową i powysiłkową oceną dyspersji QT, 24-godzinny zapis EKG metodą Holtera z oceną HRV oraz elektrokardiogram uśredniony z rejestracją późnych potencjałów komorowych w ocenie występowania restenozy u chorych po zabiegu angioplastyki. W niniejszej pracy autorzy przedstawili część programu dotyczącą znaczenia badania EKG metodą Holtera z oceną zmienności rytmu serca.

Po wykonaniu koronarografii i koronaroplastyki izolowanej zmiany w obrębie LAD rozważano kryteria włączenia do programu oraz oceniano ewentualne kryteria wykluczenia z udziału w badaniu. Następnie chorego w sposób szczegółowy informowano o celach, korzyściach i ewentualnych zagrożeniach związanych z udziałem w próbie. Pacjent

miał możliwość uzyskania wyczerpujących odpowiedzi na ewentualne pytania lub wątpliwości, następnie wyrażał zgodę na udział w badaniu w formie pisemnej po zapoznaniu się z „Informacją dla chorego” dotyczącą zasad udziału w programie.

Podczas hospitalizacji związanej z wykonaniem koronarografii i jednoczesowej angioplastyki dokonano oceny angiograficznej lokalizacji zmiany poddawanej angioplastyce przed zabiegiem i po nim, oceniano powikłania związane z PTCA oraz wykonywano badanie echokardiograficzne z oceną frakcji wyrzutowej lewej komory.

Ponadto u każdego chorego w czasie pobytu szpitalnego związanego z zabiegiem (lub w ciągu 7 dni od jego przeprowadzenia) wykonywano badanie (wg metodyki podanej poniżej), w tym 24-godzinny zapis EKG metodą Holtera z oceną zmienności rytmu zatokowego.

Podczas hospitalizacji po 6 miesiącach od zabiegu angioplastyki u każdego chorego wykonywano:

- 24-godzinny zapis EKG metodą Holtera z oceną zmienności rytmu serca;
- kontrolną koronarografię z ewentualną jednoczesną angioplastyką w przypadkach z potwierdzoną angiograficznie restenozą (zwężenie > 50% średnicy naczynia w obrębie uprzednio poszerzanego segmentu).

Powyższy protokół badania zaakceptowała Terenowa Komisja Etyki Badań Naukowych przy Akademii Medycznej w Poznaniu.

Koronarografię i angioplastykę wykonywano według ogólnie przyjętych zasad na podstawie standardów opracowanych przez *American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)* oraz Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (PTK). W trakcie PTCA stent skutecznie implantowano u wszystkich chorych. Stwierdzoną zmianę oceniano przed zabiegiem PTCA i po nim za pomocą systemu QCA, określając: średnicę referencyjną naczynia (RD, *reference diameter of the artery*), minimalną średnicę naczynia (MLD, *minimal lumen diameter of the artery*), odsetek zwężenia średnicy światła naczynia oraz długość zmiany stenotycznej. Zmianę pierwotną i restenotyczną uznawano za istotną, gdy obserwowane zwężenie przekraczało 50% średnicy światła naczynia.

U wszystkich chorych po zabiegu angioplastyki przeprowadzono 24-godzinne badanie EKG metodą Holtera z oceną HRV (badanie holterowskie) oraz po 6 miesiącach, przed wykonaniem kontrolnej koronarografii, zgodnie ze standardami PTK [1]. Zapis EKG prowadzono przez minimum 18 godzin za pomocą trzykanałowego rejestratora taśmowego DRG RT300 z 7 elektrod. Odczyt prowadzono

przy użyciu zestawu komputerowego, a następnie wynik badania weryfikował specjalista kardiolog. Oceniano występowanie niemego niedokrwienia, profil arytmii i zmienność rytmu zatokowego. Niedokrwieniem określano obecność epizodu istotnego obniżenia odcinka ST o 1 mm (w odległości 60 ms od punktu J) o przebiegu skośnym lub poziomym, utrzymujące się przynajmniej 1 minutę.

Oceniając profil arytmii, uwzględniano całkowitą liczbę pobudzeń dodatkowych komorowych w ciągu doby, liczbę par oraz liczbę pobudzeń dodatkowych na 1000 zespołów zatokowych.

Dokonując oceny HRV zgodnie ze standardami PTK, *European Society of Cardiology (ESC)* i *North American Society of Pacing and Electrophysiology (NASPE)* [1], obliczano następujące wskaźniki zmienności rytmu zatokowego:

- odchylenie standardowe wszystkich odstępów RR rytmu zatokowego (SDNN);
- indeks odchylenia standardowego wszystkich odstępów RR rytmu zatokowego (SDNNI, *index of standard deviation of all RR intervals of sinus rhythm*);
- odchylenie standardowe od średniej w kolejnych 5-minutowych seriach odstępów RR z całego zapisu (SDANN, *standard deviation of the average of consecutive 5-minute series of RR intervals of the whole recording*);
- pierwiastek kwadratowy ze średniej sumy kwadratów różnic między kolejnymi odstępami RR (rMSSD, *square root of mean sum of squared differences between consecutive RR intervals*);
- odsetek różnic między kolejnymi odstępami wykraczającymi poza 50 ms (pNN₅₀, *percentage of differences between consecutive intervals exceeding 50 ms*).

Analiza statystyczna

We wstępnym etapie oceny statystycznej — eksploracyjnej analizie danych — sprawdzano ich kompletność, sensowność, spełnienie kryteriów logicznych dla określonych zakresów i podstawowe właściwości empirycznych rozkładów cech wraz z wykrywaniem wyników atypowych (*outliers*). Dokonano również oceny zgodności rozkładów badanych zmiennych z rozkładem normalnym za pomocą testu Shapiro-Wilka. W przypadkach, gdy badane zmienne nie były zgodne z rozkładem normalnym, zastosowano medianę, a jako miarę rozrzutu wyników — odchylenie średnie. W analizie istotności różnic między medianami zastosowano test Manna-Whitneya.

Pozostałe zmienne o rozkładzie odbiegającym istotnie od rozkładu normalnego, w których

w znacznej części przypadków nie zanotowano wartości pozytywnych, potraktowano jako zmienne kategoryjne (jakościowe), a w ich analizie zastosowano test dokładny Fishera (tabela 2 × 2) lub test χ^2 metodą Pearsoina i największej wiarygodności (tabela 2 × 3 i większa).

Zmienne, których rozkład nie odbiegał istotnie od rozkładu normalnego, przedstawiono jako średnie arytmetyczne ± odchylenie standardowe, a ich porównań międzygrupowych dokonano za pomocą testu *t*-Studenta dla zmiennych niepowiązanych.

Wskaźniki skuteczności diagnostycznej (czułość, swoistość, wartość predykcyjna wyniku dodatniego i ujemnego, iloraz szans wraz z 95-procentowym przedziałem ufności) wyliczono za pomocą standardowych wzorów dla tabeli kontyngencji 2 × 2.

Wyniki

Ocena częstości występowania restenozy

U wszystkich chorych wykonano kontrolną koronarografię po upływie 6 miesięcy od zabiegu angioplastyki. Istotne (> 50%) powtórne zwężenie w obrębie LAD stwierdzono łącznie u 15 osób (26,8%). U wszystkich tych chorych wykonano uprzednio angioplastykę LAD z implantacją stentu. Restenozę w obrębie stentu stwierdzono u 11 pacjentów (20%), a zwężenie przed miejscem implantacji stentu — u 4 chorych (6,8%). W grupie 11 osób z restenozą w miejscu implantacji stentu u 3 pacjentów (5,5%) obserwowano całkowitą niedrożność naczynia, u kolejnych 3 (5,5%) — rozlaną restenozę obejmującą stent i przekraczającą jego granice, a u pozostałych 5 chorych (9,0%) — restenozę ogniskową, nieprzekraczającą granic stentu.

Wyłączając chorych z całkowitą niedrożnością naczynia, odsetek zwężenia średnicy światła naczynia obliczony za pomocą QCA u pozostałych 12 osób wyniósł średnio 67 ± 7%. U 4 pacjentów zmianę restenotyczną określono jako istotną (50–70% średnicy światła naczynia — minimalnie 58%), a u pozostałych 8 badanych jako krytyczną (> 70% średnicy światła naczynia).

U 7 chorych po dokonaniu obliczeń przy użyciu QCA zmianę w obrębie LAD uznano za graniczną (zwężenie 40–50% średnicy światła naczynia). Potwierdziło to niezależnie 3 doświadczonych kardiologów inwazyjnych — w przypadku istnienia rozbieżności ich oceny chorego kwalifikowano do wykonania ponownej koronarografii z oceną czynnościową istotności zmiany przy zastosowaniu metody określania częściowej rezerwy przepływu (FFR, *fractional flow reserve*). Wątpliwości dotyczące rodzaju zmiany pojawiły się u 4 osób, u których przeprowa-

dzono badanie FFR zmiany w obrębie LAD, stwierdzając jej nieistotny hemodynamicznie charakter (wartości FFR > 0,75 u każdego chorego; min.: 0,78, maks.: 0,91). Wszystkich 7 pacjentów w tej grupie ostatecznie zaliczono do grupy chorych bez restenozy.

Pozostałych 34 chorych (60,7%), u których w koronarografii poszerzonej o QCA, nie uwidoczniło się zwężenia średnicy naczynia większego od 40%, zaliczono do grupy osób bez restenozy.

Do dalszych rozważań przyjęto, iż w badanej grupie restenoza wystąpiła u 15 chorych (26,8%), natomiast jej brak stwierdzono u 41 pacjentów (73,2%).

Grupa chorych z restenozą nie różniła się od grupy pacjentów bez restenozy pod względem płci, wieku, czasu trwania dławicy przed PTCA, częstości występowania dławicy spoczynkowej, klasy CCS, obecności przebytego zawału serca, nadciśnienia tętniczego, cukrzycy czy nikotynizmu. Również wymiar końcowo-rozkurczowy i frakcja wyrzutowa lewej komory były porównywalne w obu grupach. Szczegółową charakterystykę kliniczną obu badanych grup przedstawiono w tabeli 1.

Ocena badania EKG metodą Holtera w identyfikacji chorych z restenozą

Badanie holterowskie wykonywano u wszystkich chorych po zabiegu angioplastyki oraz po 6 miesiącach, przed przeprowadzeniem kontrolnej koronarografii. Oceniano występowanie niemego niedokrwienia, profil arytmii i zmienność rytmu zatokowego.

W pierwszym i drugim badaniu obie grupy chorych z restenozą i bez niej nie różniły się pod względem średniej częstości rytmu serca, częstości minimalnej oraz częstości maksymalnej.

Oceniano również profil arytmii w dwóch badaniach, biorąc pod uwagę całkowitą liczbę pobudeń dodatkowych komorowych w ciągu doby oraz liczbę pobudeń dodatkowych na 1000 zespołów zatokowych.

W pierwszym badaniu pobudzenia dodatkowe komorowe występowały łącznie u 39 chorych (min.: 1; maks.: 10 025 pobudeń), a ich całkowity brak stwierdzono u 17 osób. U 9 pacjentów ich częstość była większa niż 1:1000 (min.: 1:1000; maks.: 120:1000). Zaobserwowano, iż pobudzenia dodatkowe komorowe w liczbie większej niż 50/d. występowały częściej w grupie chorych, u których pojawiła się restenoza. Spośród 18 pacjentów z taką liczbą pobudeń u 8 osób wystąpiła restenoza (44%), podczas gdy wśród 38 pacjentów z liczbą pobudeń dodatkowych w ciągu doby mniejszą niż 50,

Tabela 1. Charakterystyka kliniczna oraz echokardiograficzna chorych w grupie z restenozą oraz bez niej

	Restenoza (n = 15)	Brak restenozy (n = 41)	p
Mężczyźni/kobiety	12/3	29/12	NS
Wiek (lata)	58,9 ± 9,3	55,2 ± 7,8	NS
Czas trwania objawów dławicy przed angioplastyką (mediana; miesiące)	8	5	NS
Objawy dławicy w spoczynku	8 (53%)	23 (56%)	NS
Klasa CCS (średnia)	2,8 ± 0,7	2,8 ± 0,7	NS
Przebyty zawał serca	7 (47%)	22 (54%)	NS
Nadciśnienie tętnicze	7 (47%)	22 (54%)	NS
Cukrzyca	0 (0%)	8 (20%)	NS
Nikotynizm	7 (47%)	17 (41%)	NS
Wymiar rozkurczowy lewej komory [mm]	48,3 ± 4,4	49,7 ± 6,4	NS
Fracja wyrzutowa lewej komory (%)	54,5 ± 7,9	56,2 ± 7,1	NS

restenozę odnotowano tylko u 7 badanych (18%) — obserwowane różnice były istotne statystycznie ($p < 0,05$).

W pierwszym zapisie EKG epizody niedokrwienia obserwowano łącznie u 13 chorych (20%). U 9 pacjentów były to epizody obniżenia odcinka ST 1,0–2,0 mm, u 2 chorych $> 2,0$ mm, a u pozostałych 2 osób zarówno 1,0–2,0 mm, jak i powyżej 2,0 mm. Określono, czy obserwowane w zapisie holterowskim bezpośrednio po zabiegu epizody niedokrwienne pozwalają przewidywać wystąpienie restenozy. Wyniki powyższej analizy przedstawiono w tabeli 2.

W drugim badaniu holterowskim, wykonywanym przed kontrolną koronarografią, pobudzenia dodatkowe komorowe występowały łącznie u 37 chorych (min.: 1; maks.: 14 114), a ich całkowity brak stwierdzono u 18 chorych (u jednego chorego ocena zapisu EKG metodą Holtera z przyczyn technicznych była niemożliwa). Zaobserwowano, iż pobudzenia dodatkowe w liczbie większej niż 50/d. występowały częściej w grupie osób, u których stwierdzono

obecność restenozy. Spośród 13 chorych z taką liczbą pobudzeń u 7 osób wystąpiła restenoza (54%), podczas gdy wśród 42 pacjentów, u których liczba pobudzeń dodatkowych była mniejsza niż 50/d., restenozę odnotowano tylko u 8 osób (19%) — obserwowane różnice były istotne statystycznie ($p < 0,05$). U 8 chorych częstość pobudzeń dodatkowych komorowych była większa niż 1:1000 (min.: 1:1000; maks.: 153:1000) — w tej grupie restenozę stwierdzono u 5 osób, a jej brak u 3 pacjentów — obserwowana różnica była istotna statystycznie ($p < 0,05$).

W drugim zapisie EKG epizody niedokrwienia odnotowano łącznie u 13 chorych (20%). U 7 pacjentów były to epizody obniżenia odcinka ST 1,0–2,0 mm, u 1 chorego $> 2,0$ mm, a u pozostałych 5 osób zarówno 1,0–2,0 mm, jak i większe od 2,0 mm. Określono, czy obserwowane w zapisie holterowskim przed kontrolną koronarografią epizody niedokrwienne pozwalają przewidywać obecność restenozy. Wyniki powyższej analizy przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 2. Wskaźniki skuteczności diagnostycznej epizodów niedokrwiennych oraz pobudzeń dodatkowych komorowych (VES) rejestrowanych w zapisie EKG metodą Holtera po zabiegu angioplastyki w identyfikacji chorych z restenozą

Parametr	Czułość	Swoistość	PPV	NPV	OR	95% CI	p
ST 1,0–2,0 mm	27	83	36	76	1,776	0,434–7,19	NS
ST $> 2,0$ mm	7	93	25	73	0,905	0,087–9,44	NS
VES $> 50/d.$	53	76	44	82	3,543	1,025–12,224	0,055
VES $\geq 1:1000$	20	85	33	74	1,458	0,315–6,759	NS

PPV (*positive predictive value*) — wartość predykcyjna dodatnia; NPV (*negative predictive value*) — wartość predykcyjna ujemna; OR (*odds ratio*) — iloraz szans; CI (*confidence interval*) — przedział ufności

Tabela 3. Wskaźniki skuteczności diagnostycznej epizodów niedokrwiennych oraz pobudzeń dodatkowych komorowych (VES) rejestrowanych w zapisie EKG metodą Holtera przed wykonaniem kontrolnej koronarografii w identyfikacji chorych z restenozą

Parametr	Czułość	Swoistość	PPV	NPV	OR	95% CI	p
ST 1,0–2,0 mm	27	80	33	74	1,455	0,365–5,79	NS
ST > 2,0 mm	7	88	17	71	0,500	0,053–4,674	NS
VES > 50/d.	47	85	54	81	5,104	1,344–19,379	< 0,05
VES ≥ 1:1000	33	95	63	81	6,17	1,254–30,334	< 0,05

PPV (*positive predictive value*) — wartość predykcyjna dodatnia; NPV (*negative predictive value*) — wartość predykcyjna ujemna; OR (*odds ratio*) — iloraz szans; CI (*confidence interval*) — przedział ufności

Tabela 4. Wyniki analizy zmienności rytmu zatokowego w grupie chorych z restenozą oraz bez restenozy — badanie wyjściowe po angioplastyce

	Restenoza (n = 15)	Brak restenozy (n = 40)	p
SDNN	119,6 ± 30,3	118,8 ± 30,7	NS
SDANN	106,7 ± 30,7	109,3 ± 30,7	NS
SDNNI	50,1 ± 14,9	44,8 ± 11,9	NS
rMSSD	34,0 ± 14,6	24 ± 8,8	< 0,05
pNN ₅₀	9,1 ± 6,8	5,2 ± 5,2	0,61

Tabela 5. Wyniki analizy zmienności rytmu zatokowego w grupie chorych z restenozą oraz bez restenozy — badanie drugie przed wykonaniem kontrolnej koronarografii

	Restenoza (n = 15)	Brak restenozy (n = 40)	p
SDNN	129,1 ± 35,4	121,8 ± 30,5	NS
SDANN	114,2 ± 36,8	107,1 ± 29,8	NS
SDNNI	53,4 ± 18,5	52,9 ± 13,0	NS
rMSSD	31,1 ± 15,8	29,8 ± 9,9	NS
pNN ₅₀	9,0 ± 11,3	8,4 ± 7,4	NS

Ocena badania zmienności rytmu zatokowego w identyfikacji chorych z restenozą

W trakcie 24-godzinnego badania EKG metodą Holtera, wykonywanego u wszystkich chorych po zabiegu angioplastyki oraz po 6 miesiącach przed kontrolną koronarografią, dokonano również oceny zmienności rytmu zatokowego. Z powyższej analizy wyłączono pacjenta, u którego ocena drugiego zapisu EKG metodą Holtera z przyczyn technicznych była niemożliwa.

Oceniając HRV zgodnie ze standardami, obliczono następujące wskaźniki zmienności rytmu zatokowego: SDNN, SDNNI, SDANN, rMSSD oraz pNN₅₀.

W badaniu wyjściowym odnotowano istotne różnice pomiędzy grupami chorych z restenozą i bez niej dotyczące dwóch ocenianych parametrów: rMSSD oraz pNN₅₀ — w grupie chorych bez restenozy parametry te były niższe niż u pacjentów z restenozą. Szczegółowe wyniki powyższej analizy przedstawiono w tabeli 4.

W drugim badaniu, wykonywanym przed kontrolną koronarografią, nie obserwowano istotnych różnic pomiędzy chorymi z restenozą i pacjentami bez restenozy w żadnym z ocenianych parametrów. Szczegółowe wyniki powyższej analizy przedstawiono w tabeli 5.

Oceniono również znaczenie prognostyczne wybranych parametrów HRV w określeniu prawdopodobieństwa występowania restenozy. W analizie uwzględniono dwa parametry: rMSSD i pNN₅₀, które istotnie różnicowały chorych z restenozą i pacjentów bez restenozy w badaniu wyjściowym. Przyjmując jako punkt odcięcia wartości rMSSD ≥ 30 ms, stwierdzono, iż taka wartość pomiaru pozwala z 60-procentową czułością i 76-procentową swoistością określić prawdopodobieństwo wystąpienia restenozy. Z kolei dla parametru pNN₅₀ w 0. miesiącu wartość ≥ 8 pozwala z 60-procentową czułością i 78-procentową swoistością przewidzieć wystąpienie restenozy. Szczegółowe wyniki powyższej analizy przedstawiono w tabeli 6.

Dyskusja

Ocena częstości występowania restenozy w badaniu EKG metodą Holtera

W pierwszym i drugim badaniu grupy chorych z restenozą i pacjentów bez restenozy nie różniły się pod względem średniej częstości rytmu serca, częstości minimalnej oraz częstości maksymalnej.

Zarówno w pierwszym, jak i drugim zapisie EKG metodą Holtera epizody niedokrwienia obserwowano u 13 chorych. Jak wynika z analizy tabel 2 i 3,

Tabela 6. Wskaźniki skuteczności diagnostycznej wybranych parametrów zmienności rytmu zatokowego w identyfikacji chorych z restenozą

Parametr	Czułość	Swoistość	PPV	NPV	OR	95% CI	p
rMSSD \geq 30 ms (0 mm)	60	76	47	84	4,650	1,325–16,32	< 0,05
pNN ₅₀ \geq 8% (0 mm)	60	78	50	84	5,333	1,497–19,01	< 0,05

PPV (*positive predictive value*) — wartość predykcyjna dodatnia; NPV (*negative predictive value*) — wartość predykcyjna ujemna; OR (*odds ratio*) — iloraz szans; CI (*confidence interval*) — przedział ufności

skuteczność diagnostyczna tych badań w identyfikacji osób z restenozą była mała (czułość: 7–27%; swoistość: 80–98%).

W pierwszym badaniu EKG metodą Holtera pobudzenia dodatkowe komorowe występowały łącznie u 39 chorych, a u 9 pacjentów ich częstość była większa niż 1:1000. Zaobserwowano, iż pobudzenia dodatkowe w liczbie większej od 50/d. występowały częściej u osób, u których pojawiła się restenoza, a obserwowana różnica była istotna statystycznie. Podobne spostrzeżenia dotyczą również drugiego badania holterowskiego wykonywanego przed kontrolną koronarografią, w którym pobudzenia dodatkowe komorowe występowały łącznie u 37 chorych, a u 8 pacjentów ich częstość była większa niż 1:1000. Także w tym przypadku zaobserwowano, iż pobudzenia dodatkowe w liczbie większej niż 50/d. występowały częściej u osób, u których stwierdzono obecność restenozy, a obserwowana różnica była istotna statystycznie. Chociaż, jak wynika z tabel 2 i 3, czułość tego parametru w identyfikacji chorych z restenozą nie jest zbyt duża, gdyż wynosi około 50%, to jednak jest zdecydowanie większa od czułości rejestrowanych w zapisie EKG metodą Holtera obniżen odcinka ST (gdzie sięga maksymalnie 27%), przy zbliżonej swoistości. Dlatego też wartości pozytywnej i negatywnej wartości prognostycznej dla zaburzeń rytmu serca jako markera restenozy są zdecydowanie większe niż dla obserwowanych zmian niedokrwiennych.

Stosunkowo niewiele badań dotyczy znaczenia badania EKG metodą Holtera w grupie chorych po zabiegach angioplastyki tętnic wieńcowych. Skuteczny zabieg PTCA wpływa na istotne zmniejszenie liczby i czasu trwania epizodów niedokrwiennych rejestrowanych w zapisie holterowskim, co wykazano w kilku badaniach [5–7]. Angioplastyka powoduje prawie całkowite ustąpienie objawowych epizodów niedokrwiennych, ale epizody niemego niedokrwienia nadal występują u części chorych, ponadto pojawiają się one u niektórych pacjentów, u których nie odnotowano ich przed zabiegiem [5, 7]. Występowanie epizodów niedokrwiennych po PTCA może być również wynikiem niepełnej rewaskularyzacji [5, 8].

Podawana w piśmiennictwie czułość badania holterowskiego w wykrywaniu niedokrwienia mięśnia sercowego wynosi 58–81%, a swoistość — 61–95%, zależy ona jednak od prawdopodobieństwa wystąpienia choroby wieńcowej w badanej populacji [1]. Należy się więc zastanowić, dlaczego w niniejszym badaniu czułość rejestrowanych zmian niedokrwiennych w identyfikowaniu osób z restenozą była tak mała i wynosiła 7–27%. Wynika to przede wszystkim z charakterystyki badanej grupy (pacjenci z chorobą jednego naczynia), a także z dużej liczby osób z restenozą bezobjawową. Pewnym wyjaśnieniem mogą być też wyniki prac Campbella i wsp. [9], którzy wykazali, iż zmiany niedokrwiennie w zapisie holterowskim pojawiają się tylko u tych chorych z dławicą piersiową, u których występują one przy niewielkim obciążeniu w trakcie próby wysiłkowej (przed upływem 6 minut próby wg protokołu Bruce'a przy czynności serca mniejszej od 150/min) lub utrzymują się dłużej niż 5 minut po zaprzestaniu wysiłku — wśród pacjentów badanych w niniejszej pracy takich chorych było niewielu.

Interesująca jest obserwacja, dotychczas niepodawana przez innych autorów, dotycząca wyższej od zmian niedokrwiennych czułości rejestrowanych w zapisie EKG pobudzeń dodatkowych komorowych (kryterium: > 50/d.) przy zbliżonej swoistości obu tych parametrów, w identyfikacji chorych z restenozą. O ile po 6 miesiącach większą częstość obserwowanych pobudzeń dodatkowych komorowych w grupie z restenozą można tłumaczyć wpływem niedokrwienia, to takie wyjaśnienie mechanizmu powstania zaburzeń rytmu serca bezpośrednio po zabiegu pełnej rewaskularyzacji serca wydaje się nieuzasadnione.

Odniesienie się do prac dotychczas opublikowanych jest również trudne, gdyż w dostępnym piśmiennictwie (MEDLINE) autorzy tylko jednej pracy, obejmującej niewielką grupę 41 chorych, zajmowali się tym zagadnieniem [10], stwierdzając podobnie jak autorzy niniejszego badania, iż pojawiające się po zabiegu angioplastyki zmiany niedokrwiennie nie pozwalają przewidywać obecności restenozy.

Ocena częstości występowania restenozy w badaniu zmienności rytmu zatokowego

W trakcie 24-godzinne badania EKG metodą Holtera, wykonywanego u wszystkich chorych po zabiegu angioplastyki oraz ponownie po 6 miesiącach przed przeprowadzeniem kontrolnej koronarografii, dokonano również oceny zmienności rytmu zatokowego. Zgodnie ze standardami obliczono następujące wskaźniki zmienności rytmu zatokowego: SDNN, SDNNI, SDANN, rMSSD oraz pNN₅₀.

W badaniu wyjściowym u chorych z restenozą zaobserwowano istotnie statystycznie wyższe wartości rMSSD oraz pNN₅₀ niż u pacjentów bez restenozy. Obie grupy nie różniły się innymi parametrami. W drugim badaniu, wykonywanym przed kontrolną koronarografią, nie obserwowano istotnych różnic pomiędzy chorymi z restenozą i pacjentami bez niej w zakresie ocenianych parametrów zmienności rytmu zatokowego.

Interpretacja powyższych spostrzeżeń jest dość trudna. Obserwowane w pierwszym badaniu różnice w zakresie rMSSD oraz pNN₅₀ pomiędzy grupą z restenozą i bez niej mogą wskazywać, iż chorzy, u których wartości tych parametrów są wyższe, są bardziej zagrożeni wystąpieniem restenozy niż pozostali pacjenci. Uwzględniając powyższe 2 parametry, próbowano określić wartości graniczne różnicujące chorych z restenozą i pacjentów bez restenozy. Stwierdzono, iż wartości rMSSD ≥ 30 ms, a także pNN₅₀ $\geq 8\%$ w badaniu wyjściowym pozwalają ze stosunkowo dużą czułością i swoistością określić prawdopodobieństwo wystąpienia restenozy. Brak różnic w zakresie ocenianych parametrów HRV po 6 miesiącach od przeprowadzenia PTCA sugeruje, iż ocena HRV w tym okresie ma raczej niewielkie znaczenie w identyfikacji chorych z restenozą.

Niewielu autorów oceniało wpływ angioplastyki na zmiany parametrów zmienności rytmu zatokowego. Wennerblom i wsp. [11] u chorych z dławicą po skutecznym zabiegu PTCA obserwowali zmniejszenie rMSSD i pNN₅₀ w porównaniu z grupą kontrolną zdrowych osób dobranych pod względem wieku, natomiast wartości parametrów SDNN i SDANN nie różniły się w obu grupach. Po 1 i 6 miesiącach od angioplastyki obserwowane pomiędzy grupami różnice zanikły — stąd wniosek, iż po skutecznym zabiegu PTCA i zmniejszona aktywność przywspółczulna stopniowo normalizuje się, natomiast współczulna (związana ze wzmożoną śmiertelnością po zawale serca), reprezentowana przez SDNN i SDANN, nie zmienia się. Podobnie jak Wennerblom, Osterhues i wsp. [12] zaobserwowali nieistotny statystycznie spadek rMSSD, pNN₅₀ oraz

SDNNI oraz wzrost wartości parametrów SDNN i SDANN.

Badania dotyczące oceny parametrów HRV u chorych z ostrym zawałem serca poddanych zabiegowi pierwotnej [13] lub odroczonej [14] angioplastyki również wskazują na dwufazową reakcję układu autonomicznego, charakteryzującą się początkowym zmniejszeniem, a następnie wzrostem aktywacji nerwu błędnego, ze stopniową reakcją aktywacji współczulnej.

Powyższe obserwacje są częściowo zbliżone do uzyskanych w niniejszej pracy. W badanej grupie u chorych bez restenozy obserwowano początkowo zmniejszoną aktywność przywspółczulną (reprezentowaną przez rMSSD i pNN₅₀), która uległa stopniowej normalizacji tak, iż po 6 miesiącach grupy chorych z restenozą i pacjentów bez niej nie różniły się. Osterhues i wsp. [12] uważają, że może to świadczyć o opóźnionym powrocie prawidłowej aktywności autonomicznej po skutecznej rewaskularyzacji. Niewyjaśniona pozostaje jednak kwestia, dlaczego u chorych, u których w przyszłości nie stwierdza się obecności restenozy, aktywność przywspółczulna po zabiegu angioplastyki jest obniżona.

Próba odniesienia się do prac dotychczas opublikowanych, oceniających wpływ restenozy po zabiegu angioplastyki na parametry HRV, jest praktycznie niemożliwa. W dostępnym piśmiennictwie (MEDLINE) autorzy tylko jednej pracy, dotyczącej niewielkiej grupy 25 chorych, zajmowali się tym zagadnieniem [15], stwierdzając u osób z restenozą zmniejszenie wartości wskaźnika SDNN, podczas gdy parametry SDANN i rMSSD pozostawały niezmiennione. Obserwacje te różnią się od uzyskanych przez autorów niniejszej pracy, stąd wniosek, iż ocena rzeczywistej roli zmienności rytmu zatokowego u chorych po zabiegu PTCA wymaga przeprowadzenia dalszych badań.

Wnioski

1. Znacznie analizy zmian odcinka ST w 24-godzinnym badaniu EKG metodą Holtera w ocenie występowania restenozy po zabiegu angioplastyki izolowanej zmiany w obrębie naczyń wieńcowych wydaje się ograniczone.
2. Obserwowana korelacja częstszego występowania restenozy z liczną arytmia komorową w 24-godzinnym badaniu EKG metodą Holtera wymaga przeprowadzenia dalszych badań.
3. Ocena rzeczywistej roli zmienności rytmu zatokowego u chorych po zabiegu angioplastyki wymaga dalszej oceny.

Piśmiennictwo

1. Piotrowicz R. red. Standardy postępowania w zakresie wybranych zagadnień elektrokardiologii nieinwazyjnej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Folia Cardiol.* 1998; 5 (1 supl. II): 1–50.
2. Huikuri H., Makikallio T., Airaksinen K.E.J., Mitrani R., Castellanos A., Myerburg R.J. Measurement of heart rate variability: a clinical tool or a research toy? *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 34: 1878–1883.
3. Bigger J.T., Fleiss J.L., Steinman R.C., Rolnitzky L.M., Kleiger R.E., Rottman J.N. Frequency domain measures of heart rate period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1992; 85: 164–171.
4. Tsuji H., Venditti F.J., Manders E.S. i wsp. Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1994; 90: 878–883.
5. Josephson M.A., Koonlawee N., Interachot V., Lewis H., Single B. Abolition of Holter monitor-detected silent myocardial ischemia after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1987; 10: 499–503.
6. Hoberg E., Schwarz F., Voggenreiter U., Kuebler W., Kunze B. Holter monitoring before, during and after percutaneous transluminal coronary angioplasty for evaluation of high resolution trend recordings of leads CM₅ and CC₅ for ST-segment analysis. *Am. J. Cardiol.* 1987; 60: 796–800.
7. Gohlke C., Gohlke H., Petersen J. i wsp. Incidence and prognostic importance of silent ischemia after PTCA: a prospective study. *Eur. Heart J.* 1988; 9 (supl. N): 181–185.
8. Hacket D., El-Tamimi H. Holter monitoring after PTCA. *Eur. Heart J.* 1989; 10 (supl. G): 33–35.
9. Campbell S., Barry J., Rocco M.B. i wsp. Features of the exercise test that reflect the activity of ischemic heart disease out of hospital. *Circulation* 1986; 74: 72–80.
10. Johansson S.R., Sanez M., Emanuelsson H. Transient myocardial ischemia during Holter registration before and after coronary angioplasty. *Angiology* 1991; 42: 429–440.
11. Wennerblom B., Lurje L., Solem J. i wsp. Reduced heart rate variability in ischemic heart disease is only partially caused by ischemia: a HRV study before and after PTCA. *Cardiology* 2000; 94: 146–151.
12. Osterhues H.H., Kochs M., Hombach V. Time-dependent changes of heart rate variability after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am. Heart J.* 1998; 135: 755–761.
13. Bonnemeier H., Hartmann F., Wiegand U.K.H., Bode F., Katus H.A., Richardt G. Course and prognostic implications of QT interval and QT interval variability after primary coronary angioplasty in acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 37: 44–50.
14. Lotze U., Özbek C., Gerck U. i wsp. Early time course of heart rate variability after thrombolytic and delayed interventional therapy for acute myocardial infarction. *Cardiology* 1999; 92: 256–263.
15. Tseng C.D., Wang T.L., Lin J.L., Hsu K.L., Chiang F.T., Tseng Y.Z. The cause-effect relationship of sympathovagal activity and the outcome of percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Jpn. Heart J.* 1996; 37: 455–462.