

Analýza vlivu cirkadiánního rytmu na turbulenci srdeční frekvence ve skupinách pacientů bez organického onemocnění srdce a s poinfarktovou dysfunkcí levé srdeční komory

MILAN KOZÁK, LUBOMÍR KŘIVAN, MILAN SEPSÍ, PAVEL TRČKA, JITKA VLAŠÍNOVÁ
Brno, Česká republika

KOZÁK M, KŘIVAN L, SEPSÍ M, TRČKA P, VLAŠÍNOVÁ J. **Analýza vlivu cirkadiánního rytmu na turbulenci srdeční frekvence ve skupinách pacientů bez organického onemocnění srdce a s poinfarktovou dysfunkcí levé srdeční komory.** *Cardiol* 2007;16(5):196–204

Některé studie prokázaly cirkadiánní výskyt náhlé srdeční smrti, komorových ektopií, akutních koronárních syndromů a variability srdeční frekvence. Jedním z nových parametrů neinvazivní stratifikace náhlé srdeční smrti je turbulence srdeční frekvence.

Cíl: Nalezení cirkadiánních oscilací turbulence srdeční frekvence a optimalizace měření HRT může zvýšit pozitivní prediktivní hodnotu turbulence srdeční frekvence jako markru rizika náhlé srdeční smrti.

Soubor pacientů: Soubor I tvořilo 48 po sobě jdoucích pacientů průměrného věku 45 ± 12 let, (23 mužů, 25 žen) indikovaných k ekg holterovskému monitorování pro výskyt komorových ektopií, kteří měli zachovanou funkci levé srdeční komory s ejekční frakcí (EF LK) $0,53 \pm 0,11$. Soubor II tvořilo 120 po sobě jdoucích pacientů po infarktu myokardu průměrného věku $62,7 \pm 12,4$ let (90 mužů, 30 žen) indikovaných k ekg holterovskému monitorování. EF LK byla $0,45 \pm 0,12$.

Metodika: Turbulence srdeční frekvence byla měřena ve dvouhodinových intervalech v průběhu 24 hodin a následně byla provedena analýza cirkadiánní závislosti tohoto znaku.

Výsledky: Byla zaznamenána významná cirkadiánní oscilace parametru turbulence slope u obou skupin pacientů. U parametru turbulence onset nebyly cirkadiánní znaky zachyceny v žádné skupině pacientů.

Závěry: Jako optimální časový interval pro hodnocení turbulence srdeční frekvence se jeví interval mezi 10 a 12 hodinou dopolední. Zde se manifestují maximální hodnoty turbulence onset a současně nízké hodnoty turbulence slope společně pro obě vyšetřované skupiny pacientů. Tento projekt je podporován grantem NR/8478-3.

Klíčová slova: turbulence srdeční frekvence – náhlá srdeční smrt – cirkadiánní znaky

KOZAK M, KRIVAN L, SEPSI M, TRCKA P, VLASINOVA J. **Analysis of circadian rhythm influence to the heart rate turbulence in groups of patients without structural heart disease and with left ventricular post myocardial infarction dysfunction.** *Cardiol* 2007;16(5):196–204

Some studies have reported circadian occurrence of sudden cardiac death, ventricle ectopic activity, acute coronary syndromes and heart rate variability. Heart rate turbulence is one of the new markers of noninvasive stratification of sudden cardiac death.

Aim: The evaluation of circadian pattern of heart rate turbulence and optimization of heart rate turbulence measurement can raise the positive predictive value of heart rate turbulence as a marker of sudden cardiac death.

Group of patients: We have evaluated heart rate turbulence in Group I of 48 consecutive patients with mean age 45 ± 12 years (23 males, 25 females) with good left ventricle function (LVEF $0,53 \pm 0,11$), indicated for ekg Holter monitoring because of ventricular ectopic activity. Group II consisted of 120 consecutive patients post myocardial infarction with mean age $62,7 \pm 12,4$ years (90 males, 30 females).

Methods: Heart rate turbulence was evaluated in all patients in both groups at two-hourly intervals during 24 hours. We analysed the circadian variation of the heart rate turbulence.

Results: Statistically significant circadian patterns were found in the turbulence slope parameter of heart rate turbulence in both groups of patients. No significant changes for turbulence onset parameter were described in either group of patients.

Conclusions: The time interval from 10 – 12 a.m. seems to be optimal for measurement of heart rate turbulence when maximal values of turbulence onset and minimal values of turbulence slope parameters were manifested commonly in both groups of patients.

Key words: Heart rate turbulence – Sudden cardiac death – Circadian patterns

Z Internej kardiologické kliniky FN Brno-Bohunice v Brně, Česká republika
Do redakce došlo dne 11. júna 2007; prijaté dne 14. augusta 2007

Adresa pre korešpondenciu: doc. MUDr. Milan Kozák, PhD., Interní kardiologická klinika, FN Brno-Bohunice, Jihlavská 20, 625 00 Brno, Česká republika, e-mail: kozak.milan@post.cz

Statistiky uvádí, že v průměrně vyspělých zemích je roční výskyt náhlé srdeční smrti (NSS) přibližně 2 000 – 2 500 lidí na jeden milion obyvatel (1). U 85 % takto zemřelých je příčinou NSS maligní komorová arytmie (2, 3). Nejvyšší výskyt NSS

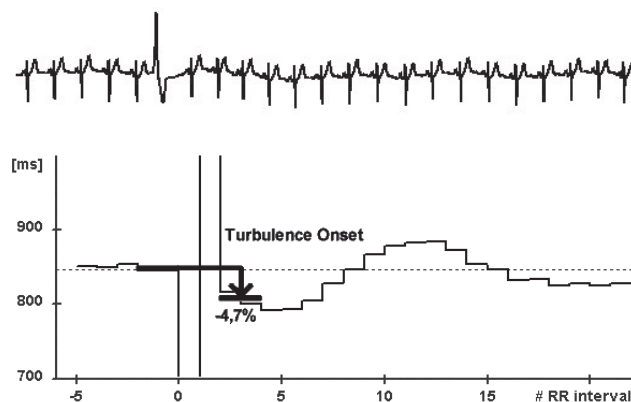
se udává v prvních třech hodinách po probuzení (4). Riziko vzniku maligních komorových arytmií je dále dáno mnoha faktory. Nejsilnějšími rizikovými faktory NSS jsou: systolická porucha funkce levé srdeční komory (zejména její pokles pod 40 %), dále přítomnost ischemické choroby srdeční (ICHS), přítomnost komorových dysrytmií. Přes používání současné farmakologické i nefarmakologické terapie srdečního selhání, moderních možností revaskularizace myokardu pomocí perkutánní koronární angiografie (PTCA), nebo bypassových operací, zavedení antiarytmické léčby včetně implantabilních kardiovertorů-defibrilátorů zůstává stále vysoký výskyt NSS. Je známo, že během dvou let sledování zmírá NSS 48 % nemocných s přítomnou ICHS, dysfunkcí levé srdeční komory a známkami srdečního selhání NYHA II-III. Tito nemocní významně profitují z léčby implantabilními kardiovertory defibrilátory, jak prokázaly významné multicentrické studie MADIT, AVID, MUSST (5–7). Problémem zůstává identifikace rizikových pacientů v populaci, tedy těch, kteří nákladnou, ale účinnou léčbu potřebují. V současné době jsou pro stanovení rizika náhlé srdeční smrti využívány jak neinvazivní, tak invazivní metody. Jedná se o echokardiografii, holterovské EKG, stanovení QTc intervalu a QT disperze na povrchovém EKG, zjištění senzitivity baroreflexu (BRS), variability srdeční frekvence (HRV), stanovení přítomnosti pozdních komorových potenciálů, stanovení přítomnosti elektrického alternans T vlny (TWA) a provádění elektrické programované stimulace komor. Kombinací těchto vyšetření jsme schopni docílit vysoké negativní předpovědní hodnoty okolo 96 %, avšak pozitivní předpovědní hodnoty zůstává stále nízká, maximálně 43 % (8–11). Snahou současného výzkumu je tedy nalézt jednoduchý, dobře hodnotitelný, reprodučibilní znak rizika NSS, který bude mít uspokojivou senzitivitu i specifitu a bude aplikovatelný na širokou populaci nemocných s ICHS, případně jinými formami srdečního onemocnění.

Jako slibné se jeví stanovení turbulence srdeční frekvence (HRT) (8). Jedná se o neinvazivní vyšetření fyziologické, bifázické reakce sinusového uzlu na komorovou extrasystolu, které je blízké vyšetření variability srdečního rytmu (HRV). Vyšetření spočívá v přesném zpracování holterovského záznamu nemocných, kdy je sledována oscilace RR intervalu srdečního rytmu po spontánně vzniklé komorové extrasystole (KES). U jedinců s normální HRT dochází po KES fyziologicky ke kompenzační pauze (rychlá decelerace srdeční frekvence), následně k časně, krátké akceleraci srdeční frekvence a posléze během dalších 15–20 srdečních stahů k opětovnému zpomalení frekvence (pomalá decelerace) k původním hodnotám. U nemocných s přítomností srdečního selhání a vyššího rizika NSS je tato turbulence snížena, oslabena je zejména pomalá decelerace srdečního rytmu (12).

Turbulence srdeční frekvence je odrazem rovnovážného působení vegetativního nervstva na sinusový uzel.

Je známo, že právě nemocní s dysfunkcí levé srdeční komory, a známkami srdečního selhání, kteří mají vysoké riziko NSS, mají rovněž porušenou rovnováhu vegetativního nervstva s převahou působení sympatiku. To se projevuje sníženými hodnotami BRS a HRV (13). Podobně tedy i snížená hodnota HRT odráží tuto poruchu. Z literatury je známá řada faktorů ovlivňujících HRT. Literatura je zajedno v možnosti blokady tohoto fenoménu léky ovlivňujícími nervus vagus (9, 10). Vztah HRT k vazebnému intervalu KES (definovanému jako „předčasnost“ – poměr vazebného intervalu KES ke průměru dvou posledních RR intervalů) je v literatuře diskutován – původní údaje o konstantní odpovědi HRT při indukované KES po různých vazebných intervalech (14, 15) vedly k testování pouze jednoho vazebného intervalu (nejčastěji 60 % předchozího RR), recentní práce s větším počtem pacientů (14) naznačuje, že i vazebný interval KES může mít významný vliv na HRT. Z literatury ale není znám vliv vazebného intervalu KES při nativní KES. Schmidt (8) v definici HRT neuvažoval vazebný interval KES. Za podklad HRT je pokládán baroreflexní mechanismus s přímou účastí vagu (10, 11, 16, 17). Lze tedy předpokládat, tedy i odpověď RR intervalů se bude v průběhu dne měnit a bude mít vliv na senzitivitu a specifitu HRT jako stratifikační metody v určení rizika NSS.

HRT je charakterizováno dvěma parametry – turbulence onset (TO) a turbulence slope (TS). TO se definuje jako rozdíl mezi dvěma RR intervaly před komorovou extrasystolou a dvěma intervaly následujícími po kompenzační pauze po extrasystole, které jsou vyjádřeny v % předcházejících intervalů. Normální hodnoty jsou < 0 % (18, 19) (obrázek 1).

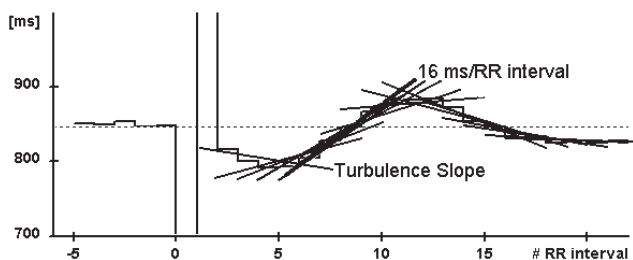


Obrázek 1 Turbulence srdeční frekvence – stanovení parametru Turbulence onset

Figure 1 Heart rate turbulence – determination of Turbulence onset parameter
Výpočet ze dvou RR intervalů (osa x) s hodnotou kolem 850 ms (osa y) a dvou RR intervalů s hodnotou kolem 800 ms v rámci akcelerace sinusového rytmu po komorové extrasystole. Výsledek -4,7 % (záporná hodnota). [The calculation of two RR intervals (axis x) with value about 850 ms (axis y) and of two RR intervals with value about 800 ms in sinus rhythm acceleration after ventricular extrasystole. Outcome -4,7% (Negative value)].

TS je definováno jako maximální strmost přímky proložené pěti po sobě jdoucími RR intervaly v decelerační fázi tepové frekvence po komorové extrasystole a udává se v ms/RR interval. Hodnoty nad 2,5 ms/RR se považují za normální, spojené s nízkým rizikem náhlé srdeční smrti (obrázek 2).

Cílem projektu je ověřit cirkadiánní variaci fenoménu HRT. Předpokládáme, že se odpověď RR intervalů po komorových extrasystolách (KES) bude měnit v průběhu dne. Na fenoménu kolísání RR intervalů se významně podílí baroreflex, tedy oscilace ve změnách tonu autonomního nervstva bude způsobovat oscilace odpovědi RR intervalů na KES. Předpokládáme, že hodnota HRT bude v ranních hodinách nižší (podle tonu autonomního nervstva). Optimalizace metodiky výpočtu HRT s cílením do určité části dne povede ke zvýšení pozitivně prediktivní hodnoty HRT jako markru rizika NSS a umožní lepší stratifikaci rizikových pacientů. Současně je třeba analyzovat distribuci KES v průběhu 24 hodin, jejichž přítomnost je limitací provedení vyšetření HRT.



Obrázek 2 Turbulence srdeční frekvence – stanovení parametru Turbulence slope

Figure 2 Heart rate turbulence – determination of Turbulence slope parameter
Regresní přímka proložená zkracujícími se RR intervaly v decelerační fázi sinusového rytmu po komorové extrasystole. Její strmost je vypočítána jako 16 ms/RR interval. (Regressive curve intertwined with abbreviated RR intervals in deceleration phase of sinus rhythm after ventricular extrasystole. Its steepness is calculated as 16 ms/RR interval).

Metodika, soubor pacientů

Do skupiny pacientů I (tabulka 1) byli vybráni po sobě jdoucí pacienti s komorovými arytmiemi, bez prokázaného organického onemocnění srdce (včetně provedení koronarografie), kteří nepracovali ve směnném provozu, a bylo jim provedeno Holterovského vyšetření EKG se záchytem více než 100 KES (komorových extrasystol)/24 hodin.

Skupinu pacientů II (tabulka 2) tvořili pacienti s ischemickou chorobou srdeční (ICHS), po prodělaném infarktu myokardu léčeném primární koronární intervencí, kteří nepracovali ve směnném provozu, a bylo jim provedeno Holterovského vyšetření EKG (s odstupem minimálně jednoho měsíce po infarktu myokardu) se záchytem více než 100 KES /24 hodin.

Tabulka 1 Charakteristika skupiny pacientů I – bez organického onemocnění srdce

Table 1 Characteristics of Patients Group I – without structural heart disease

Skupina č. I (Group I)	Počet (Number)
Bez organického onemocnění srdce (Without structural heart disease)	48 (23 mužů, 25 žen) (23 males, 25 females)
Průměrný věk (Mean age)	48,4 ± 15,3 roku
Průměrná ejekční frakce levé srdeční komory (Mean left ventricular ejection fraction)	0,53 ± 0,11

Tabulka 2 Charakteristika skupiny pacientů II – po infarktu myokardu

Table 2 Characteristics of Patients Group II – post myocardial infarction

Skupina č. II (Group II)	Počet (Number)
Ischemická choroba srdeční po prodělaném infarktu myokardu (Ischemic heart disease post myocardial infarction)	120 (90 mužů, 30 žen) (90 males, 30 females)
Primární koronární intervence (Primary coronary intervention)	120 (intervenováno 128 koronárních tepen) (128 coronary artery intervention)
Průměrný věk (Mean age)	62,7 ± 12,4
Průměrná ejekční frakce levé srdeční komory (Mean left ventricular ejection fraction)	0,45 ± 0,12
Ejekční frakce levé srdeční komory < 0,35 (Left ventricular ejection fraction < 0,35)	35 (29 %)
Betablokátor v medikaci (Betablocker)	102 (85 %)

Vylučovacími kritérii byly: malý počet KES, přítomnost fibrilace síní, závislost na trvalé kardiostimulaci, přítomnost jiného prognosticky závažného a život limitujícího onemocnění.

Ejekční frakce levé srdeční komory (EF LK) byla stanovena echokardiograficky. Sledovaným znakem byla EF LK kalkulovaná podle Simpsona.

HRT byl analyzován ze standardního 24 hodinového záznamu EKG podle Holtera, prováděného na běžném přístroji GE Medical MARS 5000. Kromě standardního zhodnocení záznamu byla provedena i purifikace záznamu a kontrola správného označení KES (případně manuální přeznačení). Následně byl záznam EKG zpracován programem (který umožnil použití algoritmu výpočtu HRT nejenom na celý záznam, ale i podle definovaných kritérií) s měřením HRT ve dvouhodinových cyklech. HRT byla měřena po KES, které byly předcházeny a následovány alespoň 20 QRS komplexy normálního sinusového rytmu a byla stanovena pomocí dvou parametrů: Turbulence onset (TO) – rozdíl mezi dvěma RR intervaly před komorovou extrasystolou a dvěma intervaly následujícími po kompenzační pauze po extrasystole, které jsou vyjádřeny v % předcházejících intervalů. TO odráží rychlou akceleraci srdečního rytmu po KES Turbulence slope (TS) – strmostí zkracování RR intervalů = poklesu frekvence TS, který představuje následnou pomalou deceleraci srdečního rytmu.

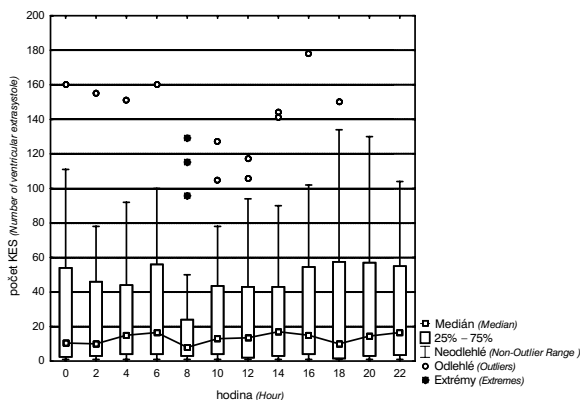
Distribuce KES byla analyzována ve dvouhodinových intervalech během 24 hodin.

Pacient byl o vyšetření řádně poučen a podepsal *informovaný souhlas* o zařazení do dlouhodobého sledování na naší klinice.

Statistické zpracování dat bylo provedeno v softwarové aplikaci STATISTICA. Za deskriptivním účelem byly pro všechny spojité parametry vypočteny základní statistické ukazatele (průměr, medián, SD, minimum a maximum) a pro data binární a kategoriální podíly nastání jevů ve vybraných skupinách pacientů. Pro srovnání binárních a kategoriálních dat mezi skupinami pacientů byl použit binomický test nebo analýza kontingenčních tabulek a chí-kvadrát test. Pro srovnání spojitých dat mezi skupinami pacientů byl použit parametrický nepárový t-test nebo jeho neparametrická alternativa Man-Whitney U test. Rozhodnutí pro aplikaci vhodného testu bylo provedeno na základě testování normality rozložení hodnot Kolmogorov-Smirnov a Shapiro Wilk's W testem. Všechny provedené statistické testy byly oboustranné a hodnoceny na hladině významnosti $\alpha = 5\%$.

Výsledky skupiny pacientů I – bez organického onemocnění srdce

Bylo vyšetřeno 48 (23 mužů, 25 žen) po sobě jdoucích pacientů s komorovými extrasystolami. Průměrný věk souboru byl 48,4 roku ($\pm 15,3$), průměrná EF LK byla $0,53 \pm 0,11$. U všech pacientů byl hodnocen výskyt KES ve dvouhodinových intervalech v průběhu 24 hodin. Nebyl nalezen signifikantní rozdíl ve výskytu KES v jednotlivých časových pásmech (Kruskal-Wallis ANOVA $p = 0,917$). Lze konstatovat, že výskyt KES byl v jednotlivých pásmech přibližně vyrovnaný. Trend k nejnižšímu výskytu byl v brzkých ranních hodinách (**graf 1 a tabulka 3**), ale jejich nižší výskyt nebyl limitací ke stanovení HRT.

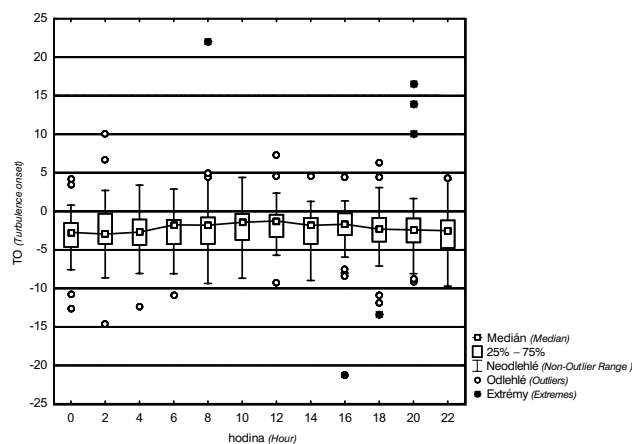


Graf 1 Počet komorových extrasystol v průběhu 24 hodin – dvouhodinové časové intervaly

Graph 1 Number of ventricular extrasystoles in 24 hours – two-hour intervals

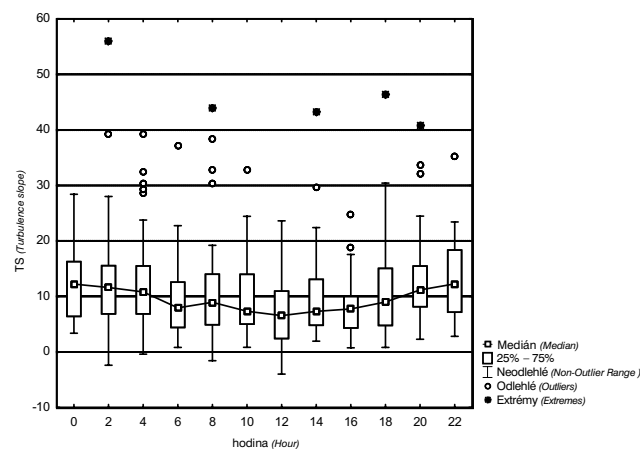
Průměrné hodnoty parametru TO leží mezi -4 a -1 % v průběhu celého dne. Více negativních hodnot dosahují v nočních hodinách a maxima dosahují v průměru mezi 10. – 12. hodinou dopolední. U parametru TO tedy existuje v průběhu dne určitá variabilita v kolísání hodnot, ale statisticky významné rozdíly nebyly nalezeny (Kruskal-Wallis ANOVA $p = 0,253$) (**graf 2 a tabulka 4**).

Parametr TS nabýval téměř výhradně kladných hodnot a je patrné lehce asymetrické rozložení s četnými extrémními k vyšším hodnotám. V nočních hodinách dosahuje vyšší mediánové hodnoty zatímco v poledních hodinách nižší. Byly zachyceny signifikantní rozdíly v parametru TS v jednotlivých časových pásmech (Kruskal-Wallis ANOVA $p < 0,001$) (**graf 3 a tabulka 5**).



Graf 2 Parametr TO v průběhu 24 hodin – dvouhodinové časové intervaly

Graph 2 TO parameter in 24 hours – two-hour intervals



Graf 3 Parametr TS v průběhu 24 hodin – dvouhodinové časové intervaly

Graph 3 TS parameter in 24 hours – two-hour intervals

Tabulka 3 Počet KES v průběhu 24 hodin – dvouhodinové časové intervaly*Table 3* Number of ventricular extrasystoles in 24 hours – two-hour intervals

Hodina (Hour)	Průměr (Mean)	N	SD	min	max	LQ	median	UQ
0	31,64	36	38,97	1,00	160,00	2,50	10,50	54,00
2	26,81	37	31,86	1,00	155,00	3,00	10,00	46,00
4	28,76	38	32,93	1,00	151,00	4,00	15,00	44,00
6	32,38	34	36,79	1,00	160,00	4,00	16,50	56,00
8	19,81	43	29,27	1,00	129,00	3,00	8,00	24,00
10	26,08	40	30,17	1,00	127,00	4,00	13,00	43,50
12	28,05	38	32,81	1,00	117,00	2,00	13,50	43,00
14	30,71	35	38,34	1,00	144,00	3,00	17,00	43,00
16	35,33	36	41,54	1,00	178,00	4,00	15,00	54,50
18	34,08	40	45,55	1,00	150,00	1,50	10,00	57,50
20	30,89	38	34,65	1,00	130,00	3,00	14,50	57,00
22	31,06	36	31,80	1,00	104,00	3,50	16,50	55,00

KES – komorové extrasystoly, N – počet (Number), SD – statistická odchylka (Statistical difference), min – minimální hodnota (Minimal value), max – maximální hodnota (Maximal value), LQ – dolní kvartil (Lower quartile), UQ – horní kvartil (Upper quartile)

Tabulka 4 Parametr TO v průběhu 24 hodin – dvouhodinové časové intervaly*Table 4* TO parameter in 24 hours – two-hour intervals

Hodina (Hour)	Průměr (Mean)	N	SD	min	max	LQ	median	UQ
0	-3,28	36	3,28	-12,65	4,17	-4,64	-2,74	-1,53
2	-2,43	37	4,09	-14,66	10,00	-4,25	-2,97	-0,31
4	-2,62	38	2,92	-12,35	3,40	-4,38	-2,72	-1,06
6	-2,72	34	2,92	-10,86	2,89	-4,27	-1,77	-1,12
8	-1,60	43	4,64	-9,38	22,05	-4,25	-1,81	-0,79
10	-1,95	40	2,81	-8,69	4,38	-3,73	-1,43	-0,35
12	-1,26	38	2,91	-9,31	7,30	-3,34	-1,26	-0,45
14	-2,52	35	2,80	-8,98	4,61	-4,24	-1,83	-0,87
16	-2,46	36	4,18	-21,31	4,41	-3,10	-1,69	-0,26
18	-2,80	40	3,84	-13,36	6,27	-3,95	-2,33	-0,86
20	-1,76	38	5,16	-9,17	16,57	-4,05	-2,42	-0,93
22	-2,82	36	2,98	-9,73	4,32	-4,78	-2,53	-1,19

TO – Turbulence onset, N – počet (Number), SD – statistická odchylka (Statistical difference), min – minimální hodnota (Minimal value), max – maximální hodnota (Maximal value), LQ – dolní kvartil (Lower quartile), UQ – horní kvartil (Upper quartile)

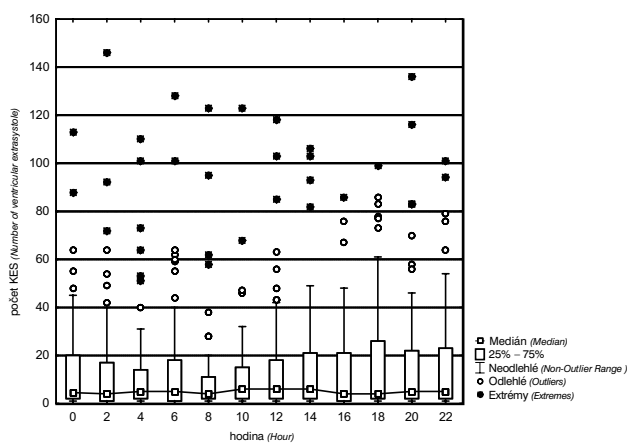
Tabulka 5 Parametr TS v průběhu 24 hodin – dvouhodinové časové intervaly*Table 5* TS parameter in 24 hours – two-hour intervals

Hodina (Hour)	Průměr (Mean)	N	SD	min	max	LQ	median	UQ
0	12,98	36	7,32	3,36	28,40	6,40	12,23	16,27
2	13,44	37	10,80	-2,40	56,00	6,84	11,60	15,54
4	13,07	38	8,94	-0,40	39,20	6,86	10,80	15,47
6	9,53	34	7,01	0,80	37,07	4,40	7,93	12,57
8	10,85	43	9,72	-1,60	44,00	4,89	8,93	14,00
10	9,80	40	6,77	0,82	32,80	5,00	7,32	13,98
12	7,52	38	6,17	-4,00	23,60	2,40	6,54	10,95
14	10,53	35	8,36	1,94	43,20	4,80	7,31	13,07
16	8,02	36	5,15	0,73	24,80	4,31	7,74	10,00
18	11,28	40	9,11	0,80	46,40	4,75	8,99	15,04
20	13,13	38	8,66	2,28	40,80	8,13	11,17	15,47
22	13,25	36	7,46	2,81	35,20	7,15	12,26	18,35

TS – Turbulence slope N – počet (Number), SD – statistická odchylka (Statistical difference), min – minimální hodnota (Minimal value), max – maximální hodnota (Maximal value), LQ – dolní kvartil (Lower quartile), UQ – horní kvartil (Upper quartile)

Výsledky skupiny pacientů II – ischemická choroba srdeční po prodělaném infarktu myokardu

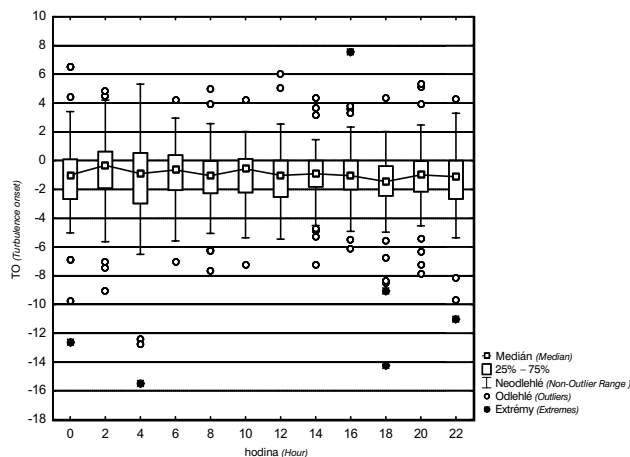
Bylo vyšetřeno 120 (90 mužů, 30 žen) po infarktu myokardu léčeném primární koronární intervencí. Průměrný věk souboru byl 62,7 roku ($\pm 12,4$), průměrná EF LK byla $0,45 \pm 0,12$. U všech pacientů byl hodnocen výskyt KES ve dvouhodinových intervalech v průběhu 24 hodin. Nebyl nalezen signifikantní rozdíl ve výskytu KES v jednotlivých časových pásmech (Kruskal-Wallis ANOVA $p = 0,928$). Lze konstatovat, že výskyt KES byl v jednotlivých pásmech přibližně vyrovnaný. Trend k nejnižšímu výskytu byl v brzkých ranních hodinách (graf 4 a tabulka 6), ale jejich nižší výskyt nebyl limitací ke stanovení HRT.



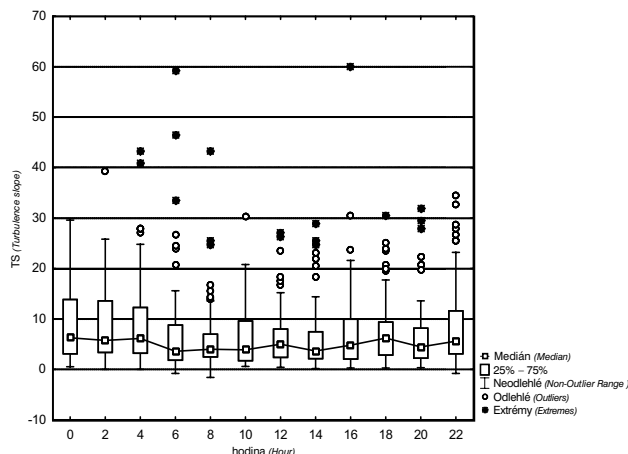
Graf 4 Počet komorových extrasystol v průběhu 24 hodin – dvouhodinové časové intervaly
Graph 4 Number of ventricular extrasystoles – two hour-intervals

Průměrné hodnoty parametru TO leží mezi $-1,54$ a $-0,85$ % v průběhu celého dne. Více negativních hodnot dosahují mezi 4. – 12. hodinou, ale statisticky významné rozdíly nebyly nalezeny (Kruskal-Wallis ANOVA $p = 0,598$) (graf 5 a tabulka 7).

Parametr TS nabýval téměř výhradně kladných hodnot a je patrně lehce asymetrické rozložení s četnými extrémními k vyšším hodnotám. V nočních hodinách dosahuje vyšší mediánové hodnoty zatímco v poledních hodinách nižší. Nejnižší hodnoty byly v intervalu mezi 8. a 14. hodinou. Byly zachyceny signifikantní rozdíly v parametru TS v jednotlivých časových pásmech (Kruskal-Wallis ANOVA, $p < 0,044$) (graf 6 a tabulka 8).



Graf 5 Parametr TO v průběhu 24 hodin – dvouhodinové časové intervaly
Graph 5 TO parameter in 24 hours – two-hour intervals



Graf 6 Parametr TS v průběhu 24 hodin – dvouhodinové časové intervaly
Graph 6 TS parameter in 24 hours – two-hour intervals

Diskuze

Cílem této studie bylo prokázat cirkadiální rytmus hodnot turbulence srdeční frekvence u dvou skupin pacientů – I se zachovanou funkcí levé srdeční komory, bez prokazatelného organického onemocnění srdce a II s poinfarktovou dysfunkcí levé srdeční komory. V obou skupinách pacientů jsme zachytili signifikantní znaky cirkadiální závislosti parametru TS HRT. V parametru TO nebyly signifikantní změny v průběhu 24 hodin zaznamenány ani v jedné skupině pacientů.

Tabulka 6 Počet KES v průběhu 24 hodin – dvouhodinové časové intervaly**Table 6** Number of ventricular extrasystoles in 24 hours – two-hour intervals

Hodina (Hour)	Průměr (Mean)	N	SD	min	max	LQ	median	UQ
0	14,95	64	21,82	1,00	113,00	2,00	4,50	20,00
2	14,43	67	25,06	1,00	146,00	1,00	4,00	17,00
4	12,87	75	21,21	1,00	110,00	2,00	5,00	14,00
6	14,72	79	22,83	1,00	128,00	1,00	5,00	18,00
8	12,05	59	22,11	1,00	123,00	2,00	4,00	11,00
10	13,32	50	21,11	1,00	123,00	2,00	6,00	15,00
12	16,56	66	24,26	1,00	118,00	2,00	6,00	18,00
14	16,87	69	23,99	1,00	106,00	2,00	6,00	21,00
16	14,09	69	19,24	1,00	86,00	1,00	4,00	21,00
18	17,57	69	24,95	1,00	99,00	2,00	4,00	26,00
20	17,15	68	27,24	1,00	136,00	2,00	5,00	22,00
22	16,64	72	23,14	1,00	101,00	2,00	5,00	23,00

KES – komorové extrasystoly, N – počet (Number), SD – statistická odchylka (Statistical difference), min – minimální hodnota (Minimal value), max – maximální hodnota (Maximal value), LQ – dolní kvartil (Lower quartile), UQ – horní kvartil (Upper quartile)

Tabulka 7 Parametr TO v průběhu 24 hodin – dvouhodinové časové intervaly**Table 7** TO parameter in 24 hours – two-hour intervals

Hodina (Hour)	Průměr (Mean)	N	SD	min	max	LQ	median	UQ
0	-1,27	64	3,06	-12,63	6,50	-2,68	-1,01	0,09
2	-0,88	67	2,63	-9,03	4,80	-1,92	-0,33	0,63
4	-1,54	75	3,46	-15,50	5,31	-2,98	-0,91	0,53
6	-1,04	79	2,03	-7,02	4,19	-2,06	-0,65	0,38
8	-1,35	59	2,36	-7,65	5,00	-2,27	-1,05	-0,03
10	-1,01	50	2,09	-7,26	4,23	-2,22	-0,58	0,12
12	-1,07	66	2,10	-5,46	6,02	-2,53	-1,03	0,00
14	-1,03	69	1,96	-7,23	4,37	-1,82	-0,92	0,00
16	-0,85	69	2,22	-6,10	7,56	-2,01	-1,05	0,00
18	-1,84	69	2,80	-14,23	4,34	-2,45	-1,46	-0,39
20	-1,18	68	2,30	-7,84	5,31	-2,16	-0,99	-0,04
22	-1,43	72	2,67	-11,00	4,29	-2,66	-1,12	0,00

TO – turbulence onset, N – počet (Number), SD – statistická odchylka (Statistical difference), min – minimální hodnota (Minimal value), max – maximální hodnota (Maximal value), LQ – dolní kvartil (Lower quartile), UQ – horní kvartil (Upper quartile)

Tabulka 8 Parametr TS v průběhu 24 hodin – dvouhodinové časové intervaly**Table 8** TS parameter in 24 hours – two-hour intervals

Hodina (Hour)	Průměr (Mean)	N	SD	min	max	LQ	median	UQ
0	9,34	64	8,17	0,53	29,60	3,08	6,27	13,87
2	8,94	67	7,76	0,00	39,20	3,36	5,76	13,60
4	9,52	75	9,13	0,00	43,20	3,20	6,13	12,27
6	7,30	79	9,91	-0,80	59,20	1,83	3,60	8,80
8	6,53	59	7,36	-1,60	43,20	2,47	4,00	6,98
10	6,58	50	6,23	0,59	30,40	1,73	3,89	9,60
12	6,49	66	6,04	0,43	27,20	2,39	4,99	8,00
14	6,53	69	6,71	0,16	29,00	2,13	3,66	7,47
16	7,49	69	8,92	0,28	60,00	2,05	4,80	9,94
18	7,52	69	6,58	0,29	30,60	2,84	6,20	9,40
20	7,03	68	7,26	0,34	32,00	2,22	4,47	8,17
22	8,58	72	8,29	-0,80	34,40	3,08	5,60	11,60

TS – Turbulence slope, N – počet (Number), SD – statistická odchylka (Statistical difference), min – minimální hodnota (Minimal value), max – maximální hodnota (Maximal value), LQ – dolní kvartil (Lower quartile), UQ – horní kvartil (Upper quartile)

Samotné hodnoty základních parametrů TO a TS byly mimo pásmo vyššího rizika náhlé arytmiické srdeční smrti – tedy u TO < 0 % a v případě TS > 2,5 ms/RR, a to ve skupině I i II. Distribuce KES v průběhu 24 hodin byla rovnoměrná s tendencí k nižšímu výskytu v časných ranních hodinách a nebyla žádnou limitací ve stanovení HRT ve dvouhodinových intervalech v průběhu celých 24 hodin.

Cirkadiánní závislost HRT je v dostupné literatuře hodnocena například u Hallstroma et al. (20), který referoval nízké hodnoty TS v aktivní části dne mezi 8. a 18. hodinou a vyšší hodnoty TS mezi půlnocí a 8. hodinou ranní, a to v souboru pacientů ze studie CAST (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial), ve které byli zařazeni pacienti po prodělaném infarktu myokardu. V další studii (21) se 46 pacienty s ischemickou chorobou srdeční autoři popsali významně nižší odpolední hodnoty TS. V parametru TO nebyla zachycena cirkadiánní variabilita. Watanabe a spol. (22) referuje o nutnosti použití korelačních funkcí k detekci cirkadiánních variací HRT u pacientů s dysfunkcí levé srdeční komory. Jejich užitím byly odhaleny jasné cirkadiánní znaky v hodnotách HRT, a to v obou parametrech (TO i TS).

Pouze jedna studie (23) udává data od zdravých jedinců s komorovými ektopiemi, u kterých byly měřeny vyšší hodnoty HRT během spánku.

Závěr

Na základě zjištěných skutečností, kdy ve skupině I parametr TO nabýval maximálních hodnot mezi 10. – 16. hodinou a TS byl nejnižší mezi 6. – 16. hodinou a ve skupině II byly nejvyšší hodnoty TO mezi 4. – 12. hodinou a nejnižší hodnoty TS mezi 8. – 14. hodinou, se jako optimální časový interval pro hodnocení HRT jeví interval mezi 10. a 12. hodinou dopolední. Zde se manifestují maximální hodnoty TO a současně nízké hodnoty TS společně pro obě vyšetřované skupiny pacientů. Tento optimální interval je též podporován známými fakty o maximálním výskytu maligních arytmií a náhlé srdeční smrti v intervalu tři hodiny po probuzení.

Pro další doporučení je třeba provést vyhodnocení cirkadiánních znaků HRT u pacientů s chronickým srdečním selháním při těžké dysfunkci levé srdeční komory.

Tento projekt je podporován grantem NR/8478-3.

Literatura

1. Bytešník J. Stratifikace rizika náhlé arytmiické smrti a možnosti nefarmakologické léčby komorových arytmií. In: Kolbel F. Trendy soudobé kardiologie. Svazek 2. Praha: Galén 1999:24–40.
2. Myerburg R, Kessler K, Castellanos A. Sudden cardiac death: Epidemiology, transient risk and intervention assessment. *Ann Intern Med* 119:1187–1197.
3. Huikuri HV, Castellanos A, Myerburg R. Sudden death due to cardiac arrhythmias. *N Engl J Med* 2001;345:1473–1482.
4. Muller JE, Ludmer PL, Willich SN, et al. Circadian variation in the frequency of sudden cardiac death. *Circulation* 1987;75:131–138.
5. Moss AJ. Background, outcome, and clinical implications of the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT). *Am J Cardiol* 1997;80(5B):28F–32F.
6. The Antiarrhythmic vs Implantable Defibrillator (AVID) Investigators. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1997;337:1576–1583.
7. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, et al. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1999;341:1882–1890.
8. Schmidt G, Malik M, Barthel P, et al. Heart rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction. *Lancet* 1999;353:1390–1396.
9. Marine JE. Effect of atropine on heart rate turbulence. *Am J Cardiol* 2002;89:767–771.
10. Lian-Yu L, Ling-Ping L, Jiunn-Lee L, et al. Tight mechanism correlation between heart rate turbulence and baroreflex sensitivity. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002;13:427–431.
11. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, et al. Update of the guidelines on sudden cardiac death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003;24:13–15.
12. Davies LC, Francis DP, Ponikowski P, et al. Relation of heart rate and blood pressure turbulence following premature ventricular complexes to baroreflex sensitivity in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 2001;87:737–742.
13. La Rovere MT, Bigger JT, Marcus FL, et al. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in prediction of total cardiac mortality after acute myocardial infarction. ATRAMI investigators. *Lancet* 1998;351:478–484.
14. Watanabe M, Marine J, Sheldon R, et al. Effects of ventricular premature stimulus coupling interval on blood pressure and heart rate turbulence. *Circulation* 2002;106:325–330.
15. Lee KT, Lai WT, Chu CS, et al. Effect of electrophysiologic character of ventricular premature beat on heart rate. *J Electrocardiol* 2004;37:41–46.
16. Wichterle D, Melenovsky V, Malik M. Mechanism involved in HRT. *Cardiac Electrophysiology Review* 2002;6:262–266.
17. Mrowka R, Persson PB, Theres H, et al. Blunted arterial baroreflex causes pathological heart rate turbulence. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000;279:1171–1175.
18. Watanabe MA, Schmidt G. Heart rate turbulence: a 5 year review. *Heart Rhythm* 2004;1:732–738.
19. Makikallio TH, Bartel P, Schneider R, et al. Prediction of sudden cardiac death after acute myocardial infarction: role of Holter monitoring in the modern treatment era. *European Heart J* 2005;26:762–769.

20. Hallstrom AP, Stein PK, Schneider R, et al. Structural relationships between measures based on heart beat intervals: Potential for improved risk assessment. *IEEE Transactions on Biomed Engineering* 2004;1414–1420.

21. Cygankiewicz I, Wranicz JK, Bolinska H, et al. Circadian changes in heart rate turbulence parameters. *J Electrophysiol*;37:297–303.

22. Watanabe MA, Alford M, Schneider R, et al. Demonstration of circadian rhythm in heart rate turbulence using novel application of correlator functions. *Heart Rhythm* 2007;4:292–300.

23. Guzik P, Schmidt G. A phenomenon of heart-rate turbulence, its evaluation, and prognostic value. *Card Electrophysiol Review* 2002;6:256–261.