

## УТИЦАЈ РИТМА ДИСАЊА НА АНАЛИЗУ ВАРИЈАБИЛНОСТИ ФРЕКВЕНЦИЈЕ РАДА СРЦА У ИНСУФИЦИЈЕНЦИЈИ СРЦА

Данијела ЗАМАКЛАР-ТРИФУНОВИЋ<sup>1</sup>, Петар М. СЕФЕРОВИЋ<sup>1</sup>, Милан ПЕТРОВИЋ<sup>1</sup>,  
Мирјана ЖИВКОВИЋ<sup>1</sup>, Горан ВУКОМАНОВИЋ<sup>3</sup>, Наташа МИЛИЋ<sup>2</sup>,  
Арсен Д. РИСТИЋ<sup>1</sup>, Марија ЗДРАВКОВИЋ<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Институт за кардиоваскуларне болести, Клинички центар Србије, Београд;

<sup>2</sup>Институт за медицинску статистику, Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд;

<sup>3</sup>Универзитетска децја клиника, Београд; <sup>4</sup>Клиничко-болнички центар „Бежанијска коса”, Београд

### КРАТАК САДРЖАЈ

**Увод** Симптовагусни дисбаланс јавља се већ у раним фазама инсуфицијенције срца (ИС) и има директан утицај на ток и њену прогнозу. Варијабилност фреквенције рада срца (ВФС) је метод процене симптовагусне равнотеже. Утицај ритма дисања на ВФС болесника са ИС мање је познат, али клинички значајан. Неправилан ритам дисања је чест у ИС, утиче на ВФС и на поузданост процене аутономног тонуса. Раније је показано да се контролисаним дисањем (спорим и дубоким) може повећати утицај вагуса на срце. Ефекат оваквог ритма дисања на ВФС код болесника са ИС није детаљније испитан.

**Циљ рада** Циљ рада је био да се испита утицај спорог и дубоког дисања на ВФС болесника са хроничном ИС.

**Метод рада** Код 51 болесника са ИС (78% мушкараца, средње старости од 57,18±10,8 година, просечне ејекционе фракције од 34,12±10,01%) и 14 здравих испитаника (57,1% мушкараца, средње старости од 53,1±8,2 године) испитана је ВФС спектралном анализом кратког ЕКГ записа (*Cardiovit AT 60, Schiller, CH*). Компоненте спектра *VLf* (*very low frequency* – веома ниска фреквенција), *LF* (*low frequency* – ниска фреквенција) и *HF* (*high frequency* – висока фреквенција) и однос *LF* и *HF* (*LF/HF*) су прво одређени при спонтаном, а потом при дубоком дисању од 0,1 Hz.

**Резултати** Вредности *LF*, *HF* и *LF/HF* су се значајно повећале дубоким дисањем у односу на спонтано и код испитаника контролне групе (*LF* 50,71±61,55 према 551,14±698,01  $ms^2$ ,  $p<0,001$ ; *HF* 31,42±29,98 према 188,78±142,74  $ms^2$ ,  $p<0,001$ ; *LF/HF* 1,46±0,61 према 4,21±3,23,  $p=0,025$ ) и код болесника са ИС (*LF* 27,37±36,04 према 94,50±96,13  $ms^2$ ,  $p<0,001$ ; *HF* 12,13±19,75 према 41,58±64,02  $ms^2$ ,  $p<0,001$ ; *LF/HF* 3,77±3,79 према 6,38±5,98,  $p=0,031$ ). Промене ВФС изазване дубоким дисањем биле су статистички значајно мање код болесника него код здравих испитаника. Болесници са ИС имали су нижу ВФС и при спонтаном и при дубоком дисању. При спонтаном дисању ВФС здравих испитаника и болесника са ИС значајно се разликовала само у опсегу *HF* ( $p=0,002$ ), док су при дубоком дисању разлике биле статистички значајне у сва три опсега спектра: *VLf* ( $p=0,022$ ), *LF* ( $p<0,001$ ) и *HF* ( $p<0,001$ ).

**Закључак** Дубоким и спорим дисањем повећава се ВФС, највише у *LF* опсегу и код здравих особа и код болесника са ИС. Разлике у спектралном профилу ВФС између здравих испитаника и болесника су израженије при дубоком и спором, него при спонтаном дисању. Ови резултати сугеришу да би контролисане респирације током анализе ВФС могле повећати сензитивност и поузданост ВФС у откривању аутономне дисфункције код болесника са ИС.

**Кључне речи:** инсуфицијенција срца; варијабилност фреквенције рада срца; контролисано дисање

### УВОД

Инсуфицијенција рада срца (ИС) је клинички синдром који се одликује не само попуштањем срца као пумпе, већ и поремећајем аутономне регулације кардиоваскуларних функција [1]. Повећана активност симпатикуса и смањена активност парасимпатикуса важни су у патогенези и напредовању ове болести [2-4]. Варијабилност фреквенције рада срца (ВФС) је широко примењен метод квантификације неуронске контроле фреквенције рада срца [5]. Мања ВФС код болесника после прележаног инфаркта миокарда, као и код болесника са ИС различите етиологије има лош прогностички значај [6, 7]. Највећи број података о смањењу ВФС у ИС односи се на ВФС при спонтаном дисању болесника. Утицај контролисаног дисања на ВФС код ових болесника мање је испитиван, а клинички би могао бити значајан макар из два разлога. Прво, код болесника са ИС неправилан ритам дисања је веома чест; то је периодично дисање, односно Чејни-Стоксово (*Cheyne-Stokes*) дисање [8-10]. Неправилан ритам дисања може утицати на ВФС и смањити поузданост процене аутономне равнотеже. Потенцијално, анализом ВФС током контролисаног дисања избегли би се артефакти у опсегу ниских фреквенци-

ја изазвани неправилним ритмом дисања [8]. Друго, познато је да се контролисаним дисањем може утицати на симптовагусни баланс. Код здравих особа већ при спонтаном дисању у удисају долази до убрзања фреквенције рада срца, а у издисају до успорења, што је резултат дејства вагуса. Ове промене постају изражитије при спором и дубоком дисању, те се у клиничкој медицини тест дубоким дисањем примењује за процену функције парасимпатикуса [11].

### ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се код болесника са хроничном ИС анализира утицај спорог и дубоког дисања на ВФС.

### МЕТОД РАДА

#### Испитаници

Ради адекватног одабира испитаника за ово испитивање, прегледано је 112 болесника који су лечени на Институту за кардиоваскуларне болести Клиничког центра Србије у Београду од 2000. до 2003. годи-

не. Критеријуми за укључивање у испитивање били су: асимптоматска или симптоматска дисфункција леве коморе потврђена ехокардиографским прегледом, синусни ритам, изостанак акутног коронарног догађаја у последњих шест месеци и клинички стабилно стање у последњих месец дана. Ове услове су испунила 63 болесника, од којих је код 51 урађен тест дубоким дисањем (78% мушкараца, средње старости од  $57,18 \pm 10,8$  година). Критеријуми за неукључивање болесника у испитивање били су: апсолутна аритмија, уграђен вештачки водич ритма рада срца (пејсмејкер), значајна некардиоваскуларна болест (болест бубрега, хронична опструктивна болест плућа и сл.), честе суправентрикуларне и вентрикуларне екстрасистоле током снимања ЕКГ коришћеног за анализу ВФС. Испитивањем је обухваћено и четрнаест здравих особа (57,1% мушкараца, средње старости од  $53,1 \pm 8,2$  године) које су чиниле контролну групу. Испитаницима је објашњено предвиђено истраживање и уз њихов пристанак испитивање је даље урађено.

### Метод одређивања ВФС

У овом раду ВФС је процењена спектралном анализом кратког ЕКГ записа (апарат *Cardiovit AT-60*, верзија 4.29, *Schiller CH*). ВФС је одређивана у преподневним часовима, у лежећем положају болесника, после адекватне припреме, како је то раније описано [12]. Математички алгоритам коришћен за спектралну анализу ВФС заснован је на Фуријеовој трансформацији, а за спектрални прозор одабран је Ханингов прозор. При спектралној анализи кратког ЕКГ записа анализиране су три компоненте спектра: *VLF* (*very low frequency* – веома ниска фреквенција), *LF* (*low frequency* – ниска фреквенција) и *HF* (*high frequency* – висока фреквенција) (Табела 1). Прво је сниман ЕКГ запис дужине 128 QRS комплекса при спонтаном дисању болесника, а потом при спором и дубоком дисању: болесник лежи и дише што дубље, брзином од шест респирација у минути (0,1 Hz), тако да и удах и издах трају по пет секунди.

### Статистичка обрада података

Резултати су изражени као средња вредност и стандардна девијација. Од метода аналитичке статистике у раду су коришћени методи идентификације емпиријских расподела и методи за процену значајности разлике: Студентов *t*-тест и једнофакторска нумери-

чка анализа варијансе (*ANOVA*). За процену значајности повезаности коришћен је Пирсонов (*Pearson*) коефицијент линеарне корелације. Како параметри ВФС имају изразито нелинеарну дистрибуцију, методи параметарске статистичке анализе примењиване су у испитивању ВФС тек после логаритамске трансформације података.

## РЕЗУЛТАТИ

### Клиничке одлике испитаника

Испитаници у контролној групи и болесници са ИС били су усклађени према старости, индексу телесне масе (*BMI*) и односу полова (Табела 2). Клиничке одлике болесника приказане су у табели 3.

### Спектрална анализа ВФС при спонтаном и дубоком дисању здравих испитаника

У контролној групи испитаника ВФС се повећава при дубоком дисању. Вредности *LF* и *HF* при дубоком дисању су статистички значајно веће у односу на вредности при спонтаном дисању (*LF*  $p < 0,001$ ; *HF*  $p < 0,001$ ), а значајно се повећава и *LF/HF* ( $p = 0,025$ ). Највеће повећање ВФС при дубоком дисању бележи се у *LF* опсегу. Повећање *VLF* при дубоком дисању није статистички значајно (Табела 4).

### Спектрална анализа ВФС при спонтаном и дубоком дисању болесника са ИС

Болесници са ИС током дубоког дисања значајно повећавају ВФС у односу на вредности при спонтаном дисању: *LF* ( $p < 0,001$ ), *HF* ( $p < 0,001$ ), *LF/HF* ( $p = 0,031$ ). Само се вредност *VLF* при дубоком дисању значајно смањује ( $p = 0,043$ ) (Табела 5).

ТАБЕЛА 2. Основне одлике испитаника.  
TABLE 2. Baseline characteristics of study population.

Одлика Characteristic	Здрави испитаници Healthy controls	Болесници Patients
Број Number	14	51
Пол (м/ж) Gender (male/female)	8/6	40/11
Старост (године) Age (years)	$53,1 \pm 8,2$	$57,18 \pm 10,8$
<i>BMI</i> (kg/m <sup>2</sup> )	$27,2 \pm 3,2$	$26,8 \pm 4,0$

ТАБЕЛА 1. Испитивани параметри спектралне анализе варијабилности фреквенције рада срца.  
TABLE 1. Analyzed heart rate variability parameters.

Параметар Parameter	Јединица Unit	Пун назив Full name	Опис Description	Опсег Range
<i>VLF</i>	<i>ms</i> <sup>2</sup>	Врло ниска фреквенција Very low frequency	Варијанса у <i>VLF</i> опсегу Variance in VLF range	0.016-0.04
<i>LF</i>	<i>ms</i> <sup>2</sup>	Ниска фреквенција Low frequency	Варијанса у <i>LF</i> опсегу Variance in LF range	0.04-0.15
<i>HF</i>	<i>ms</i> <sup>2</sup>	Висока фреквенција High frequency	Варијанса у <i>HF</i> опсегу Variance in HF range	0.15-0.40
<i>LF/HF</i>	-	Однос ниске и високе фреквенције Low/High frequency ratio	<i>LF</i> [ <i>ms</i> <sup>2</sup> ] / <i>HF</i> [ <i>ms</i> <sup>2</sup> ]	-

**ТАБЕЛА 3.** Клиничке особине испитиваних болесника.  
**TABLE 3.** Clinical characteristics of study patients.

Параметар Parameter	Болесници Patients	
Дилатациона кардиомиопатија Dilated cardiomyopathy	21 (42%)	
Исхемијска кардиомиопатија Ischemic cardiomyopathy	30 (58%)	
Инфаркт миокарда Myocardial infarction	18 (35.3%)	
Артеријска хипертензија Arterial hypertension	31 (60.8%)	
Аортокоронарни байпас Aortocoronary artery bypass surgery	5 (9.8%)	
Дијабетес мелитус тип 2 Type 2 Diabetes Mellitus	9 (17.6%)	
Трајање попуштања срца (месеци) Heart failure duration (months)	48.3±35.6	
NYHA I/II/III/IV	11/27/7/6	
Ехокардиографска студија Echocardiographic study	LV EF (%)	34.6±10.0
	EDD (mm)	6.6±0.8
	ESD (mm)	5.3±1.1
Терапија Therapy	Дигоксин Digoxin	17 (33%)
	Диуретик Diuretic	36 (70%)
	АСЕ инхибитор ACE inhibitor	43 (85%)
	Бета-блокатор Beta-blocker	30 (58%)

NYHA – New York Heart Association; LV EF – ејекциона фракција леве коморе; EDD – димензија леве коморе на крају дијастоле; ESD – димензија леве коморе на крају систоле

NYHA – New York Heart Association; LV EF – left ventricle ejection fraction; EDD – end-diastolic dimension; ESD – end-systolic dimension

**ТАБЕЛА 4.** Варијабилност фреквенције рада срца при спонтаном и дубоком дисању у контролној групи.

**TABLE 4.** Heart rate variability during spontaneous and deep breathing in healthy control.

Параметар Parameter	Спонтано дисање Spontaneous breathing	Дубоко дисање Deep breathing	<i>p</i>
Фреквенција рада срца Heart rate frequency	62.14±6.94	65.35±8.89	0.102
VLF* (ms <sup>2</sup> )	41.92±38.22	60.85±76.34	0.629
LF* (ms <sup>2</sup> )	50.71±61.55	551.14±698.01	<0.001
HF* (ms <sup>2</sup> )	31.42±29.98	188.78±242.74	<0.001
LF/HF*	1.46±0.61	4.21±3.23	0.025

Резултати су изражени као средња вредност ± стандардна девијација оригиналних података.

\* претходно извршена логаритамска трансформација података; *p* – вероватноћа

Results are expressed as a mean value ± standard deviation of original data.

\* previously performed logarithmic transformation of data; *p* - probability

### Разлике у ВФС при спонтаном и дубоком дисању између здравих и испитаника са ИС

Директним поређењем ВФС контролне групе и болесника (Графикон 1) уочава се да је већина параметара ВФС, како при спонтаном, тако и при дубоком дисању, већа код здравих особа. При спонтаном дисању ВФС контролне групе и болесника са ИС значајно се разликује само у HF опсегу, док се дубоким дисањем разлике између здравих и болесних продубљу-

**ТАБЕЛА 5.** Варијабилност фреквенције рада срца при спонтаном и дубоком дисању болесника.

**TABLE 5.** Heart rate variability during spontaneous and deep breathing in heart failure patients.

Параметар Parameter	Спонтано дисање Spontaneous breathing	Дубоко дисање Deep breathing	<i>p</i>
Фреквенција рада срца Heart rate frequency	72.29±13.12	73.06±13.16	0.158
VLF* (ms <sup>2</sup> )	31.80±34.66	24.98±37.11	0.043
LF* (ms <sup>2</sup> )	26.09±35.08	96.43±96.77	<0.001
HF* (ms <sup>2</sup> )	11.51±19.15	40.64±63.04	<0.001
LF/HF*	3.89±4.18	6.41±5.92	0.031

Резултати су изражени као средња вредност ± стандардна девијација оригиналних података.

\* претходно извршена логаритамска трансформација података; *p* – вероватноћа

Results are expressed as a mean value ± standard deviation of original data.

\* previously performed logarithmic transformation of data; *p* - probability

ју. При спонтаном дисању VLF је статистички незначајно мања у контролној групи у односу на болеснике са ИС, али при дубоком дисању ова разлика постаје статистички значајна ( $p=0,019$ ). При спонтаном дисању вредности LF здравих испитаника и болесника са ИС статистички се значајно не разликују, док при дубоком дисању разлика у LF опсегу између група постаје статистички високо значајна ( $p=0,001$ ). И разлика у HF опсегу која постоји између група испитаника већ при спонтаном дисању ( $p=0,001$ ) постаје значајнија при дубоком дисању ( $p<0,001$ ). Вредности LF/HF и при спонтаном и при дубоком дисању су веће код испитаника оболелих од ИС, али не статистички значајно.

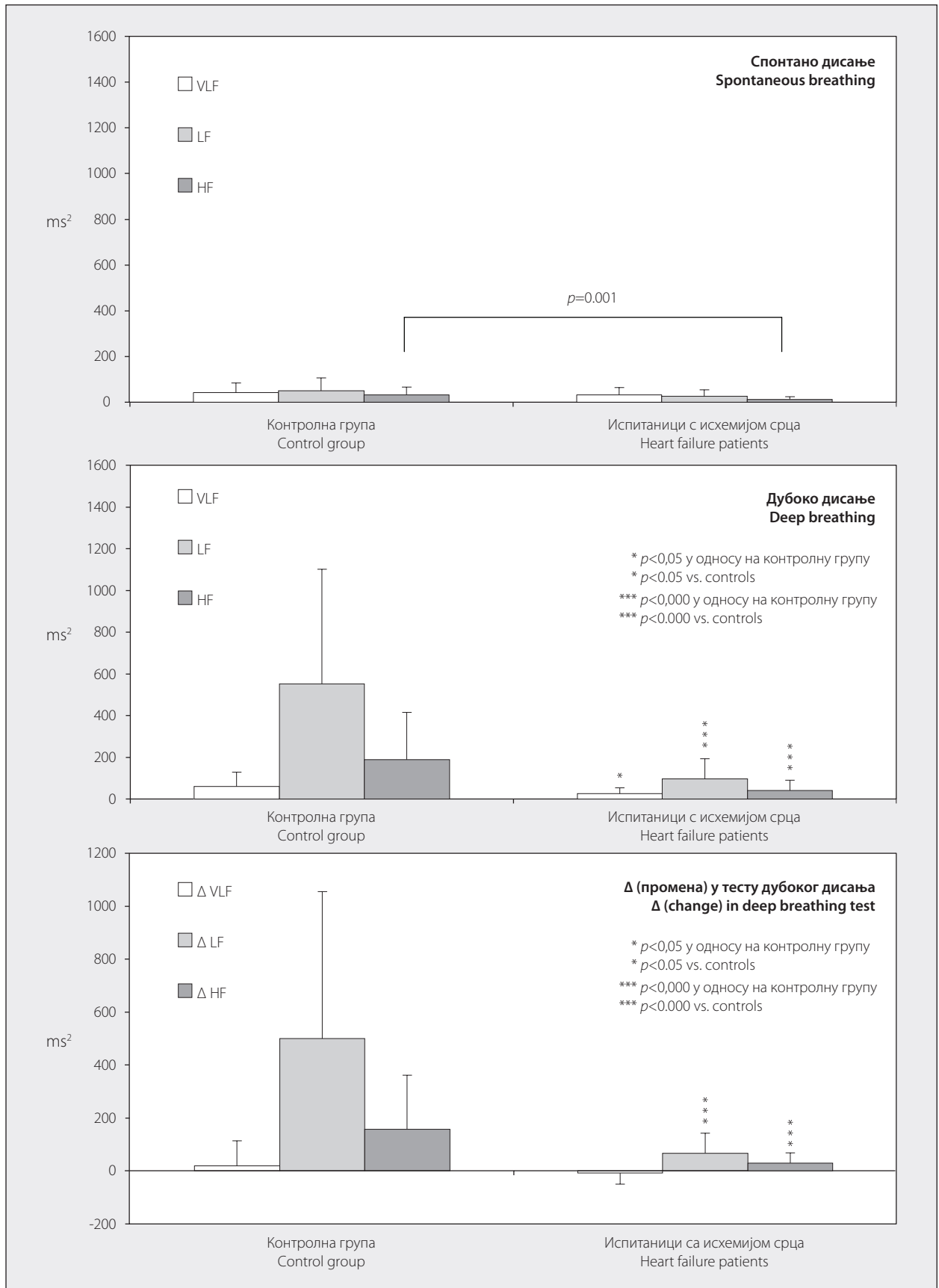
Директним поређењем промене ( $\Delta$ ) параметара ВФС ( $\Delta$  = вредност параметра при дубоком дисању - вредност параметра при спонтаном дисању) између контролне групе и болесника уочава се да су вредности LF и HF при дубоком дисању значајно мање код болесника са ИС него код здравих испитаника ( $p<0,001$ ) (Графикон 1).

### ВФС при спонтаном и контролисаном дисању и функционална класа према NYHA

Испитујући утицај тежине ИС на ВФС, детаљно је поређен ВФС при спонтаном и контролисаном дисању код здравих и испитаника са ИС, распоређених према функционалним класама NYHA (контролна група према NYHA I према NYHA II према NYHA III према NYHA IV). Резултати су приказани на графиконима 2 и 3.

Статистички значајна разлика VLF при спонтаном дисању забележена је између: контролне групе и NYHA IV ( $p=0,005$ ), NYHA I и NYHA IV ( $p=0,006$ ), NYHA II и NYHA IV ( $p=0,010$ ). При дубоком дисању статистички значајна разлика или гранично значајна разлика VLF забележена је између: контролне групе и NYHA II ( $p=0,049$ ), контролне групе и NYHA III ( $p=0,006$ ), контролне групе и NYHA IV ( $p=0,011$ ), NYHA I и NYHA III ( $p=0,050$ ).

Статистички значајна разлика LF при спонтаном дисању постојала је између: контролне групе и NYHA

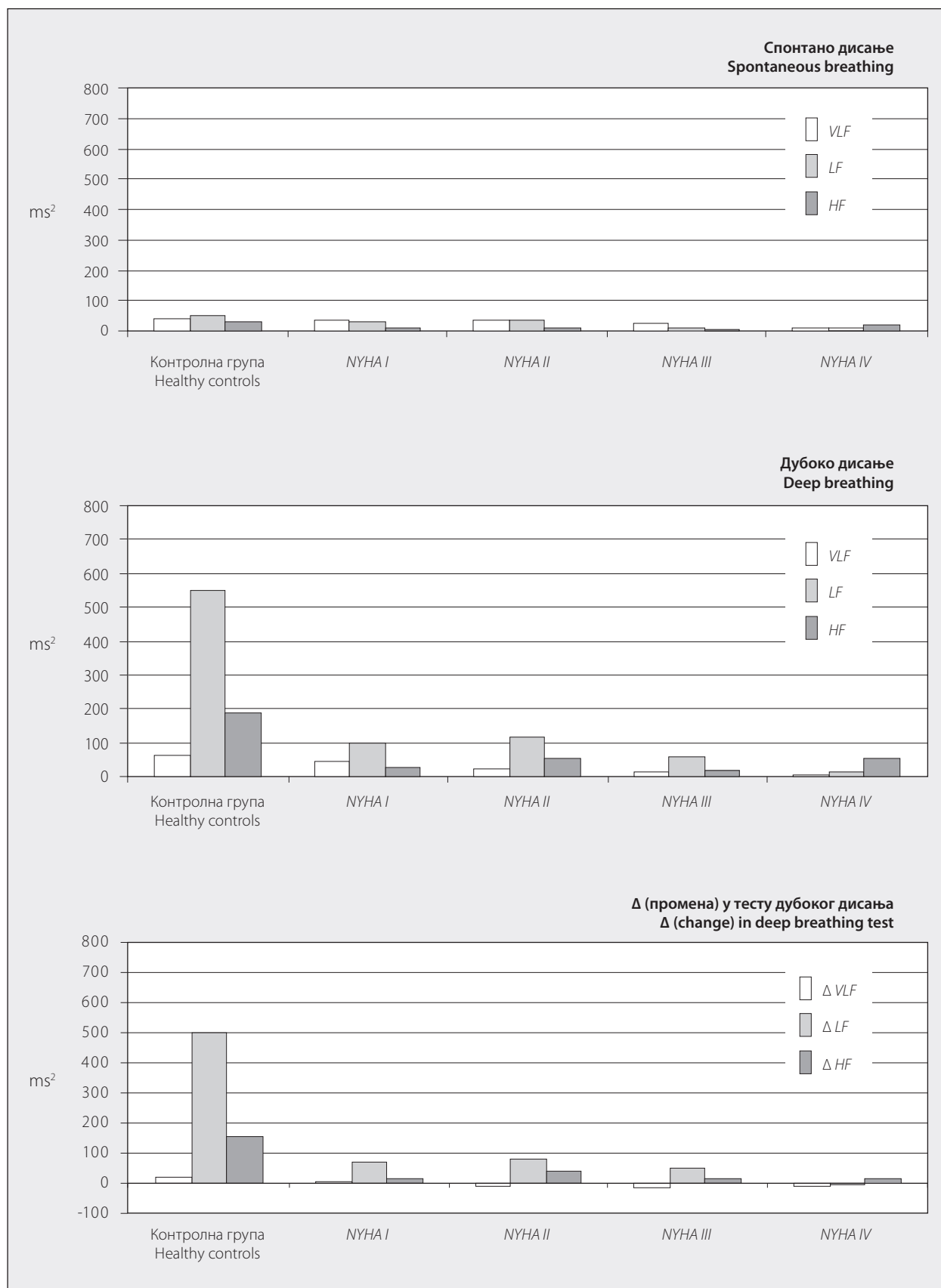


**ГРАФИКОН 1.** Поређење варијабилности фреквенције рада срца при спонтаном и дубоком дисању између испитаника контролне групе и болесника с исхемијом срца.

**GRAPH 1.** Heart rate variability during spontaneous and deep breathing in healthy controls and heart failure patients.

VLF – веома ниска фреквенција; LF – ниска фреквенција; HF – висока фреквенција

VLF – very low frequency; LF – low frequency; HF – high frequency



**ГРАФИКОН 2.** Варијабилност фреквенције рада срца при спонтаном и дубоком дисању здравих испитаника и болесника распоређених према функционалним класама NYHA.

**GRAPH 2.** Heart rate variability during spontaneous and deep breathing in healthy controls and heart failure patients classified in NYHA functional classes.

VLF – веома ниска фреквенција; LF – ниска фреквенција; HF – висока фреквенција  
VLF – very low frequency; LF – low frequency; HF – high frequency

III ( $p=0,007$ ), контролне групе и NYHA IV ( $p=0,003$ ), NYHA I и NYHA IV ( $p=0,037$ ), NYHA II и NYHA III ( $p=0,012$ ), NYHA II и NYHA IV ( $p=0,005$ ). При дубоком дисању значајна или гранично значајна разлика у LF опсегу утврђена је између: контролне групе и NYHA I ( $p=0,031$ ), контролне групе и NYHA II ( $p=0,006$ ), контролне групе и NYHA III ( $p<0,001$ ), контролне групе и NYHA IV ( $p<0,001$ ), NYHA I и NYHA III ( $p=0,056$ ), NYHA I и NYHA IV ( $p=0,002$ ), NYHA II и NYHA III ( $p=0,031$ ), NYHA II и NYHA IV ( $p=0,001$ ), NYHA III и NYHA IV ( $p=0,071$ ).

Статистички значајна разлика вредности HF при спонтаном дисању забележена је између: контролне групе и NYHA II ( $p=0,013$ ), контролне групе и NYHA III ( $p<0,001$ ), контролне групе и NYHA IV ( $p=0,013$ ), NYHA I и NYHA III ( $p=0,031$ ), NYHA II и NYHA III ( $p=0,019$ ). При дубоком дисању забележена је статистички значајна разлика за HF између: контролне групе и NYHA I ( $p=0,011$ ), контролне групе и NYHA II ( $p=0,005$ ), контролне групе и NYHA III ( $p<0,001$ ), контролне групе и NYHA IV ( $p=0,031$ ).

Статистички значајна разлика за LF/HF при спонтаном дисању утврђена је између: контролне групе и NYHA II ( $p=0,016$ ), NYHA I и NYHA IV ( $p=0,016$ ), NYHA II и NYHA IV ( $p=0,002$ ). Статистички значајна разлика за LF/HF при дубоком дисању забележена је између: контролне групе и NYHA IV ( $p=0,036$ ), NYHA I и NYHA IV ( $p=0,009$ ), NYHA II и NYHA IV ( $p=0,015$ ), NYHA III и NYHA IV ( $p=0,005$ ).

### ВФС и ехокардиографски процењена функција леве коморе

Повезаност параметара ВФС и ејекционе фракције леве коморе (ЕФ) болесника са ИС испитана је методом линеарне корелације. Забележена је гранично значајна, односно статистички значајна позитивна

корелација ЕФ са VLF ( $r=0,256$ ;  $p=0,059$ ), LF ( $r=0,295$ ;  $p=0,029$ ) и HF ( $r=0,264$ ;  $p=0,051$ ) само при спонтаном дисању. При дубоком дисању није постојала значајна корелација између ЕФ и параметара ВФС.

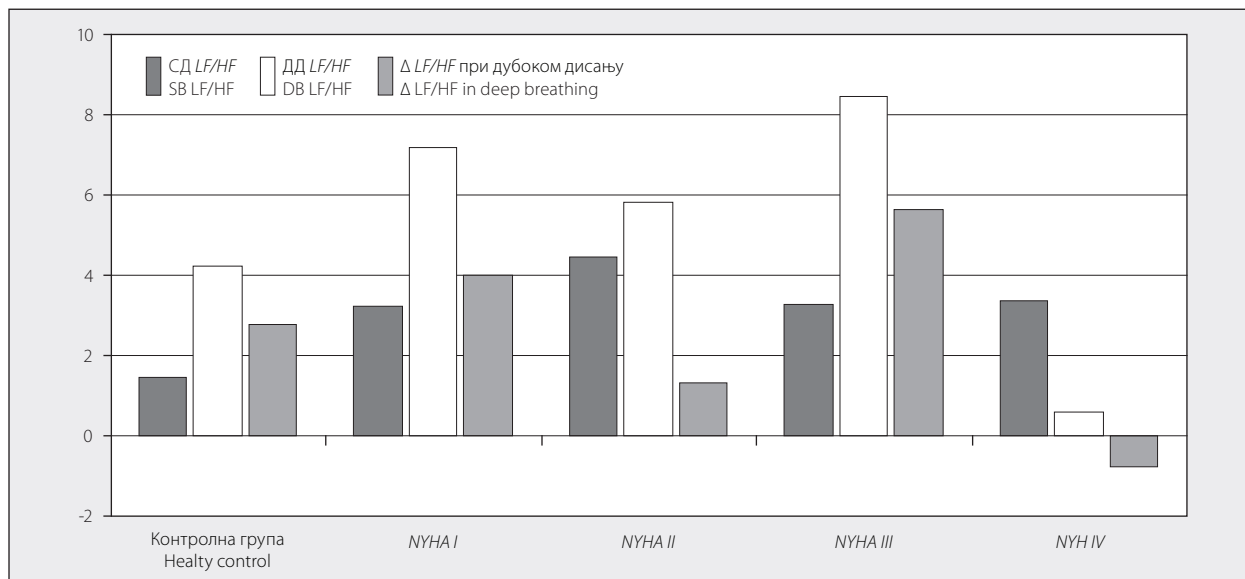
### ДИСКУСИЈА

Резултати ове студије потврђују претходна запажања да је ВФС болесника са ИС смањена у односу на здраве испитанике у свим опсезима спектра и да смањење ВФС напредује са прогресијом болести [12].

### Значај ритма дисања на процену ВФС болесника са ИС

Изложени резултати потврђују значај ритма дисања на процену ВФС и у складу су са подацима из литературе. Процењено је да око 60% болесника са ИС при спонтаном дисању у будном стању има неправилан ритам дисања; то је периодично дисање или Чејни-Стоксово (Cheyne-Stokes) дисање [8-10]. Неправилно дисање снажно утиче на ВФС. Показано је да се контролисаним дисањем, фреквенцијом од 15 респирација у минути, код ових болесника са ИС драматично смањује VLF [8]. Утицај ритма дисања на прогностички значај ВФС код болесника са прележаним инфарктом миокарда је важан [13]. Италијанска група аутора је показала да је LF мања од  $13 \text{ ms}^2$  при контролисаном дисању (12-15 респирационих циклуса у минути), израчуната из осам минута ЕКГ записа, снажан независан предиктор напрасне срчане смрти болесника са ИС [14].

Испитивање међугрупних разлика ВФС при спонтаном и при дубоком дисању у оквиру наше студије показало је да разлике у ВФС које постоје између NYHA класа при спонтаном дисању при дубоком по-



ГРАФИКОН 3. Однос LF и HF (LF/HF) при спонтаном и дубоком дисању здравих испитаника и болесника распоређених према функционалним класама NYHA.

GRAPH 3. Ratio LF/HF during spontaneous and deep breathing in healthy controls and heart failure patients classified in NYHA functional classes.

СД – спонтано дисање; ДД – дубоко дисање  
SB – spontaneous breathing; DB – deep breathing



стају изразитије, оштрије. Међугрупе разлике у параметрима које нису биле значајне при спонтаном дисању при дубоком постају значајне. У оквиру наше студије, на основу целокупне анализе ВФС, компонента *LF* се при дубоком дисању издвојила као најосетљивија у разликовању ИС различите тежине.

### Патофизиолошко објашњење промена ВФС при контролисаном дисању

Увидом у нама доступну литературу, ово је прва студија која је показала да се ВФС и код здравих испитаника и код болесника са ИС повећава при спором и дубоком дисању од 0,1 Hz (шест респирација у минути), а да је повећање највише изражено у *LF* опсегу. Повећање укупног ВФС при дубоком дисању је очекивано, јер се дубоким дисањем стимулише парасимпатички, док повећање парасимпатичког тонууса повећава укупну ВФС [15-17]. Међутим, скок вредности ВФС у *LF* опсегу је неочекиван и није у сагласности са класичним схватањем компоненте *LF* као показатеља преваходно симпатичког тонууса [5]. Могућа су три објашњења повећања *LF* при спором и дубоком дисању. Прво, показано је да је у настанак осцилација фреквенције рада срца при дубоком дисању укључен барорефлексни механизам, и то не само вагусни еферентни део, већ и симпатички еферентни део [17]. Друго, показано је да осцилације *RR* интервала у *LF* опсегу настају као резонанти феномен споре контроле симпатичке петље барорефлекса у одговору на промене крвног притиска са сваки одлуцајем срца [18]. Сматра се да сензитивност барорефлекса утиче и на величину *LF* [18-20]. Бернарди (*Bernardi*) и сарадници [21, 22] су показали да споро дисање (шест респирационих циклуса у минути) повећава барорефлексну сензитивност и код здравих особа и код болесника са ИС. Ако споро и дубоко дисање повећава барорефлексну сензитивности (а она има јак утицај на настанак *LF*), може се очекивати да се при спором и дубоком дисању *LF* повећава, што су показали и резултати наше студије. Треће објашњење скока вредности *LF* при дубоком и спором дисању може бити фреквенција којом су испитаници дисали у нашој студији током контролисаног удисања и издисања. Фреквенција дисања од 0,1 Hz налази се у *LF* фреквентном опсегу (0,04-0,15 Hz), те се може претпоставити да се амплитуда кардиореспирационих осцилација, које постоје већ при спонтаном дисању, са спорим дисањем појачава по принципу резонанције.

У нашој студији промене ВФС при дубоком дисању и код болесника са ИС и у контролној групи истог су смера, осим компоненте *VLF*. Док код здравих испитаника вредност *VLF* при дубоком дисању има тенденцију повећања, код болесника са ИС она се значајно смањује. Ови резултати су у сагласности са већ поменути резултатима из литературе [8] и објашњавају се елиминацијом неправилног дисања, које је често код болесника са ИС. У оквиру нашег испитивања, при дубоком дисању и код здравих и испитаника са ИС однос *LF* и *HF* се повећава. Овај налаз је последица већег пораста вредности *LF* при дубоком дисању него повећања *HF*.

### Утицај тежине ИС на ВФС при контролисаном дисању

Анализа ВФС при спонтаном и дубоком дисању између *NYHA* класа сугерише да се утицај тежине ИС на ВФС при дубоком дисању огледа у: смањењу броја варијабли ВФС које болесници са напредовањем ИС могу да промене дубоким дисањем и смањењу величине промене ( $\Delta$ ) варијабли ВФС при дубоком дисању. Тако се код болесника *NYHA I* и *NYHA II* класе при дубоком дисању значајно повећала вредност *LF* и *HF*, док се код здравих испитаника значајно повећао и *LF/HF*. Код болесника *NYHA III* класе значајно су се повећале само вредности *LF*, док се код болесника *NYHA IV* класе нису значајно мењале вредности ниједног параметра ВФС. Ови резултати упућују на прогресивно смањење моћи парасимпатичке модулације фреквенције рада срца са напредовањем ИС и у складу су са резултатима италијанских истраживача о прогресивном смањењу („отупелости“) кардиоваскуларних рефлекса са напредовањем болести [23-26].

### ЗАКЉУЧАК

На основу добијених резултата може се закључити да контролисано дисање утиче на ВФС и код здравих особа и код болесника са ИС. Дубоким и спорим дисањем повећава се ВФС, а највише у *LF* опсегу. Промене ВФС изазване контролисаним дисањем код болесника са ИС мање су изражене него код здравих испитаника, а са напредовањем болести се и даље смањују. Компонента *LF* при дубоком дисању издваја се као најосетљивији параметар ВФС у разликовању степена ИС.

### ЛИТЕРАТУРА

1. The Task Force on Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of heart failure. *Eur Heart J* 2001; 22:1527-60.
2. Francis GS, Benedict C, Johnstone DE, et al. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure: A substudy of the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD). *Circulation* 1990; 82:1724-32.
3. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984; 311:819-22.
4. Esler M, Kaye D, Lambert G, et al. Adrenergic nervous system in heart failure. *Am J Cardiol* 1997; 80:71-141.
5. Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement. Physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 1996; 93:1043-65.
6. Nolan J, Batin PD, Andrews R, et al. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom heart failure evaluation and assessment of risk trial (UK-heart). *Circulation* 1998; 98(15):1510-6.
7. Bigger JT, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Kleiger RE, Rottman JN. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1992; 85:164-71.
8. Mortara A, Sleight P, Pinna GD, et al. Abnormal awake respiratory patterns are common in chronic heart failure and may prevent evaluation of autonomic tone by measures of heart rate variability. *Circulation* 1997; 96:246-52.

9. Ponikowski P, Anker SD, Chua TP, et al. Oscillatory breathing patterns during wakefulness in patients with chronic heart failure: clinical implications and role of augmented peripheral chemosensitivity. *Circulation* 1999; 100(24):2418-24.
10. Lanfranchi PA, Braghiroli A, Bosimini E, et al. Prognostic value of nocturnal Cheyne-Stokes respiration in chronic heart failure. *Circulation* 1999; 99(11):1435-40.
11. Hirsh JA, Bishop B. Respiratory sinus arrhythmia in humans: how breathing pattern modulates heart rate. *Am J Physiol* 1981; 241: H620-H629.
12. Zamaklar-Trifunović D, Seferović PM, Živković M, et al. Uticaj težine insuficijencije rada srca na varijabilnost frekvencije rada srca. *Srp Arh Celok Lek* 2005; 133(11-12):484-91.
13. Katz A, Liberty IF, Porath A, et al. A simple bedside test of 1-minute heart rate variability during deep breathing as a prognostic index after myocardial infarction. *Am Heart J* 1999; 138:32-8.
14. La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R. Short-term heart rate variability strongly predicts sudden cardiac death in chronic heart failure patients. *Circulation* 2003; 107(4):565-70.
15. Malik M, Camm AJ. Components of heart rate variability: what they really mean and what we really measure. *Am J Cardiol* 1993; 72:821-2.
16. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation* 1991; 84:1482-92.
17. Diehl RR, Linden D, Berlit P. Determinants of heart rate variability during deep breathing: basic findings and clinical applications. *Clin Auton Res* 1997; 7:131-5.
18. Sleight P, La Rovere MT, Mortara A, et al. Physiology and pathophysiology of heart rate and blood pressure variability in humans: is power spectral analysis largely an index of baroreflex gain? *Clin Sci* 1995; 88:103-9.
19. De Boer W, Karemaker JM, Strackee J. Hemodynamic fluctuations and baroreflex sensitivity in humans: a beat-to-beat model. *Am J Physiol* 1987; 253(22):680-9.
20. Saul JP, Berger RD, Albrecht P, Stein SP, Chen MH, Cohen RJ. Transfer function analysis of the circulation: unique insights into cardiovascular regulation. *Am J Physiol* 1991; 261:H1231-H1245.
21. Bernardi L, Porta C, Spizzuzza L, et al. Slow breathing increases arterial baroreflex sensitivity in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2002; 105:143-8.
22. Bernardi L, Spadacini G, Bellwon J, et al. Effect of breathing rate on oxygen saturation and exercise performance in chronic heart failure. *Lancet* 1998; 351:1308-11.
23. Scavini S, Volterrani M, Zanelli E, et al. Is heart rate variability a reliable method to assess autonomic modulation in left ventricular dysfunction and heart failure? Assessment of autonomic modulation with heart rate variability. *Int J Cardiol* 1998; 67(1):9-17.
24. Guzzeti S, Cogliati C, Turiel M, et al. Sympathetic predominance followed by functional denervation in the progression of chronic heart failure. *Eur Heart J* 1995; 16:1100-7.
25. Sanderson JE, Yeung LY, Yeung DT, et al. Impact of changes in respiratory frequency and posture on power spectral analysis of heart rate and systolic blood pressure variability in normal subjects and patients with heart failure. *Clin Sci (Lond)* 1996; 91(1):35-43.
26. Frenneaux MP. Autonomic changes in patients with heart failure and in post-myocardial infarction patients. *Heart* 2004; 90:1248-55.

## THE INFLUENCE OF RESPIRATORY PATTERN ON HEART RATE VARIABILITY ANALYSIS IN HEART FAILURE

Danijela ZAMAKLAR-TRIFUNOVIĆ<sup>1</sup>, Petar M. SEFEROVIĆ<sup>1</sup>, Milan PETROVIĆ<sup>1</sup>, Mirjana ŽIVKOVIĆ<sup>1</sup>,  
Goran VUKOMANOVIĆ<sup>3</sup>, Nataša MILIĆ<sup>2</sup>, Arsen D. RISTIĆ<sup>1</sup>, Marija ZDRAVKOVIĆ<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Institute of Cardiovascular Diseases, Clinical Center of Serbia, Belgrade; <sup>2</sup>Institute of Medical Statistics, School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade; <sup>3</sup>University Children's Hospital, Belgrade; <sup>4</sup>Clinical Center "Bežanijska kosa", Belgrade

**Introduction** Autonomic dysfunction is present early in the course of heart failure, and has a direct role on deterioration of cardiac function and prognosis. Heart rate variability (HRV) estimates sympathovagal control of heart frequency. The influence of respiratory pattern on HRV is clinically important. Breathing disorders are common in heart failure and highly affect HRV and autonomic evaluation. It was previously shown that slow and deep breathing increased parasympathetic tone, but effects of this respiratory pattern on HRV were not evaluated.

**Objective** The aim of the study was to estimate effects of slow and deep breathing (SDB) on HRV in heart failure patients.

**Method** In 55 patients with heart failure (78% male, mean age 57.18±10.8 yrs, mean EF=34.12±10.01%) and 14 healthy controls (57.1% male, mean age 53.1±8.2 yrs), short term HRV spectral analysis was performed (Cardiovit AT 60, Schiller). VLF, LF, HF and LF/HF were determined during spontaneous and deep and slow breathing at 0.1 Hz (SDB).

**Results** LF, HF and LF/HF significantly increased during SDB compared with spontaneous breathing both in controls (LF 50.71±61.55 vs. 551.14±698.01 ms<sup>2</sup>, p<0.001; HF 31.42±29.98 vs. 188.78±142.74 ms<sup>2</sup>, p<0.001 and LF/HF 1.46±0.61 vs. 4.21±3.23, p=0.025) and heart failure patients (LF 27.37±36.04 vs. 94.50±96.13 ms<sup>2</sup>, p<0.001; HF 12.13±19.75 vs. 41.58±64.02 ms<sup>2</sup>, p<0.001 and LF/HF 3.77±3.79 vs. 6.38±5.98, p=0.031). Incre-

ments of LF and HF induced by SDB were significantly lower in patients than healthy controls. Heart failure patients had lower HRV compared to healthy controls both during spontaneous breathing and SDB. During spontaneous breathing, only HF was significantly lower between healthy controls and patients (p=0.002). During SDB VLF (p=0.022), LF (p<0.001) and HF (p<0.001) were significantly lower in heart failure patients compared to controls.

**Conclusion** These data suggest that SDB increases HRV both in healthy and heart failure patients; the highest increment is in LF range. Differences in spectral profile of HRV between healthy controls and heart failure patients become more profound during SDB. Controlled respiration during HRV analysis might increase sensitivity and reliability in detection of autonomic dysfunction in heart failure patients.

**Key words:** heart failure; heart rate variability; controlled respiration

Danijela ZAMAKLAR-TRIFUNOVIĆ  
Institut za kardiovaskularne bolesti  
Klinički centar Srbije  
Dr Koste Todorovića 8, 11000 Beograd  
Tel/faks: 011 361 4738  
E-mail: hose@eunet.yu