

Povezanost intraventrikularnih poremećaja provođenja i cirkadijalnih promena varijabilnosti srčane frekvencije kod bolesnika sa ishemijskom miokardiopatijom

Marija M. Polovina¹, Tatjana S. Potpara¹, Dijana Đikić¹, Miodrag Č. Ostojić^{1,2}

¹Klinika za kardiologiju, Klinički centar Srbije, Beograd, Srbija

²Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, Srbija

Sažetak

Uvod: Prisustvo bloka leve grane/nеспецифичног produženja intraventrikularnog provođenja u postinfarktnoj kardiomiopatiji ukazuje na povišen aritmijski rizik. Učestalost naprasne smrti je najveća ujutru, moguće zbog simpato-vagalne neravnoteže. Varijabilnost srčane frekvencije (heart rate variability, HRV) omogućava neinvazivnu procenu autonomne modulacije.

Cilj: da se ispita povezanost promena cirkadijalne varijabilnosti HRV sa intraventrikularnim poremećajima provođenja kod bolesnika sa postinfarktnom kardiomiopatijom.

Metod: poređene su 2 grupe ispitanika sa postinfarktnom kardiomiopatijom (EF≤35%): Grupa 1 – (n=27) sa uskim QRS-om (<110 ms) i Grupa 2 – (n=28) sa blokom leve grane/nеспецифично proširenim QRS-om. Spektralnom analizom HRV određeni su: ukupna varijabilnost (total power-TP), low-frequency (LF) i high-frequency (HF) komponenta, kao i simpato-vagalni odnos (LF/HF). Poređene su srednje dnevne (08-20 h) i noćne (20-08 h) vrednosti navedenih parametara.

Rezultati: nisu postojale razlike u kliničkim karakteristikama ili EF (31,2±3,3 vs. 30,8±3,8%) (P>0,05 za sve). Grupa 1 je imala više dnevne (1986±635 vs. 1284±411 ms; p=0,016) i noćne (2042±701 vs. 1202±318 ms; p=0,001) vrednosti TP. Vrednosti LF su bile više kod Grupe 1 danju (39,4±11,9 vs. 24,8±8,8 n.u.; p<0,001) i noću (27,5±7,3 vs. 32,8±6,6 n.u.; p=0,014), uz očuvanu cirkadijalnu varijabilnost, dok su vrednosti LF Grupe 2 bile više noću. Dnevne (21,5±11,7 vs. 14,5±4,4 n.u.; p=0,021) i noćne (24,5±10,1 vs. 11,4±4,1 n.u.; p<0,001) vrednosti HF su bile niže kod Grupe 2, sa noćnim padom vrednosti HF i porastom odnosa LF/HF (p=0,002).

Zaključak: bolesnici sa intraventrikularnim poremećajima provođenja imaju sniženu ukupnu i poremećenu cirkadijalnu varijabilnost HRV. Noćni porast LF i pad HF, kao i porast LF/HF, ukazuju na narušenu simpato-vagalnu ravnotežu, sa noćnom prevagom simpatikusa, što može predisponirati većem aritmijskom riziku.

Gljučne reči intraventrikularni poremećaj sprovođenja, varijabilnost srčane frekvence, ishemijska miokardiopatija

Disfunkcija leve komore sa sniženom ejakcionom frakcijom smatra se najvažnijim prediktorom kardiovaskularnog mortaliteta nakon infarkta miokarda.¹ Kod bolesnika sa postinfarktnom disfunkcijom leve komore prisustvo bloka leve grane Hisovog snopa ili znakova nеспецифичног produženja intraventrikularnog provođenja ukazuje na povišen rizik od aritmijske smrti², a incidencija nepovoljnih kardiovaskularnih događaja, uključujući i naprasnu srčanu smrt, najveća je u ranim jutarnjim časovima^{3,4}, te je moguće da su razlike u dnevnoj učestalosti malignih aritmija povezane sa cirkadijalnim promenama autonomne modulacije kardiovaskularnog sistema.⁵ Međutim, u literaturi nema podataka o mogućoj poveznosti cirkadijalnih promena autonomne modulacije i prisustva intraventrikularnih poremećaja provođenja.

Cilj ovog istraživanja je da ispita povezanost promena cirkadijalne varijabilnosti autonomne modulacije,

procenjene metodom varijabilnosti srčane frekvencije (heart rate variability, HRV) i intraventrikularnih poremećaja provođenja kod bolesnika sa postinfarktnom disfunkcijom leve komore.

Metod

Istraživanje je sprovedeno kao prospektivna opservaciona studija preseka u Klinici za kardiologiju Kliničkog centra Srbije u Beogradu, u periodu od marta 2007. do septembra 2008. godine. U istraživanje su uključeni bolesnici u sinusnom ritmu, koji su pre 40 ili više dana preboleli infarkt miokarda bilo koje lokalizacije (sa ili bez elevacije ST segmenta), kod kojih se nakon akutne faze infarkta registruje snižena ejakciona frakcija leve komore (EF≤35%), dokumentovana transtoraksnim ehokardiografskim pregledom u dvodimenzijskoj tehnici, sa izračunavanjem EF po Simpsonovoj metodi.

Svi bolesnici su, u toku akutne faze infarkta i tokom daljeg praćenja, lečeni u skladu sa savremenim terapijskim principima, uključujući i koronarnu angiografiju i primenu revaskularizacije miokarda, prema indikacijama. Svi bolesnici su dali pisani pristanak za uključivanje u studiju.

Bolesnici uključeni u studiju svrstani su u 2 grupe, zavisno od nalaza na standardnom 12-kanalnom elektrokardiogramu (EKG). Grupu 1 činili su bolesnici sa uskim QRS kompleksima <110 ms u svim elektrokardiografskim odvodima, a grupu 2 bolesnici sa blokom leve grane Hisovog snopa ili znacima nespecifičnog intraventrikularnog produženja (usporenja) provođenja.

Smatrali smo da postoji blok leve grane Hisovog snopa ukoliko su zadovoljeni svi sledeći uslovi: trajanje QRS ≥ 120 ms; spor nastanak intersikoidne defleksije u odvodima V1, V5 i V6; široki monofazni ili nazubljeni QRS kompleksi u odvodima D1, aVL, V5 i V6, rS ili QS u odvodima V1 do V3.⁶ Nespecifično produženje intraventrikularnog provođenja je definisano kao trajanje QRS-a ≥ 110 ms, bez morfoloških kriterijuma za blok leve ili desne grane Hisovog snopa.⁶

U istraživanje nisu uključeni bolesnici sa blokom desne grane Hisovog snopa, atrijalnom fibrilacijom, nestabilnom anginom pektoris, kao i značajnim komorbiditetima koji bi mogli da utiču na rezultate analize HRV nezavisno od kardiovaskularnog oboljenja (hronična opstruktivna bolest pluća, oboljenja jetre, bubrega, štitaste žlezde, hematološke, neurološke ili maligne bolesti).

Procena autonomne modulacije srčanog rada obavljena je pomoću metode spektralne analize HRV, na osnovu 24-časovnog Holter-monitoringa srčanog ritma i frekvencije (Del Mar Reynolds Holter Systems). Monitoring je obavljen kod svih učesnika studije u toku hospitalizacije, u periodu od 08 h prvog do 08 h narednog dana, bez prekida dotadašnje medikamentne terapije, pod istim uslovima ishrane, dnevnih aktivnosti i spavanja. Svi učesnici su vodili precizan dnevnik aktivnosti, nisu spavali u toku dana, pripremali su se za odlazak na spavanje u 20 h, kada su se gasila svetla u bolesničkim sobama i spontano su se budili između 06 i 07 h narednog dana. Primenom Imresario Del Mar Reynolds softvera za analizu holterskog zapisa izvršena je analiza srčanog ritma, kao i klasifikacija svih QRS kompleksa pre HRV analize. U HRV analizu su uključeni samo sinusni N-N (normal-to-normal) intervali. HRV analiza je obavljena tehnikom spektralne (frequency domain) analize petominutnih EKG sekvenci dobijenih pod stacionarnim uslovima u skladu sa preporukama za analizu dugotrajnih EKG zapisa, kakav je 24-časovni Holter srčanog ritma.⁷ Spektralnom analizom HRV izvršeno je određivanje sledećih parametara za svaku EKG sekvencu:

- Total power (TP, odgovara spektru od 0,01 do 1,00 Hz i smatra se merom ukupne varijabilnosti).⁷
- Low-frequency spektralna komponenta (LF, odgovara delu spektra od 0,01 do 0,15 Hz i predstavlja ponavljane duže cikluse kombinovane simpatičke i parasimpatičke modulacije).^{7, 8}
- High-frequency spektralna komponenta (HF, odgovara delu spektra od 0,15 do 0,40 Hz i predstavlja

- kratke ponavljane parasimpatičke modulacije).^{7, 8}
- Odnos LF/HF – mera simpatovagalne ravnoteže.⁷

Da bi se procenila cirkadijalna varijabilnost HRV, celokupni zapis je podeljen na dva 12-časovna dela: (I) dnevni – od 08 h do 20 h prvog dana monitoringa i (II) noćni – od 20 h prvog do 08 h narednog dana. Za svaki sat monitoringa određena je srednja vrednost analiziranih HRV parametara iz 3 stacionarne petominutne EKG sekvence, a zatim je izračunata aritmetička sredina ili medijana svih jednočasovnih vrednosti HRV parametara za definisane 12-časovne periode (dnevni i noćni). Tako su za svakog učesnika određene srednje dnevne i noćne vrednosti TP, LF, HF i medijana odnosa LF/HF.

Da bi se utvrdilo da li postoje razlike u cirkadijalnoj varijabilnosti poređena je dnevna varijabilnost (srednje dnevne vrednosti ili medijana parametara TP, LF, HF i odnosa LF/HF) i noćna varijabilnost (srednje noćne vrednosti ili medijana parametara TP, LF, HF i odnosa LF/HF) kod bolesnika sa i bez intraventrikularnih poremećaja provođenja.

Vrednosti TP su izražene u milisekundama na kvadrat (ms²) dok su vrednosti LF i HF izražene u normalizovanim jedinicama (n.u.) koje predstavljaju relativnu vrednost svake komponente u odnosu na ukupnu varijabilnost kako bi se uticaj promena vrednosti TP sveo na najmanju meru.⁹

Statistička analiza

Numeričke neprekidne varijable prikazane su kao aritmetička sredina i odgovarajuća standardna devijacija. Normalnost raspodele je proverena Kolmogorov – Smirnovljev-im testom. Kako bi se postigla normalnost raspodele HRV parametara, pre analize izvršena je logaritamska transformacija. Provera značajnosti razlike je izvršena primenom Studentovog t-test-a, a u slučaju da nije zadovoljen uslov normalne raspodele, korišćen je odgovarajući neparametarski test (Pearsonov X2 test i Mann-Whitney test). U prikazu rezultata, pored srednje vrednosti i aritmetičke sredine, navedena je verovatnoća „p“ (značajnim su smatrane vrednosti $p < 0,05$), a u slučaju neparametarskog testa medijana i interkvartilni opseg. Univarijantnom linearnom regresijom identifikovana su obeležja posmatranja statistički značajno povezana sa parametrima dnevne i noćne HRV, koja su zatim uključena u multivarijantnu linearnu regresiju. Multivarijantnom linearnom regresijom, modelom „korak po korak“ završne analize, identifikovani su multivarijantni pokazatelji parametara HRV. U prikazu rezultata regresione analize navedeni su regresioni koeficijent, interval poverenja na nivou verovatnoće 0,95 - „CI“ i verovatnoća „p“. Za sve analize korišćen je statistički program SPSS 10.0 (Statistical Package for Social Science).

Rezultati

U istraživanje je uključeno ukupno 55 bolesnika sa postinfarktnom disfunkcijom leve komore i ejakcionom frakcijom $\leq 35\%$, procenjenom dvodimenzijom

ehokardiografijom primenom Simpsonovog metoda. Prvu grupu (N=27) činili su bolesnici sa uskim QRS kompleksima na standardnom 12-kanalnom EKG-u, a drugu grupu (N=28) bolesnici sa blokom leve grane (17 učesnika) ili znacima nespecifičnog intraventrikularnog produženja provođenja (11 učesnika). Između dve grupe nisu postojale značajne razlike u pogledu starosti i pola, kao ni razlike u kliničkim karakteristikama ($P>0.05$ za sve), sa izuzetkom veće učestalosti infarkta prednjeg zida

($P=0,026$), koronarografskog nalaza trosudovne bolesti ($P=0,036$) i većeg procenta ispitanika sa nižom NYHA klasom ($P=0,031$) kod bolesnika sa intraventrikularnim poremećajima provođenja (Tabela 1.). Srednja 24-časovna vrednost srčane frekvencije nije se značajno razlikovala kod bolesnika sa i bez poremećaja intraventrikularnog provođenja ($P=0,653$), kao ni srednje dnevne ($P=0,753$) ili noćne vrednosti srčane frekvencije ($P=0,089$) (Tabela 1) Komorske aritmije (pojedinačne ili

Tabela 1. Kliničke karakteristike učesnika studije

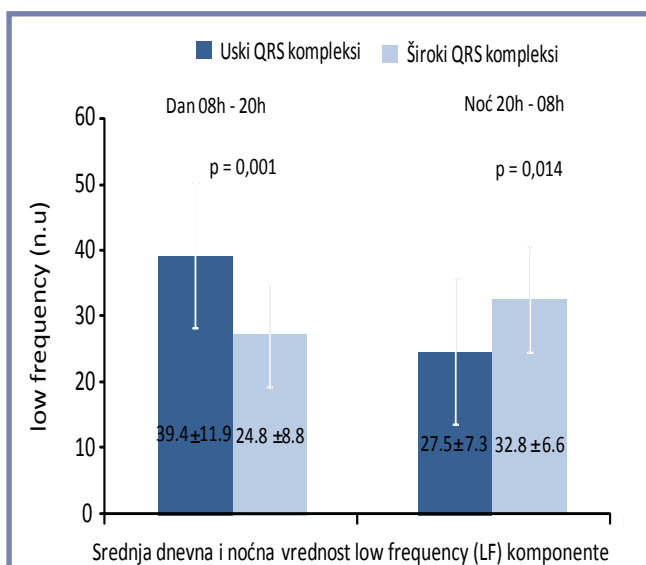
Kliničke karakteristike	Ispitanici sa uskim QRS kompleksima (N=27)	Ispitanici sa blokom leve grane ili intraventrikularnim poremećajima provođenja (N=28)	Svi učesnici (N=55)	P
Starost	59,3±12,6	61,2±14,5	60,8±12,7	0,468
Muškarci	17 (62,9%)	15 (53,6%)	32 (58,2%)	0,787
Srčana frekvencija	67,4±14,3	70,8±17,1	69,3±15,2	0,653
-dnevna srčana frekvencija	74,5±11,8	77,4±18,2	75,3±13,4	0,753
-noćna srčana frekvencija	63,5±12,6	68,3±12,5	66,4±12,4	0,089
Blok leve grane	0	17 (60,7%)	17/55	/
Nespecifično produženje intraventrikularnog provođenja	0	11 (39,3%)	11/55	/
Komorske aritmije tokom holter-monitoringa	22 (81,5%)	19 (67,9%)	41 (74,5%)	0,355
-dnevne komorske aritmije	18/22	19/19	37/41	0,111
-noćne komorske aritmije	10/22	17/19	27/41	0,004
EF leve komore	31,2±3,3	30,8±3,8	30,9±3,4	0,887
Hipertenzija	20 (74,1%)	23 (82,1%)	43 (78,2%)	0,528
Dijabetes melitus	8 (29,6%)	10 (35,7%)	18 (32,7%)	0,775
Pušenje	16 (59,3%)	18 (64,3%)	34 (61,8%)	0,758
1-sudovna koronarna bolest	4 (14,3%)	8 (29,6%)	12 (21,8%)	0,036
2-sudovna koronarna bolest	6 (21,4%)	11 (40,7%)	17 (30,9%)	
3-sudovna koronarna bolest	18 (64,3%)	8 (29,6%)	26 (47,3%)	
Lokalizacija infarkta				0,026
-anteriorni	13 (48,1%)	22 (78,6%)	35 (63,6%)	
-ostali	14 (51,9%)	6 (21,4%)	20 (36,4%)	
HYHA klasa				0,031
I i II	19 (70,4%)	11 (39,1%)	30 (54,5%)	
III i IV	8 (29,6%)	17 (60,7%)	25 (45,5%)	
Lekovi				
Beta-blokatori	22 (81,4%)	21 (75,0%)	43 (78,1%)	0,547
ACE inhibitori	23 (85,1%)	23 (82,1%)	46 (83,6%)	1,000
Aspirin	27 (100%)	27 (96,4%)	54 (98,2%)	1,000
Klopidogrel	9 (33,3%)	6 (21,4%)	15 (27,3%)	0,375
Amiodaron	23 (85,1%)	27 (96,4%)	50 (90,9%)	0,193
Diuretici	24 (88,9%)	28 (100%)	52 (94,5%)	0,111

Podaci su prikazani kao n, n (%) ili $X\pm SD$; P vrednost označava značajnost razlike između bolesnika sa uskim QRS-om i bolesnika sa intraventrikularnim poremećajima provođenja; NYHA – New York Heart Association klasifikacija srčane insuficijencije; EF – ejectionna klasa leve komore; ACE inhibitori – inhibitori angiotenzin-konvertujućeg enzima

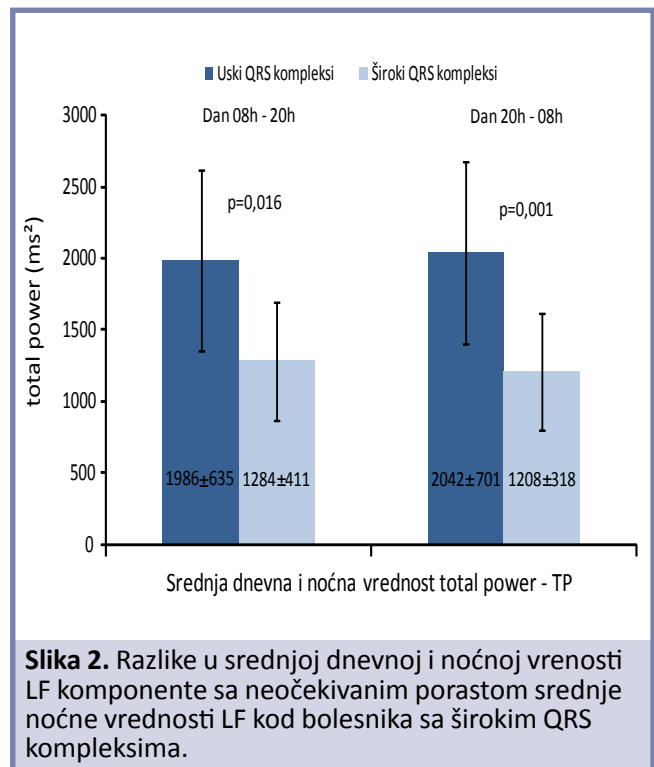
repetitivne forme komorskih ekstrasistola i paroksizmi kratkotrajne komorske tahikardije) registrovane su tokom 24-časovnog Holter-monitoringa sa podjednakom učestalošću kod obe grupe ($P=0,355$). Prisustvo komorskih aritmija tokom dana (od 08 h do 20 h) bilo je isto kod obe grupe ispitanika ($P=0,111$), međutim, učestalost komorskih aritmija tokom noći (od 20 h do 08 h) bila je značajno veća kod bolesnika sa širokim QRS kompleksima ($P=0,004$) - Tabela 1.

Rezultati HRV analize pokazali su da su parametri dnevne ($P=0,016$) i noćne varijabilnosti ($P=0,001$), izraženi kao srednja vrednost total power – TP, viši kod bolesnika sa uskim QRS kompleksima (Slika 1.). Dnevne vrednosti low frequency komponente - LF takođe su više kod bolesnika sa uskim QRS kompleksima ($P<0,001$) uz očekivano noćno sniženje LF komponente (Slika 2.). U grupi ispitanika sa poremećajima intraventrikularnog provođenja zabeleženo je neočekivano noćno povišenje vrednosti LF, tako da je su noćne vrednosti ove komponente značajno više nego kod bolesnika sa uskim QRS-om ($P=0,014$) - Slika 2. Srednje vrednosti high frequency komponente - HF kod bolesnika sa intraventrikularnim poremećajima provođenja niže su kako tokom dana ($P=0,021$), tako i noću ($P<0,001$) - Slika 3. Kod bolesnika sa uskim QRS-om postoji očuvana diurnalna varijabilnost HF komponente, sa očekivanim noćnim porastom vrednosti HF, dok je kod bolesnika sa blokom leve grane, odnosno nespecifično proširenim QRS-om, zabeleženo neočekivano sniženje noćne vrednosti HF komponente (Slika 3.). Navedeni poremećaji cirkadijalne varijabilnosti odražavaju se i na odnos LF/HF. Dok se tokom dana ne uočava značajna razlika u LF/HF odnosu između dve grupe ($P=0,763$), u toku noći porast vrednosti LF i pad vrednosti HF u grupi ispitanika sa intraventrikularnim poremećajima provođenja dovodi do paradoksnog porasta odnosa LF/HF ($P=0,002$), što je posebno izraženo u ranim jutarnjim satima (od 02 do 06 h) – Slika 4.

Povezanost trajanja QRS kompleksa sa dnevnim i



Slika 1. Razlike u srednjoj dnevnoj i noćnoj vrednosti ukupne varijabilnosti (total power) kod bolesnika sa uskim i širokim QRS kompleksima



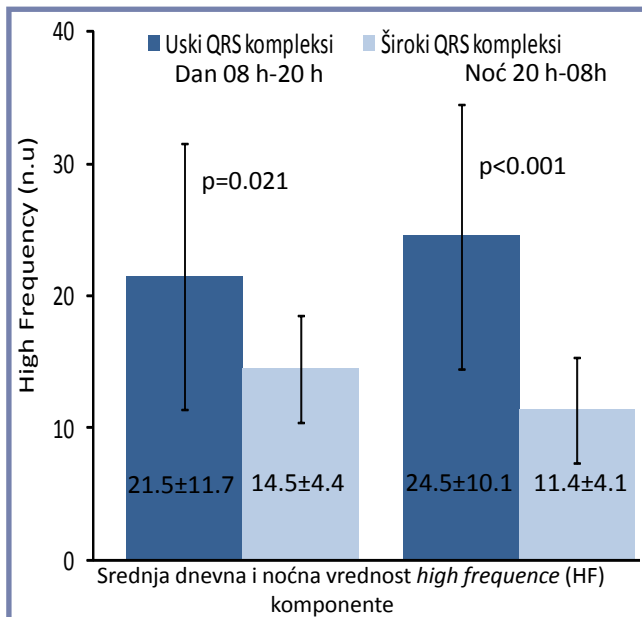
Slika 2. Razlike u srednjoj dnevnoj i noćnoj vrednosti LF komponente sa neočekivanim porastom srednje noćne vrednosti LF kod bolesnika sa širokim QRS kompleksima.

noćnim vrednostima pokazatelja HRV (dnevne i noćne vrednosti TP, LF i HF) ispitana je multivarijantnom linearnom regresionom analizom, uz prilagođavanje za starost, pol i kliničke karakteristike od značaja za HRV, a to su: srčana frekvencija, ejectiona frakcija, lokalizacija infarkta, broj angiografski obolelih srčanih krvnih sudova, prisustvo dijabetesa, hipertenzije, pušenja i primenjeni lekovi. Rezultati ove analize pokazali su da je trajanje QRS kompleksa multivarijantni prediktor kako dnevnih ($p=0,001$) tako i noćnih ($p<0,001$) vrednosti HF komponente kod svih bolesnika. Međutim, trajanje QRS-a nije imalo nezavisnu prediktivnu vrednost za dnevnu i noćnu varijabilnost TP i LF komponente. U Tabeli 2 prikazani su rezultati univarijantne i multivarijantne analize povezanosti trajanja QRS kompleksa i pokazatelja HRV.

Diskusija

Rezultati našeg istraživanja pokazuju da je kod bolesnika sa postinfarktnom disfunkcijom leve komore ukupna varijabilnost srčane frekvencije značajno snižena i da je sniženje ukupne HRV više ispoljeno kod bolesnika sa intraventrikularnim poremećajima provođenja u odnosu na bolesnike sa uskim QRS-om. Uprkos ventrikularnoj disfunkciji i sniženoj ukupnoj HRV, cirkadijalna varijabilnost parametara HRV očuvana je kod bolesnika sa normalnim trajanjem QRS kompleksa, dok kod bolesnika sa proširenim QRS-om postoji konstantna predominacija simpatikusa, bez fiziološke cirkadijalne varijacije tonusa simpatikusa i parasimpatikusa. Prema našim saznanjima, poveznost cirkadijalnih promena autonomne modulacije i prisustva intraventrikularnih poremećaja provođenja do sada nije ispitivana u drugim studijama.

Za autonomnu modulaciju srčane funkcije karakteristično je da se u toku dana smenjuju periodi pojačanog simpatičkog tonusa sa periodima tokom kojih



Slika 3. Razlike u srednjoj dnevnoj i noćnoj vrednosti HF komponente sa paradoksnim opadanjem srednje noćne vrednosti HF kod bolesnika sa širokim QRS kompleksima

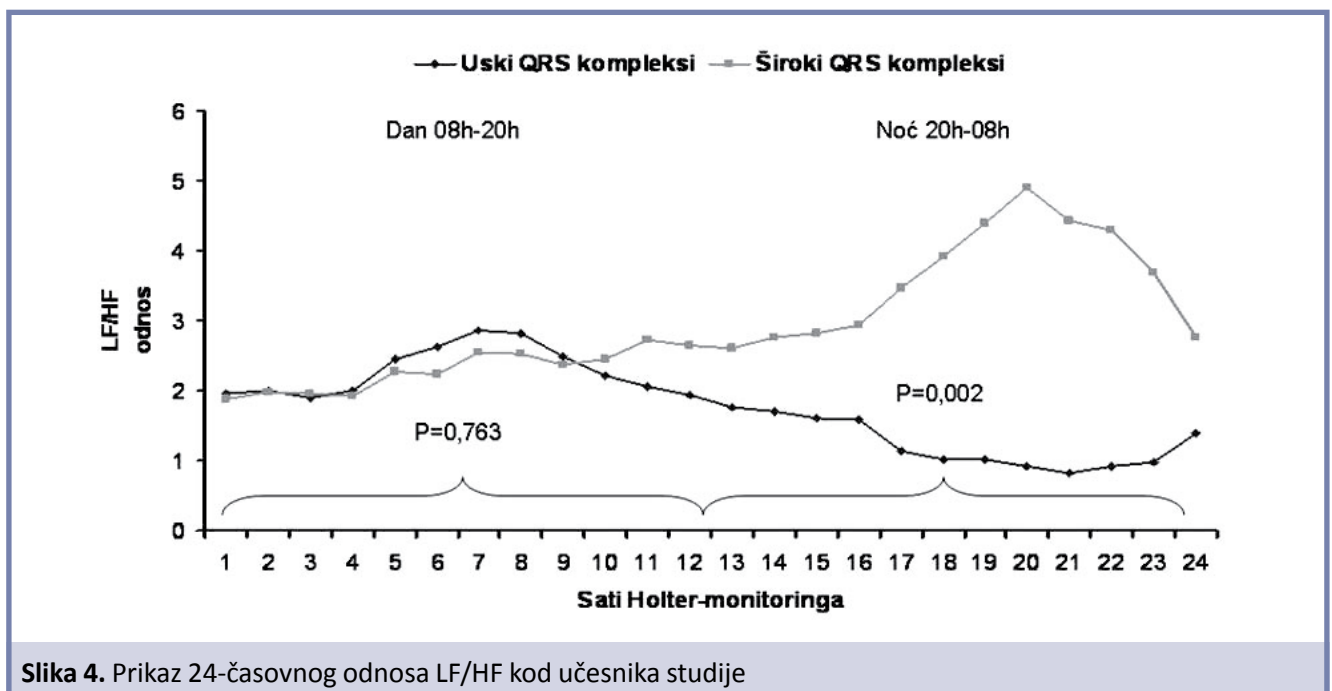
preovladava parasimpatički uticaj, odnosno da postoji cirkadijalna (diurnalna) varijabilnost HRV. Kod zdravih osoba, cirkadijalne promene HRV manifestuju se dnevnom simpatičkom i noćnom parasimpatičkom dominacijom.¹⁰ Vagusna aktivnost počinje da raste oko 2 sata pre početka spavanja i tokom noći se održava fiziološka parasimpatička dominacija.¹¹ U ranim jutarnjim satima nastaje naglo povećanje simpatičkog i opadanje parasimpatičkog tonusa.¹² Poremećaj simpato-vagalne ravnoteže može da olakša pojavu srčanih aritmija, dejstvom na trajanje refrakternog perioda pretkomorskih i komorskih kardiomiocita, povećanjem automatizma, nastankom naknadnih depolarizacija i/ili sniženjem fibrilatornog praga.¹³ Kardiovaskularna oboljenja često su praćena promenama cirkadijalne varijabilnosti HRV. Na

primer, kod osoba koje su prebolele infarkt miokarda, utvrđena je smanjena ukupna varijabilnost, sa višim vrednostima LF i nižim vrednostima HF komponentne, kao i manji porast HF u toku noći.¹⁴ Kod bolesnika sa malignim komorskim tahiaritmijama i ugrađenim automatskim defibrilatorom¹⁵ dokumentovan je nizak parasimpatički tonus u toku noći. Slično tome, kod postinfarktne bolesnika koji su preživeli naprasnu srčanu smrt, nije registrovana očekivana diurnalna parasimpatička varijabilnost, dok je simpatička varijabilnost bila očuvana.¹⁶

U našem istraživanju, ukupna dnevna i noćna varijabilnost HRV (dnevna i noćna vrednost TP) bila je snižena u obe grupe bolesnika u odnosu na očekivane vrednosti kod zdravih osoba.⁷ Ovakav nalaz je očekivan jer je poznato da su disfunkcija leve komore i srčana insuficijencija povezane sa smanjenjem pokazatelja HRV¹⁷, a u našem istraživanju obe grupe su činili bolesnici sa sniženom kontraktilnom funkcijom leve komore (EF ≤35%). Međutim, vrednosti ukupne varijabilnosti bile su značajnije redukovane kod bolesnika sa širokim QRS kompleksima u odnosu na bolesnike sa normalnom širinom QRS-a, što ukazuje na značaj intraventrikularnih poremećaja provođenja za HRV.

Uprkos ventrikularnoj disfunkciji, bolesnici sa uskim QRS kompleksima imaju očuvanu cirkadijalnu varijabilnost sa parasimpatičkom dominacijom u toku noći (niže noćne vrednosti LF, više noćne vrednosti HF i pad odnosa LF/HF u toku noći). Nasuprot tome, kod obolelih sa intraventrikularnim poremećajima provođenja uočava se poremećaj cirkadijalne varijabilnosti, sa sniženim tonusom parasimpatikusa u toku celog dana, a naročito noću. Drugim rečima, postoji konstantna predominacija simpatikusa, koja je posebno ispoljena u toku noći i ranih jutarnjih sati (paradoksn porast LF komponente tokom noći, pad vrednosti HF komponente i porast odnosa LF/HF u toku noći). Multivarijantna regresiona analiza pokazala je da postoji nezavisna negativna povezanost trajanja QRS-a i pokazatelja vagusne modulacije (dnevne i noćne vrednosti HF komponente).

Poređenjem sa rezultatima drugih istraživanja nalazi se da je prisustvo intraventrikularnih poremećaja



Slika 4. Prikaz 24-časovnog odnosa LF/HF kod učesnika studije

provođenja kod bolesnika sa postinfarktnom srčanom disfunkcijom u našoj studiji praćeno pojavom autonomnog disbalansa sličnih karakteristika kao kod bolesnika sa ishemijskom kardiomiopatijom koji su već imali maligne komorske tahiaritmije ili su preživeli naprasnu smrt a nisu imali intraventrikularne poremećaje provođenja.^{15,16} Ranija istraživanja su pokazala da je prisustvo bloka leve grane ili nespecifičnog produženja intraventrikularnog provođenja nezavisni prediktor povišenog kardiovaskularnog mortaliteta¹⁸, uključujući i rizik od naprasne srčane smrti¹⁹, naročito kod bolesnika sa ishemijskom kardiomiopatijom i sniženom EF leve komore <35%. Nasuprot tome, prisustvo bloka desne grane kod obolelih od ishemijske bolesti srca nema prognostički značaj.²⁰

Mehanizam povezanosti intraventrikularnih poremećaja provođenja i HRV nije do sada detaljnije proučavan, a moguće je da se bazira na zajedničkom supstratu - postinfarktnoj disfunkciji leve komore. Poznato je da intraventrikularni poremećaji provođenja kod postinfarktnih bolesnika najčešće nastaju zbog većeg stepena srčanog oštećenja usled ekstenzivne miokardne nekroze ili su posledica preegzistentnog kardiovaskularnog oboljenja, koje je dovelo do miokardnih promena i pre nastanka infarkta. Prisustvo bloka leve grane može biti praćeno izvesnim stepenom asinhronije u komorskoj kontrakciji sa nepovoljnim uticajem na sistolnu funkciju leve komore i HRV.^{21,22}

Iako se kontraktilna funkcija leve komore u našem istraživanju nije razlikovala kod osoba sa i bez intraventrikularnih poremećaja provođenja, bolesnici sa širokim QRS-om su značajno češće imali prednji infarkt, višesudovnu koronarnu bolest i klinički ispoljenu srčanu insuficijenciju (nižu NYHA klasu) u odnosu na bolesnike sa uskim QRS-om. Ovi nalazi govore u prilog većeg stepena postinfarktnog srčanog oštećenja kod obolelih sa intraventrikularnim poremećajima provođenja koji mogu da se dovedu u vezu sa narušenom diurnalnom varijabilnošću HRV.

Prisustvo ventrikularnih ekstrasistola i kratkotrajne komorske tahikardije je često kod osoba sa disfunkcijom leve komore.²³ Smatra se da kompleksna komorska ekstrasistolna aritmija kod postinfarktnih bolesnika sa EF

<40% ima prediktivni značaj u pogledu mortaliteta.²⁴ Naše istraživanje je pokazalo da visok procenat ispitanika u obe grupe ima komorsku ekstrasistolnu aritmiju. Ukupna učestalost komorskih aritmija u toku 24 časa ista je nezavisno od prisustva intraventrikularnih poremećaja provođenja, a najveća učestalost komorske aritmije zabeležena je tokom dana, što je u skladu sa shvatanjem da pojačani simpatički tonus deluje kao okidač za ventrikularnu aritmiju.²⁵ Međutim, osobe sa širokim QRS-om imale su značajno veću učestalost komorskih poremećaja ritma u toku noći. Moguće je da je autonomni disbalans kod ovih bolesnika bio odgovoran za veću učestalost komorske aritmije u toku noći, što je u skladu sa rezultatima analize HRV, koji pokazuju snižen parasimpatički tonus i prevagu simpatičkog uticaja u toku noći.

Ograničenja istraživanja

Relativno mali broj ispitanika uključenih u ovu studiju zahteva opreznost u interpretaciji rezultata istraživanja. Imajući u vidu da u literaturi nema podataka o značaju intraventrikularnih poremećaja provođenja za cirkadijalne promene HRV, opredelili smo se da u studiji manjeg obima ispitamo povezanost ovih pojava u grupi visokorizičnih bolesnika sa značajno sniženom kontraktilnom funkcijom leve komore. Uprkos malom broju ispitanika pokazane su jasne razlike u cirkadijalnoj varijabilnosti HRV, koje su zavisne od intraventrikularnih poremećaja provođenja. Međutim, procena disfunkcije leve komore ograničena je samo na ejectionu frakciju, a moguće je da bi se uključanjem ehokardiografskih pokazatelja inter- i intraventrikularne asinhronije stekao bolji uvid u međusobnu povezanost sistolne disfunkcije leve komore, usporenog intraventrikularnog provođenja električnih impulsa i promenama HRV. Pored toga, prospektivno praćenje studijske populacije omogućilo bi procenu prediktivnog značaja ispitivanih pokazatelja za kardiovaskularni morbiditet i mortalitet. Konačno, svi učesnici bili su pod uticajem lekova u toku ispitivanja HRV. Poznato je da različiti lekovi, kao što su aspirin, beta-blokatori, ACE inhibitori i

Tabela 2. Prediktivni značaj trajanja QRS kompleksa za dnevne i noćne vrednosti pokazatelja HRV

Dnevni i noćni pokazatelji HRV	Univarijantna linearna regresija			Multivarijantna linearna regresija*		
	Regresioni koeficijent b	95% CI**	P	Regresioni koeficijent b	95% CI**	P
Total power – TP dan	-0,367	-0,641 do -0,093	0,010	-0,255	-0,619 do -0,110	0,166
Total power – TP noć	-0,292	-0,419 do -0,166	<0,001	-0,198	-0,713 do -0,098	0,273
Low frequency – LF dan	-0,459	-0,876 do -0,043	0,031	-0,014	-0,316 do -0,333	0,080
Low frequency – LF noć	-0,700	-1,119 do -0,281	0,001	-0,723	-2,001 do -0,345	0,067
High frequency – HF dan	-2,255	-3,456 do -1,476	<0,001	-1,288	-2,131 do -0,746	0,001
High frequency – HF noć	-3,303	-4,430 do -2,176	<0,001	-2,256	-4,345 do -1,223	<0,001

* nakon prilagođavanja za starost, pol, srčanu frekvenciju, ejectionu frakciju, lokalizaciju infarkta, broj angiografski obolelih srčanih krvnih sudova, prisustvo dijabetesa, hipertenzije, pušenja, primenjene lekove; **95% CI – 95% interval poverenja

amiodaron, imaju uticaj na pokazatelje HRV.²⁶ Imajući u vidu da nisu postojale razlike u primenjenoj terapiji, kao ni nezavisna povezanost primenjenih lekova i pokazatelja HRV, može se smatrati da uticaj lekova nije bio presudan za rezultate istraživanja.

Zaključak

Intraventrikularni poremećaji provođenja kod bolesnika sa postinfarktnom disfunkcijom leve komore povezani su sa poremećajem cirkadijalne varijacije tonusa parasimpatikusa, sa predominacijom simpatikusa i poremećenom simpato-vagalnom ravnotežom. Da bi se procenio prediktivni značaj cirkadijalnih promena HRV za nastanak nepovoljnih kardiovaskularnih događaja i rizik od naprasne srčane smrti, potrebna su prospektivna istraživanja koja bi uključila veći broj ispitanika.

Literatura

- Goldberger JJ, Cain ME, Hohnloser SF, et al. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation/Heart Rhythm Society scientific statement on noninvasive risk assessment stratification techniques for identifying patients at risk for sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1179-99.
- Zimetbaum PJ, Buxton AE, Batsford W, et al. Electrocardiographic predictors of arrhythmic death and total mortality in the Multicenter Unsustained Tachycardia Trial. *Circulation* 2004;110:766-9.
- Maron BJ, Kogan J, Proschan MA, Hecht GM, Roberts WC. Circadian variability in the occurrence of sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1405-9.
- Arntz HR, Willich SN, Oeff M, et al. Circadian variation of sudden cardiac death reflects age-related variability in ventricular fibrillation. *Circulation* 1993;88:2284-9.
- Malik M, Farrell T, Camm J. 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;66:1049-54.
- Mirvis DM, Goldberger AL. Electrocardiography. U knjizi: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E urednici. Braunwald's heart disease. A textbook of cardiovascular medicine. 7th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders 2005;9:107-151.
- Camm AJ, Malik M, Bigger JT, et al. The 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;93:1043-65.
- Lombardi F. Clinical implications of present physiological understanding of HRV components. *Card Electrophysiol Rev* 2002;6:245-9.
- Lahiri MK, Kannankeril PJ, Goldberger JJ. Assessment of autonomic function in cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2008;18:51:1725-33.
- Furlan R, Guzzetti S, Criverallaro W, et al. Continuous 24-hour assessment of neural regulation of systemic arterial pressure and R-R variabilities in ambulant subjects. *Circulation* 1990;81:537-47.
- Carrington M, Walsh M, Stambas T, Kleiman J, Trinedr J. The influence of sleep onset on the diurnal variation in cardiac activity and cardiac control. *J Sleep Res* 2003;12:213-21.
- Huikuri H, Niemela M, Ojala S, et al. Circadian rhythms of frequency domain measures of heart rate variability in healthy subjects and patients with coronary artery disease. Effects of arousal and upright posture. *Circulation* 1994;90:121-6.
- Guo Y, Stein PK. Circadian rhythm in the cardiovascular system: considerations in non-invasive electrophysiology. *Cardiac Electrophysiol Rev* 2002;7:267-72.
- Lombardi F, Sadrone G, Mortara A, et al. Circadian variation of spectral indices of heart rate variability after myocardial infarction. *American Heart J* 1992;123:1521-29.
- Fries R, Hein S, King J. Reversed circadian rhythms of heart rate variability and morning peak occurrence of sustained ventricular tachyarrhythmias in patients with implanted cardioverter defibrillator. *Med Sci Monit* 2002;8:CR751-CR756.
- Klingenhafen T, Rapp U, Hohnloser S. Circadian variation of heart rate variability in postinfarction patients with and without life-threatening tachyarrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1995;6:357-64.
- Lombardi F. Heart rate variability and heart failure. *Heart* 1998;80:213-4.
- Iuliano S, Fisher SG, Karasik PE, Fletcher RD, Singh SN. QRS duration and mortality in patients with congestive heart failure. *Am Heart J* 2002;143:1085-91.
- Eelhendy A, Hammill SC, Mahoney DW, et al. Relation of QRS duration on the surface 12-lead electrocardiogram with mortality in patients with known or suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2005;96:1082-8.
- Freedman R, Alderman E, Sheffield L et al. Bundle branch block in patients with coronary artery disease: angiographic correlates and prognostic significance. *J Am Coll Cardiol* 1987;10:73-80.
- Kashani A, Barold SS. Significance of QRS complex duration in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:2183-92.
- Adamson P, Kleckner K, Van Hout WW, Srinivasam S, Abraham W. Cardiac resynchronisation therapy improves heart rate variability in patients with symptomatic heart failure. *Circulation* 2003;108:266-9.
- McLaughlin MG, Zimetbaum MD. Electrocardiographic predictors of arrhythmic death. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2006;11:327-37.
- Julian DG, Camm AJ, Frangin G, et al. Randomized trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. *Lancet* 1997;349:667-74.
- Guo Y, Stein PK. Circadian pattern of arrhythmic episodes. U knjizi: Dynamic electrocardiography. Urednici Malik M, Camm AJ. New York, Blackwell Publishing; 2004: 560-565.
- Copie X, Le Heuzey J. Effects of drugs. U knjizi: Dynamic electrocardiography. Urednici: Malik M, Camm AJ. New York, Blackwell Publishing; 2004: 82-89.

Abstract

The association of intraventricular conduction disturbances with circadian changes in heart rate variability in patients with postinfarction left-ventricular dysfunction

Polovina M. Marija¹, Potpara S. Tatjana¹, Đikić Dijana¹, Ostojić Č. Miodrag^{1,2}

¹Cardiology Clinic, Clinical center of Serbia, Belgrade, Serbia

²University of Belgrade, Medical School, Belgrade, Serbia

Introduction: Left bundle branch block (LBBB) and intraventricular conduction delay (IVCD) are associated with an increased arrhythmic risk in post-infarction patients with left ventricular (LV) dysfunction. The incidence of arrhythmic death is highest in the morning, possibly reflecting an autonomic imbalance.

AIM: analysis of circadian heart rate variability changes (HRV) in post-infarction patients with LVEF $\leq 35\%$, with and without LBBB/IVCD.

METHOD: 2 groups were included: Group-1 ($n=27$) with narrow QRS complexes (<110 ms), and Group-2 ($n=28$) with LBBB/IVCD. Spectral HRV analysis was performed to obtain measures of total variability (total power-TP), low-frequency (LF) and high-frequency (HF) components, and LF/HF ratio. Comparisons between the groups were made using mean day-time (08 am - 08 pm) and night-time (08 pm - 08 am) HRV measures.

RESULTS: no differences were found regarding clinical characteristics or LVEF (31.2 ± 3.3 vs. $30.8\pm 3.8\%$) ($p>0.05$ for all). Day-time (1986 ± 635 vs. 1284 ± 411 ms; $p=0.016$) and night-time (2042 ± 701 vs. 1202 ± 318 ms; $p=0.001$) TP values were higher in Group-1, as well as day-time (39.4 ± 11.9 vs. 24.8 ± 8.8 n.u.; $p<0.001$) and night-time (27.5 ± 7.3 vs. 32.8 ± 6.6 n.u.; $p=0.014$) LF measures, with preserved diurnal variability. Group-2 demonstrated increase in night-time LF component, lower day-time (21.5 ± 11.7 vs. 14.5 ± 4.4 n.u.; $p=0.021$) and night-time (24.5 ± 10.1 vs. 11.4 ± 4.1 n.u.; $p<0.001$) HF and unexpected night-time HF decrease and an increase in LF/HF ratio ($p=0.002$).

CONCLUSION: LBBB/IVCD patients demonstrate reduced total HRV and disturbed circadian HRV pattern. Night-time LF increase and HF decrease and raised LF/HF ratio indicate augmented sympathetic and diminished parasympathetic modulation, possibly reflecting an increased arrhythmic risk.