

Măsurătorile standard, interpretarea fiziologică și clinică a variabilității ritmului cardiac. Perspective clinice postinfarct

Standards of measurement, physiological and clinical interpretation of heart rate variability. Postinfarction clinical perspectives

Dr. Valeriu TEODORESCU^{1,2}, Prof. Dr. Tiberiu NANEA^{1,2}

¹Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

²Clinica Cardiologie, Spitalul Clinic „Prof. Dr. Theodor Burghele”, București

REZUMAT

Dovada experimentală a unei asocieri între riscul de aritmii letale și semnele unei creșteri a activității simpatice sau scăderii celei vagale a încurajat studierea unor markeri cantitativi ai activității nervoase autonome. Variabilitatea ritmului cardiac (VRC) reprezintă unul dintre cei mai promițători astfel de markeri. Semnificația și importanța parametrilor VRC sunt mai complexe decât se apreciază în general și există riscul de a trage concluzii incorecte sau de a face extrapolări excesive și nefondate. De aceea a apărut necesitatea standardizării nomenclurii, definirii cu exactitate a termenilor, specificării metodelor standard de măsurare, stabilirii corelațiilor fiziologice și fiziopatologice, identificării aplicațiilor clinice. VRC a devenit termenul acceptat pentru descrierea variațiilor, ca și a valorilor instantanee ale AV și intervalelor RR. Datorită noilor tipuri de înregistrări electrocardiografice, digitale, de înaltă frecvență, pe 24 de canale, s-au perfecționat cunoștințele despre corelațiile fiziologice și fiziopatologice ale VRC și posibilitatea de a cuantifica riscul mortalității.

Cuvinte cheie: variabilitatea ritmului cardiac (VRC), infarct de miocard

ABSTRACT

The experimental evidence of an association between the risk of lethal arrhythmias and the signs of an increase of sympathetic activity or decrease of vagal activity encouraged the study of some quantitative markers of the autonomous nervous activity. Heart rate variability (HRV) represents one of such most promising markers. The significance and importance of HRV parameters are more complex than are generally appreciated and there exist also the risk to draw incorrect conclusions or to make excessive and groundless extrapolations. This is why appeared the necessity to standardize nomenclature, to exactly define the terms, to specify the standard measurement methods, to establish the physiological and physiopathological correlations, to identify clinical applications. HRV became the term accepted to describe variations, as well as instantaneous variations of AV and RR intervals. Due to new types of electrocardiographic, digital, high frequency, 24-channel registrations, improved the knowledge about the physiological and physiopathological correlations of HRV and the possibility to quantify risk of mortality.

Keywords: heart rate variability (HRV), myocardial infarction

Adresă de corespondență:

Dr. Valeriu Teodorescu, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, Str. Dionisie Lupu nr. 37, București

E-mail: teodorescu.valeriu@gmail.com

DEFINIȚIE ȘI METODE DE DETERMINARE A VRC

Variabilitatea ritmului cardiac reprezintă modificările ciclice ale depolarizării sinusale în timp, exprimând oscilațiile spontane ale intervalelor RR succesive (1,2).

Parametrii VRC se calculează prin două metode diferite care se bazează pe analiza ritmului sinusal înregistrat continuu pe electrocardiogramă Holter de durată standardizată:

- în domeniul timp, prin analiza fluctuației intervalelor RR succesive;
- în domeniul frecvență, prin descompunerea semnalului reprezentat de intervalul RR în componentele sale de frecvență care sunt cuantificate după intensitatea lor relativă (denumită „putere“) (3). Fiecare componentă spectrală se caracterizează prin puterea ei; suma puterilor tuturor componentelor spectrale se numește putere totală a spectrului (4). Parametrii care exprimă variații cu frecvență înaltă ale ritmului cardiac (pNN50, rMSSD) sunt corelați cu un tonus vagal normal și putere crescută în domeniul HF și sunt asociați cu un prognostic bun; ei pot fi determinați pe înregistrări scurte (standard de 5 minute) (4,5). Ceilalți parametri rezultați din înregistrări între 5 minute și 24 ore (SDNN, SDANN, LF, VLF, ULF) reflectă cumulativ totalitatea proceselor fiziologice care influențează frecvența cardiacă: efectele simpaticului, tonusul vagal, procesele termoreglatoare, activitatea vasomotorie periferică sau a sistemului renină-angiotensină. Creșterea puterii în domeniul LF, VLF sau ULF și scăderea SDANN sunt asociate cu evoluție negativă. Prognosticul cel mai rezervat îl au bolnavii care au concomitent reducerea parametrilor care exprimă tonusul vagal (rMSSD și puterea

HF) și creșterea celor care apreciază tonusul simpatic (LF, ULF, SDNN, SDANN). Un indice sintetic al echilibrului simpato-vagal este considerat raportul LF/HF (normal >1,2) (6,7).

VALORI NORMALE ALE MĂSURĂTORILOR STANDARD ALE VRC

Nu s-au efectuat încă studii suficiente de ample asupra tuturor indicilor de VRC la nivelul populației sănătoase; de aceea, următoarele valori „normale“ incluse în Tabelul 2 s-au obținut pe studii implicând un număr relativ redus de pacienți. Ele vor trebui considerate aproximative și nici o concluzie clinică nu ar trebui să se bazeze pe ele. Din cauza surselor și informațiilor limitate, nu sunt prezentate valorile normale pe grupe de vârstă, sex și condiții de mediu.

Tabelul include numai valorile acelor parametri ai VRC care ar putea fi utili studiilor fiziologice și clinice (Tabelul 2).

TABELUL 2. Valorile normale ale măsurătorilor standard ale VRC

Variabila	Unitatea de măsură	Valori normale
SDNN	ms	141 ± 39
SDANN	ms	127 ± 35
RMSSD	ms	27 ± 12
Indexul triunghiular HRV	–	37 ± 15

TABELUL 3. Analiza spectrală pe o înregistrare de 5 minute în clinostatism

Putere totală	msec.2	3,466 ± 1,018
LF	msec.2	1,170 ± 416
HF	msec.2	975 ± 203
LF	NU	54 ± 4
HF	NU	29 ± 3
LF/HF	-	1,5-2,0

TABELUL 1. Parametrii VRS din domeniul timp cel mai frecvent utilizați (interval NN = interval RR) (2)

	Variabila	Unități	Descriere
Determinări statistice	SDNN	msec	Deviația standard a intervalelor NN pe 24 de ore
	SDANN	msec	Deviația standard a mediilor intervalelor NN pe segmente de 5 min. în 24 de ore
	RMSSD	msec	Rădăcina pătrată a mediei sumelor pătratelor diferențelor dintre intervalele NN succesive
	Index SDNN	msec	Media deviațiilor standard ale intervalelor NN pe segmente de 5 min. (pe 24 de ore)
	NN50	-	Nr. perechilor de intervale NN succesive diferite >50 msec. (pe 24 de ore)
	pNN50	-	NN50 împărțit la numărul total al intervalelor RR
Determinări geometrice	Indexul VRS triunghiular	-	Nr. total al intervalelor RR împărțit la înălțimea histogramei intervalelor RR măsurate la 1/128 sec.
	TINN	msec.	Lărgimea de bază a diferenței pătratice minime a vârfului histogramei tuturor intervalelor NN
	Indexul diferențial	msec.	Diferența între lărgimile histogramei diferențelor între intervale NN succesive măsurate la momente diferite

Parametrii analizei în domeniul spectral au fost definiți astfel:

- *puterea spectrală totală* (total power): limita inferioară la 0,01 Hz și limita superioară la 0,40 Hz.
- *puterea spectrală a frecvențelor joase* (Low Frequency = LH) pragul inferior la 0,04Hz și pragul superior la 0,14Hz – măsurată în unități normalizate (raportul dintre puterea frecvențelor joase și puterea totală a spectrului +NU).
- *puterea spectrală a frecvențelor înalte* (High Frequency = HF) pragul inferior la 0,15 Hz și pragul superior la 0,40 Hz – măsurată în unități normalizate (raportul dintre puterea frecvențelor înalte și puterea totală a spectrului +NU).
- *raportul puterilor frecvențelor joase – LF* (msec. 2) și *al frecvențelor înalte – HF* (msec. 2). (LF/HF).

ÎNSCRIEREA SECVENȚELOR INTERVALELOR RR

Erorile determinate de imprecizia măsurătorilor intervalelor NN afectează considerabil rezultatele metodelor statistice în domeniul temporal și tuturor metodelor în domeniul spectral.

Totuși, când se utilizează metodele statistice în domeniul temporal și/sau domeniul de frec-

vențe, înscrierea manuală a intervalelor RR trebuie efectuată după un standard de identificare și clasificare a fiecărui complex QRS de foarte mare performanță. „Filtrele” automate care exclud unele intervale din secvențele RR originale (de ex. cele care diferă cu peste 20% din intervalul precedent) nu pot înlocui înscrierea „manuală” și sunt recunoscute ca nesatisfăcătoare și au efecte indesezirabile, conducând la potențiale erori (8).

Este necesar ca echipamentul programat pentru analiza VRC pe înregistrări de lungă durată să permită obținerea tuturor celor 4 parametri standard (SDNN, SDANN, RMSSD și indexul triunghiular al VRC).

Algoritmul obținerii datelor de VRC trebuie să urmeze pașii descriși în Figura 1 (8).

APLICAȚII CLINICE ALE VRC

Deși VRC a constituit subiectul a numeroase studii clinice referitoare la un spectru larg de afecțiuni cardiologice și necardiologice, s-a ajuns la un consens general asupra aplicațiilor practice ale VRC doar în câteva situații clinice. Reducerea VRC poate fi folosită ca factor predictiv al riscului postinfarct și este un semn precoce în neuropatia diabetică (9,10).

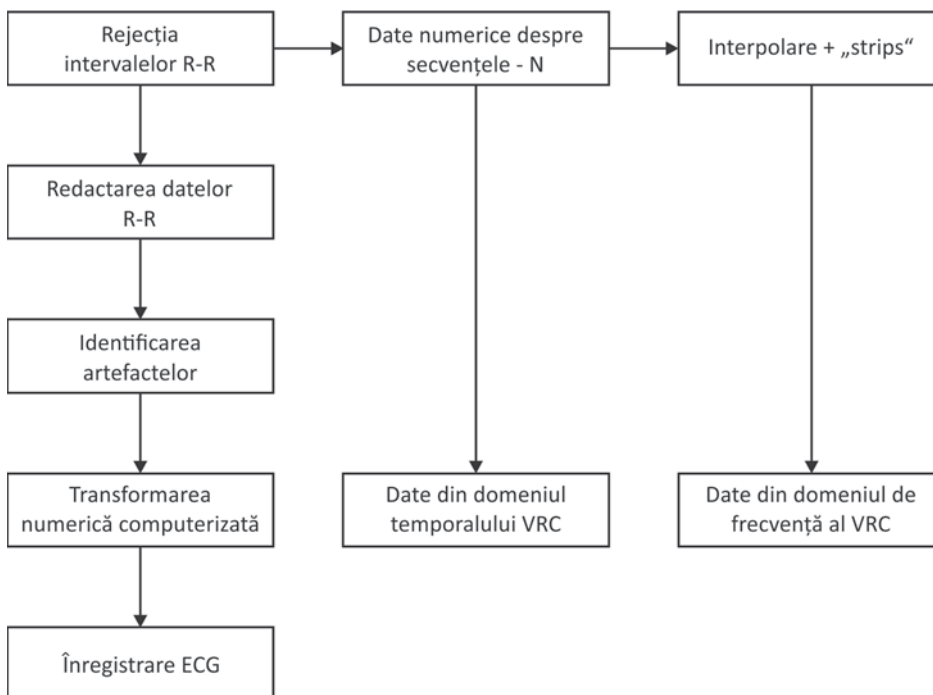


FIGURA 1. Algoritm pentru obținerea datelor VRC

ECG = electrocardiogramă; VRC = variabilitatea ritmului cardiac; „strips” = benzi; intervale RR = intervale normale; secvențe -N = secvențe normale

INFARCTUL MIOCARDIC

Reducerea VRC după infarctul miocardic poate reflecta scăderea activității vagale a cordului, cu prevalența mecanismelor simpatice și instabilitate electrică cardiacă. În faza acută a infarctului, scăderea SDNN pe 24 de ore este semnificativ corelată cu disfuncția ventriculară stângă, creșterea creatin-kinazei și clasa Killip (8).

Mecanismul prin care VRC este tranzitor redusă postinfarct și prin care această scădere este predictivă pentru răspunsul nervos vegetativ la infarct nu este încă bine definit, dar se pare că sunt implicate dereglări ale activității nervoase cu origine cardiacă. O ipoteză implică reflexele cardiace simpatico-simpatice, simpatico-vagale și sugerează că modificările în geometria cardiacă determinate de necroză și de segmentele necontractile pot crește anormal stimularea fibrelor aferente prin distorsiune mecanică a terminațiilor senzitive (8,11). Această stimulare simpatică micșorează activitatea fibrelor vagale ale nodului sinusal. Altă explicație, aplicabilă în special în situațiile de reducere marcată a VRC, este scăderea răspunsului celulelor nodului sinusal la reglarea nervoasă (11).

Analiza spectrală a VRC la pacienții care au supraviețuit postinfarct a arătat o reducere a puterii totale, precum și a componentelor spectrale individuale. Cu toate acestea, când LF și HF sunt calculate în NU s-a observat creșterea LF și scăderea HF atât la controlul ECG în condiții de repaus, cât și în înregistrările pe 24 de ore. Aceste modificări indică alterarea echilibrului simpatic-parasimpatic în sensul predominanței tonusului simpatic și reducerii celui parasimpatic. Concluzii similare se obțin și dacă luăm în considerație raportul LF/HF (12). Existența unui dezechilibru în controlul mecanismelor nervoase se reflectă și în variațiile zi-noapte ale intervalului RR și ale componentelor spectrale ale LF și HF decelate pe o perioadă cuprinsă între câteva zile și câteva săptămâni după infarctul miocardic acut. Postinfarct, la pacienții cu o marcată scădere a VRC, cea mai mare parte a energiei reziduale este distribuită în banda de foarte joasă frecvență, până la 0,03 Hz, cu o redusă corelație respirație-HF. Aceste caracteristici ale profilului spectral sunt similare cu cele observate în insuficiența cardiacă avansată sau după transplant cardiac și reflectă atât scăderea răspunsului organului țintă la stimulii nervoși, cât și saturarea nodului sinusal printr-un tonus simpatic persistent crescut (12).

EVALUAREA RISCULUI POSTINFARCT

Observația că la pacienții cu infarct miocardic acut absența aritmiei sinusale respiratorii se asociază cu o creștere a mortalității intraspitalicești a constituit subiectul a numeroase lucrări care au demonstrat valoarea prognostică a înregistrării VRC pentru identificarea pacienților cu risc înalt (1,12,13).

Reducerea VRC este un puternic predictor al mortalității și al complicațiilor aritmice (tahicardia ventriculară susținută simptomatică) la pacienții postinfarct (12). Valoarea predictivă a VRC este independentă de alți factori stabiliți pentru evaluarea riscului postinfarct, cum ar fi reducerea fracției de ejeție a ventriculului stâng, creșterea activității ectopice ventriculare și prezența potențialelor tardive. În privința mortalității (de toate cauzele) valoarea VRC este egală cu cea a fracției de ejeție a ventriculului stâng, dar VRC este superioară acesteia în predictibilitatea fenomenelor aritmice (moartea subită și tahicardia ventriculară) (11,12). Aceasta ne permite să spunem că VRC este un predictor mai bun al mortalității prin tulburări de ritm decât al mortalității de alte cauze, non-aritmice. Cu toate acestea, nu s-au observat diferențe nete între VRC la pacienții cu moarte subită și non-subită postinfarct (11). Aceasta se poate datora definirii actuale a morții subite, care include atât moartea prin aritmii, cât și reinfarctizările fatale și alte tulburări cardiovasculare.

Valoarea parametrilor din ambele domenii: temporal și de frecvență a fost demonstrată în câteva studii prospective independente, dar din cauza folosirii unor valori limită în definirea VRC normale și scăzute, aceste studii pot supraestima cu ușurință valoarea predictivă a VRC (11,12). Cu toate acestea, intervalele de încredere ale acestor valori limită sunt mai degrabă micșorate, datorită numărului relativ mic de persoane investigate. Astfel, în înregistrările pe 24 de ore ale VRC, în general pot fi aplicate următoarele valori: SDNN < 50 msec. și indexul triunghiular al VRC < 15 pentru VRC foarte scăzută și SDNN < 100 msec. și indexul triunghiular < 20 pentru VRC moderat redusă.

Nu se știe încă dacă multiplii indici ai VRC pot fi combinați în **diverse feluri** pentru a îmbunătăți stratificarea riscului postinfarct. Se acceptă însă că adăugarea altor măsurători la înregistrarea VRC pe 24 de ore este probabil redundantă (12).

CONSIDERAȚII FIZIOPATOLOGICE

Nu s-a stabilit dacă scăderea VRC face parte din mecanismul de creștere a mortalității postinfarct sau este numai un marker de prognostic nefavorabil. Datele sugerează că scăderea VRC nu este o simplă reflectare a stimulării simpaticului și/sau reducerii activității vagale determinată de scăderea performanței ventriculare, ci are și o strânsă legătură cu patogeneza aritmiilor ventriculare și moartea subită cardiacă corelate cu reducerea activității vagale (12).

EVALUAREA VRC ȘI CUANTIFICAREA RISCULUI POSTINFARCT ÎN PRACTICĂ

Clasic, pentru evaluarea riscului postinfarct se utilizează parametri de VRC obținuți pe înregistrări de 24 de ore și VRC măsurată pe înregistrări ECG pe termen scurt poate furniza informații despre riscul postinfarct, dar nu se știe sigur dacă sunt la fel de semnificative. Aceasta din urmă este scăzută la pacienții cu risc înalt; valoarea predictivă a scăderii VRC crește o dată cu creșterea duratei înregistrării, astfel că pentru studiile privind riscul postinfarct se recomandă înregistrări standard pe 24 de ore (8, 10). Pe de altă parte, înregistrarea Holter pe perioade scurte poate fi folosită pentru screeningul inițial al supraviețuitorilor postinfarct, având o sensibilitate egală, dar o specificitate mai scăzută comparativ cu înregistrarea pe 24 de ore în aprecierea riscului crescut al pacienților.

Analiza spectrală a VRC la supraviețuitorii postinfarct sugerează că ULF (unde de foarte joasă frecvență) au cea mai mare valoare predictivă. Deoarece corelația fiziologică a acestor componente nu este cunoscută și ele corespund la mai mult de 95% din puterea totală evaluată în domeniul temporal, folosirea separată a componentelor spectrale ale VRC pentru clasificarea riscului postinfarct nu este mai utilă decât VRC în ansamblu (11,12).

EVOLUȚIA VRC POSTINFARCT

Perioada de timp după infarctul de miocard în care reducerea VRC atinge cea mai înaltă valoare predictivă nu este bine cunoscută. În general se admite că evaluarea VRC ar fi bine să fie făcută la scurt timp postinfarct (aproximativ o săptămână), recomandare utilă în managementul supraviețuitorilor postinfarct. VRC este scăzută precoce postinfarct și începe să se normalizeze în câteva săptămâni, atingând valori ma-

xime, dar nu complet restabilite la 6-12 luni de la accidentul major coronarian. Înregistrarea VRC atât în stadiul precoce (2-3 zile după IMA), cât și înainte de externare (la 1-3 săptămâni după IMA) oferă importante informații prognostice. VRC măsurată tardiv (la 1 an) postinfarct este, de asemenea, un factor predictiv al mortalității. Datele obținute la animale sugerează existența unor corelații între viteza restabilirii VRC după infarct și riscul corespunzător (8,14).

ASOCIEREA VRC CU ALTE METODE PENTRU EVALUAREA RISCULUI

VRC ca unic parametru are valoare predictivă modestă, dar asocierea cu alte tehnici îi crește simțitor valoarea predictivă pozitivă, cu o sensibilitate clinică importantă (25% până la 75%) pentru mortalitatea cardiogenă și evenimentele aritmice (11,13).

S-au obținut creșteri ale predictivității prin asocierea VRC cu AV, fracția de ejeție a VS, frecvența activității ectopice ventriculare, unii parametri ECG de înaltă sensibilitate (potențialele tardive) și examenul clinic. Nu se știe încă precis care alți factori sunt cei mai practici și mai fezabili în vederea creșterii sensibilității stratificării multifactoriale a riscului. De asemenea, nu se știe cu precizie dacă valoarea factorilor considerați individual se menține și în studiile multifactoriale. Probabil că sunt necesare mai multe combinații multifactoriale și o secvență optimă a efectuării testelor pentru optimizarea predictivității și sensibilității stratificării (14).

RECOMANDĂRI PRIVIND INTERPRETAREA VALORII PREDICTIVE A REDUCERII VRC POSTINFARCT

În studiile clinice și trialurile supraviețuitorilor postinfarct trebuie semnalate următoarele aspecte cu privire la utilizarea VRC:

- reducerea VRC este un factor predictiv al mortalității și complicațiilor aritmice independent de alți factori de risc cunoscuți;
- VRC trebuie evaluată la aproximativ o săptămână de la infarct.

Deși studiarea VRC pe înregistrări Holter pe perioade scurte aduce anumite informații prognostice, VRC pe înregistrările standard de 24 de ore reprezintă un factor predictiv mai important. VRC obținută din înregistrările pe termen scurt poate fi utilă în screeningul inițial al supraviețuitorilor postinfarct (8,9,14).

Cea mai bună informație prognostică o furnizează parametrii VRC în domeniul temporal (SDNN, indexul triunghiular), componenta ULF și analiza spectrală pe 24 de ore. Astfel, putem considera că pacienții cu SDNN <50 msec. și index triunghiular VRC <15 formează un grup cu risc înalt (8,14).

Valoarea predictivă clinică a VRC luată separat este modestă, deși este totuși mai mare decât a altor factori de risc utilizați anterior. Pentru creșterea sensibilității sale este necesară asocierea cu alți factori. Setul optim de factori de risc și valorile limită corespunzătoare nu sunt încă cunoscute.

BIBLIOGRAFIE

- Hohnloser S.H., Kligenheben T., van de Loo A., Hablawetz E., Just E., Schwartz P.J.** – Reflex versus tonic vagal activity as a prognostic parameter in patients with sustained ventricular tachycardia or ventricular fibrillation. *Circulation*, 1994, 89 (3), 1068-1073
- 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(5), 1043-1065
- Bigger J.T., Fleiss J.L., Rolnitzky L.M., Steinman R.C.** – Frequency domain measures of heart period variability to assess risk late after acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1993, 21, 729-736
- Bigger J.T., La Rovere M.T., Steinman R.C. et al.** – Comparison of baroreflex sensitivity and heart period variability after myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1989, 14(6), 1511-1518
- Bigger J.T., Fleiss J.L., Steinman R.C., Rolnitzky L.M., Kleiger R.E., Rottman J.N.** – Correlations among time and frequency domain measures of heart period variability two weeks after acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.*, 1992, 69(9), 891-898
- Singh N., Mironow D., Armstrong P.W. et al** for the GUSTO ECG Substudy Investigators – Heart rate variability assessment early after acute myocardial infarction. Pathophysiological and prognostic correlation. *Circulation*, 1996, 93, 1388-1395
- Carpeggiani C., L'Abbate A., Landi P., Michelassi C., Raciti M., Macerata A., Emdin M.** – Early assessment of heart rate variability is predictive of in-hospital death and major complications after acute myocardial infarction. *International Journal of Cardiology*, 2004; 96: 361-368
- Kleiger R.E., Stein P.K., Bigger T.** – Heart Rate Variability: Measurement and Clinical Utility. *The Annals of Noninvasive Electrocardiology*, 2005; 10: 88-101
- Julian D.G., Camm A.J., 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: 667-671
- Hurst's The Heart, 11e, Part 4, Rhythm and Conduction Disorders, Chapter 28. Approach to the Patient with Cardiac Arrhythmias. *Heart Rate Variability*. The McGraw Companies, 2005.
- Am. J. Physiol. Inima Circ. Physiol.* „Autonomic effects on the spectral analysis of heart rate variability after exercise“, 2009; 297: H1421-H1428
- Erdogan A., Coch M., Bilgin M., Parahuleva M., Tillmanns H., Waldecker B., Soydan N.** – Prognostic value of heart rate variability after acute myocardial, 2008.
- Garan H.** – Heart rate variability in acute myocardial infarction. *Cardiology*. 2009; 114: 275-283.
- Bauer A., Malik M., Schmidt G., Barthel P., Bonnemeier H., Cygankiewicz I., Guzik P., Lombardi F., Müller A., Oto A., Schneider R., Watanabe M., Wichterle D., Zareba, W.J.** – Heart rate turbulence: standards of measurement, physiological, interpretation, and clinical use: International Society for Holter and Non-invasive Electrophysiology Consensus. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 52, 1353-1365

Vizitați site-ul

SOCIETĂȚII ACADEMICE DE MEDICINĂ A FAMILIEI

www.samf.ro