

## УТИЦАЈ ТЕЖИНЕ ИНСУФИЦИЈЕНЦИЈЕ РАДА СРЦА НА ВАРИЈАБИЛНОСТ ФРЕКВЕНЦИЈЕ РАДА СРЦА

Данијела ЗАМАКЛАР-ТРИФУНОВИЋ<sup>1</sup>, Петар М. СЕФЕРОВИЋ<sup>1</sup>, Мирјана ЖИВКОВИЋ<sup>1</sup>,  
Вера ЈЕЛИЋ<sup>1</sup>, Горан ВУКОМАНОВИЋ<sup>2</sup>, Милан ПЕТРОВИЋ<sup>1</sup>, Наташа МИЛИЋ<sup>3</sup>,  
Арсен Д. РИСТИЋ<sup>1</sup>, Дејан СИМЕУНОВИЋ<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Универзитетска дечја клиника, Београд;

<sup>3</sup>Институт за медицинску статистику, Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд

### КРАТАК САДРЖАЈ

**Увод** Код инсуфицијенције рада срца аутономна регулација кардиоваскуларног система је измењена, активност симпатикуса појачана, а парасимпатикуса смањена. Дуготрајна превага симпатичког тонууса значајна је за настанак тешких аритмија, напрасне срчане смрти и прогресивног попуштања срца. Варијабилност фреквенције рада срца (ВСФ) је неинвазиван метод процене симпатовагусног баланса у контроли функције кардиоваскуларног система.

**Циљ рада** Циљ рада је био да се анализира утицај тежине инсуфицијенције рада срца на варијабилност фреквенције рада срца.

**Метод рада** Испитана су 63 болесника с инсуфицијенцијом рада срца (78% мушкараца, просечне старости од 56,9±10,9 година) и 14 здравих особа (57,1% мушкараца, просечне старости од 53,1±8,2 године). Варијабилност фреквенције рада срца је испитивана анализом спектра кратког ЕКГ записа (*Cardiovit AT-60, Schiller, CH*). Испитиване су следеће компоненте спектра: *VLF* (*very low frequency* – врло ниска фреквенција), *LF* (*low frequency* – ниска фреквенција), *HF* (*high frequency* – висока фреквенција), као и *Total Power* (укупна снага спектра).

**Резултати** Варијабилност фреквенције рада срца је била статистички значајно нижа код болесника с инсуфицијенцијом рада срца у односу на испитанике контролне групе у свим испитиваним опсезима спектра (*VLF*: 159,89±147,02 према 285,50±202,77  $ms^2$ ;  $p=0,023$ ; *LF*: 161,48±204,01 према 474,57±362,93  $ms^2$ ;  $p<0,001$ ; *HF*: 88,58±102,47 према 362,71±318,28  $ms^2$ ;  $p<0,001$ ), као и укупна снага спектра (*Total Power*: 723,39±644,52 према 1807,29±1204,74  $ms^2$ ;  $p<0,001$ ). Код болесника с инсуфицијенцијом рада срца постоји значајна негативна корелација варијабилности фреквенције рада срца и *NYHA* функционалне класе (*VLF*:  $r=-0,391$ ;  $p=0,002$ ; *LF*:  $r=-0,401$ ;  $p=0,001$ ; *Total Power*  $r=-0,372$ ;  $p=0,003$ ). Код болесника с инсуфицијенцијом рада срца ејекциона фракција леве коморе показала је значајну позитивну корелацију са *VLF* ( $r=0,541$ ;  $p=0,002$ ), *LF* ( $r=0,531$ ;  $p=0,003$ ), *HF* ( $r=0,418$ ;  $p=0,020$ ) и *Total Power* ( $r=0,457$ ;  $p=0,013$ ).

**Закључак** Смањење варијабилности фреквенције рада срца јавља се већ у почетном стадијуму попуштања рада срца (*NYHA I*). Са напредовањем болести укупна снага спектра и варијабилност унутар све три компоненте спектра се прогресивно смањују. *LF* и *Total Power* издвајају се као најосетљивији параметри у разликовању степена попуштања рада срца. Одређивање варијабилности фреквенције рада срца код болесника с инсуфицијенцијом рада срца може бити значајно за избор времена започињања и одабир врсте лечења, као и за праћење резултата лечења.

**Кључне речи:** инсуфицијенција рада срца; варијабилност фреквенције рада срца; анализа спектра

### УВОД

Инсуфицијенција рада срца је значајан кардиолошки, социјални и економски проблем због високе инциденције, великог морталитета и дилема о примени нових лекова у лечењу болесника с овим обољењем [1]. Према концепту неурохуморалне активације, попуштање рада срца се одликује активацијом бројних хормона и измењеном нервном регулацијом функције кардиоваскуларног система. Неурохуморална активација се јавља већ у раним стадијумима попуштања рада срца и значајна је за клиничко испољавање, напредовање и прогнозу тока инсуфицијенције рада срца [2]. Дуготрајна превага симпатичког тонууса важна је за настајак тешких аритмија, напрасну срчану смрт и прогресивно попуштање рада срца као пумпе [3]. Испитивање варијабилности фреквенције рада срца (ВСФ) је неинвазивни метод процене симпатовагусне равнотеже у контроли функције кардиоваску-

ларног система [4]. ВСФ се може проценити анализом кратког и дугог ЕКГ записа, статистичким методом или анализом спектра. ВСФ код болесника с инсуфицијенцијом рада срца досад је најчешће одређивана статистичком анализом дугог ЕКГ записа (24-часовни Холтер ЕКГ). Резултати ових студија показују да је код инсуфицијенције рада срца ВСФ смањена, да зависи од тежине болести и да је независан показатељ ризика за настанак смрти болесника [5]. Није познато да ли се слични подаци могу добити анализом спектра кратког ЕКГ записа (од пет до 15 минута).

### ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се испита утицај тежине хроничне инсуфицијенције рада срца на варијабилност фреквенције рада срца процењене анализом спектра кратког ЕКГ записа у основним условима.

## МЕТОД РАДА

## Болесници

Ради одабира болесника за ово испитивање прегледано је 112 болесника који су лечени на Институту за кардиоваскуларне болести Клиничког центра Србије у Београду у периоду од 2000. до 2003. године. Критеријуме за укључивање у испитивање испунила су 63 болесника (78% мушкараца, просечне старости од  $56,9 \pm 10,9$  година). Ти критеријуми су били: дијагностикована асимптоматска или симптоматска дисфункција леве коморе која је потврђена ехокардиографским прегледом, синусни ритам, изостанак акутног коронарног догађаја у последњих шест месеци и клинички стабилно стање у последњих месец дана. Критеријуми за неукључивање болесника у испитивање били су: апсолутна аритмија, уграђен вештачки водич ритма рада срца (*pacemaker*), значајна некардиоваскуларна болест (болест бубрега, хронична опструкциона болест плућа и сл.), честе суправентрикуларне и вентрикуларне екстрасистоле током снимања ЕКГ налаза који је коришћен за анализу варијабилности фреквенције рада срца. Испитивањем је обухваћено и четрнаест здравих особа ( $57,1\%$  мушкараца, просечне старости од  $53,1 \pm 8,2$  година). Ови испитаници нису имали значајну кардиоваскуларну нити другу болест. Њихови ЕКГ налази у стању мировања, 24-часовни Холтер ЕКГ мониторинзи и ехокардиографски налази били су нормални и примерени старосној доби. Испитаницима је директно објашњено предвиђено истраживање и уз њихов пристанак испитивање је даље спроведено.

## Метод одређивања варијабилности фреквенције рада срца

У овом раду ВСФ је процењена анализом спектра кратког ЕКГ записа (од пет до 15 минута) помоћу одговарајућег апарата (*Cardiovit AT-60*, верзија 4.29, *Schiller, CH*). ВСФ је одређивана у стању мировања у преподневним часовима, у изолованој, тихој просторији. Осам сати пре снимања ВСФ испитаник није пио кафу, није јео, нити пушио. Ако је испитаник био на терапији алфа-антагонистом или бета-блокатором, после постепеног смањивања дозе лечење овим лековима је обустављено на 48 часова пре снимања. Лечење антихолинергицима, диуретицима, симпатикомиметицима и парасимпатикомиметицима такође је обустављено на 48 часова пре снимања. Математички алгоритам коришћен за анализу спектра ВСФ заснован је на Фуријеовој трансформацији, а као прозор спектра одабран је Ханингов прозор. При анализи спектра кратког ЕКГ записа испитане су три компоненте спектра: *VLF* (*very low frequency* – веома ниска фреквенција), *LF* (*low frequency* – ниска фреквенција) и *HF* (*high frequency* – висока фреквенција). Такође су анализирани *LF norm*, *HF norm*, однос *LF* и *HF* (*LF/HF*) и *Tot Power* (*Total Power* – укупна снага спектра) (Табела 1).

ТАБЕЛА 1. Параметри анализе спектра варијабилности фреквенције рада срца испитивани у овом раду.

TABLE 1. Heart rate variability parameters analysed in this study.

Параметар Parameter	Опис Description	Осцер Range
<i>VLF</i> ( $ms^2$ )	Варијанса у <i>VLF</i> опсегу Variance in <i>VLF</i> range	0.016-0.04
<i>LF</i> ( $ms^2$ )	Варијанса у <i>LF</i> опсегу Variance in <i>LF</i> range	0.04-0.15
<i>LF norm</i> ( <i>nu</i> )	<i>LF</i> у нормализованим јединицама = $LF / (\text{укупна варијанса} - VLF) \times 100$ <i>LF</i> in normalised units = $LF / (\text{total variance} - VLF) \times 100$	0.04-0.15
<i>HF</i> ( $ms^2$ )	Варијанса у <i>HF</i> опсегу Variance in <i>HF</i> range	0.15-0.40
<i>HF norm</i> ( <i>nu</i> )	<i>HF</i> у нормализованим јединицама = $HF / (\text{укупна варијанса} - VLF) \times 100$ <i>HF</i> in normalised units = $HF / (\text{total variance} - VLF) \times 100$	0.15-0.40
<i>LF/HF</i>	$LF [ms^2] / HF [ms^2]$	

*VLF* – врло ниска фреквенција; *LF* – ниска фреквенција; *LF norm* – ниска фреквенција у нормализованим јединицама; *HF* – висока фреквенција; *HF norm* – висока фреквенција у нормализованим јединицама; *LF/HF* – однос ниске и високе фреквенције  
*VLF* – very low frequency; *LF* – low frequency; *LF norm* – low normalised frequency; *HF* – high frequency; *HF norm* – high normalised frequency; *LF/HF* – low/high frequency ratio

## 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 нумеричка анализа варијансе (*ANOVA*). За процену значајности повезаности коришћен је Пирсонов (*Pearson*) коефицијент линеарне корелације. Методи параметријске статистичке анализе примењивани су у испитивању ВСФ тек после логаритамске трансформације података.

## РЕЗУЛТАТИ

## Клиничка обележја испитаника

Испитаници контролне групе и болесници с инсуфицијенцијом рада срца били су сличне полне структуре, приближно истих година и индекса телесне масе (*BMI*) (Табела 2). Клинички подаци о болесницима приказани су у табели 3.

ТАБЕЛА 2. Демографске особине испитаника.

TABLE 2. Demographic characteristics of study group.

Одлике Characteristics	Здрави испитаници Healthy controls	Болесници Patients
Број Number	14	63
Пол (мушки/женски) Gender (male/female)	8/6	49/14
Старост (године) Age (years)	$53.1 \pm 8.2$	$56.9 \pm 10.9$
Индекс телесне масе (ИТМ; $kg/m^2$ ) Body mass index (BMI; $kg/m^2$ )	$27.2 \pm 3.2$	$26.9 \pm 4.2$

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

Клиничке особине Clinical characteristics	Болесници (n=63) Patients (n=63)	
Дилатациона кардиомиопатија Dilated cardiomyopathy	30 (47%)	
Исхемијска кардиомиопатија Ischaemic cardiomyopathy	33 (53%)	
Прележан инфаркт миокарда Previous myocardial infarction	21 (33.3%)	
Артеријска хипертензија Arterial hypertension	38 (60.3%)	
АКБГ CABG	6 (9.5%)	
DM2	10 (15.9%)	
Трајање попуштања рада срца (месеци) Heart failure duration (months)	51.4±45.4	
NYHA I/II/III/IV	11/29/14/9	
Ехокардиографска студија Echocardiograph	ЕФЛК (%) LVEF (%)	31.5±12.3
	EDD (mm)	6.7±0.9
	ESD (mm)	5.4±1.1
Терапија Therapy	Дигоксин Digoxin	67 (42%)
	Диуретик Diuretic	50 (79%)
	ACE инхибитор ACE inhibitor	52 (82%)
	Бета-блокатор Beta-blocker	40 (63%)

АКБГ – аортокоронарни байпас графт (аортокоронарно премошћење); DM2 – дијабетес мелитус тип 2; NYHA – класификација према New York Heart Association; ЕФЛК – ејекциона фракција леве коморе; EDD – димензија леве коморе на крају дијастоле; ESD – димензија леве коморе на крају систоле  
CABG – coronary artery bypass surgery; DM2 – diabetes mellitus type 2; NYHA – New York Heart Association; LVEF – left ventricle ejection fraction; EDD – end-diastolic dimension; ESD – end-systolic dimension

Од 63 испитиваних болесника код 30 (47%) је дијагностикована дилатациона кардиомиопатија, а код остала 33 болесника (53%) исхемијска кардиомиопатија. Од испитиваних болесника 21 болесник (33,3%) је прележао инфаркт миокарда, аортокоронарно премошћење урађено је код шест болесника (9,5%), артеријска хипертензија је утврђена код 38 болесника (60,3%), а дијабетес мелитус тип 2 код 10 болесника (15,9%). Просечно време попуштања рада срца било је око четири године (51,4±45,4 месеци). У тренутку када је рађено испитивање болесници су били стабилног клиничког стања: 11 болесника припадало је класи NYHA I, 29 класи NYHA II, 14 класи NYHA III, а девет класи NYHA IV. Просечна

ејекциона фракција леве коморе код испитаника била је 31,5%. Болесници су били лечени стандардним лековима против попуштања рада срца: 42 болесника (67%) су примала дигиталис, 50 болесника (79%) диуретик, 52 (82%) ACE инхибитор, а 40 (63%) блока-тор бета-адренергичких рецептора.

### Варијабилност фреквенције рада срца код здравих испитаника и болесника с инсуфицијенцијом рада срца

Укупна снага спектра и вредности сваке испитане компоненте спектра су биле статистички значајно мање код болесника с инсуфицијенцијом рада срца у односу на здраве испитанике: VLF ( $p=0,023$ ), LF, HF и Tot Power ( $p<0,001$ ). Однос LF/HF је био већи, а вредности LF norm и HF norm су биле мање у групи оболелих испитаника у односу на здраве, али ове разлике нису биле статистички значајне (Табела 4).

### Однос варијабилности фреквенције рада срца и NYHA функционалне класе код болесника с инсуфицијенцијом рада срца

Између ВСФ и NYHA функционалне класе код болесника с попуштањем рада срца утврђена је значајна повезаност: с повећањем NYHA класе ВСФ се смањује. Статистички значајна корелација супротног смера утврђена је између NYHA класе и параметара VLF, LF и Tot Power ( $p<0,01$ ). Корелација између NYHA класе и LF norm била је испод нивоа статистичке значајности (Табела 5).

ТАБЕЛА 5. Корелација NYHA функционалне класе и варијабилности фреквенције рада срца код испитиваних болесника.  
TABLE 5. Correlation between NYHA functional class and heart rate variability in study group.

Параметар Parameter	r	p
VLF	-0.391	0.002
LF	-0.401	<0.001
HF	-0.240	0.060
LF/HF	-0.090	0.484
Tot Power	-0.372	0.003
LF norm	-0.241	0.059
HF norm	0.085	0.511

ТАБЕЛА 4. Поређење варијабилности фреквенције рада срца здравих испитаника и болесника.  
TABLE 4. Comparison of heart rate variability between healthy controls and patients.

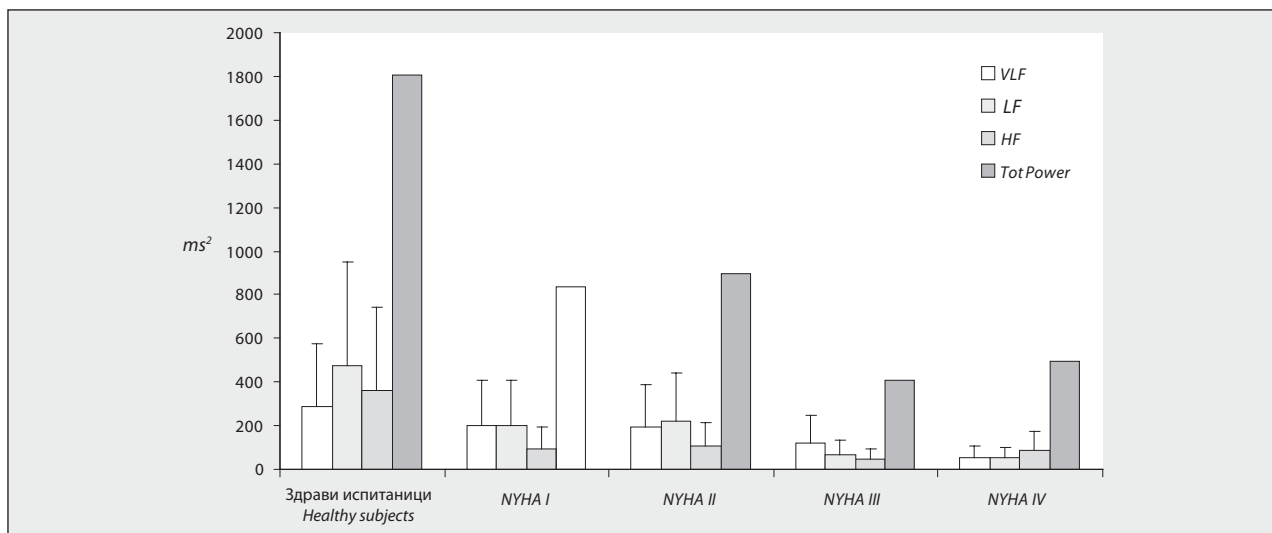
Параметар Parameter	Здрави испитаници Healthy controls	Болесници Patients	p
Фреквенција рада срца (откуцај/минут) Heart rate (beat/minute)	62.35±7.55	72.54±13.44	0.008
VLF (ms <sup>2</sup> )	285.50±202.77	159.89±147.02	0.023
LF (ms <sup>2</sup> )	474.57±362.93	161.48±204.01	<0.001
HF (ms <sup>2</sup> )	362.71±318.28	88.58±102.47	<0.001
LF/HF	2.23±1.99	2.78±2.92	0.661
Tot Power (ms <sup>2</sup> )	1807.29±1204.74	723.39±644.52	<0.001
LF norm (nu)	33.53±14.12	27.28±16.63	0.128
HF norm (nu)	24.021±15.88	16.07±10.58	0.079

Tot Power – укупна снага спектра  
Tot Power – total power

## Промена варијабилности фреквенције рада срца с прогресијом инсуфицијенције рада срца

Резултати поређења ВСФ код здравих испитаника и болесника распоређених по *NYHA* функционалним класама (*NYHA I* према *NYHA II* према *NYHA III* према *NYHA IV*) приказани су на графикама 1 и 2. За све вредности испитиваних параметара ВСФ осим *LF/HF* уочава се тренд пада с напредовањем попуштања рада срца, док *LF/HF* показује тренд пораста с повећањем *NYHA* класе. Поређење ВСФ код здравих испитаника и болесника распоређених према *NYHA* функционалним класама анализом варијансе (*ANOVA*) показало је статистички високо значајне разлике (Табела 6). Вредности *VLF* се статистички значајно разликују између здравих испитаника и болесника функционалних класа *NYHA III* ( $p=0,006$ ) и *NYHA IV* ( $p<0,001$ ), као и између болесника функционалних класа *NYHA I* и *NYHA IV*

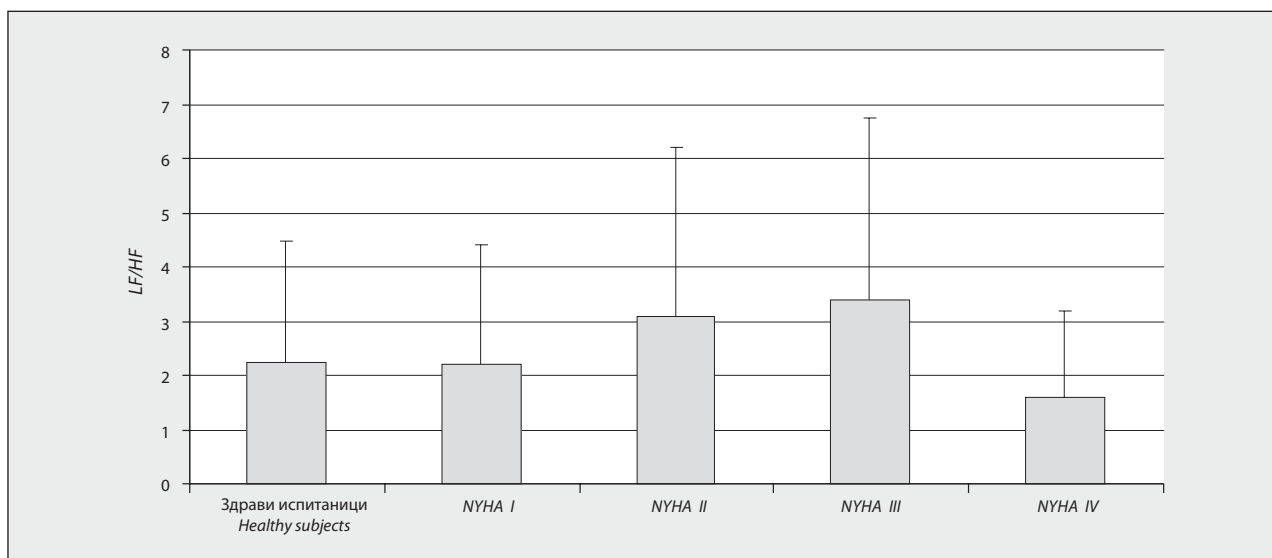
( $p=0,005$ ), *NYHA II* и *NYHA III* ( $p=0,050$ ), *NYHA II* и *NYHA IV* ( $p=0,002$ ). Статистички значајно различите вредности *LF* утврђене су између здравих испитаника и болесника функционалне класе *NYHA I* ( $p=0,047$ ), *NYHA II* ( $p=0,010$ ), *NYHA III* ( $p<0,001$ ) и *NYHA IV* ( $p<0,001$ ), као и између болесника функционалних класа *NYHA I* и *NYHA III* ( $p=0,014$ ), *NYHA I* и *NYHA IV* ( $p=0,011$ ), *NYHA II* и *NYHA III* ( $p=0,004$ ), *NYHA II* и *NYHA IV* ( $p=0,004$ ). Вредности *HF* су се статистички значајно разликовале између здравих испитаника и болесника функционалне класе *NYHA I* ( $p=0,038$ ), *NYHA II* ( $p=0,001$ ), *NYHA III* ( $p<0,001$ ) и *NYHA IV* ( $p=0,002$ ), као и између болесника функционалних класа *NYHA I* и *NYHA III* ( $p=0,014$ ), те *NYHA II* и *NYHA III* ( $p=0,018$ ). Статистички значајно различите вредности *Tot Power* ( $ms^2$ ) забележене су између здравих испитаника и болесника функционалне класе *NYHA II* ( $p=0,011$ ), *NYHA III* ( $p<0,001$ ) и *NYHA IV* ( $p<0,001$ ), као и између болесника функци-



**ГРАФИКОН 1.** Варијабилност фреквенције рада срца код здравих испитаника и болесника распоређених по *NYHA* функционалним класама.

**GRAPH 1.** Heart rate variability in healthy controls and heart failure patients classified in *NYHA* functional classes.

*VLF* – врло ниска фреквенција; *LF* – ниска фреквенција; *HF* – висока фреквенција; *Tot Power* – укупна снага спектра  
*VLF* – very low frequency; *LF* – low frequency; *HF* – high frequency; *Tot Power* – total power



**ГРАФИКОН 2.** Однос ниске и високе фреквенције код здравих испитаника и болесника распоређених по *NYHA* функционалним класама.

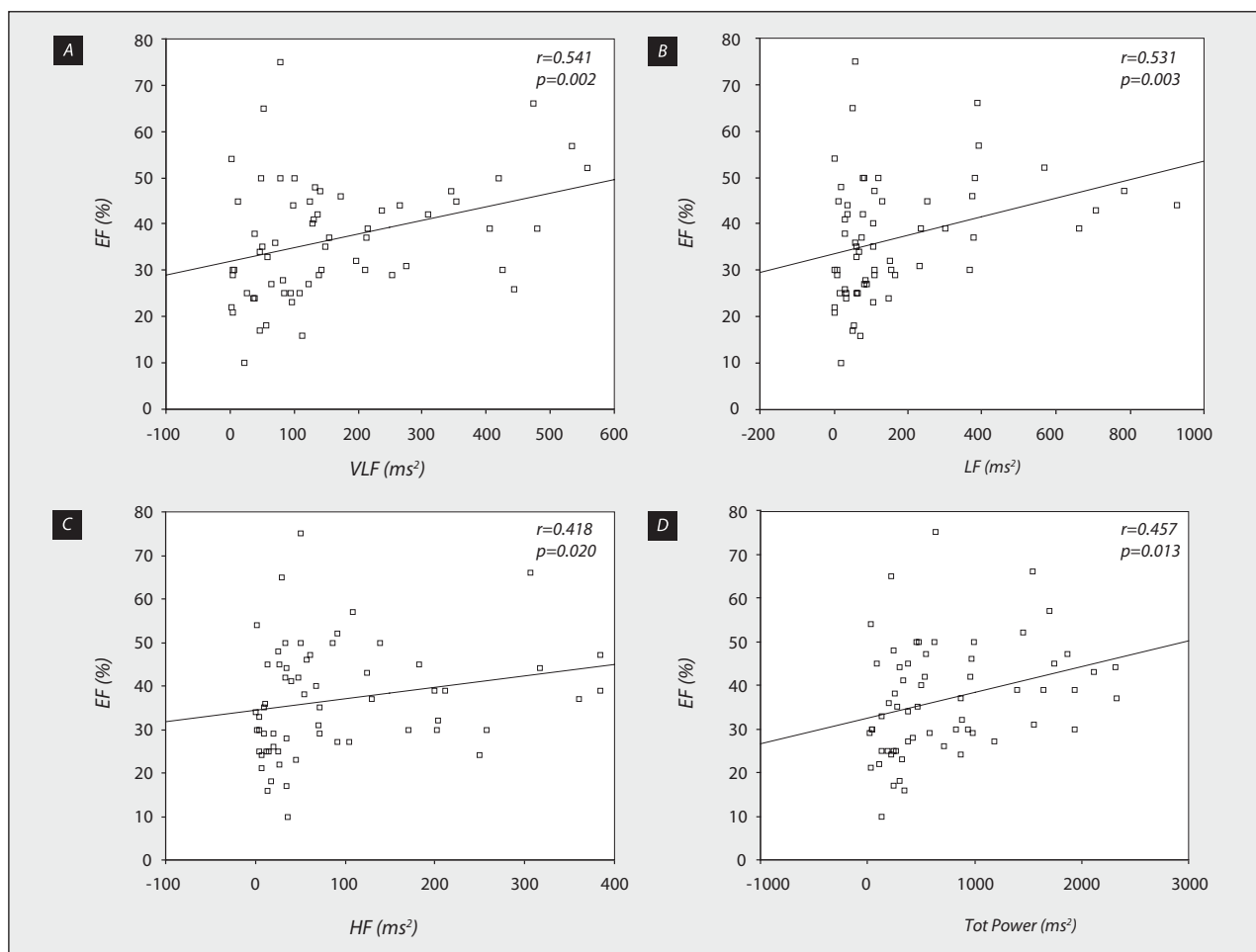
**GRAPH 2.** Low/high frequency ratio in healthy controls and heart failure patients classified in *NYHA* functional classes.

**ТАБЕЛА 6.** Поређење варијабилности фреквенције рада срца код здравих испитаника и болесника распоређених по NYHA функционалним класама.**TABLE 6.** Comparison of heart rate variability of healthy controls and heart failure patients categorised in NYHA functional classes.

Параметар Parameter	Здрави испитаници Healthy controls (n=14)	NYHA I (n=11)	NYHA II (n=29)	NYHA III (n=14)	NYHA IV (n=9)	p*
VLF (ms <sup>2</sup> )	285.50±202.78	204.09±195.27	192.07±138.38	123.54±132.65	54.67±51.92	0.002
LF (ms <sup>2</sup> )	474.57±362.94	203.09±225.76	221.97±238.86	67.31±74.33	51.78±45.69	<0.001
HF (ms <sup>2</sup> )	362.71±318.29	96.55±87.27	105.24±108.09	46.99±78.97	85.22±127.96	<0.001
LF/HF	2.23±1.99	2.21±1.66	3.10±3.51	3.38±2.78	1.60±1.96	0.274
Tot Power (ms <sup>2</sup> )	1807.30±1204.74	834.65±566.79	893.86±667.63	408.46±466.20	493.04±732.55	<0.001
LF norm (nu)	33.53±14.12	27.68±16.03	30.32±17.72	24.86±13.71	20.52±17.64	0.089
HF norm (nu)	24.02±15.89	15.55±7.83	15.50±10.71	14.95±13.63	20.18±8.59	0.210

\*ANOVA – анализа варијансе

\*ANOVA – analysis of variance

**ГРАФИКОН 3.** Повезаност ејекционе фракције и веома ниске фреквенције (A), ниске фреквенције (B), високе фреквенције (C) и укупне снаге спектра (D) код испитиваних болесника.**GRAPH 3.** Correlation between ejection fraction and very low frequency (A), low frequency (B), high frequency (C), and total power (D) in study group.EF – ејекциона фракција; VLF – врло ниска фреквенција; LF – ниска фреквенција; HF – висока фреквенција; Tot Power – укупна снага спектра  
EF – ejection fraction; VLF – very low frequency; LF – low frequency; HF – high frequency; Tot Power – total power

оналних класа NYHA I и NYHA III ( $p=0,011$ ), NYHA I и NYHA IV ( $p=0,025$ ), NYHA II и NYHA III ( $p=0,005$ ), NYHA II и NYHA IV ( $p=0,018$ ).

Поређење односа LF/HF болесника различитих функционалних класа показало је статистички гранично значајну разлику између болесника функционалних класа NYHA II и NYHA IV ( $p=0,085$ ) и статистички значајну разлику између болесника функционалних класа NYHA III и NYHA IV ( $p=0,032$ ).

### Варијабилност фреквенције рада срца и ехокардиографски процењена функција леве коморе

ВСФ је у корелацији с ехокардиографски процењеном функцијом леве коморе код болесника са попуштањем рада срца. Утврђена је статистички значајна корелација између ејекционе фракције леве коморе и VLF ( $p=0,006$ ), LF ( $p=0,011$ ), HF ( $p=0,02$ ) и Tot Power ( $p=0,019$ ) (Графикон 3).



## ДИСКУСИЈА

Већина студија о ВСФ код болесника са попуштањем рада срца рађене су испитивањем дугог (24-часовног) ЕКГ записа и најчешће је вршена статистичка анализа ВСФ [6]. Подаци о анализи спектра ВСФ кратког ЕКГ записа (2-5 минута) болесника с инсуфицијенцијом рада срца су малобројни. Резултати нашег истраживања јасно показују да је анализом спектра кратког ЕКГ записа могуће разликовати ВСФ код болесника с инсуфицијенцијом рада срца и здравог испитаника. У овом раду профил спектра ВСФ болесника са попуштањем рада срца у односу на здравог испитаника одликује мања укупна снага спектра и свих његових компоненти, са тенденцијом померања тако смањеног варијабилитета ка веома ниским фреквенцијама. Однос  $LF/HF$  код болесника је већи него код здравих испитаника. Ови резултати су у сагласности са подацима из литературе [7, 8] и могу се објаснити неурохуморалним променама. Повећање активности симпатикуса код попуштања рада срца смањује ВСФ, и то целокупну снагу спектра, као и сваку његову компоненту ( $VLF, LF, HF$ ) [6]. Како је смањење  $LF$  мање него  $HF$ , однос  $LF/HF$  се код инсуфицијенције рада срца повећава.

Досадашња испитивања повезаности  $NYHA$  функционалне класе и ВСФ код болесника с инсуфицијенцијом рада срца су показала статистички значајну корелацију умереног степена [9, 10]. Мало је података о начину промене профила спектра ВСФ са напредовањем инсуфицијенције рада срца и вредностима ВСФ у почетној фази попуштања рада срца. У овом раду показано је да се промене ВСФ јављају већ у почетним стадијумима попуштања рада срца. Код болесника  $NYHA I$  класе, у односу на здраве испитанике, забележене су значајно ниже вредности  $LF, HF$  и  $Tot Power$ . Ови резултати сугеришу да већ у почетним фазама инсуфицијенције рада срца постоји неурохуморална активација која се може открити применом метода анализе спектра кратког ЕКГ записа.

Резултати нашег истраживања су показали да се с напредовањем инсуфицијенције рада срца ВСФ смањује: смањује се варијабилитет у сва три опсега спектра,  $Tot Power$ , вредности  $LF norm$  и  $HF norm$ , а само однос  $LF/HF$  показује тенденцију раста. Иако се функција свих компоненти ВСФ смањује с напредовањем болести, степен ових промена није исти.  $Tot Power$  је већ у почетним фазама попуштања рада срца ( $NYHA I$ ) значајно нижа у односу на ону забележену код испитаника контролне групе и с напредовањем инсуфицијенције рада срца и даље значајно опада.  $Tot Power$  се не разликује битно између болесника  $NYHA I$  и  $II$  функционалне класе, као ни између болесника  $NYHA III$  и  $IV$ . Ово показује да на основу вредности укупне снаге спектра није могуће разликовати суптилније промене аутономног дисбаланса између суседних  $NYHA$  класа. На сличан начин се с напредовањем попуштања рада срца мењају и вредности компоненти  $LF$  и  $HF$ . Према нашим резултатима, вредност  $VLF$  се постепено смањује с повећањем припадности  $NYHA$  класи, али статистичку значајност у односу на контролу достиже тек код болесника  $NYHA III$  класе. Дакле, док се вредности  $LF$

и  $HF$ , као и  $Tot Power$  нагло смањују већ у почетним стадијумима попуштања рада срца ( $NYHA I$  и  $NYHA II$ ), варијабилност у  $VLF$  домену се дуго одржава.

Патофизиолошко објашњење промена ВСФ са напредовањем инсуфицијенције рада срца није јасно дефинисано за сваку од компоненти. Смањење вредности  $HF$  са напредовањем болести је очекивано, знајући да је  $HF$  под јаким утицајем парасимпатикуса [11]. Објашњење пада вредности  $LF$  са напредовањем попуштања рада срца није јединствено и зависи од тумачења физиолошког порекла  $LF$ . Три хипотезе објашњавају снижење вредности  $LF$  при напредовању болести. Прва хипотеза, према којој је  $LF$  под доминантним утицајем симпатикуса, пад вредности  $LF$  с напредовањем попуштања рада срца објашњава феноменом „пресићености”, тј. непрекидном неурохуморалном активацијом синусног чвора симпатикусом [6]. Друга хипотеза, која активност барорефлекса сматра главним покретачем осцилација фреквенције рада срца у  $LF$  опсегу, пад вредности  $LF$  са напредовањем инсуфицијенције рада срца тумачи смањењем сензитивности барорефлекса [12]. Трећа хипотеза, која сматра да  $LF$  потиче од централних осцилатора, промену осцилаторних механизма на нивоу централног нервног система код болесника с инсуфицијенцијом рада срца сматра одговорном за пад вредности  $LF$  [13]. Одржавање  $VLF$  на проминентном нивоу и у поодмаклим фазама попуштања рада срца сматра се последицом повећања осетљивости хеморецептора на хипоксију са напредовањем инсуфицијенције рада срца [14, 15], те неправилног ритма дисања, који се често јавља у поодмаклим стадијумима ове болести [16].

$LF/HF$ , као показатељ релативног односа симпатикуса и парасимпатикуса, показује тенденцију повећања код болесника прве три  $NYHA$  класе и у односу на контролну групу, али без статистичке значајности. Код болесника  $NYHA IV$  класе долази до смањења овог односа, те је он статистички значајно нижи у односу на болеснике класе  $NYHA III$  и  $NYHA II$ .

Веза ВСФ и степена оштећења и тежине дисфункције леве коморе процењене ехокардиографом интезивно је испитивана од увођења ВСФ у клиничка истраживања. Резултати испитивања ове повезаности (најчешће корелације ВСФ из налаза 24-часовног Холтер ЕКГ и ејекционе фракције) код болесника с исхемијском кардиомиопатијом су контроверзни, док су подаци о јављању и степену повезаности ових параметара у групи болесника са дилатационом кардиомиопатијом конзистентнији [17-20]. Најчешће испитиван параметар је ејекциона фракција леве коморе, стандардни показатељ систолне функције леве коморе [17, 21-26]. Значајна повезаност истог смера  $VLF, LF, Tot Power$  с ејекционом фракцијом, која је показана у овом раду, указује на то да систолна функција леве коморе значајно утиче на аутономну модулацију фреквенције рада срца, односно да зависи од ње.

## ЗАКЉУЧАК

ВСФ болесника с инсуфицијенцијом рада срца одликује смањење укупног варијабилитета (укупне

снаге спектра), смањење вредности свих компоненти спектра с тенденцијом померања тако смањеног варијабилитета ка веома ниским фреквенцијама. Смањење ВСФ јавља се већ у почетним стадијумима попуштања рада срца. С напредовањем болести укупна снага спектра и варијабилност унутар све три компоненте спектра се смањује. На основу целокупне анализе промена, ВСФ, *LF* и *Tot Power* се издвајају као најосетљивији параметри у разликовању степена попуштања рада срца. Ехокардиографски показатељ систолне функције леве коморе је у значајној корелацији са ВСФ болесника с инсуфицијенцијом рада срца.

## 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. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med* 1971; 285:1441-6.
3. Murdoch DR, Love MP, Robb SD, et al. Importance of heart failure as a cause of death. Changing contribution to overall mortality and coronary heart disease mortality in Scotland 1979-1992. *Eur Heart J* 1998; 19:1929-35.
4. Cleland JG, Gemmell I, Khand A, Boddy A. Is the prognosis of heart failure improving? *Eur J Heart Fail* 1999; 1:229-41.
5. Mosterd A, Hoes AW, de Bruyne MC, et al. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population. *Eur Heart J* 1999; 20:447-55.
6. 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.
7. 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.
8. Lombardi F, Malliani A, Pagani M, et al. Heart rate variability and its sympathovagal modulation. *Cardiovasc Res* 1996; 32:208-16.
9. La Rovere MT, Pinna GD, Maestri. Short-term heart rate variability strongly predicts sudden cardiac death in chronic heart failure patients. *Circulation* 2003; 107(4):565-70.
10. Lombardi F, Mortara A. Heart rate variability and cardiac failure. *Heart* 1998; 80:213-4.
11. Eaton GM, Cody RJ, Nunziata E, Binkley PF. Early left ventricular dysfunction elicits activation of sympathetic drive and attenuation of parasympathetic tone in the paced canine model of congestive heart failure. *Circulation* 1995; 92(3):555-61.
12. Ponikowski P, Chua TP, Piepoli M, et al. Augmented peripheral chemosensitivity as a potential input to baroreflex impairment and autonomic imbalance in chronic heart failure. *Circulation* 1997; 96(8):2586-94.
13. Borne P, Montano N, Pagani M, Oren R, Somers VK. Absence of low-frequency variability of sympathetic nerve activity in severe heart failure. *Circulation* 1997; 95(6):1449-54.
14. 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.
15. Ponikowski P, Chua TP, Amadi AA, et al. Detection and significance of a discrete very low frequency rhythm in RR interval variability in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1996; 77(15):1320-6.
16. 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.
17. Wijbenga JA, Balk AH, Meij SH, et al. Heart rate variability index in congestive heart failure: relation to clinical variables and prognosis. *Eur Heart J* 1998; 19(11):1719-24.
18. Birand A, Kudaiberdieva GZ, Batyraliev TA, et al. Relationship between components of heart rate variability and Doppler echocardiographic indices of left ventricular systolic performance in patients with coronary artery disease. *Int J Angiol* 1998; (3):244-8.
19. Lanfranchi PA, Somers VK, Braghiroli A, et al. Central sleep apnea in left ventricular dysfunction: prevalence and implications for arrhythmic risk. *Circulation* 2003; 107(5):727-32.
20. Kannel WB. Left ventricular hypertrophy as a risk factor: the Framingham experience. *J Hypertens* 1996; 93:2033-6.
21. Yi G, Goldman JH, Keeling PJ, et al. Heart rate variability in idiopathic dilated cardiomyopathy: relation to disease severity and prognosis. *Heart* 1997; 77:108-14.
22. Hoffmann J, Grimm W, Menz V, Müller H-H, Maisch B. Heart rate variability and baroreflex sensitivity in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Heart* 2000; 83:531-6.
23. Biswas PK, Basu S, Mitra KK, et al. Heart rate variability in dilated cardiomyopathy. *Indian Heart J* 2000; 52(2):187-91.
24. Fei L, Keeling PJ, Gill JS, et al. Heart rate variability and its relation to ventricular arrhythmias in congestive heart failure. *Br Heart J* 1994; 71(4):322-8.
25. Musialik-Lydka A, Sredniawa B, Pasyk S. Heart rate variability in heart failure. *Kardiol Pol* 2003; 58(1):10-6.
26. Hoffmann J, Grimm W, Menz V, Maisch B. Correlation between cardiac autonomic activity and compromise of left ventricular function in dilated cardiomyopathy. *Z Kardiol* 2000; 89 (2):84-92.

## INFLUENCE OF HEART FAILURE SEVERITY ON HEART RATE VARIABILITY

Danijela ZAMAKLAR-TRIFUNOVIĆ<sup>1</sup>, Petar M. SEFEROVIĆ<sup>1</sup>, Mirjana ŽIVKOVIĆ<sup>1</sup>, Vera JELIĆ<sup>1</sup>, Goran VUKOMANOVIĆ<sup>2</sup>, Milan PETROVIĆ<sup>1</sup>, Nataša MILIĆ<sup>3</sup>, Arsen D. RISTIĆ<sup>1</sup>, Dejan SIMEUNOVIĆ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institute for Cardiovascular Diseases, Clinical Centre of Serbia, Belgrade; <sup>2</sup>University Children's Hospital, Belgrade; <sup>3</sup>Institute for Medical Statistics, School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade

**ABSTRACT**

**INTRODUCTION** Autonomic regulation of cardiovascular functions in congestive heart failure is characterised by enhanced sympathetic and diminished parasympathetic activity. The long term predominance of sympathetic tone is a significant factor in arrhythmogenesis, sudden cardiac death, and progressive pump failure. Heart rate variability (HRV) is a non-invasive method for estimating the sympatho vagal balance in cardiovascular control.

**AIM** The aim of this study was to analyse the influence of heart failure severity on HRV.

**METHOD** HRV was estimated through the spectral analysis of short term ECG (Cardiovit AT 60, Schiller, CH) in 63 patients (78% male, mean age 56.9±10.9 years) and 14 healthy volunteers (57.1% male, mean age 53.1±8.2 years). The following spectral components were measured: VLF (very low frequency), LF (low frequency), HF (high frequency), and total power (Tot Power).

**RESULTS** All spectral components were statistically, significantly lower in patients with heart failure in comparison to healthy controls (VLF: 159.89±147.02 vs. 285.50±202.77 ms<sup>2</sup>; p=0.023, LF: 161.48±204.01 vs. 474.57±362.93 ms<sup>2</sup>; p<0.001, HF: 88.58±102.47 vs. 362.71±318.28 ms<sup>2</sup>; p<0.001), as well as total power (Tot Power: 723.39±644.52 vs. 1807.29±1204.74 ms<sup>2</sup>; p<0.001). A sig-

nificant, negative correlation between HRV parameters and NYHA class was detected in heart failure patients (VLF: r=-0.391; p=0.002, LF: r=-0.401; p=0.001, and Tot Power r=-0.372; p=0.003). Ejection fraction proved to be in significant, positive correlation to VLF (r=0.541; p=0.002), LF (r=0.531; p=0.003), HF (r=0.418; p=0.020), and Tot Power (r=0.457; p=0.013).

**CONCLUSION** Significant HRV reduction is a precursor to incipient heart failure (NYHA I). In heart failure progression, total power as well as the power of all spectral components is progressively reduced. LF and Tot Power are the most prominent parameters for discriminating between the different stages of heart failure. These results could promote HRV as an important decision-making tool in heart failure treatment as well as in monitoring the results of that treatment.

**Key words:** heart failure; heart rate variability; spectral analysis

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