

WOJCIECH BOGUSŁAWSKI¹, JOANNA SOLARZ-BOGUSŁAWSKA²

Zmienność rytmu zatokowego (HRV)

Heart rate variability

¹Oddział Wewnętrzny, Szpital Powiatowy w Golubiu-Dobrzyniu²III Oddział Psychiatryczny, Szpital Lipno

KEYWORDS

heart rate variability,
coronary artery disease, heart failure

SUMMARY

Heart rate variability (HRV) assessment is a relatively simple electrocardiographic method aimed at analyzing the length differences between subsequent RR intervals.

In this work we have attempted to investigate the autonomic modulation of heart rate via describing the influence of physiological and pathophysiological factors. The systematic development of the diagnostic method, beginning with simple tests in the 1960s, has led to measurement standardization as well as establishment of HRV assessment guidelines by cardiological and electrophysiological societies. Many works have proved the relationship of environmental and physiopathological factors, neuropsychological conditions and lifestyle with heart rate. Certain presently unmodifiable factors reduce the physiological irregularity of heart rate. The described methods include time analysis, frequency analysis and non-linear assessment of heart rate variability. We have presented HRV analysis in the most frequent disease entities and, consequently, the diagnostic and prognostic possibilities. HRV lowering may be treated as a signal of adverse events, especially in cardiovascular diseases. This non-invasive method also allows one to assess the repair processes taking place in the body as well as the beneficial influence of individual medicines.

WSTĘP I DEFINICJA

Zmienność rytmu zatokowego (ang. *heart rate variability* – HRV) odnosi się do rytmu pracy serca generowanego przez węzeł zatokowy, będący podstawowym, fizjologicznym ośrodkiem bodźcotwórczym. Wyraża się ona uchwytymi w badaniu elektrokardiograficznym różnicami długości odstępów pomiędzy szczytami załamek R następujących kolejno po sobie zespołów QRS pochodzenia zatokowego. Zmienność rytmu zatokowego jest wyrazem aktywności autonomicznego układu nerwowego i jego modulacji czynności mięśnia sercowego. Wśród czynników mających wpływ na częstotliwość pracy serca wymienia się m.in.: aktywność fizyczną, zmiany ciśnienia tętniczego krwi, oddychanie, ciepłotę ciała, poziom hormonów, stan emocjonalny, a nawet porę dnia. HRV jest cechą zależną od płci i zmienia się z wiekiem (1-3).

Zainteresowanie klinicznym znaczeniem zmienności rytmu zatokowego jako czynnika prognostycznego sięga lat 60. XX wieku, kiedy Hon i Lee zauważyli, że nieprawidłowości w HRV poprzedzają uchwytne zmiany w częstości uderzeń serca w stanie zagrożenia płodu (4). W latach 70. Ewing i wsp. opracowali proste testy wykorzystujące analizę zmienności rytmu zatokowego w wykrywaniu

neuropatii autonomicznej u pacjentów z cukrzycą (5). Pod koniec lat 70. Wolf i wsp. wykazali, że redukcja HRV wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zgonu u pacjentów po zawale mięśnia sercowego (6). W latach 80. do badań ilościowych zmienności rytmu zatokowego wprowadzono metody analizy spektralnej (7). Standardy pomiaru i wytyczne dotyczące oceny HRV zostały opracowane przez międzynarodowe towarzystwa kardiologiczne i elektrofizjologiczne w 1996 roku (3).

Analiza zmienności rytmu zatokowego jest nieinwazyjnym, ilościowym pomiarem aktywności układu autonomicznego serca, pozwalającym ocenić jego zdolności adaptacyjne. W skład autonomicznego układu nerwowego wchodzi część współczulna i przywspółczulna, pomiędzy którymi zachowany jest stan dynamicznej równowagi. W stanie zdrowia pozwala to na szybkie reagowanie na zmiany w homeostazie ustroju i odpowiednią modyfikację czynności pracy serca, w zależności od zmiennych warunków. W dotychczas przeprowadzonych badaniach wykazano związek redukcji HRV z negatywnym rokowaniem w chorobach układu sercowo-naczyniowego, stąd najlepiej przebadaną grupę stanowią pacjenci po przebytych zawale mięśnia sercowego (1, 8).

ZMIENNOŚĆ RYTMU ZATOKOWEGO JAKO WSKAŹNIK CZYNNOŚCI AUTONOMICZNEGO UKŁADU NERWOWEGO

Autonomiczny układ nerwowy, nazywany również wegetatywnym, jest niezależną od woli częścią układu nerwowego zaopatrującą narządy wewnętrzne. Dzieli się on na dwie przeciwstawne składowe: układ współczulny (sympatyczny, pobudzający pracę serca) i przywspółczulny (parasympatyczny, hamujący pracę serca). Serce, jak i pozostałe narządy, posiada jednocześnie unerwienie pochodzące z obu tych części, a wypadkowa ich działania ma swoje odzwierciedlenie w modulacji czynności węzła zatokowego, czyli podstawowego ośrodka bodźcotwórczego.

Dotychczasowe badania podają, że dokładna lokalizacja ośrodków związanych z autonomiczną regulacją czynności serca w mózgu obejmuje struktury, takie jak: jądro grzbietowe nerwu błędnego, jądro pasma samotnego, istotę szarą okołowodociągową, ciało migdałowate, wzgórze, podwzgórze, zakręt obręczy, wyspę i korę przedczołową (9).

Układ współczulny wpływa na węzeł zatokowy przez uwolnienie noradrenaliny i adrenaliny z zakończeń nerwowych, co za pośrednictwem receptorów beta-adrenergicznych aktywuje przekaźnik drugorzędowy – białko Gs, przez co zwiększa aktywność cykazy adenylowej i w konsekwencji kinazy białkowej A. Prowadzi to do otwarcia kanałów wapniowych i wzrostu wewnątrzkomórkowego stężenia jonów wapnia, skutkując przyspieszeniem czynności bodźcotwórczej węzła zatokowego, czyli zwiększeniem częstości rytmu serca.

Włókna układu przywspółczulnego, skupione w nerwie błędnym, wydzielają acetylocholinę, która przyłączając się do receptorów muskarynowych typu 2, aktywuje białko Gi, czego efektem jest zahamowanie aktywności cykazy adenylowej i zmniejszenie stężenia wewnątrzkomórkowego cAMP, co prowadzi do inaktywacji kinazy białek A i otwarcia kanałów potasowych, a w efekcie zmniejsza przewodnictwo i zwalnia częstość rytmu serca. W stanie spoczynku dominuje napięcie nerwu błędnego i o zmienności rytmu decyduje jego modulacja (1, 8).

Ponadto odpowiedź komórek węzła zatokowego na acetylocholinę jest szybsza niż na noradrenalinę, której reabsorpcja i metabolizm są stosunkowo długie. Dzięki temu jednak efekt pobudzenia współczulnego prawdopodobnie utrzymuje się dłużej. Oznacza to, że szybciej działający układ przywspółczulny ma potencjał modulowania rytmu zatokowego w szerokim zakresie częstotliwości (od jednego do wielu uderzeń serca), w przeciwieństwie do układu współczulnego (10). Wpływ układu przywspółczulnego jest jednak krótkotrwały, gdyż komórki węzła zatokowo-przedsionkowego są bogate w acetylocholinesterazę katalizującą rozkład acetylocholinę. Zmiany częstości pracy serca wywołane przez układ współczulny są opóźnione o około 5 sekund, po których akcja serca stopniowo się zmienia, a stan równowagi adekwatny do wielkości bodźca ustala się po około 30 sekundach (3).

Na uwagę zasługuje zjawisko niemiarywości zatokowej oddechowej. Jest to fizjologiczna zmiana częstości rytmu serca w zależności od fazy oddechu. Wyraża się ona, związanym z hamowaniem tonicznej aktywności nerwu błędnego, skróceniem odstępów RR (zwiększeniem częstości uderzeń serca) podczas wdechu oraz ich wydłużeniem w czasie wydechu. Niemiarywość zatokowa oddechowa często jest utożsamiana z napięciem nerwu błędnego (10). Pomimo badań kwestionujących tę tezę, wielu klinicystów i naukowców nadal rutynowo wykorzystuje ją w badaniach. Mimo że napięcie układu przywspółczulnego jest głównym czynnikiem wpływającym na zmienność rytmu zatokowego, należy pamiętać, że istnieją poważne zastrzeżenia dotyczące założenia, że niemiarywość zatokowa oddechowa wiąże się wyłącznie z aktywnością nerwu błędnego (10-12).

CZYNNIKI ZWIĄZANE ZE ZMIENNOŚCIĄ RYTMU ZATOKOWEGO

Zmienność rytmu zatokowego jest wyrazem stanu zdrowia mięśnia sercowego, a jej redukcja wiąże się ze zwiększonym ryzykiem nagłego zgonu sercowego, szczególnie w chorobach układu sercowo-naczyniowego. Ponadto klasyczne czynniki ryzyka choroby wieńcowej (m.in. nadciśnienie tętnicze i miażdżyca) wykazują istotny związek z obniżeniem parametrów zmienności rytmu serca, co częściowo może tłumaczyć mechanizm ich niekorzystnego wpływu na zapadalność i umieralność z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego (13).

W niedawno opublikowanej pracy Fatissou i wsp. wyróżnili pięć grup czynników wpływających na zmienność rytmu zatokowego:

- czynniki fizjopatologiczne,
- czynniki związane ze stylem życia,
- czynniki niemodyfikowalne,
- uwarunkowania neuropsychologiczne,
- czynniki środowiskowe.

Konieczność takiego podziału jest konsekwencją wykazanej w przeprowadzonych dotychczas badaniach wieloczynnikowej etiologii zaburzeń HRV (9).

CZYNNIKI FIZJOPATOLOGICZNE

Przewlekłe choroby układu sercowo-naczyniowego mogą objawiać się obniżeniem parametrów zmienności rytmu zatokowego, a ponadto stanowią negatywny czynnik rokowniczy w ostrych chorobach serca (np. u pacjentów po zawale mięśnia sercowego). Obniżenie parametrów HRV obserwuje się u pacjentów z wysokim ciśnieniem tętniczym istotnie częściej niż u osób z prawidłowymi wartościami ciśnienia. Przypuszczalny patomechanizm wiąże się z aktywnością układu renina-angiotensyna-aldosteron. Podobna zależność występuje w przypadku wysokiego stężenia cholesterolu i glukozy we krwi (14, 15).

Zaburzenia funkcjonowania ośrodkowego układu nerwowego dotykające jego części autonomicznej znajdują odzwierciedlenie w nieprawidłowościach parametrów

zmienności rytmu zatokowego. Badania wykazały obniżenie wartości HRV u pacjentów z takimi chorobami, jak: stwardnienie rozsiane, zespół Guillaina-Barrégo, zespół Shy'a-Dragera, zespół Parkinsona i ataksja rdzeniowo-mózdkowa (15).

Opisany wcześniej mechanizm niemiaryowości zatokowej oddechowej pozwala przypuszczać, że schorzenia układu oddechowego mogą wpływać na zmienność rytmu zatokowego. Obserwowane u dzieci z astmą obniżenie parametrów HRV wydaje się potwierdzać te założenia (16).

Nie bez znaczenia jest wpływ czynników hormonalnych. Dotychczasowe badania wykazały, że terapia L-tyroksyną prowadzi do obniżenia parametrów zmienności rytmu zatokowego u pacjentów leczonych z powodu niedoczynności tarczycy (17). Natomiast steroidowe hormony płciowe (zarówno estrogeny, jak i androgeny) wykazują korzystny wpływ na wartości HRV (18, 19).

Zmienność rytmu zatokowego modyfikowana jest również przez zmiany temperatury, poprzez wpływ na częstość pracy serca – jej przyspieszenie w wyższych i zwolnienie w niższych temperaturach (9).

CZYNNIKI ZWIĄZANE ZE STYLEM ŻYCIA

Negatywny wpływ na wartość zmienności rytmu zatokowego wykazuje palenie tytoniu i spożywanie nadmiernej ilości alkoholu. Efekty te są jednak odwracalne (14, 15). Aktywność fizyczna poprawia parametry zmienności rytmu zatokowego przez zmniejszenie napięcia układu współczulnego. Jest to szczególnie istotne u pacjentów z przewlekłymi chorobami układu sercowo-naczyniowego i osób z cukrzycą. Autorzy badań sugerują udział angiotensyny i tlenu azotu w mechanizmie tej zmiany (20, 21). Również medytacja wpływa pozytywnie na wartości HRV (22).

CZYNNIKI NIEMODYFIKOWALNE

Wraz z wiekiem dochodzi do obniżenia HRV. Nie badano dotychczas różnic między różnymi grupami etnicznymi, jednak między populacyjne różnice w uwarunkowaniach genetycznych związane z występowaniem nadciśnienia tętniczego z pewnością mają swoje przełożenie na parametry HRV (14). U osób w starszym wieku, jak i pacjentów z utrwalonym nadciśnieniem tętniczym, zastoinową niewydolnością krążenia, cukrzycą oraz osób w stanie przewlekłego stresu i zmęczenia i z zaburzeniami snu, obserwuje się zredukowane efektywne pętle regulacyjne kontroli rytmu serca z jednoczesnym ograniczeniem wpływu czynników pozasercowych. Konsekwentnie pojawiają się ograniczenia fizjologicznej niemiaryowości rytmu serca i odpowiedzi na zaburzenia wewnętrzne. Zmienność rytmu zatokowego ulega obniżeniu, a rytm serca ma charakter losowy (23).

UWARUNKOWANIA NEUROPSYCHOLOGICZNE

Niektóre struktury ośrodkowego układu nerwowego, takie jak ciało migdałowate, wyspa czy istota szara okółowodociągowa, związane z motywacją i emocjami, są jednocześnie zaangażowane w regulację zmienności rytmu

zatokowego. Nie dziwi fakt, że stany nadmiernego napięcia emocjonalnego (stres) i zaburzenia afektu (m.in. depresja) negatywnie wpływają na HRV. Warto zwrócić uwagę na fakt, że trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne również obniżają wartości HRV. Niekorzystny wpływ czynników psychologicznych ustępuje wraz z redukcją nadmiernego napięcia emocjonalnego (9).

CZYNNIKI ŚRODOWISKOWE

Do czynników związanych ze środowiskiem pracy należą: ekspozycja na niektóre związki chemiczne, pole elektromagnetyczne, urządzenia wibracyjne, presja psychospołeczna, przemęczenie i wiele innych (24). Niektórzy badacze zwracają uwagę na konieczność dokładniejszych badań wpływu codziennej ekspozycji na promieniowanie elektromagnetyczne (urządzenia elektroniczne, połączenia bezprzewodowe itd.) a zaburzeniami czynności elektrycznej serca (9).

METODOLOGIA ANALIZY I BADANIA

Bazą danych dla oceny zmienności rytmu zatokowego jest zapis elektrokardiograficzny. W jej ocenie stosuje się metody: czasowe (ang. *time-domain methods*), częstotliwościowe (ang. *frequency-domain methods*), czasowo-częstotliwościowe (ang. *time-frequency domain methods*) oraz nieliniowe (ang. *non-linear methods*) (1, 25).

ANALIZA CZASOWA

Analiza czasowa oceny HRV polega na ocenie kolejnych odstępów rytmu zatokowego, ich właściwości statystycznych i zależności między nimi. Podstawową analizowaną cechą jest odstęp czasowy kolejnych załamek R (odstęp RR) rytmu zatokowego (nazywane odstępami NN – ang. *normal-normal*). Analiza czasowa jest najstarszą i najprostszą metodą analizy zmienności rytmu zatokowego. Opiera się ona na parametrach analizy statystycznej dla sygnałów stacjonarnych.

Parametry analizy czasowej oparte bezpośrednio na zmienności odstępów RR obejmują:

- meanRR (ms) – średni odstęp RR rytmu zatokowego (ang. *mean time of NN duration*),
- SDNN (ms) – odchylenie standardowe od średniej wartości wszystkich odstępów RR (ang. *standard deviation of NN intervals*),
- SDANN (ms) – odchylenie standardowe od średniej wartości RR w kolejnych 5-minutowych przedziałach (ang. *standard deviation of averaged NN intervals*),
- SDNNI (ms) – średnia z odchyleń standardowych od średniej wartości odstępów RR w kolejnych 5-minutowych przedziałach z 24-godzinnego zapisu (ang. *SDNN index*).

Grupę parametrów analizy czasowej opartej na różnicach pomiędzy kolejnymi odstępami RR tworzą:

- NN50 – liczba różnic między kolejnymi odstępami RR powyżej 50 ms (ang. *number of pairs successive NNs that differ by more than 50 ms*),

- pNN50 (%) – odsetek odstępów RR różniących się od sąsiadujących odstępów o więcej niż 50 ms (ang. *percentage of NN intervals*),
- RMSSD (ms) – pierwiastek kwadratowy średniej sumy kwadratów różnic między kolejnymi odstępami RR (ang. *root mean square of successive differences*).

Najczęściej stosowane wskaźniki analizy czasowej to średnia częstość akcji serca i SDNN, który cechuje najlepiej sprawdzona wartość rokownicza. Parametry pNN50 i RMSSD odzwierciedlają głównie aktywność części przywspółczulnej układu autonomicznego, przy czym RMSSD ma lepsze właściwości statystyczne. Wadą analizy czasowej jest duża czułość na artefakty i pobudzenia dodatkowe. Zgodnie z zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego analiza czasowa powinna być dokonywana na bazie długich i stałych fragmentów zapisu EKG (najczęściej z 24 godzin), ponieważ wyniki zależą od długości serii.

Metody geometryczne opierają się na analizie histogramu odstępów RR. Zaliczono tutaj następujące parametry:

- indeks trójkątny HRV (ang. *HRV triangle index*) – określający całkowitą zmienność HRV,
- TINN (ms) – trójkątna interpolacja odstępów NN (ang. *triangle interpolation of NN interval histogram*).

Oba wskaźniki cechuje względnie mała wrażliwość na jakość analizowanych zapisów EKG. Wadą jest również konieczność analizy długich, co najmniej 20-minutowych zapisów (1, 3, 25).

ANALIZA CZĘSTOTLIWOŚCIOWA

W ocenie HRV najczęściej stosowana jest metoda nieparametryczna, oparta na transformacji Fouriera. Celem takiej analizy jest ujawnienie cykliczności ukrytej w serii zmieniających się odstępów NN oraz ilościowa analiza napięcia obu składowych układu autonomicznego. Analizie częstotliwościowej poddawane są krótkie, zgodnie z zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego, 5-minutowe zapisy EKG.

Celem analizy całkowitej mocy widma (ang. *total power*) zmienności odstępów NN ocenia się następujące składowe:

- HF (ang. *high frequency*) – o wysokiej częstotliwości (0,15-0,4 Hz), opisuje zmiany związane z aktywnością przywspółczulną, oddechem i zmianami ciśnienia tętniczego,
- LF (ang. *low frequency*) – o niskiej częstotliwości (0,04-0,15 Hz), opisuje zmiany modulowane przez układ współczulny, prawdopodobnie zawiera także zmiany związane z aktywnością baroreceptorów,
- VLF (ang. *very low frequency*) – o bardzo niskiej częstotliwości (< 0,04 Hz), związana z aktywnością chemoreceptorów i baroreceptorów,
- LF/HF – stosunek mocy widma niskich częstotliwości do mocy widma wysokich częstotliwości,

- HF n.u. – znormalizowana składowa mocy widma wysokich częstotliwości: $HF / (\text{total power} - VLF) \times 100$,
- LF n.u. – znormalizowana składowa mocy widma niskich częstotliwości: $LF / (\text{total power} - VLF) \times 100$.

Dla zapisów 24-godzinnych oblicza się dodatkowo składową moc widma ultraniskich częstotliwości ULF (ang. *ultra low frequency*) mieszczącą się poniżej wartości 0,003 Hz.

U zdrowych osób amplituda składowej LF jest większa niż składowej HF. Stosunek LF/HF opisuje współzależność obu typów modulacji wegetatywnej, a według niektórych autorów przede wszystkim aktywność układu współczulnego (3, 26, 27).

METODY NIELINIOWE

Metody nieliniowe oparte są na teorii chaosu i matematyce fraktali. Takie podejście otworzyło nowe możliwości badania i charakteryzowania zmienności rytmu zatokowego. Ich celem nie jest ocena wielkości zmienności rytmu serca, lecz oszacowanie właściwości korelacyjnych i stopnia złożoności HRV, a także innych cech rytmu, których nie można badać metodami opartymi na obliczaniu wartości średnich i wariancji. Jak dotąd ustalono liczne nieliniowe miary HRV, jednak zastosowanie w ocenie ryzyka wydają się mieć następujące:

- współczynnik nachylenia dla prawa potęgowego rozkładu mocy sygnału,
- beztrendowy współczynnik potęgowy skalowania fraktalnego,
- wykres Poincaré,
- turbulencja rytmu serca.

O ile wszystkie wydają się być bardzo obiecujące, nadal jednak brak jest pełnych standardów (26, 28).

WPLYW WYBRANYCH JEDNOSTEK CHOROBYCH NA ZMIENNOŚĆ RYTMU ZATOKOWEGO

Analiza HRV wykazuje wartość prognostyczną wobec ryzyka rozwoju licznych zdarzeń klinicznych, zwłaszcza chorób serca i układu krążenia. W obrazie klinicznym choroby niedokrwiennej serca typowo występuje obniżenie parametrów zmienności rytmu zatokowego. Patomechanizm nie jest jednak w pełni wyjaśniony. Zaburzenia HRV w ostrej fazie zawału tłumaczy się między innymi reakcją adrenergiczną zależną od zawału i dysfunkcją czynności miokardialnych receptorów układu autonomicznego. U chorych z zawałem ściany przedniej stwierdza się odruchowe pobudzenie współczulne spowodowane zamknięciem lewej tętnicy wieńcowej, co przejawia się redukcją większości parametrów HRV w pierwszej dobie, natomiast u pacjentów z zawałem ściany dolnej lub tylnej lewej komory często obserwuje się pobudzenie nerwu błędnego, co przekłada się na wyższe wartości wskaźnika HF w pierwszych 16 godzinach. Występujące po upływie pierwszej doby obniżenie parametrów HRV jest najprawdopodobniej niezależne od lokalizacji (29). W badaniach dowiedziono, że podczas ostrej fazy zawału mięśnia

sercowego obniżeniu ulegają wskaźniki SDNN, RMSSD (30) oraz parametry częstotliwościowe (31). Według Singh i wsp. (32) obniżenie wartości wskaźnika LF/HF w ciągu 24 godzin jest czynnikiem prognostycznym zgonu w 30 dni po wystąpieniu zawału serca. Z kolei Shehab i wsp. (33) postulują, że w chorobie niedokrwiennej serca obniżeniu ulegają wartości SDNN. Skuteczne leczenie udrożnienie tętnicy prowadzi do zahamowania niekorzystnych zmian HRV (29). Zmiany w autonomicznym systemie w przebiegu niedokrwienia mięśnia sercowego są również związane z obecnością czynników ryzyka rozwoju miażdżycy (34). Wskazano istnienie ujemnej korelacji pomiędzy wartościami HRV a nasileniem zmian miażdżycowych (35).

Badania przeprowadzone u osób z wywiadem rodzinnym obciążonym nadciśnieniem tętniczym potwierdziły upośledzoną funkcję układu autonomicznego jeszcze przed wystąpieniem nieprawidłowych wartości ciśnienia tętniczego krwi. Długofalowe badania prospektywne wykazały istotną rolę składowych analizy częstotliwościowej HRV w przewidywaniu rozwoju nadciśnienia tętniczego (36). U chorych na nadciśnienie tętnicze z przerostem lewej komory obserwuje się zmniejszone napięcie układu przywspółczulnego, wyrażone redukcją wskaźnika HF, w większym stopniu widoczne u osób z przerostem koncentrycznym i ekscentrycznym. Jednocześnie nie wykazano zależności pomiędzy parametrami HRV a stopniem zaawansowania arytmii komorowej (37). Z drugiej strony badania spoczynkowe przeprowadzone w grupie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wskazują na redukcję całkowitej HRV z przewagą aktywności układu sympatycznego (37). Radaelli i wsp. (38) podali, że u osób z nadciśnieniem tętniczym występują niższe wartości wskaźników SDNN w porównaniu do osób zdrowych. Podobnie zauważyli Huikuri i wsp. (39) obserwujący mężczyzn z nadciśnieniem trwającym przynajmniej 5 lat, przy czym w ich ocenie wartość ciśnienia skurczowego najsilniej wpływa na SDNN.

Również w cukrzycy stanowiącej czynnik ryzyka choroby niedokrwiennej serca dochodzi do dysfunkcji autonomicznego układu nerwowego, co przekłada się na zmienność akcji serca (40, 41). Według badaczy stan kliniczny pacjenta z cukrzycą destabilizuje układ wegetatywny, co doprowadza do redukcji HRV (42). Schorzenie ponadto związane jest z występowaniem cukrzycowej neuropatii autonomicznej, której objawem klinicznym jest tachykardia spoczynkowa. Udowodniono, że neuropatia wywołuje wydłużenie skorygowanego odstępu QT (43), a analiza HRV może być pomocna jako marker przesiewowy do identyfikacji pacjentów cierpiących na to schorzenie (44).

W badaniu Furgały i wsp. u badanych z chorobą Parkinsona stwierdzono zaburzenia równowagi układu autonomicznego z przewagą komponenty współczulnej (LF/HF-RRI 2,5) oraz większy wskaźnik LF n.u. (61,3%) niż HF n.u. (38,6%). Po obustronnej głębokiej stymulacji jądra niskowzgórzowego zauważono istotne statystycznie podwyższenie wartości wskaźników LF-RRI oraz HF-RRI, a także całkowitej mocy widma – PSD-RRI. Wskazuje to na zwiększenie aktywności

obu składowych układu autonomicznego z przetrwałym zaburzeniem równowagi współczulno- przywspółczulnej (45).

Wyniki badania dotyczące związku abstynencji alkoholowej u osób z zespołem zależności alkoholowej na HRV wykazały, że w okresie do 3 tygodni od zakończenia spożywania alkoholu wartości wskaźników aktywności nerwu błędnego uległy obniżeniu, co wiąże się ze wzrostem ryzyka nagłego zgonu sercowego. Natomiast czterotygodniowa abstynencja wiązała się z prognostycznie korzystnym zwiększeniem wpływu układu przywspółczulnego w regulacji częstości rytmu serca (46). Wyniki te są zgodne z omówionym wcześniej wpływem negatywnego napięcia emocjonalnego na wartości HRV.

WPLYW WYBRANYCH GRUP LEKÓW NA ZMIENNOŚĆ RYTMU ZATOKOWEGO

Obniżenie parametrów zmienności rytmu zatokowego jest negatywnym czynnikiem prognostycznym u pacjentów po zawale mięśnia sercowego. Obserwowane jest często u pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, u których też występuje zwiększone ryzyko ostrych zespołów wieńcowych. Z tego względu istotnym aspektem klinicznym jest wpływ leków hipotensyjnych na wskaźniki HRV.

Historia tych badań sięga lat 80. XX wieku, a pierwsze doniesienia dotyczyły beta-blokerów. Zaobserwowano wtedy zmniejszenie całkowitej zmienności rytmu serca u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym po 10 dniach stosowania nadololu. W dotychczasowych badaniach wykazano korzystny wpływ beta-blokerów na parametry HRV w grupie chorych po zawale mięśnia sercowego. Mniej liczne dotyczyły analiz przeprowadzonych wśród pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. W większości badań nad wpływem leków hipotensyjnych na parametry HRV stosowane były blokery kanałów wapniowych (ang. *calcium channel blockers* – CCB) i/lub inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. *angiotensin converting enzyme inhibitors* – ACEI) (47, 48). Vesalainen i wsp. porównali wpływ metoprololu (beta-bloker) i ramiprilu (ACEI) na zmienność rytmu zatokowego u chorych z nadciśnieniem tętniczym. Efekt hipotensyjny był porównywalny, jednak metoprolol, w przeciwieństwie do ramiprilu, wydłużał średni odstęp RR oraz zwiększał całkowitą zmienność rytmu zatokowego oraz jej składowej HF zarówno w spoczynku, jak i podczas testu pionizacyjnego (49). Podobne wyniki uzyskano w badaniu z innym lekiem z grupy beta-blokerów – atenololem. U pacjentów, którym zaordynowano atenolol, wykazano obniżenie składowej LF (50).

Ustalono, że analogiczne efekty wykazuje kolejny lek hipotensyjny – karwedilol (51). Należy zwrócić uwagę, że metoprolol i atenolol należą do tzw. kardioselektywnych (oddziałujących wyłącznie na receptor beta-1-adrenergiczny) beta-blokerów bez wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej, natomiast karwedilol należy do beta-blokerów nieselektywnych i jednocześnie blokuje receptor alfa-1.

Przewlekłe stosowanie beta-blokerów przez pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i związane z ich działaniem zawyżanie wartości HRV może być problematyczne w monitorowaniu chorych po zawale mięśnia sercowego, u których spadek parametrów zmienności rytmu zatokowego, będący wczesnym objawem pogorszenia stanu, będzie maskowany przez działanie leku. Badanie przeprowadzone przez Zhang i wsp. wykazało jednak, że parametry mean-IBI, rMSSD, pIBI-50 i MSD6-10 pozostają czułym wskaźnikiem stanu klinicznego u chorych leczonych karwedilem (52).

PODSUMOWANIE

Analiza zmienności rytmu zatokowego jest nieinwazyjnym, ilościowym pomiarem aktywności układu autonomicznego serca, pozwalającym ocenić jego zdolności adaptacyjne. Do oceny HRV stosuje się metody elektrokardiograficzne, w których analizie podlegają różnice w długości odstępów pomiędzy szczytami załamków R następujących kolejno po sobie zespołów QRS pochodzenia zatokowego. W praktyce klinicznej stosowane są głównie metody czasowa oraz częstotliwościowa oceny HRV. Rzadziej wybierane są metody czasowo-częstotliwościowe oraz nieliniowe.

Parametr HRV uzależniony jest od wieku pacjenta i kontrolowany czynnikami związanymi ze stylem życia (dieta,

używkami), ekspozycją na toksyny środowiskowe oraz funkcjonalnością ośrodków mózgowia zaangażowanych w kontrolę emocji. Zmienność rytmu zatokowego stanowiąca wykładnik stanu zdrowia mięśnia sercowego uzależniona jest jednak najsilniej od czynników fizjopatologicznych. Na szczególną uwagę zasługuje wpływ zmian strukturalno-funkcjonalnych układu sercowo-naczyniowego na zmienność rytmu zatokowego. Jednocześnie dysfunkcje ośrodkowego układu nerwowego znajdują odzwierciedlenie w HRV, zaś z uwagi na mechanizm niemiaryowości zatokowej oddechowej, choroby układu oddechowego są również potencjalnie związane ze zmiennością rytmu zatokowego.

W badaniach naukowych potwierdzono, że HRV jest czynnikiem prognostycznym wybranych zdarzeń klinicznych, zwłaszcza chorób serca i układu krążenia. Obniżenie HRV obserwowane jest w przebiegu klinicznym choroby niedokrwiennej czy nadciśnienia tętniczego. Równolegle, zademonstrowano korzystny wpływ beta-blokerów na parametry HRV, zwłaszcza u chorych po zawale mięśnia sercowego. Podobnie, wybrane komponenty HRV ulegają redukcji u pacjentów z cukrzycą typu 2. Zmiany HRV obserwowane są też u osób z psychopatologiami, ze szczególnym uwzględnieniem choroby Parkinsona oraz zespołu zależności alkoholowej.

KONFLIKT INTERESÓW CONFLICT OF INTEREST

Brak konfliktu interesów
None

ADRES DO KORESPONDENCJI

Wojciech Bogusławski
Oddział Wewnętrzny
Szpital Powiatowy w Golubiu-Dobrzyniu
ul. Koppa 1, 87-400 Golub-Dobrzyń
tel. +48 606-607-231
aboguslawski@wp.pl

PIŚMIENNICTWO

1. Pisowska IK: Ocena zaburzeń rytmu serca, zmienności rytmu zatokowego, funkcji naczyń oraz wybranych biomarkerów u pacjentów z udarem mózgu jako elementy oceny ryzyka sercowo-naczyniowego. Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych. Gdańsk 2015.
2. Malik M, Camm AJ: Heart rate variability. *Clin Cardiol* 1990; 13: 570-576.
3. TaskForce 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.
4. Hon EH, Lee ST: Electronic evaluations of the fetal heart rate patterns preceding fetal death: further observations. *Am J Obstet Gynecol* 1965; 87: 814-826.
5. Ewing DJ, Martin CN, Young RJ, Clarke BF: The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years' experience in diabetes. *Diabetes Care* 1985; 8: 491-498.
6. Wolf MM, Varigos GA, Hunt D, Sloman JG: Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. *Med J Aust* 1978; 2: 52-53.
7. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA et al.: Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat to beat cardiovascular control. *Science* 1981; 213: 220-222.
8. Ganong W: Fizjologia. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2009.
9. Fatissou J, Oswald V, Lalonde F: Influence diagram of physiological and environmental factors affecting heart rate variability: an extended literature overview. *Heart International* 2016; 11(1): e32-e40.
10. Draghici AE, Taylor JA: The physiological basis and measurement of heart rate variability in humans. *J Physiol Anthropol* 2016; 35: 22.
11. Kollai M, Mizsei G: Respiratory sinus arrhythmia is a limited measure of cardiac parasympathetic control in man. *J Physiol* 1990; 424: 329-342.
12. Hedman AE, Tahvanainen KU, Hartikainen JE, Hakumäki MO: Effect of sympathetic modulation and sympatho-vagal interaction on heart rate variability in anaesthetized dogs. *Acta Physiol Scand* 1995; 155: 205-214.
13. Broda G: Zmienność rytmu serca w populacji generalnej mężczyzn, charakterystyka, determinanty oraz wartość prognostyczna. Rozprawa habilitacyjna. Warszawa 2002. Maszynopis.

14. Thayer JE, Yamamoto SS, Brosschot JF: The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. *Int J Cardiol* 2010; 141(2): 122-131.
15. van Ravenswaaij-Arts CM, Kollée LA, Hopman JC et al.: Heart rate variability. *Ann Intern Med* 1993; 118(6): 436-447.
16. Kazuma N, Otsuka K, Matsuoka I, Murata M: Heart rate variability during 24 hours in asthmatic children. *Chronobiol Int* 1997; 14(6): 597-606.
17. Celik A, Aytan P, Dursun H et al.: Heart rate variability and heart rate turbulence in hypothyroidism before and after treatment. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2011; 16(4): 344-350.
18. Leicht AS, Hirning DA, Allen GD: Heart rate variability and endogenous sex hormones during the menstrual cycle in young women. *Exp Physiol* 2003; 88(3): 441-446.
19. Wranicz JK, Rosiak M, Cygankiewicz I et al.: Sex steroids and heart rate variability in patients after myocardial infarction. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2004; 9(2): 156-161.
20. Lanfranchi PA, Somers VK: Arterial baroreflex function and cardiovascular variability: interactions and implications. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002; 283(4): 815-826.
21. Routledge FS, Campbell TS, McFetridge-Durdle JA, Bacon SL: Improvements in heart rate variability with exercise therapy. *Can J Cardiol* 2010; 26(6): 303-312.
22. Kim DK, Rhee JH, Kang SW: Reorganization of the brain and heart rhythm during autogenic meditation. *Front Integr Neurosci* 2014; 7: 109.
23. Vinik I, Maser RE, Ziegler D: Autonomic imbalance: prophet of doom or scope for hope? *Diabet Med* 2011; 28(6): 643-651.
24. Togo F, Takahashi M: Heart rate variability in occupational health – a systematic review. *Ind Health* 2009; 47(6): 589-602.
25. Gałąska R: Analiza fraktalna zmienności rytmu zatokowego u pacjentów z upośledzoną funkcją lewej komory mięśnia sercowego. Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych, Akademia Medyczna w Gdańsku 2006; pbc.gda.pl/Content/5710.
26. Krauze T, Guzik P, Wysocki H: Zmienność rytmu serca: aspekty techniczne. *Nowiny Lekarskie* 2001; 70(9): 973-984.
27. Malik M, Farrell T, Camm AJ: Circadian rhythm of heart rate variability after acute myocardial infarction and its influence on the prognostic value of heart rate variability. *Am J Cardiol* 1990; 66: 1049-1054.
28. Akay M: Nonlinear biomedical Signal processing. IEEE Press 2001; II(6): 159-167.
29. Wachowiak-Baszyńska H, Ochotny R: Zmienność rytmu zatokowego w chorobie niedokrwiennej serca. Część II: Parametry zmienności rytmu zatokowego a przeżyty zawał serca i obecność istotnych zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych u osób ze stabilną chorobą niedokrwinną serca. *Folia Cardiol* 2001; 8(3): 109-117.
30. Bigger JT Jr, La Rovere MT, Steinman RC et al.: Comparison of baroreflex sensitivity and heart period variability after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 1511.
31. Bigger JT, Fleiss JL, Steinman RC et al.: Frequency domain measures of heart rate variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1992; 85: 164-171.
32. Singh N, Mironov D, Armstrong PW et al.: Heart rate variability assessment early after acute myocardial infarction. *Circulation* 1996; 93: 1388-1395.
33. Shehab A, Elnour AA, Struthers AD: Heart rate variability as an indicator of left ventricular systolic dysfunction. *Cardiovasc J Afr* 2009; 20(5): 278-283.
34. Huikuri HV, Jokinen V, Syvanne M et al.: Heart rate variability and progression of coronary atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 1979-1985.
35. Kuzemczak M, Białek-Ławniczak P, Majewski M et al.: The analysis of correlation between severity of coronary atherosclerosis and novel HRV indices in patients with stable coronary artery disease. <http://www.kardiologiapolska.pl/ptk2012/conf/16/P145.html>.
36. Piotrowicz R, Stolarz K: Zmienność rytmu serca w nadciśnieniu tętniczym. Część II: Zmienność rytmu serca i jej profil dobowy u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. *Nadciśnienie Tętnicze* 1999; 3(4): 257-264.
37. Łoboz-Grudzień K, Wojszwiłło A, Sławin J et al.: Zmienność rytmu zatokowego w nadciśnieniu tętniczym z różnymi typami przerostu i geometrii lewej komory serca. *Folia Cardiol* 1999; 6: 26-34.
38. Radaelli A, Bernardi L, Valle F et al.: Cardiovascular autonomic modulation in essential hypertension. Effect of tilting. *Hypertension* 1994; 24: 556-563.
39. Huikuri HK, Ylitalo A, Pikkujämsä SM et al.: Heart rate variability in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1996; 77: 1073-1077.

40. Wheeler T, Watkins PJ: Cardiac denervation in diabetes. *BMJ* 1973; 4: 584-586.
41. Ewing DJ, Campbell IW, Burt AA, Clarke BF: Vascular reflexes in diabetic autonomic neuropathy. *Lancet* 1973; 2: 1354-1356.
42. Liao D, Cai J, Branciati F et al.: Association of vagal tone with serum insulin, glucose and diabetes mellitus. The ARIC Study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 30: 211-221.
43. Kempler P, Váradi A, Szalay F, Tamás G: Autonomic neuropathy and corrected QT interval prolongation: there is a relationship. *Diabetes Care* 1994; 17: 454-456.
44. Khandoker AH, Jelinek HF, Palaniswami M: Identifying diabetic patients with cardiac autonomic neuropathy by heart rate complexity analysis. *Biomed Eng Online* 2009; 8: 3.
45. Furgała A, Górecka-Mazur A, Fiszer U et al.: Ocena zmienności rytmu serca i ciśnienia tętniczego u osób z chorobą Parkinsona po obustronnej głębokiej stymulacji jądra niskowzgórzowego. *Przegląd Lekarski* 2015; 72: 5.
46. Kłopotcka M, Budzyński J, Bujak R et al.: Dobowa zmienność rytmu zatokowego serca jako wskaźnik aktywności autonomicznego układu nerwowego u mężczyzn z zespołem zależności alkoholowej w okresie abstynencji. *Alkoholizm i Narkomania* 2000; 13(4): 491-501.
47. Piotrowicz R, Stolarz K: Zmienność rytmu serca w nadciśnieniu tętniczym. Część V. Znaczenie prognostyczne zmienności rytmu serca. *Nadciśnienie Tętnicze* 2003; 8(1): 55-59.
48. Piotrowicz R, Stolarz K: Zmienność rytmu serca w nadciśnieniu tętniczym. Część IV. Wpływ leczenia hipotensyjnego na zmienność rytmu serca w nadciśnieniu tętniczym. *Nadciśnienie Tętnicze* 2003; 7(1): 51-57.
49. Vesalainen RK, Kantola IM, Airaksinen KEJ et al.: Vagal cardiac activity in essential hypertension: the effects of metoprolol and Ramipril. *Am J Hypertens* 1998; 11: 649-658.
50. Guzzetti S, Piccaluga E, Casati R et al.: Sympathetic predominance in essential hypertension: a study employing spectral analysis of heart rate variability. *J Hypertens* 1988; 6: 711-717.
51. Dantas EM, Pimentel EB, Andreão RV et al.: Carvedilol recovers normal blood pressure variability in rats with myocardial infarction. *Auton Neurosci* 2013; 2: 231-236.
52. Zhang Y, de Peuter OR, Kamphuisen PW, Karemaker JM: Search for HRV-parameters that detect a sympathetic shift in heart failure patients on β -blocker treatment. *Front Physiol* 2013; 4: 81.

nadesłano: 16.11.2017

zaakceptowano do druku: 05.12.2017