

## Existuje rozdiel medzi senzitivitou baroreflexu u pacientov s ischemickým a neischemickým srdcovým zlyhávaním?

<sup>1,3</sup>JOZEF STAŠKO, <sup>2</sup>ANTON FARKAŠ, <sup>2</sup>DENISA ČELOVSKÁ, <sup>3</sup>ALI DIAB,  
<sup>1</sup>JÁN KMEC, <sup>3</sup>JOZEF GONSORČÍK  
Prešov, Košice, Slovenská republika

STAŠKO J, FARKAŠ A, ČELOVSKÁ D, DIAB A, KMEC J, GONSORČÍK J. **Existuje rozdiel medzi senzitivitou baroreflexu u pacientov s ischemickým a neischemickým srdcovým zlyhávaním?** *Cardiol* 2008;17(4):149–156

**Cieľ:** Porovnať parametre baroreflexnej senzitivity a niektoré klinické a echokardiografické parametre u pacientov s ischemickou a neischemickou etiológiou srdcového zlyhávania.

**Súbor a metódy:** Vyšetřili sme spontánnu baroreflexnú senzitivitu u 107 pacientov (58 mužov/49 žien, vek  $66 \pm 12$  rokov) so srdcovým zlyhávaním a sínusovým rytmom. Pacientov sme rozdelili podľa etiológie srdcového zlyhávania do dvoch skupín: s ischemickou (ischemická choroba srdca, prekonaný infarkt myokardu v minulosti;  $n = 78$ ) a neischemickou (chlopňové chyby, kardiomyopatie;  $n = 29$ ) etiológiou srdcového zlyhávania.

**Výsledky:** Na súbore 107 pacientov so srdcovým zlyhávaním sme ukázali signifikantnú pozitívnu koreláciu medzi baroreflexnou senzitivitou a ejekčnou frakciou ľavej komory ( $r = 0,2$ ,  $p < 0,05$ ). Hodnota spontánnej baroreflexnej senzitivity bola signifikantne nižšia vo vyšších kategóriách NYHA klasifikácie (III, IV) v porovnaní s nižšou kategóriou (NYHA II). V skupine pacientov s neischemickou etiológiou srdcového zlyhávania bola spontánnu baroreflexná senzitivita signifikantne nižšia ako v skupine s ischemickou etiológiou srdcového zlyhávania (prirodzený logaritmus baroreflexnej senzitivity  $0,57 \pm 1,5$  vs.  $1,37 \pm 0,8$ ;  $p < 0,05$ ). Pacienti s ischemickou etiológiou srdcového zlyhávania boli signifikantne starší ( $68,6 \pm 9,6$  vs.  $60,7 \pm 14,2$  rokov;  $p = 0,001$ ) a mali vyšší výskyt diabetes mellitus ( $46,1\%$  vs.  $24,1\%$ ;  $p < 0,05$ ). Pacienti v oboch skupinách sa štatisticky signifikantne neodlišovali v ejekčnej frakcii ľavej komory, NYHA klasifikácii, body mass indexe, vo výskyte arteriálnej hypertenzie a v štandardnej liečbe srdcového zlyhávania (ACE inhibítory/AT<sub>1</sub> blokátory, betablokátory, diuretiká).

**Záver:** Meranie baroreflexnej senzitivity poskytuje dôležité informácie o stupni dysfunkcie autonómneho nervového systému, ktorá sa významnou mierou podieľa na vývoji a progresii srdcového zlyhávania. Rozdiely v baroreflexnej senzitivite pri ischemickom a neischemickom srdcovom zlyhávaní môžu poukazovať na rozdielne patofyziologické mechanizmy pri vývoji tohto ochorenia.

**Kľúčové slová:** chronické srdcové zlyhávanie – baroreflexná senzitivita – ischemické a neischemické srdcové zlyhávanie

STASKO J, FARKAS A, CELOVSKA D, DIAB A, KMEC J, GONSORCIK. **Is there a difference in baroreflex sensitivity in patients with ischaemic and nonischaemic heart failure?** *Cardiol* 2008;17(4):149–156

**Aim:** To compare the parameters of baroreflex sensitivity and some clinical and echocardiographic parameters in patients with ischaemic and nonischaemic etiology of heart failure.

**Patients and methods:** We analyzed spontaneous baroreflex sensitivity in 107 patients (58 men/49 women, age  $66 \pm 12$  years) with heart failure and sinus rhythm. Patients were divided according to the etiology of heart failure into two groups: with ischaemic (ischemic heart disease, previous myocardial infarction;  $n = 78$ ) and nonischaemic heart failure (valve diseases, cardiomyopathies;  $n = 29$ ).

**Results:** We found a significant positive correlation between baroreflex sensitivity and left ventricular ejection fraction ( $r = 0,2$ ,  $p < 0,05$ ). The value of spontaneous baroreflex sensitivity was significantly lower in patients with the higher class of NYHA (III, IV) compared to the patients with lower class of NYHA (II). In the group of patients with nonischaemic etiology of heart failure spontaneous baroreflex sensitivity was significantly lower compared with the group of patients with ischaemic heart failure (natural logarithm of baroreflex sensitivity:  $0,57 \pm 1,5$  vs.  $1,37 \pm 0,8$ ;  $p < 0,05$ ). Patients with ischaemic heart failure were significantly older ( $68,6 \pm 9,6$  vs.  $60,7 \pm 14,2$  years;  $p = 0,001$ ) and had higher prevalence of diabetes mellitus ( $46,1\%$  vs.  $24,1\%$ ;  $p < 0,05$ ) compared to those with nonischaemic heart failure. In both groups of patients there were no significant differences in the left ventricular ejection fraction, body mass index, prevalence of NYHA categories, arterial hypertension, and in the standard heart failure therapy (ACE inhibitors/AT<sub>1</sub> blockers, beta-blockers, diuretics).

**Conclusion:** Measurement of baroreflex sensitivity provides useful information about the degree of autonomic nervous system dysfunction, which plays a major role in the progression of heart failure. Differences in baroreflex sensitivity of ischaemic and nonischaemic heart failure can point to the diverse pathophysiological mechanisms in the development of this disease.

**Key words:** Chronic heart failure – Baroreflex sensitivity – Ischaemic and nonischaemic heart failure

Z <sup>1</sup>Kliniky kardiológie FNsP J. A. Reimana v Prešove, <sup>2</sup>Kliniky geriatrickej a gerontológie FNLP v Košiciach a <sup>3</sup>IV. internej kliniky FNLP a LF UPJŠ v Košiciach, Slovenská republika

Do redakcie došlo dňa 22. apríla 2008; prijaté dňa 3. júla 2008

**Adresa pre korešpondenciu:** MUDr. Jozef Staško, Klinika kardiológie FNsP J. A. Reimana, Hollého 14, 081 81 Prešov, Slovenská republika, e-mail: j.stasko@post.sk

### Pozadie problému

Srdcové zlyhávanie (SZ) je spoločný klinický syndróm pre konečné štádium mnohých srdcových ochorení. Toto ochorenie je charakterizované vysokou mortalitou, zvyšujúcou sa prevalenciou, častou rehospitalizáciou, nízkou

kvalitou života a potrebou komplexných terapeutických postupov.

Približne päť miliónov pacientov v USA má chronické srdcové zlyhávanie (CHSZ) a každý rok je zaznamenaných vyše 550 000 nových prípadov. Táto choroba je každoročne príčinou 12 až 15 miliónov návštev u lekára a 6,5 miliónov hospitalizácií (1). Incidencia CHSZ je 100 na 1 000 obyvateľov po 65. roku života a približne 80 % pacientov hospitalizovaných z dôvodu SZ má vyše 65 rokov. Liečba SZ v USA ročne stojí okolo 27,9 miliónov dolárov (1). Na Slovensku podrobnejšie epidemiologické údaje chýbajú. V doteraz najväčšej prospektívnej multicentrickej observačnej štúdií pacientov s CHSZ (PROMISZ) na Slovensku bola celková mortalita po prvom roku sledovania 6,3 % a po druhom roku sledovania 10,6 % (2). Kombináciou starnutia populácie a zlepšenia prežívania pacientov po akútnom infarkte myokardu v mnohých krajinách vznikol vysoký nárast počtu pacientov s CHSZ so sprievodným vzostupom hospitalizácií pre kardiálnu dekompenzáciu.

Klinická diagnóza SZ nebýva často jednoduchá, pretože jeho príznaky nie sú orgánovo špecifické a vyskytujú sa menej často v skorých štádiách ochorenia. Z patofyziologického pohľadu sa SZ definuje ako stav, kedy srdce pri dostatočnom žilovom návrate a plniacom srdcovom tlaku nie je schopné zaistiť potrebnú dodávku krvi v rozsahu potrebnom pre metabolizmus tkanív a orgánov. V praxi vychádzame zo znakov kongescie v malom alebo vo veľkom obehu sprevádzaných znakmi srdcovej dysfunkcie (3).

V etiopatogenéze SZ sa uplatňujú rôzne mechanizmy. Pri SZ srdce nestačí udržať dostatočný minútový srdcový výdaj, zodpovedajúci metabolickým potrebám organizmu. Medzi adaptačné mechanizmy, ktoré sa snažia stabilizovať alebo zlepšiť výkonnosť srdca ako pumpy, patrí Frank-Starlingov mechanizmus, aktivácia neurohumorálnych a cytokínových systémov.

Na základe výsledkov experimentálnych i klinických štúdií sme v ostatnom čase svedkami rastúceho významu diagnostiky dysfunkcie autonómneho nervového systému v procese stratifikácie rizika u pacientov s ochoreniami kardiovaskulárneho systému. Autonómny nervový systém cestou komplexných interakcií sympatikovej a parasympatikovej zložky významne ovplyvňuje srdcovú elektrofyziológiu, čo má dôležitú úlohu pri vývoji život ohrožujúcich arytmií (4). Mnohé experimentálne práce poukázali na efekt adrenergetickej stimulácie na zníženie prahu komorovej fibrilácie v prítomnosti myokardiálnej ischemie a na ochrannú úlohu vágovej stimulácie pri vzniku komorovej fibrilácie (5).

Baroreflexná senzitivita (BRS), ako nepriamy marker sympato-vágovej interakcie, poskytuje informácie

o stupni dysfunkcie autonómneho nervového systému, ktorá sa významnou mierou podieľa na vývoji a progresii SZ.

## Ciel

Zistiť patofyziologické aspekty a klinický význam spontánnej BRS u pacientov s CHSZ. Skúmali sme aj rozdiel v hodnote spontánnej BRS u pacientov s ischemickou a neischemickou etiológiou SZ.

## Súbor pacientov

Súbor práce tvorilo 107 pacientov s diagnózou akútneho zhoršenia CHSZ a súčasne prítomným sínusovým rytmom v čase merania. Vekový priemer zaradených chorých bol  $66 \pm 12$  rokov, žien bolo 49, mužov 58. Diagnóza SZ sa určila na základe kritérií, ktoré sú uvedené v Európskych odporúčaniach pre diagnostiku a liečbu CHSZ v kombinácii s echokardiografickým nálezom systolickej dysfunkcie ľavej komory (6). Údaje o rodinnej anamnéze, komorbiditách a zdravotnom stave boli získané zo zdravotnej dokumentácie a fyzikálneho vyšetrenia.

Pacienti boli rozdelení na skupinu pacientov s ischemickou etiológiou SZ [ischemická choroba srdca: anamnéza angíny pectoris a pozitívny záťažový EKG test, scintigrafia myokardu alebo selektívna koronarografia, prekonaný infarkt myokardu (IM) v minulosti] a na pacientov s neischemickou etiológiou SZ (mitrálne alebo aortálne chlopňové chyby: poreumatické/degeneratívne, dilatované kardiomyopatie). Vzhľadom na závažnosť SZ vyšetrenie spontánnej BRS sa realizovalo bez vynechania liečby SZ.

## Metodika

Vyšetrenie senzitivity baroreflexu sme vykonávali v priestoroch Laboratória neinvazívnej kardiológie IV. internej kliniky LF UPJŠ. Prípravnou fázou vyšetrenia bol 15-minútový pokoj na lôžku v horizontálnej polohe v miestnosti bez iných optických alebo zvukových rušivých vplyvov. Po 15 minútach pokoja a stabilizácii hodnot krvného tlaku a srdcovej frekvencie (permanentný monitoring) nasledovala fáza tzv. tréningu kontrolovaneho dýchania. Pacienti počas nej boli vyzvaní dýchať pravidelne s dychovou frekvenciou 0,1 Hz, t. j. 6 – 7 dychových cyklov za minútu. Dýchanie touto pravidelnou frekvenciou bolo zabezpečované postupným prispôbením frekvencie vlastného dýchania frekvencii udávanej

pomocou elektronického metronómu riadeného počítačom. Vlastné vyšetrenie baroreflexnej senzitivity pozostávalo z troch päťminútových meraní. Výslednú hodnotu BRS sme získali vypočítaním aritmetického priemeru týchto troch meraní. Podstatou merania senzitivity baroreflexu neinvazívnym postupom je sledovanie spontánnych variácií krvného tlaku súčasne so sledovaním zmien srdcovej frekvencie. Na záznam kontinuálnych zmien tlaku krvi i srdcovej frekvencie sme použili neinvazívny monitor tlaku krvi a srdcovej frekvencie COLIN CBM-7000, ktorý uvedené parametre zaznamenáva permanentne – „od úderu k úderu“, čo je nevyhnutné pre následnú kalkuláciu hodnôt baroreflexu z ich zmien. Podstatou neinvazívneho snímania tlaku krvi a srdcovej frekvencie je špeciálny piezoelektrický senzor, ktorý sa nasadzuje na predlaktie v oblasti s maximálne hmatným pulzom nad arteria radialis. Na počítačový zápis a následnú analýzu získaných údajov slúžil špeciálny software ScopeWin95, ktorý umožňuje zo získaných údajov vypočítať hodnoty

**Tabuľka 1** Základné charakteristiky sledovaného súboru  
*Table 1 Basic characteristics of the patients*

Sledovaný parameter (Markers)	Priemer ± SD (Means ± SD)	Min. (Min.)	Max. (Max.)
Vek (roky) (Age in years)	66,0 ± 12,0	30,0	85,0
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28,7 ± 5,0	21,0	45,0
EFLK (LVEF) (%)	41,2 ± 8,7	15,0	50,0
Hemoglobín (g/L) (Haemoglobin)	131,0 ± 16,0	88,0	162,0
Urea (mmol/l) (Serum urea)	7,0 ± 2,6	2,8	17,5
Kreatinín (μmol/l) (Serum creatinine)	99,7 ± 22,2	60,0	150,0
Kyselina močová (μmol/l) (Serum uric acid)	355,3 ± 123,6	129,0	912,0
Cholesterol (mmol/l) (Total cholesterol)	5,0 ± 1,0	1,7	7,0
Triacylglyceroly (mmol/l) (Triglycerides)	1,7 ± 0,84	0,5	5,0
Nátrium (mmol/l) (Serum sodium)	140,4 ± 3,3	128,0	150,0
Kálium (mmol/l) (Serum potassium)	4,2 ± 0,4	3,4	5,4

SD – smerodajná odchýlka (SD – standard deviation), BMI – index telesnej hmotnosti (Body mass index), EFLK – ejekčná frakcia ľavej komory (LVEF – Left ventricular ejection fraction), Min. – minimálne (Minimal), Max. – maximálne (Maximal)

**Tabuľka 2** Zastúpenia jednotlivých liekových skupín v sledovanom súbore

*Table 2 Pharmacological treatment of patients*

Liečba (Therapy)	Počet (%) (Number)
Kyselina acetylsalicylová (Acetylsalicylic acid)	80 (74,8)
Depotné nitráty (Depot nitrates)	38 (35,5)
Diuretiká (Diuretics)	64 (59,8)
Ca-blokátory (Calcium antagonists)	37 (34,6)
Betablokátory (Beta-blockers)	74 (69,2)
ACEI/AT <sub>1</sub> blokátory (ACEI/AT <sub>1</sub> blockers)	85 (79,4)
Statíny (Statins)	63 (58,9)
Amiodarón (Amiodarone)	14 (13,1)
Digoxín (Digoxine)	15 (14,0)
Perorálne antidiabetiká (Oral glucose-lowering agents)	21 (19,6)
Inzulín (Insulin)	15 (14,0)

ACEI – ACE inhibitory (ACE inhibitors)

senzitivity baroreflexu. Ejekčnú frakciu ľavej komory vyšetрил echokardiografickým prístrojom ALOKA SSD-4000 nezávislý spolupracovník, a to metódou podľa Simpsona, respektíve tzv. area-length metodikou.

## Štatistika

Údaje sú uvedené ako priemer ± smerodajná odchýlka (SD) pre kontinuálne premenné, a ako percento pre kategorické premenné. Premenné, ktoré nemali normálne Gaussovské rozdelenie, sme transformovali pomocou prirodzeného logaritmu. V tabuľkách uvádzame priemerne hodnoty netransformovanej BRS pre lepšiu prehľadnosť. Rozdiely BRS medzi rôznymi skupinami pacientov sa hodnotili nepárovým T-testom a analýzou rozptylu. Asociácia BRS s inými kontinuálnymi premennými sa určila Pearsonovým korelačným koeficientom a lineárnou regresnou analýzou. Asociácia medzi kategorickými premennými sa hodnotila Chi-kvadrát testom. Za štatisticky významnú sme považovali hodnotu  $p < 0,05$ . Štatistická analýza sa vykonala pomocou programov Microsoft Office Excel 2003 a SPSS 15 for Windows.

## Výsledky

Základná charakteristika súboru je uvedená v **tabuľke 1 a 2**.

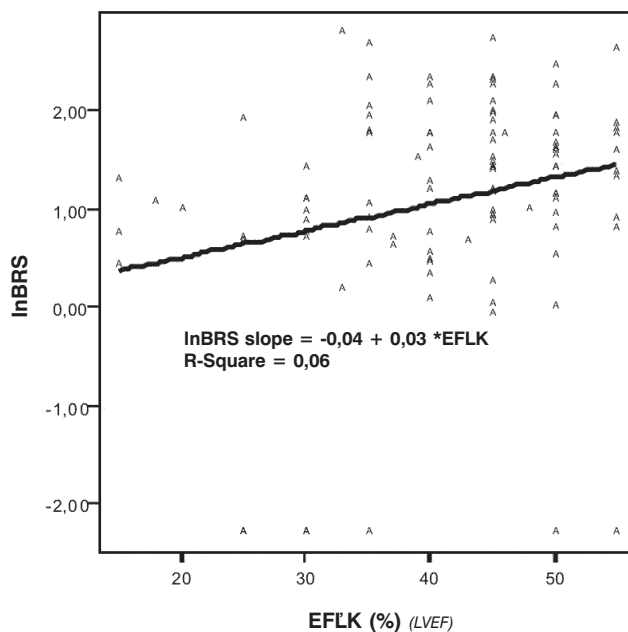
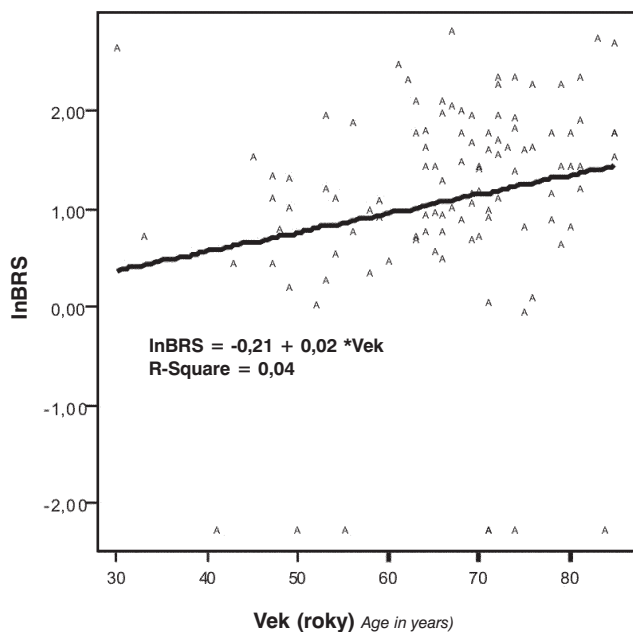
Priemerná hodnota spontánnej baroreflexnej senzitivity v sledovanom súbore bola  $4,35 \pm 3,32$  ms/mmHg, bez

**Tabuľka 3** Porovnanie spontánnej baroreflexnej senzitivity a jednotlivých sledovaných klinických, echokardiografických a laboratórnych parametrov pomocou Pearsonovho korelačného koeficientu

*Table 3 Comparison of spontaneous baroreflex sensitivity with some clinical, echocardiographic and laboratory parameters by Pearson correlation coefficient*

	Pearsonov korelačný koeficient (Pearson correlation coefficient)	P
BMI	-0,118	NS
Vek (Age)	0,203	$P < 0,05$
EFLK (LVEF)	0,239	$P < 0,05$
Hemoglobín (Haemoglobin)	-0,175	NS
Glykémia (Fasting plasma glucose)	0,007	NS
Kreatinín (Serum creatinine)	0,094	NS
Kyselina močová (Serum uric acid)	-0,156	NS
Cholesterol (Total cholesterol)	0,164	NS
Triacylglyceroly (Triglycerides)	0,054	NS
Nátrium (Serum sodium)	0,016	NS
Kálium (Serum potassium)	0,006	NS

BMI – index telesnej hmotnosti (Body mass index), EFLK – ejekčná frakcia ľavej komory (LVEF – Left ventricular ejection fraction), NS – nesignifikantné (non-significant)



**Obrázok 1** Grafy lineárnej regresie vzťahu baroreflexnej senzitivity, veku a ejekčnej frakcie ľavej komory (EFLK)

**Figure 1** Linear regressive analysis graph of baroreflex sensitivity, age and left ventricular ejection fraction (LVEF)  
lnBRS – prirodzený logaritmus baroreflexnej senzitivity (Natural logarithm of baroreflex sensitivity)

štatisticky významného rozdielu medzi pohlaviami (muži vs. ženy  $4,06 \pm 3,46$  vs.  $4,69 \pm 3,15$ ). **Tabuľka 3** uvádza výsledky korelačnej analýzy medzi BRS a ostatnými sledovanými parametrami. BRS signifikantne súvisela s ejekčnou frakciou ľavej komory (EFLK) a s vekom.

**Obrázok 1** zobrazuje výsledky lineárnej regresnej analýzy medzi BRS a jej štatisticky významnými nezávislými prediktormi EFLK a vekom.

Pomocou analýzy rozptylu sme zistili signifikantné rozdiely BRS medzi skupinami pacientov s rôznym stupňom NYHA klasifikácie srdcového zlyhávania s najnižšou hodnotou BRS v skupine NYHA IV (**obrázok 2**).

Priemerné hodnoty BRS podľa druhu chronickej medikamentózneho liečby uvádza **tabuľka 4**. Pacienti, ktorí užívali kyselinu acetylsalicylovú a statíny, mali signifikantne vyššiu BRS v porovnaní s pacientmi, ktorí tieto lieky neuzívali.

### Baroreflexná senzitivita a ejekčná frakcia ľavej komory

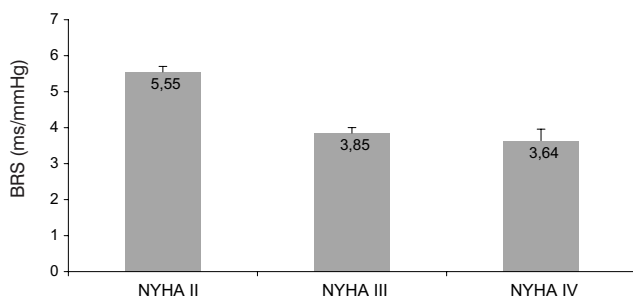
Na základe EFLK sme súbor rozdelili do dvoch skupín: s EFLK pod 40 % ( $n = 49$ ) a nad 40 % ( $n = 58$ ). V súbore pacientov s EFLK  $\geq 40$  % bol signifikantne väčší počet žien ako v druhej skupine. Pacienti s nižšou EFLK boli starší oproti pacientom s lepšou EFLK a v tejto sku-

**Tabuľka 4** Vplyv jednotlivých liečiv na baroreflexnú senzitivitu  
**Table 4** Effect of some drugs on baroreflex sensitivity

			BRS ms/mmHg	P
Kyselina acetylsalicylová (Acetylsalicylic acid)	áno (yes)	80	$4,76 \pm 3,27$	$p < 0,05$
	nie (no)	27	$3,12 \pm 3,23$	
Depotné nitráty (Depot nitrates)	áno (yes)	38	$4,40 \pm 3,17$	NS
	nie (no)	68	$4,35 \pm 3,44$	
Amiodarón (Amiodarone)	áno (yes)	14	$3,41 \pm 2,07$	NS
	nie (no)	90	$4,46 \pm 3,46$	
Digoxín (Digoxine)	áno (yes)	15	$3,22 \pm 2,57$	NS
	nie (no)	89	$4,50 \pm 3,40$	
Blokátory kalciového kanála (Calcium channel blockers)	áno (yes)	37	$4,51 \pm 3,44$	NS
	nie (no)	68	$4,30 \pm 3,32$	
ACEI/AT <sub>1</sub> blokátory (ACEI/AT <sub>1</sub> blockers)	áno (yes)	85	$4,45 \pm 3,25$	NS
	nie (no)	19	$3,75 \pm 3,63$	
Betablokátory (Beta-blockers)	áno (yes)	74	$4,24 \pm 3,10$	NS
	nie (no)	31	$4,68 \pm 3,91$	
Diuretiká (Diuretics)	áno (yes)	64	$4,21 \pm 3,40$	NS
	nie (no)	41	$4,63 \pm 3,28$	
Statíny (Statins)	áno (yes)	63	$4,98 \pm 3,53$	$p < 0,05$
	nie (no)	40	$3,32 \pm 2,78$	

BRS – baroreflexná senzitivita (Baroreflex sensitivity), NS – nesignifikantné (non-significant), ACEI – ACE inhibitory (ACE inhibitors)

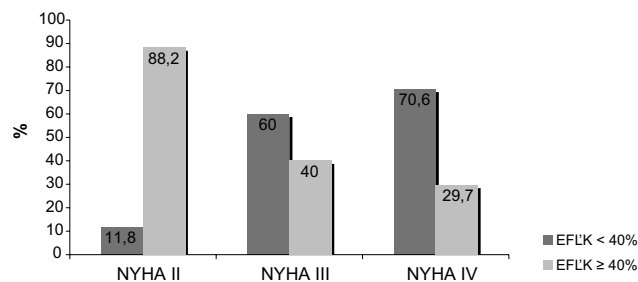
pine bol vyšší výskyt pacientov s NYHA funkčnou skupinou III a IV (**tabuľka 5, obrázok 3**). Pacienti v oboch skupinách sa výrazne neodlišovali v zastúpení diabetes mel-



**Obrázok 2** Vzťah medzi klinickými symptómami srdcového zlyhávania vyjadrenými pomocou NYHA klasifikácie a baroreflexnou senzitivitou (priemer  $\pm$  SE, post hoc test LSD)

**Figure 2** Relationship between symptoms of heart failure (NYHA class) and baroreflex sensitivity (mean  $\pm$  SE, post hoc test LSD)

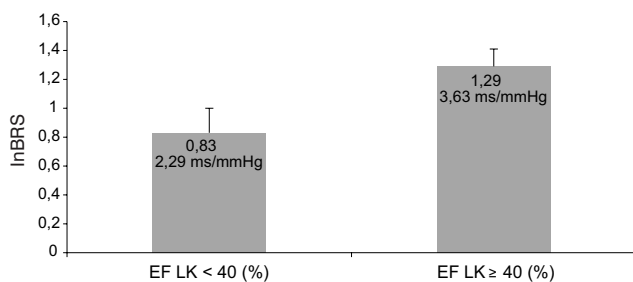
SE – štandardná priemerná odchýlka (SE – standard mean error)



**Obrázok 3** Rozdelenie pacientov podľa NYHA klasifikácie v skupinách s ejekčnou frakciou ľavej komory pod 40 % a nad 40 %

**Figure 3** Patients divided by NYHA class in groups with left ventricular ejection fraction below and over 40%

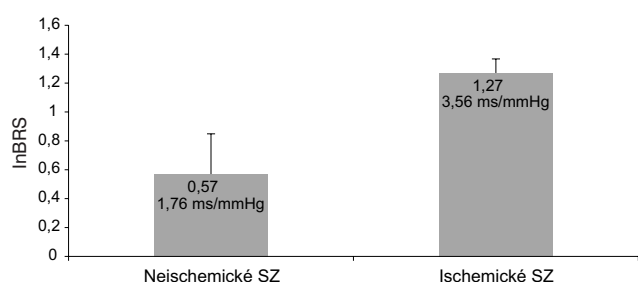
EFLK – ejekčná frakcia ľavej komory (Left ventricular ejection fraction)



**Obrázok 4** Hodnoty spontánnej baroreflexnej senzitivity v súbore rozdelenom podľa ejekčnej frakcie ľavej komory (priemer  $\pm$  SE). Hodnoty s jednotkou ms/mmHg v rámci stĺpcov vyjadrujú spätnú transformáciu hodnoty InBRS.

**Figure 4** Values of baroreflex sensitivity in groups divided by left ventricular ejection fraction (mean  $\pm$  SE). Values ms/mmHg are back transformation from InBRS.

SE – štandardná priemerná odchýlka (Standard mean error), InBRS – prirodzený logaritmus baroreflexnej senzitivity (Natural logarithm of baroreflex sensitivity), EFLK – ejekčná frakcia ľavej komory (Left ventricular ejection fraction)



**Obrázok 5** Hodnoty spontánnej baroreflexnej senzitivity v súbore rozdelenom podľa etiológie srdcového zlyhávania (priemer  $\pm$  SE). Hodnoty s jednotkou ms/mmHg v rámci stĺpcov vyjadrujú spätnú transformáciu hodnoty InBRS.

**Figure 5** Values of baroreflex sensitivity in groups divided by etiology of heart failure (mean  $\pm$  SE). Values ms/mmHg are back transformation from InBRS.

SE – štandardná priemerná odchýlka (Standard mean error), InBRS – prirodzený logaritmus baroreflexnej senzitivity (Natural logarithm of baroreflex sensitivity), SZ – srdcové zlyhávanie (Heart failure), Neischemické SZ (Non-ischaemic Heart failure), Ischemické SZ (Ischaemic Heart failure)

litu a artériovej hypertenzie, ale signifikantne vyšší výskyt prekonaného infarktu myokardu v minulosti bol v skupine pacientov s EFLK pod 40 % (tabuľka 5).

V skupine s nižšou EFLK bola nižšia hladina sérového cholesterolu ( $4,4 \pm 1,4$  mmol/l vs.  $5,0 \pm 1,0$  mmol/l;  $p < 0,05$ ), ostatné laboratórne parametre boli porovnateľné. Pacienti s nižšou EFLK boli signifikantne častejšie liečení diuretikom (79,2 % vs. 45,6 %;  $p < 0,001$ ) a digoxínom (25,2 % vs. 5,3 %;  $p < 0,05$ ) a zriedkavejšie liečení Ca blokátorom (22,9 % vs. 45,6 %;  $p < 0,05$ ) a amiodarónom (7,0 % vs. 21,3 %;  $p < 0,05$ ) v porovnaní s ostatnými pacientmi.

Samotné hodnotenie spontánnej BRS ukázalo, že prirodzený logaritmus BRS (InBRS) bol signifikantne nižší u pacientov s EFLK pod 40 % ( $0,83 \pm 1,25$  vs.  $1,29 \pm 0,92$ ;  $p < 0,05$ ) a súčasne v tejto skupine bol signifikantne vyšší počet pacientov s BRS pod 3 ms/mmHg (62,5 % vs. 32,2 %,  $p < 0,05$ ) (obrázok 4).

## Rozdelenie súboru podľa etiológie srdcového zlyhávania

V skupine s ischemickou etiológiou SZ boli pacienti signifikantne vekovo starší a zároveň títo pacienti mali vyšší výskyt diabetes mellitus oproti iným pacientom (tabuľka 6). Výskyt artériovej hypertenzie a zastúpenie jednotlivých funkčných skupín NYHA bol v oboch skupinách porovnateľný (tabuľka 6).

Pacienti v oboch etiologických skupinách SZ sa štatisticky signifikantne neodlišovali v priemernej hodnote EFLK, indexu telesnej hmotnosti (BMI) a sledovaných laboratórnych parametrov (tabuľka 7).

V skupine pacientov s ischemickou etiológiou SZ prevažovala liečba depotnými nitrátmi (41,6 % vs. 20,7 %,  $p < 0,05$ ). Štandardná liečba SZ (inhibitory enzýmu kon-

vertujúceho angiotenzín/inhibítory angiotenzínu II na AT<sub>1</sub> receptoch, betablokátory, diuretiká) bola porovnateľná v oboch skupinách (tabuľka 8).

Spontánna BRS v skupine pacientov s neischemickou etiológiou SZ bola signifikantne nižšia ako v skupine s ischemickou etiológiou SZ ( $0,57 \pm 1,5$  vs.  $1,37 \pm 0,8$ ;  $p < 0,05$ ) (obrázok 5).

## Diskusia

V našej štúdii sme na súbore 107 pacientov s anamnézou SZ ukázali signifikantnú pozitívnu koreláciu medzi BRS a EFLK. V súlade s predchádzajúcimi štúdiami sme potvrdili, že BRS významne súvisí so symptómami SZ hodnotenými podľa NYHA klasifikácie (7, 8). Zaujímavým zistením bolo, že BRS pozitívne súvisela s vekom. Ďalej sme zistili významný rozdiel v priemernej hodnote BRS medzi skupinami s ischemickou a neischemickou etiológiou SZ, kde pacienti s neischemickou etiológiou SZ mali hodnotu BRS nižšiu ako pacienti s ischemickou etiológiou. Tento rozdiel bol nezávisle od iných sledovaných

**Tabuľka 5** Klinická charakteristika súboru rozdeleného podľa stupňa ejecknej frakcie ľavej komory

**Table 5** Clinical characteristics of the group, divided according to left ventricular ejection fraction

	EFLK < 40 (%) [LVEF < 40 (%)] N = 49	EFLK ≥ 40 (%) [LVEF ≥ 40 (%)] N = 58	P
Ženské pohlavie (Females)	14 (28,6)	35 (60,3)	P = 0,001
Diabetes mellitus	17 (34,7)	26 (44,8)	NS
Prekonaný infarkt myokardu (History of myocardial infarction)	25 (51,0)	17 (29,3)	P < 0,05
Artériová hypertenzia (Arterial hypertension)	42 (85,7)	54 (93,1)	NS

EFLK – ejeckná frakcia ľavej komory (LVEF – Left ventricular ejection fraction), NS – nesignifikantné (non-significant)

**Tabuľka 6** Klinická charakteristika sledovaného súboru rozdeleného podľa etiológie srdcového zlyhávania

**Table 6** Clinical characteristics of the group, divided according to etiology of heart failure

	Neischemické SZ (%) (Nonischaemic HF) N = 29	Ischemické SZ (%) (Ischaemic HF) N = 78	P
Ženy (Females)	14 (48,2)	35 (44,8)	NS
Vek (roky) (Age in years)	$60,7 \pm 14,2$	$68,6 \pm 9,6$	P = 0,001
NYHA II	24 (31)	24 (31,1)	NS
NYHA III	11 (37,9)	44 (57,1)	NS
NYHA IV	8 (27,5)	9 (11,6)	NS
Diabetes mellitus	7 (24,1)	36 (46,1)	P < 0,05
Artériová hypertenzia (Arterial hypertension)	25 (86,2)	71 (91,0)	NS

SZ – srdcové zlyhávanie (HF – Heart failure), NS – nesignifikantné (non-significant)

**Tabuľka 7** Porovnanie sledovaných klinických, echokardiografických a laboratórnych parametrov u pacientov s ischemickou a neischemickou etiológiou srdcového zlyhávania

**Table 7** Comparison of some clinical, echocardiographic and laboratory parameters between ischaemic and nonischaemic group of heart failure patients

	Neischemické SZ (Nonischaemic HF) N = 29	Ischemické SZ (Ischaemic HF) N = 78	P
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	$27,3 \pm 3,9$	$29,0 \pm 5,3$	NS
EFLK (%) (LVEF)	$41,6 \pm 11,4$	$41,1 \pm 9,0$	NS
EFLK < 40 % (LVEF < 40%)	12 (41,4 %)	37 (47,4 %)	NS
Hemoglobín (g/L) (Haemoglobin)	$135,0 \pm 16,2$	$130,2 \pm 15,7$	NS
Urea (mmol/l) (Serum urea)	$6,7 \pm 3,1$	$7,1 \pm 2,5$	NS
Kreatinín (μmol/l) (Serum creatinine)	$102,9 \pm 24,3$	$98,5 \pm 21,4$	NS
Kyselina močová (μmol/l) (Serum uric acid)	$393,5 \pm 153,8$	$341 \pm 108,6$	NS
Cholesterol (mmol/l) (Total cholesterol)	$4,6 \pm 1,3$	$4,9 \pm 1,2$	NS
Triacylglyceroly (mmol/l) (Triglycerides)	$1,7 \pm 0,8$	$1,9 \pm 1,2$	NS
Nátrium (mmol/l) (Serum sodium)	$141,2 \pm 3,4$	$140,2 \pm 3,3$	NS
Kálium (mmol/l) (Serum potassium)	$4,3 \pm 0,5$	$4,2 \pm 0,4$	NS

SZ – srdcové zlyhávanie (HF – Heart failure), BMI – index telesnej hmotnosti (Body mass index), EFLK – ejeckná frakcia ľavej komory (LVEF – Left ventricular ejection fraction), NS – nesignifikantné (non-significant)

**Tabuľka 8** Porovnanie liečby medzi skupinami s ischemickou a neischemickou etiológiou srdcového zlyhávania

**Table 8** Comparison of medical therapy between ischaemic and nonischaemic groups of heart failure patients

	Neischemické SZ (%) (Nonischaemic HF) N = 29	Ischemické SZ (%) (Ischaemic HF) N = 78	P
Kyselina acetylsalicylová (Acetylsalicylic acid)	18 (62,0)	62 (79,5)	NS
Depotné nitráty (Depot nitrates)	6 (20,7)	32 (41,6)	P < 0,05
Diuretiká (Diuretics)	16 (57,1)	48 (62,3)	NS
Ca-blokátory (Calcium blockers)	13 (46,4)	24 (31,1)	NS
Betablokátory (Beta-blockers)	20 (71,4)	54 (70,1)	NS
Amiodarón (Amiodarone)	3 (10,7)	11 (14,5)	NS
Digoxín (Digoxine)	6 (21,4)	9 (11,8)	NS
ACEI/AT <sub>1</sub> blokátory (ACEI/AT <sub>1</sub> blockers)	20 (71,4)	65 (85,5)	NS
Statíny (Statins)	13 (46,4)	50 (66,7)	NS

SZ – srdcové zlyhávanie (HF – Heart failure), NS – nesignifikantné (non-significant), ACEI – ACE inhibítory (ACE inhibitors)

laboratórnych parametrov a štandardnej liečby SZ, ktorá bola podobná v oboch skupinách.

BRS meraná ako reflexná odpoveď srdcovej frekvencie na farmakologické, ako aj spontánne zmeny krvného tlaku bola opisovaná pri viacerých kardiovaskulárnych ochoreniach, vrátane SZ (9, 10).

U zdravého človeka arteriálne baroreceptory uplatňujú svoj inhibičný vplyv na sympatoadrenálny tonus srdca a periférnej cirkulácie spolu s excitačným vplyvom na parasimpatikovú zložku autonómneho nervového systému. S vývojom SZ klesá baroreflexná senzitivita. Potvrdili to mnohé merania na zvieracích modeloch (11, 12). Podobne aj u ľudí so SZ na podklade rôznej etiológie dochádza k poklesu baroreflexnej senzitivity (13, 14). Dysfunkciu baroreflexu možno dokonca zaznamenať/detekovať už v skorom štádiu, keď je srdcová funkcia porušená, avšak ešte bez prítomnosti klinických symptómov SZ (15).

Mechanizmus dysfunkcie baroreflexu pri CHSZ je pravdepodobne multifaktoriálny a možno ho lokalizovať vo všetkých komponentoch reflexného oblúka. Navyše aktivácia renín-angiotenzínového systému (RAS) pri SZ môže vplývať cez zvýšenú hladinu angiotenzínu II na baroreflexný oblúk priamo vo vazomotorických centrách v mozgu a súčasne aj na zakončeníach periférnych nervových vlákien zvyšovaním uvoľňovania norepinefrínu a inhibíciou uvoľňovania acetylcholínu. Pacienti s CHSZ majú porušenú odpoveď sínusového uzla na nervovú stimuláciu (12). Rozšírením tohto konceptu nevyvážená sympatiková hyperaktivita, ako súčasť neurohormonálnej aktivácie, ktorá charakterizuje pacientov s CHSZ, môže hrať úlohu pri ďalšom poškodení myokardiálnej funkcie a pri určovaní prognózy tohto ochorenia.

Naše nálezy, podobne ako aj v iných štúdiách, poukazujú na pozitívnu koreláciu BRS a EFLK ( $r^2 = 0,04$ ,  $p < 0,05$ ). Pacienti s nižšou EFLK boli signifikantne častejšie liečení diuretikom a digoxínom a zriedkavejšie liečení Ca blokátorom a amiodarónom v porovnaní s ostatnými pacientmi. Zastúpenie ACEI a betablokátorov bolo v oboch skupinách približne rovnaké. V štúdiu Mortara a spol. (7) s 282 pacientmi s CHSZ ischemickej a neischemickej etiológie (EFLK  $23 \pm 6\%$ ), autori podobne zistili signifikantnú pozitívnu koreláciu BRS a EFLK ( $r = 0,20$ ,  $p < 0,005$ ) a taktiež signifikantnú asociáciu BRS so symptómami SZ, ktorú sme potvrdili aj v našej štúdiu. V štúdiu Hoffmanna a spol. (16) so 160 pacientmi s idiopatickou dilatálnou kardiomyopatiou sa nezistila štatisticky významná súvislosť medzi BRS a EFLK ( $r = 0,14$ ,  $p = \text{NS}$ ). Priemerná hodnota BRS v tejto štúdiu bola  $7,5 \text{ ms/mmHg}$ , v našej štúdiu  $4,35 \text{ ms/mmHg}$ .

Zaujímavým zistením predkladanej štúdie je relatívne slabá, avšak signifikantná pozitívna súvislosť medzi hodnotou BRS a vekom pacientov ( $r = 0,20$ ,  $p < 0,05$ ). Pokles BRS v súvislosti so stúpajúcim vekom (t. j. inverzná, negatívna korelácia) je opísaný vo viacerých klinických štúdiách. V štúdiu Mortara a spol. (7) u pacientov s chronickým SZ sa zistila inverzná korelácia BRS s vekom pacientov ( $r = -0,33$ ,  $p < 0,0001$ ), pričom priemerný vek pacientov v tejto štúdiu bol  $52 \pm 9$  rokov. V našej štúdiu bol priemerný vek  $66 \pm 2$  rokov. V práci Fauvela a spol. (17) u 205 zdravých mužoch vo veku 18 – 50 rokov sa spontánna BRS hodnotila pomocou spektrálnej analýzy počas sledovaného obdobia piatich rokov. Na začiatku a konci sledovaného obdobia BRS signifikantne inverzne korelovala s vekom ( $r = -0,50$ ,  $p < 0,001$ ,  $r = -0,33$ ,  $p < 0,001$ ), súčasne však pokles BRS počas sledovaného obdobia u každej osoby nebol štatisticky významný. Tento nález potvrdzuje dobrú reproducibilitu spektrálnej BRS. Dawson a spol. (18) opísali súvislosť medzi vekom, krvným tlakom a BRS v skupine 70 normotenzných pacientoch vo veku 22 – 82 rokov. Zistili, že starnutie sa spája s redukciou BRS do 4. dekády, avšak vo vyššom veku sa zaznamenal už len malý pokles BRS s vekom.

U pacientov s neischemickým SZ sme v našom súbore zaznamenali signifikantne nižšiu priemernú hodnotu BRS v porovnaní s ischemickou etiológiou SZ ( $1,76$  vs.  $3,56 \text{ ms/mmHg}$ ,  $p < 0,05$ ). Pacienti s neischemickou etiológiou SZ boli mladší, v skupine s ischemickým SZ bolo väčšie zastúpenie diabetikov. V štandardnej liečbe SZ sa obidve skupiny výrazne neodlišovali. Pacienti s ischemickým SZ sa častejšie liečili depotnými nitrátmi.

Doteraz bolo v literatúre publikovaných málo klinických štúdií, ktoré porovnávajú rozdiel v hodnote BRS medzi ischemickým a neischemickým SZ. Jednou z nich je aj štúdia Mortara a spol. (7), kde sa nezistil signifikantný rozdiel medzi ischemickými a idiopatickými dilatálnymi kardiomyopatiami ( $3,9 \pm 3,6$  versus  $4,0 \pm 4,5 \text{ ms/mmHg}$ ). Do tejto štúdie neboli zaradení pacienti s diabetes mellitus a súčasne iba 5 % pacientov bolo liečených betablokátorom. Naproti tomu v našej štúdiu malo približne 70 % pacientov v liečbe betablokátor a 80 % ACEI. Pri hodnotení celkovej kardiálnej mortality znížená hodnota BRS v tejto štúdiu bola lepším prognostickým markerom u pacientov s ischemickou dilatálnou kardiomyopatiou v porovnaní s pacientmi s idiopatickými dilatálnymi kardiomyopatiami (adjusted RR, 2,0 vs. 0,6).

Vo veľkej multicentrickej štúdiu ATRAMI u pacientov po IM sa ukázal význam redukovanej senzitivity baroreflexu pri predikcii celkovej mortality i náhlejšej srdcovej smrti (19). Aj v práci Gonsorčíka a spol. (20) sa nižšia hodnota

spontánnej baroreflexnej senzitivity u pacientov po akútnom IM signifikantne spájala so zvýšenou kardiálnou mortalitou a život ohrozujúcimi komorovými arytmiami. V štúdiu Mortara a spol. (7) na 282 pacientoch s CHSZ bola kardiálna mortalita vyššia u pacientov so zníženou BRS ( $< 1,3$  ms/mmHg) v porovnaní s pacientmi s BRS  $> 3$  ms/mmHg (58 % vs. 27 %,  $p < 0,002$ ). Vo viacrozmernej analýze bola znížená BRS nezávislým rizikovým faktorom náhle smrti, aj po korekcii na neinvazívne rizikové faktory, ako NYHA klasifikácia, EFLK a spotreba  $O_2$  počas záťaže. Napriek týmto výsledkom si overenie diagnostickej a prognostickej ceny vyšetrenia BRS protokolom kontrolovaného dýchania vyžaduje opakované klinické skúšanie.

## Záver

V našej práci sme potvrdili pozitívnu súvislosť spontánnej BRS s EFLK a taktiež jej spojitosť so symptómami SZ. Zaujímavým nálezom je signifikantný rozdiel v hodnote spontánnej BRS medzi skupinami s rôznou etiológiou SZ (ischemickou vs. neischemickou), ktoré môžu poukazovať na rozdielnu patogenézu SZ u oboch skupín a nevyhnutnosť individuálnych terapeutických prístupov. Naše nálezy však vyžadujú ďalšie nezávislé potvrdenie a ďalší výskum.

## Literatúra

1. American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics – 2005 Update. Dallas, Texas: American Heart Association 2005:61.
2. Kamenský G, Šidlo R, Murín J, et al. Prospektívna multicentrická observačná štúdia pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním intolerných na liečbu ACE inhibítormi a/alebo betablokátormi v podmienkach bežnej lekárskej praxe na Slovensku – záverečné výsledky. *Cardiol* 2006;15:233–242.
3. Koelling TM, Chen RS, Lubwama RN, et al. The expanding national burden of heart failure in the United States: the influence of heart failure in women. *Am Heart J* 2004;147:74–78.
4. Eckberg D, Drabinski M, Braunwald E. Defective cardiac parasympathetic control in patients with heart disease. *N Engl J Med* 1971;285:877–883.
5. Schwartz PJ, Priori SG. Sympathetic nervous system and cardiac arrhythmias. In: Zipes DP, Jalife J (eds). *Cardiac Electrophysiology. From Cell to Bedside*. Philadelphia, PA: WB Saunders Co. 1990:330–343.
6. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* 2005;26:1115–1140.
7. Mortara A, La Rovere MT, Pinna GD, et al. Arterial baroreflex modulation of heart rate in chronic heart failure: clinical and hemodynamic correlates and prognostic implications. *Circulation* 1997;96:3450–3458.
8. Davies LC, Francis DP, Jurak P, et al. Reproducibility of methods for assessing baroreflex sensitivity in normal controls and in patients with chronic heart failure. *Clin Science* 1999;97:515–522.
9. Eckberg DL, Drabinsky M, Braunwald E. Defective cardiac parasympathetic control in patients with heart disease. *N Engl J Med* 1971;285:877–883.
10. Ellenbogen KA, Mohanty PK, Szentpetery S, et al. Arterial baroreflex abnormalities in heart failure: reversal after orthotopic cardiac transplantation. *Circulation* 1989;79:51–58.
11. Higgins CB, Vatner SF, Eckberg DL, et al. Alterations in the baroreceptor reflex in conscious dogs with heart failure. *J Clin Invest* 1972;51:715–724.
12. White CW. Abnormalities in baroreflex control of heart rate in canine heart failure. *Am J Physiol* 1981;240:H793–H799.
13. Goldstein RE, Beiser GD, Stampfer M, et al. Impairment of the autonomically mediated heart rate control in patients with cardiac dysfunction. *Circ Res* 1975;36:571–578.
14. Eckberg DL, Drabinski M, Braunwald E. Defective cardiac parasympathetic control in patients with heart disease. *N Engl J Med* 1971;285:877–883.
15. Higgins CB, Vatner SF, Eckberg DL, et al. Alterations in the baroreceptor reflex in conscious dogs with heart failure. *J Clin Invest* 1972;51:715–724.
16. Hoffmann J, Grimm W, Menz V, et al. Heart rate variability and baroreflex sensitivity in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Heart* 2000;83:531–538.
17. Fauvel JP, Cerutti C, Mpio I, et al. Aging process on spectrally determined spontaneous baroreflex sensitivity. *Hypertension* 2007;50:543–546.
18. Dawson SL, Robinson TG, Youde JH, et al. Older subjects show no age-related decrease in cardiac baroreceptor sensitivity. *Age Ageing* 1999;28:347–353.
19. La Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI, et al. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. *Lancet* 1998;351:478–484.
20. Gonsorcik J, Olexa P, Farkas A. Usefulness and clinical significance of spontaneous baroreflex sensitivity in patients after myocardial infarction. *International Journal of Cardiology* 2002;82 (Suppl.1):23.