

Znaczenie spontanicznej wrażliwości baroreceptorów w przewidywaniu późnych nawrotów migotania przedsionków

The role of spontaneous baroreflex sensitivity in predicting late atrial fibrillation recurrence

Summary

Background Changes in sympathetic and vagal neural regulatory mechanisms play a crucial role in alterations of cardiac electrical properties and in promoting the occurrence of atrial fibrillation (AF). Spontaneous baroreflex sensitivity (BRS) is useful diagnostic tool for assessment of autonomic cardiovascular regulation however until now there have been no data concerning its role as a trigger of AF onset.

Aim of the present study was assessment of baroreflex function in patients with and without late AF recurrence and identification of independent predictors of late AF recurrence during 6-month observation.

Material and methods The study population consisted of 60 patients who experienced at least one AF episode during the last 3 months. All subjects underwent beat-to-beat blood pressure (BP) monitoring. Baroreflex function was assessed in the frequency domain BRS (alpha coefficient, modulus of transfer function-H), and in the time domain (sequence technique). The study end point involved late recurrence of AF or the end of 6-month follow-up.

Results During the follow-up 29 (48.3%) patients experienced late AF recurrence. The group with AF recurrence as compared with the sinus rhythm maintenance group was characterized by increased spontaneous BRS assessed using all 3 methods (alpha LF: 7.7 ± 4.1 vs. 4.8 ± 1.8 ms/mm Hg,

$p = 0.002$; alpha HF: 22.0 ± 17.2 vs. 10.7 ± 5.0 ms/mm Hg, $p = 0.002$; H-LF: 6.0 ± 3.3 vs. 3.8 ± 1.5 ms/mm Hg, $p = 0.002$; H-HF: 17.3 ± 13.4 vs. 8.6 ± 3.9 ms/mm Hg, $p = 0.002$; weighted sequence method — wSeq 9.5 ± 4.2 vs. 5.8 ± 3.3 , $p = 0.001$). The Cox regression analysis revealed that independent predictors of AF were only BRS indices and AF duration history.

Conclusions Patients with late atrial fibrillation recurrence are characterized by augmented parasympathetic modulation. Indices of spontaneous baroreflex sensitivity are independent predictors of late atrial fibrillation recurrence. The noninvasive method of spontaneous baroreflex sensitivity assessment based on beat-to-beat blood pressure monitoring appears to have a clinical value as a promising method for early identification of patients at higher AF recurrence rate and thus enabling prevention of further episodes.

key words: atrial fibrillation, baroreflex sensitivity, autonomic nervous system

Arterial Hypertension 2007, vol. 11, no 6, pages 483–497.

Wstęp

Migotanie przedsionków (AF, *atrial fibrillation*), będąc najczęściej spotykaną arytmia nadkomorową w praktyce klinicznej, odpowiada za 1/3 przyczyn hospitalizacji z powodu zaburzeń rytmu serca. Wiąże się z wysokim ryzykiem powikłań zatorowych, niewydolności serca, a także śmierci [1]. Częste napady AF stanowią istotny problem kliniczny, dlatego trwają poszukiwania, które mają na celu określenie

Adres do korespondencji: dr med. Katarzyna Styczkiewicz
I Klinika Kardiologii i Nadciśnienia Tętniczego
ul. Kopernika 17, 31–501 Kraków
tel.: (012) 424–73–00, faks: (012) 424–73–20
e-mail: kstyczki@cm-uj.krakow.pl

 Copyright © 2007 Via Medica, ISSN 1428–5851

czynników wpływających na ich występowanie. Dotychczasowe badania koncentrowały się głównie na parametrach klinicznych (wiek, płeć, wcześniejszy wywiad w kierunku AF, towarzysząca choroba serca) oraz echokardiograficznych [wymiar lewego przedsionka (LA, *left atrium dimension*)], frakcja wyrzutowa lewej komory [LVEF, *left ventricular ejection fraction*]) zwiększających ryzyko nawrotu AF po przywróceniu rytmu zatokowego [1–11].

Istnieją również dane, które wskazują na podstawie obserwacji eksperymentalnych i klinicznych, że zmiany w mechanizmach kontroli układu sympatycznego i parasympatycznego mają istotne znaczenie w modyfikacji właściwości elektrofizjologicznych przedsionka (zwłaszcza okresu refrakcji przedsionków oraz przewodnictwa między przedsionkami), co sprzyja pojawianiu się epizodów arytmii [12–15]. Dotychczas jednoznacznie nie określono roli układu autonomicznego w przewidywaniu nawrotów AF. Do tej pory w ocenie autonomicznych mechanizmów kontroli czynności serca w AF nie wykorzystywano również parametru powszechnie stosowanego w badaniach naukowych — spontanicznej wrażliwości baroreceptorów (BRS, *baroreflex sensitivity*). Mimo istnienia wielu doniesień w piśmiennictwie na temat znaczenia układu autonomicznego w rozwoju AF [1, 12–17], dotychczas nie badano roli spontanicznej BRS jako narzędzia w ocenie dysfunkcji autonomicznej poprzedzającej kliniczny objaw AF.

Jako indeks „zdrowia baroreceptorów” przyjmuje się stopień zmian częstości akcji serca (HR, *heart rate*) do zmian ciśnienia tętniczego (BP, *blood pressure*) w określonej jednostce. Nieprawidłowości w funkcji baroreceptorów wiążą się z upośledzoną zmiennością sercowo-naczyniową oraz niekorzystnym rokowaniem. Zaburzenie odruchu z baroreceptorów koreluje ze złym rokowaniem u pacjentów z niewydolnością serca, po zawale serca oraz może być wczesnym objawem aktywacji autonomicznej w dysfunkcji lewokomorowej serca [18, 19]. Powyższe obserwacje dały początek zwiększonemu zainteresowaniu oceną BRS zarówno w warunkach laboratoryjnych, jak i w praktyce klinicznej [20]. Wprowadzenie metod analizy spontanicznej BRS za pomocą oceny nieinwazyjnej (technika sekwencyjna, metoda spektralna) zapewnia możliwość wglądu w mechanizmy funkcjonowania regulacji sercowo-naczyniowej w codziennym życiu, bez konieczności stosowania zewnętrznych bodźców, jak na przykład w przypadku techniki oceny BRS z zastosowaniem fenylefryny [20, 21]. Upośledzenie kontroli HR przez odruch z baroreceptorów u pacjentów z wczesną dysfunkcją autonomiczną często jest wykazywane w czasie, kiedy jeszcze wyniki tradycyjnych badań pozostają w normie [22].

Cel pracy

Celem pracy było oszacowanie autonomicznej kontroli czynności serca poprzez ocenę BRS u pacjentów z późnymi nawrotami migotania przedsionków i u pacjentów z utrzymanym rytmem zatokowym oraz określenie niezależnych czynników predykcyjnych późnych nawrotów migotania przedsionków podczas 6-miesięcznej obserwacji.

Materiał i metody

Badana populacja składała się z 60 pacjentów *Ospedale San Luca, Istituto Auxologico Italiano* w Mediolanie. Rekrutowani pacjenci musieli spełniać warunek utrzymania rytmu zatokowego przez okres co najmniej miesiąca po ostatnim epizodzie AF (pierwszy lub kolejny epizod) oraz utrzymywać rytm zatokowy w trakcie 2 kolejnych wizyt, w odstępie miesiąca. Wszyscy pacjenci przebyli przynajmniej jeden epizod AF w ciągu ostatnich 3 miesięcy. Przed rozpoczęciem badania pacjenci wyrazili świadomą pisemną zgodę na protokół badawczy zaaprobowany uprzednio przez lokalną Komisję Bioetyczną.

Podczas pierwszej wizyty pacjentów włączano do badania, jeśli:

- nie otrzymywali leczenia antyarytmicznego zgodnie z wytycznymi *American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/European Society of Cardiology (ESC)* dotyczącymi postępowania u pacjentów z migotaniem przedsionków [23];

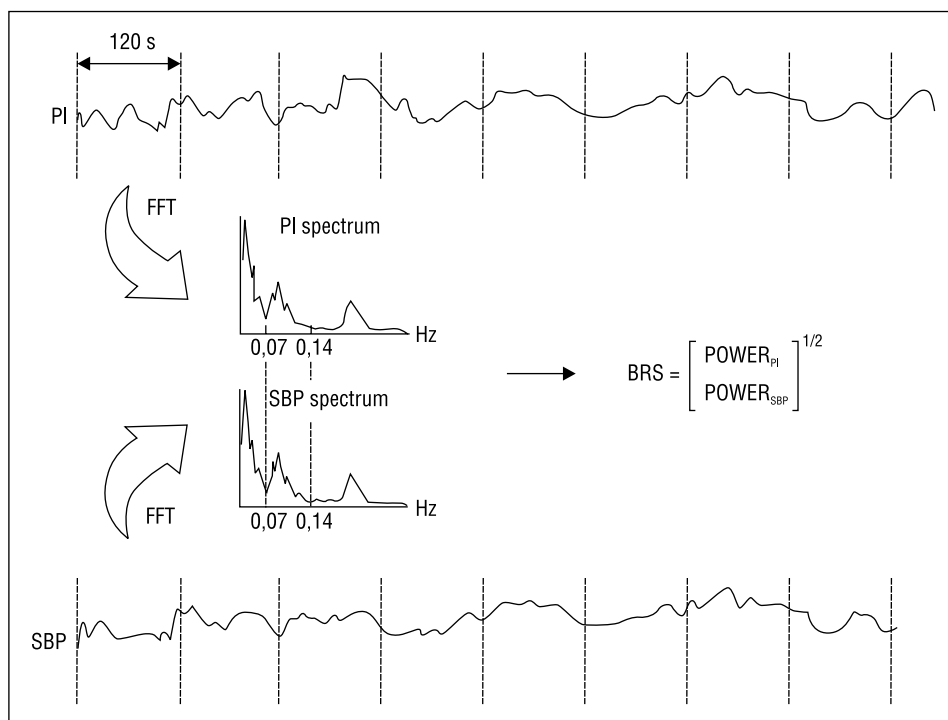
- otrzymywali amiodaron lub flekainid jako profilaktykę antyarytmiczną.

Przyjęto następujące kryteria wyłączenia z badania:

- choroba wieńcowa;
- ostra lub przewlekła niewydolność serca;
- istotna wada zastawkowa;
- nadciśnienie tętnicze (stopień > 1);
- cukrzyca;
- neuropatia autonomiczna;
- choroby tarczycy;
- leczenie β -adrenolitykami, digoksyną lub antagonistami wapnia (diltiazem, werapamil);
- bezobjawowe epizody AF.

Ocena kliniczna

Pacjentów, którzy spełniali powyższe kryteria oraz wyrazili zgodę na badanie, po co najmniej 2-tygodniowym okresie utrzymywania stabilnego stanu klinicznego oraz stałego leczenia farmakologicznego (lub jego braku) poddawano całościowej ocenie klinicznej. Obejmowała ona szczegółowy wywiad medyczny z uwzględnieniem wieku, płci, wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*), towarzyszących chorób, cha-



Rycina 1. Założenia metody spektralnej w analizie wrażliwości baroreceptorów. Opis w tekście. Przedrukowano za zgodą z: Parati G. i wsp. 2000 [20]

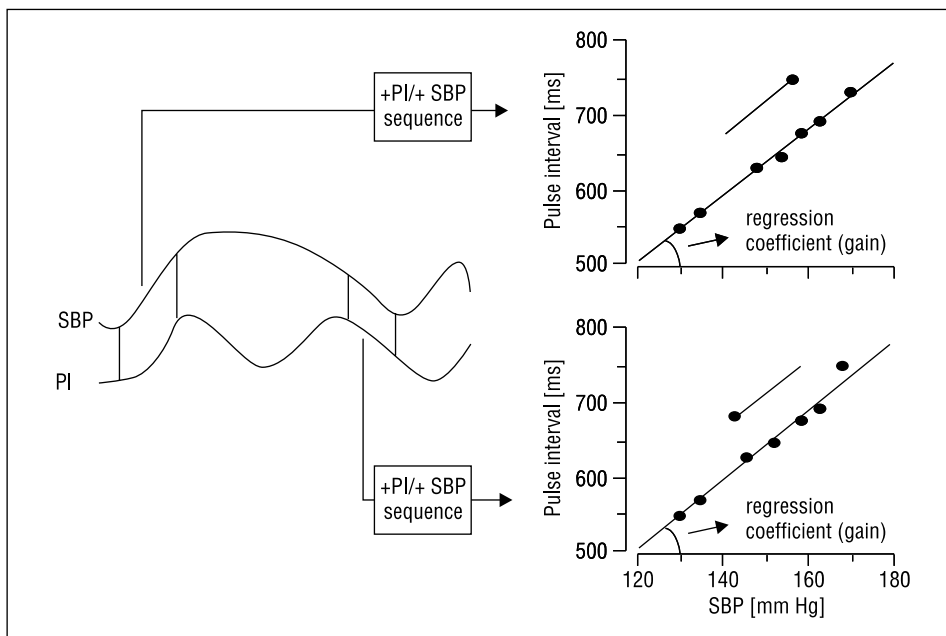
Figure 1. The alpha coefficient method for spontaneous baroreflex sensitivity analysis. Description in the text. Reproduced from: Parati G *et al.* 2000 [20] with permission

rakterystyki AF i informacji na temat stosowanego leczenia oraz badanie przedmiotowe. U każdego pacjenta wykonywano 12-odprowadzeniowe EKG, podstawowe badania laboratoryjne, badanie funkcji tarczycy, monitorowanie ciśnienia metodą *beat-to-beat* oraz przezklatkowe badanie echokardiograficzne.

Monitorowanie ciśnienia tętniczego metodą *beat-to-beat*

Monitorowanie ciśnienia metodą *beat-to-beat* (aparat Finapres, Ohmeda) wykonywano z jednoczesną rejestracją EKG oraz aktywności oddechowej przy kontrolowanej częstotliwości oddechu (12 oddechów/min; Resperate, Intercure Ltd). Zapisywane dane były konwertowane A/D przez system akwizycji — Biopac MP100, Biopack System Inc. Santa Barbara, California. Protokół obejmował rejestrację sygnałów przez 20 minut w pozycji leżącej oraz 15 minut w pozycji stojącej. Wszyscy badani przez okres 3 godzin przed rozpoczęciem testów powstrzymywali się od palenia tytoniu, jedzenia oraz picia kawy. Badanie przeprowadzano w wyciszonym pomieszczeniu, po okresie 15-minutowego leżenia w celu ustabilizowania krążenia oraz adaptacji do kontrolowanego oddychania. Na początku i końcu każdej fazy protokołu badawczego mierzono również ciśnienie tętnicze za pomocą metody oscylometrycznej.

Spontaniczną BRS oceniano za pomocą metod nieinwazyjnych: analizy spektralnej (współczynnik α) oraz metody sekwencyjnej. Analizę spektralną oparto na ocenie synchronicznych zmian odstępu PI (*pulse interval* — odstęp między dwoma maksymalnymi szczytami ciśnienia skurczowego; równoważne z odstępem RR [RRI, *interval RR*]) wraz ze spontanicznymi, rytmicznymi oscylacjami ciśnienia tętniczego (ryc. 1). Współczynnik α zarówno dla składowych LF (*low frequency*), jak i HF (*high frequency*) wyliczano jako pierwiastek kwadratowy ilorazu mocy widma zmienności RRI i mocy widma skurczowego ciśnienia tętniczego (SBP, *systolic blood pressure*) przy koherencji $\geq 0,5$ [20]. Ponadto obliczono również moduł funkcji przejścia pomiędzy PI a oscylacjami SBP zarówno dla składowych LF, jak i HF. Technika sekwencyjna opiera się na obserwacji, że spontanicznym oscylacjom ciśnienia tętniczego towarzyszą synchroniczne zmiany w RRI [20]. Analiza polegała na automatycznym wychwytywaniu sekwencji czterech lub więcej kolejnych ewolucji serca, w których podwyższeniu (lub obniżeniu) ciśnienia tętniczego towarzyszyło stopniowe wydłużenie (lub skrócenie) długości cyklu serca. Nachylenie krzywej regresji wykreślonej między zmianami ciśnienia tętniczego a RRI przyjmowano jako wartość spontanicznej BRS (ryc. 2). Analizę wykonywano oddzielnie dla sekwencji po-



Rycina 2. Założenia metody sekwencyjnej w analizie wrażliwości baroreceptorów. Opis w tekście. Przedrukowano za zgodą: Parati G. i wsp. 2000 [20]

Figure 2. The sequence method for spontaneous baroreflex sensitivity analysis. Description in the text. Reproduced from: Parati G *et al.* 2000 [20] with permission

zytywnych charakteryzujących się wzrostem SBP (stymulacja baroreceptorów, up-BRS) oraz sekwencji negatywnych ze spadkiem SBP (deaktywacja baroreceptorów, down-BRS). Dla uproszczenia uzyskanych wyników techniki sekwencyjnej obliczono średnią ważoną dla obu typów sekwencji (wSeq, *weighted sequence metod*) według formuły:

$$wSeq = \frac{(Seq_{+/+} \times N_{+/+}) + (Seq_{-/-} \times N_{-/-})}{N_{+/+} + N_{-/-}}$$

gdzie: $N_{+/+}$ — liczba sekwencji pozytywnych
 $N_{-/-}$ — liczba sekwencji negatywnych

Ciśnienie wyjściowo monitorowano metodą *beat-to-beat* u wszystkich badanych oraz po miesiącu, a następnie z uzyskanych w ten sposób danych obliczono średnią arytmetyczną.

Badanie echokardiograficzne

Badanie echokardiograficzne przezklatkowe wykonywano w Pracowni Echokardiografii *Ospedale San Luca, Istituto Auxologico Italiano*. Badanie zostało przeprowadzone przez doświadczonego echokardiografistę za pomocą aparatu Acuson Sequoia Echo z głowicą 2.0/2.5 MHz, który stosował projekcję jednowymiarową *M-mode* i dwuwymiarową zgodnie z zaleceniami *American Society of Echocar-*

diography. Oceniano następujące parametry: wymiar końcowo-skurczowy lewej komory (LVESd, *left ventricular end-systolic diameter*), wymiar końcowo-rozkurczowy lewej komory (LVEDd, *left ventricular end-diastolic diameter*), LA, grubość przegrody międzykomorowej w rozkurczu (IVSd, *interventricular septum thickness in diastole*), grubość tylnej ściany w rozkurczu (PWTd, *posterior wall thickness in diastole*) oraz obliczano LVEF. Badanie przeprowadzono wyjściowo u wszystkich pacjentów włączonych do badania.

Jako punkt końcowy badania przyjmowano nawrót AF lub zakończenie 6-miesięcznego okresu obserwacji. Po tym okresie i uzupełnieniu danych klinicznych pacjentów podzielono na 2 grupy:

- z późnym nawrotem AF;
- utrzymujących rytm zatokowy w czasie obserwacji.

Metody statystyczne

W analizie statystycznej wykorzystano oprogramowanie STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., Tulsa, OK, Stany Zjednoczone). Statystyki opisowe dla zmiennych ciągłych wykorzystano do obliczania wartości średnich oraz ich odchyłeń standardowych. Zmienne ciągłe między grupą z obecnym nawrotem a grupą bez nawrotu AF porównywano, wykorzystując test t-Studenta dla zmiennych niepowiązanych. Aby ocenić różnice w BRS w zależności od rodzaju

stosowanej terapii, zastosowano analizę wariancji. Do zidentyfikowania niezależnych predyktorów późnych nawrotów AF wykonano analizę modelu proporcjonalnego hazardu Coxa. Prawdopodobieństwo przeżycia bez późnego nawrotu AF u pacjentów klasyfikowanych w zależności od wartości mediany BRS określano za pomocą analizy Kaplana-Meiera oraz testu log-rank dla porównania krzywych przeżycia. Jako poziom istotności statystycznej stosowanych testów przyjęto wartość $p < 0,05$.

Wyniki

Ocena kliniczna

Charakterystyka badanej grupy

W tabeli I przedstawiono charakterystyki demograficzną oraz kliniczną badanej grupy. Pacjenci z nawrotem i bez nawrotu AF nie różnili się pod

względem wieku, płci, charakterystyki arytmii oraz towarzyszących stanów klinicznych. Średni czas trwania wywiadu w kierunku AF był nieco dłuższy w przypadku grupy, w której wystąpił nawrót AF, jednak różnica ta nie była istotna statystycznie. Porównując obie badane grupy, nie zaobserwowano również istotnych różnic pod względem rodzaju stosowanego leczenia antyarytmicznego oraz terapii towarzyszącej.

Częstość występowania późnych nawrotów migotania przedsionków

Podczas 6-miesięcznej obserwacji u 29 (48,3%) pacjentów stwierdzono późny nawrót AF. Na rycinie 3 przedstawiono rozkład częstości nawrotów AF w czasie obserwacji.

Wyniki badania echokardiograficznego

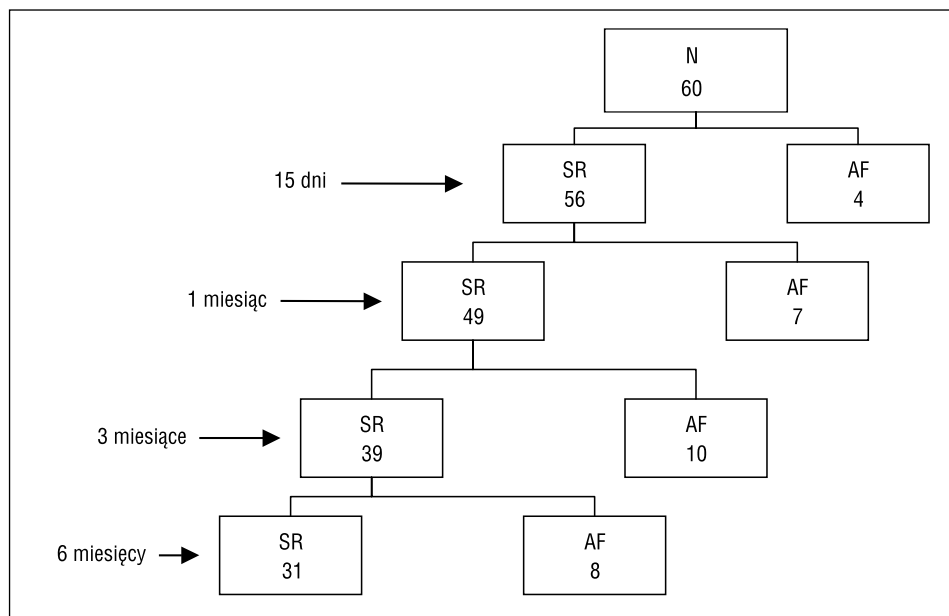
Tabela II zawiera wyniki badania echokardiograficznego. W wyjściowej ocenie echokardiograficznej nie wykazano istotnych różnic między grupą z póź-

Tabela I. Demograficzna i kliniczna charakterystyka badanej grupy

Table I. Demographic and clinical characteristics of study population

	Nawrót AF	Bez nawrotu AF
N (%)	29 (48,3)	31 (51,7)
Wiek (lata)	67,5 ± 6,8	67,9 ± 10,1
Płeć męska/żeńską (%)	14/15 (48,3/51,7)	17/14 (54,8/45,2)
BMI [kg/m ²]	25,3 ± 6,0	26,2 ± 4,4
Etiologia AF (%)		
nadciśnienie tętnicze	9 (31)	7 (22,5)
idiopatyczne	17 (58,7)	17 (55)
samotne	3 (10,3)	7 (22,5)
Pierwszy epizod AF (%)	9 (31)	11 (35,5)
AF napadowe/przetrwałe (%)	5/24 (17,2/82,8)	7/24 (22,5/77,5)
Wywiad AF (lata)	7,8 ± 19,6	2,9 ± 3,3
Liczba epizodów AF	2,6 ± 2,0	4,2 ± 6,6
Palenie tytoniu (%)	3 (10,3)	3 (9,7)
Towarzyszące stany kliniczne:		
TIA/udar w wywiadzie	1 (3,4)	1 (3,2)
hiperlipidemia	8 (27,6)	10 (32,3)
Leczenie antyarytmiczne po ostatnim epizodzie AF:		
amiodaron	10 (34,5)	8 (25,8)
flekainid	14 (48,3)	17 (54,8)
brak	5 (17,2)	6 (19,4)
Inne leki:		
ACEI	7 (24,1)	5 (16,1)
ARB	2 (6,9)	4 (12,9)
diuretyki	5 (17,2)	3 (9,7)
CCB	3 (10,3)	3 (9,7)

AF (atrial fibrillation) — migotanie przedsionków; BMI (body mass index) — wskaźnik masy ciała; ACEI (angiotensin converting enzyme inhibitors) — inhibitory konwertazy angiotensyny; ARB (angiotensin receptor blockers) — leki blokujące receptor angiotensyny; CCB (calcium channel blockers) — antagoniści wapnia



Rycina 3. Schemat występowania późnych nawrotów migotania przedsionków w okresie 6-miesięcznej obserwacji. N (number of patients) — liczba pacjentów, SR (sinus rhythm) — rytm zatokowy, AF (atrial fibrillation) — nawrót migotania przedsionków

Figure 3. Schematic representation of atrial fibrillation recurrence during 6 month follow-up

Tabela II. Wybrane parametry echokardiograficzne badanej grupy chorych

Table II. Echocardiographic data of study population

	Nawrót AF	Bez nawrotu AF
LA [mm]	39,3 ± 4,8	38,2 ± 4,4
LVESd [mm]	29,6 ± 5,6	28,2 ± 4,7
LVEDd [mm]	47,8 ± 3,5	45,5 ± 9,7
IVSd [mm]	10,1 ± 1,0	9,3 ± 3,0
PWTd [mm]	9,3 ± 1,0	9,3 ± 2,3
LVEF (%)	63,0 ± 4,8	62,9 ± 4,9

LA (left atrium dimension) — wymiar lewego przedsionka; LVESd (left ventricular end-systolic diameter) — wymiar końcowo-skurczowy lewej komory; LVEDd (left ventricular end-diastolic diameter) — wymiar końcowo-rozkurczowy lewej komory; IVSd (interventricular septum thickness in diastole) — grubość przegrody międzykomorowej w rozkurczu; PWTd (posterior wall thickness in diastole) — grubość tylnej ściany w rozkurczu; LVEF (left ventricular ejection fraction) — frakcja wyrzutowa lewej komory

nymi nawrotami AF a grupą, która utrzymała rytm zatokowy w czasie obserwacji. Z uwagi na to, że do badania nie byli włączani chorzy ze strukturalnym uszkodzeniem serca, oceniane parametry echokardiograficzne mieściły się w granicach normy. U żadnego z badanych nie stwierdzono cech obecności istotnej wady zastawkowej, przerostu mięśnia lewej komory serca lub kardiomiopatii.

Wyniki oceny funkcji baroreceptorów

W tabeli III przedstawiono obliczone wartości dotyczące funkcji baroreceptorów dla obu badanych

grup pacjentów. Grupa chorych z późnymi nawrotami AF charakteryzowała się większą wrażliwością baroreceptorów ocenianą przez wszystkie trzy zastosowane metody (metoda spektralna, moduł funkcji przejścia, metoda sekwencyjna) w porównaniu z pacjentami utrzymującymi rytm zatokowy w okresie obserwacji. Spontaniczna BRS w grupie z późnymi nawrotami AF w porównaniu z grupą z zachowanym rytmem zatokowym wynosiła odpowiednio dla metody spektralnej ocenianej przez: α LF — $7,7 \pm 4,1$ vs. $4,8 \pm 1,8$ ms/mm Hg, $p = 0,002$; α HF — $22,0 \pm 17,2$ vs. $10,7 \pm 5,0$ ms/mm Hg, $p = 0,002$, liczona jako moduł funkcji przejścia dla H-LF — $6,0 \pm 3,3$ vs. $3,8 \pm 1,5$ ms/mm Hg, $p = 0,002$; H-HF — $17,3 \pm 13,4$ vs. $8,6 \pm 3,9$ ms/mm Hg, $p = 0,002$ i dla wSeq — $9,5 \pm 4,2$ vs. $5,9 \pm 3,3$ ms/mm Hg, $p = 0,001$. Różnicę w BRS obserwowano zarówno dla rejestracji w pozycji leżącej, jak i stojącej.

Z uwagi na to, że metoda obliczania BRS jako modułu funkcji przejścia zawiera podobne informacje o funkcji baroreceptorów jak analiza spektralna, tylko tą ostatnią brano pod uwagę w dalszych obliczeniach.

Z punktu widzenia mocy statystycznej uzyskanych wyników najbardziej istotne różnice między grupami dotyczące BRS uzyskano podczas rejestracji wykonywanych w pozycji leżącej. Z tego też powodu w dalszej analizie nie uwzględniano już rejestracji wykonywanych w pozycji stojącej, jako mającej mniejsze znaczenie w dalszej analizie wskaźników nawrotu AF.

Tabela III. Funkcja baroreceptorów: pozycja leżąca oraz stojąca. Wyniki przedstawiono dla metody spektralnej (współczynnik α), modułu funkcji przejścia i metody sekwencyjnej**Table III.** Baroreflex function in supine and standing-up position — spectral method (alpha coefficient), modulus of the transfer function and sequence method

	Nawrót AF	Brak nawrotu AF	Wartość p
Pozycja leżąca			
SBP [mm Hg]	120,3 ± 17,1	128,7 ± 15,3	NS
DBP [mm Hg]	50,4 ± 6,4	52,9 ± 8,4	NS
α LF [ms/mm Hg]	7,7 ± 4,1	4,8 ± 1,8	0,002
α HF [ms/mm Hg]	22,0 ± 17,2	10,7 ± 5,0	0,002
H-LF [ms/mm Hg]	6,0 ± 3,3	3,8 ± 1,5	0,002
H-HF [ms/mm Hg]	17,3 ± 13,4	8,6 ± 3,9	0,002
slope seq +/+ [ms/mm Hg]	7,9 ± 4,0	4,7 ± 3,0	0,002
slope seq -/- [ms/mm Hg]	9,7 ± 6,1	5,7 ± 3,8	0,005
wSeq [ms/mm Hg]	9,5 ± 4,2	5,9 ± 3,3	0,001
Pozycja stojąca			
SBP [mm Hg]	139,6 ± 17,0	147,5 ± 15,4	NS
DBP [mm Hg]	67,9 ± 7,9	70,3 ± 11,0	NS
α LF [ms/mm Hg]	5,0 ± 2,9	3,5 ± 1,5	0,02
α HF [ms/mm Hg]	14,7 ± 13,0	8,1 ± 4,3	0,02
H-LF [ms/mm Hg]	3,8 ± 2,1	2,8 ± 1,2	0,04
H-HF [ms/mm Hg]	11,4 ± 9,3	6,4 ± 3,4	0,01
slope seq +/+ [ms/mm Hg]	3,3 ± 2,4	2,6 ± 2,2	NS
slope seq -/- [ms/mm Hg]	5,0 ± 3,8	3,5 ± 3,0	NS
wSeq [ms/mm Hg]	5,6 ± 2,7	4,5 ± 1,8	NS

SBP (systolic blood pressure) — średnie skurczowe ciśnienie tętnicze; DBP (diastolic blood pressure) — średnie rozkurczowe ciśnienie tętnicze; α LF (low frequency alpha coefficient) — współczynnik α dla składowej LF; α HF (high frequency alpha coefficient) — współczynnik α dla składowej HF; H-LF (modulus of the transfer function for LF) — moduł funkcji przejścia dla LF; H-HF (modulus of the transfer function for HF) — moduł funkcji przejścia dla HF; slope seq +/+ [up-sequences (upBRS)] — sekwencje dodatnie (upBRS); slope seq -/- [down-sequences (downBRS)] — sekwencje ujemne (downBRS); wSeq (weighted average of the positive and negative sequences) — średnia ważona dla sekwencji dodatnich i ujemnych

Do modeli wieloczynnikowej regresji Coxa utworzonych w celu identyfikacji niezależnych wskaźników późnych nawrotów AF włączono: wiek, płeć, czas trwania wywiadu AF, liczbę przebytych epizodów AF, LVEF, LA oraz wskaźniki funkcji baroreceptorów: α LF, α HF lub wSeq. W przeprowadzonej analizie wykazano, że statystycznie istotnymi niezależnymi wskaźnikami nawrotu AF były czas trwania wywiadu w kierunku AF oraz wskaźniki BRS: współczynnik ryzyka (HR, hazard ratio) dla α LF wynosił HR 1,180 dla 95% przedziału ufności (CI, confidence interval) (CI 1,066–1,305), $p = 0,001$; α HF — HR 1,044 (CI 1,020–1,069), $p = 0,0003$; wSeq — HR 1,156 (CI 1,054–1,268), $p = 0,002$. W tabelach IV–VI przedstawiono wyniki regresji proporcjonalnego hazardu Coxa.

Różnice między krzywymi przeżycia wolnego od nawrotu AF w analizie Kaplana-Meiera po-

twierdziły zwiększoną częstość nawrotów arytmii w grupie z wyższymi wartościami BRS (ryc. 4–6). Krzywe przeżycia różniły się znacząco w przypadku przyjęcia punktu odcięcia 5,5 ms/mm Hg dla α LF ($p = 0,005$), 12 ms/mm Hg dla α HF ($p = 0,009$) oraz 7 ms/mm Hg dla wSeq ($p = 0,01$). Spośród pacjentów, u których wyjściowe α LF wynosiło $\geq 5,5$ ms/mm Hg, tylko 34% utrzymało rytm zatokowy w 6-miesięcznej obserwacji (ryc. 4). W przypadku gdy wyjściowe α HF wynosiło ≥ 12 ms/mm Hg, 36% pacjentów pozostało w rytmie zatokowym w czasie obserwacji (ryc. 5), natomiast biorąc pod uwagę wSeq — wartość ≥ 7 ms/mm Hg wskazywała, że 37% pacjentów pozostało z przetrwałym rytmem zatokowym (ryc. 6). Krzywe przeżycia Kaplana-Meiera wolnego od nawrotów AF nie różniły się znacząco przy uwzględnieniu czasu wywiadu w kierunku AF ($p = 0,4$; ryc. 7).

Tabela IV. Wyniki regresji proporcjonalnego hazardu Coxa — model dla wskaźników późnego nawrotu migotania przedsionków uwzględniający wrażliwość baroreceptorów obliczoną jako α LF

Table IV. Results of Cox proportional hazards regression analysis — the model of late atrial fibrillation recurrence predictors considering baroreflex sensitivity calculated as α LF

Zmienne	β (współczynnik regresji)	Błąd standardowy β	Współczynnik ryzyka (95% CI)	Wartość p
Wiek	-0,019	0,023	0,981 (0,937–1,0267)	0,406
Płeć	0,160	0,407	1,174 (0,528–2,609)	0,694
Czas trwania wywiadu AF	0,034	0,011	1,034 (1,012–1,057)	0,002
Liczba przebytych epizodów AF	-0,077	0,075	0,926 (0,799–1,072)	0,301
LVEF	0,100	0,054	1,105 (0,994–1,229)	0,065
LA	0,052	0,048	1,054 (0,959–1,158)	0,278
α LF	0,165	0,052	1,180 (1,066–1,305)	0,001

Wartość testu χ^2 modelu: 20,44, p = 0,005
LVEF (*left ventricular ejection fraction*) — frakcja wyrzutowa lewej komory; LA (*left atrium diameter*) — wymiar lewego przedsionka; CI (*confidence interval*) 95% — przedział ufności
 χ^2 : 20,44; p = 0,005

Tabela V. Wyniki regresji proporcjonalnego hazardu Coxa — model dla wskaźników późnego nawrotu migotania przedsionków uwzględniający wrażliwość baroreceptorów obliczoną jako α HF

Table V. Results of Cox proportional hazards regression analysis — the model of late atrial fibrillation recurrence predictors considering baroreflex sensitivity calculated as α HF

Zmienne	β (współczynnik regresji)	Błąd standardowy β	Współczynnik ryzyka (95% CI)	Wartość p
Wiek	-0,026	0,024	0,975 (0,929–1,022)	0,290
Płeć	0,421	0,452	1,523 (0,628–3,696)	0,352
Czas trwania wywiadu AF	0,039	0,012	1,040 (1,016–1,064)	0,001
Liczba przebytych epizodów AF	-0,092	0,075	0,912 (0,787–1,057)	0,221
LVEF	0,056	0,054	1,057 (0,951–1,175)	0,305
LA	0,055	0,048	1,057 (0,961–1,162)	0,252
α HF	0,043	0,012	1,044 (1,020–1,069)	0,0003

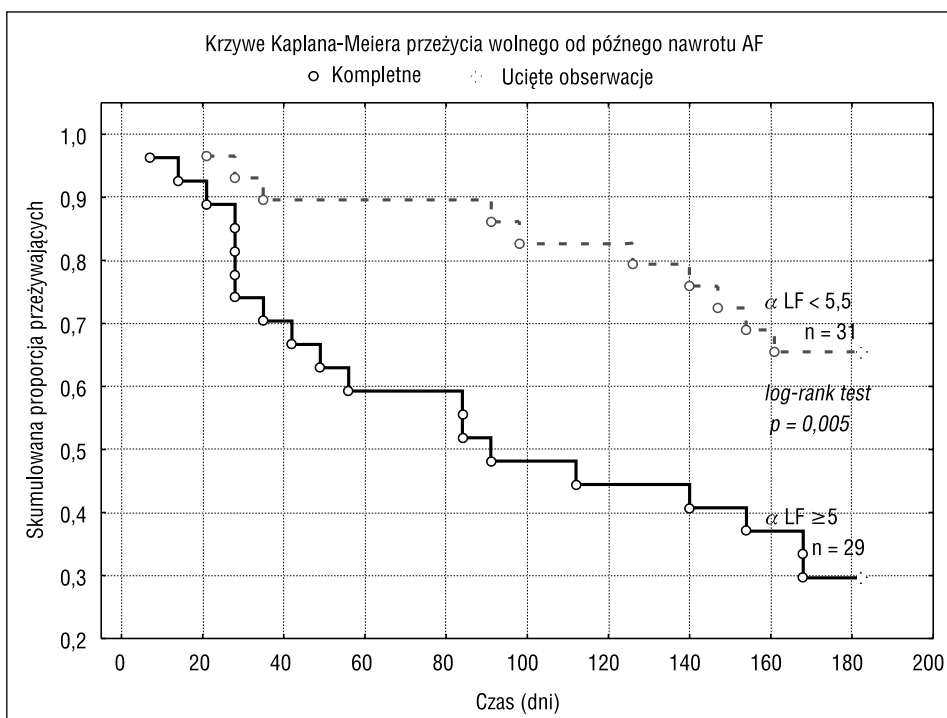
Wartość testu χ^2 modelu: 22,13, p = 0,002
LVEF (*left ventricular ejection fraction*) — frakcja wyrzutowa lewej komory; LA (*left atrium diameter*) — wymiar lewego przedsionka; CI (*confidence interval*) 95% — przedział ufności
 χ^2 : 22,13; p = 0,002

Tabela VI. Wyniki regresji proporcjonalnego hazardu Coxa — model dla wskaźników późnego nawrotu migotania przedsionków uwzględniający wrażliwość baroreceptorów obliczoną jako wSeq

Table VI. Results of Cox proportional hazards regression analysis — the model of late atrial fibrillation recurrence predictors considering baroreflex sensitivity calculated as wSeq

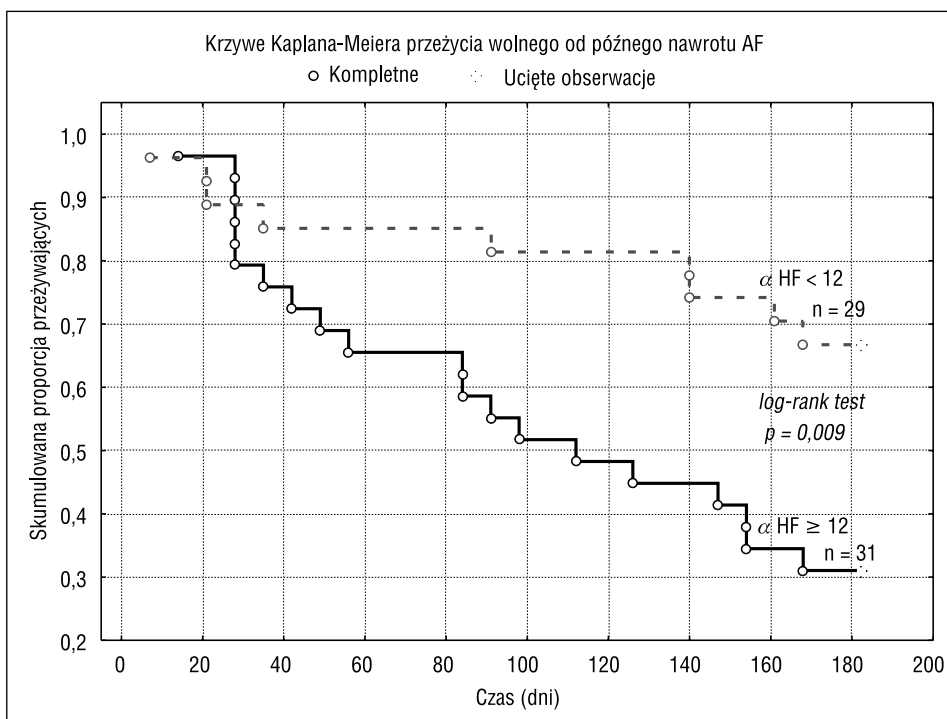
Zmienne	β (współczynnik regresji)	Błąd standardowy β	Współczynnik ryzyka (95% CI)	Wartość p
Wiek	-0,017	0,023	0,984 (0,939–1,030)	0,482
Płeć	0,191	0,433	1,210 (0,517–2,833)	0,660
Czas trwania wywiadu AF	0,036	0,011	1,036 (1,014–1,060)	0,002
Liczba przebytych epizodów AF	-0,092	0,078	0,912 (0,782–1,063)	0,239
LVEF	0,054	0,057	1,055 (0,944–1,180)	0,343
LA	0,064	0,044	1,066 (0,978–1,161)	0,145
wSeq	0,145	0,047	1,156 (1,054–1,268)	0,002

Wartość testu χ^2 modelu: 20,75, p = 0,004
LVEF (*left ventricular ejection fraction*) — frakcja wyrzutowa lewej komory; LA (*left atrium diameter*) — wymiar lewego przedsionka; CI (*confidence interval*) 95% — przedział ufności
 χ^2 : 20,75; p = 0,004



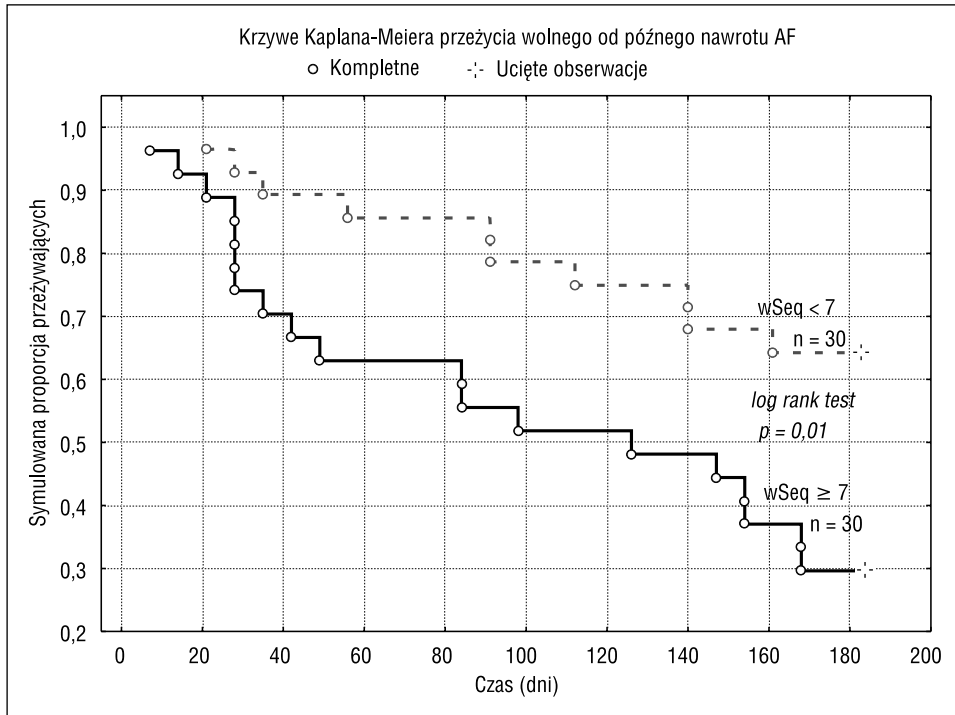
Rycina 4. Krzywe przeżycia Kaplan-Meiera w grupach chorych w zależności od punktu odcięcia α LF w 6-miesięcznej obserwacji

Figure 4. Kaplan-Meier curve of freedom from late recurrent AF in patients according to cut-off value of α LF in 6-month follow-up



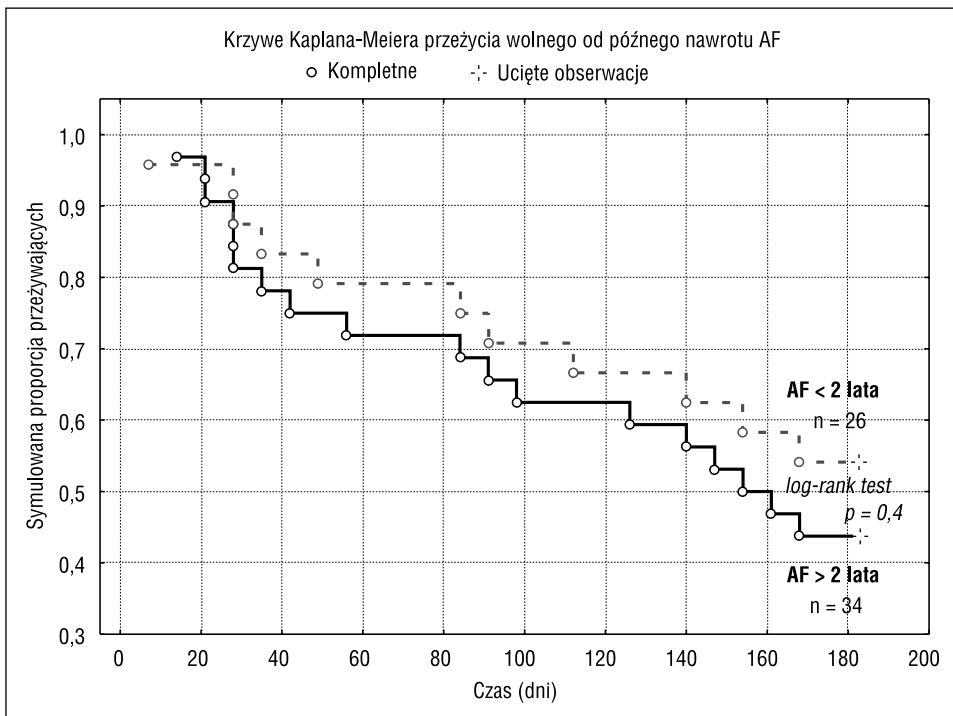
Rycina 5. Krzywe przeżycia Kaplan-Meiera w grupach chorych w zależności od punktu odcięcia α HF w 6-miesięcznej obserwacji

Figure 5. Kaplan-Meier curve of freedom from late recurrent AF in patients according to cut-off value of α HF at 6-month follow-up



Rycina 6. Krzywe przeżycia Kaplana-Meiera w grupach chorych w zależności od punktu odcięcia wSeq w 6-miesięcznej obserwacji

Figure 6. Kaplan-Meier curve of freedom from late recurrent AF in patients according to cut-off value of wSeq at 6-month follow-up



Rycina 7. Krzywe przeżycia Kaplana-Meiera w grupach chorych w zależności od punktu odcięcia czasu trwania wywiadu AF w 6-miesięcznej obserwacji

Figure 7. Kaplan-Meier curve of freedom from late recurrent AF in patients according to AF duration history at 6-month follow-up

Dyskusja

Prezentowana praca umożliwi głębsze poznanie mechanizmów wpływu układu autonomicznego na pojawienie się epizodu AF, a także identyfikuje wskaźniki odzwierciedlające zaburzoną modulację autonomiczną, mające znaczenie predykcyjne w późnym nawrocie AF. Jest to pierwsza praca wskazująca na istnienie związku między zwiększoną spontaniczną BRS a ryzykiem późnego nawrotu AF.

Późne nawroty migotania przedsionków

U pacjentów z napadowym AF częstość występowania nawrotów na podstawie różnych publikacji sięga od 70% w obserwacji rocznej (bez leczenia antyarytmicznego) [24] do 90% w obserwacji 4-letniej. Według raportu *Working Group On Arrhythmias European Society of Cardiology* [25] u pacjentów z przetrwałym AF średnia częstość nawrotów w trakcie 6-miesięcznej obserwacji wynosiła 30–60%. Uważa się, że całkowita nieskuteczność kardiowersji elektrycznej oraz natychmiastowe nawroty po zabiegu pojawiają się u około 25% pacjentów, w podobnej proporcji występują także nawroty podostre AF (tj. do 2 tygodni od kardiowersji). Częstość nawrotów AF jest największa podczas pierwszego miesiąca po kardiowersji, stopniowo malejąc w dalszej obserwacji [1, 25].

W prezentowanej pracy częstość późnych nawrotów AF sklasyfikowanych jako napadowe i przetrwałe wynosi 48,3% w obserwacji półrocznej i pozostaje bliżej dolnych zakresów podawanych w publikacjach. Wynika to najprawdopodobniej z faktu, że do badania włączano pacjentów bez strukturalnego uszkodzenia serca. Należy również podkreślić, że z uwagi na wymaganą stabilność warunków klinicznych w prezentowanej pracy badanie dotyczyło jedynie pacjentów z późnymi nawrotami AF, czyli po okresie utrzymania rytmu zatokowego przez przynajmniej miesiąc od ostatniego epizodu AF.

W poszukiwaniu potencjalnych przyczyn nawrotów AF porównano grupę z nawrotami AF i bez nawrotów AF. W prezentowanej pracy wyjściowa charakterystyka obu grup, uwzględniająca czynniki ryzyka AF, cechy arytmii, rodzaj stosowanego leczenia oraz dane echokardiograficzne, była do siebie zbliżona. Spośród wszystkich potencjalnych czynników wpływających na ryzyko wystąpienia arytmii zaobserwowano jedynie tendencję w kierunku dłuższego wywiadu AF w grupie chorych z późnymi nawrotami.

Znaczenie funkcji baroreceptorów w przewidywaniu późnych nawrotów migotania przedsionków

W większości poprzednich prac dotyczących roli autonomicznego układu nerwowego w przewidywa-

niu epizodów AF opierano się na niewielkich grupach badawczych oraz koncentrowano się zwłaszcza na zależności między wskaźnikami zmienności rytmu serca (HRV, *heart rate variability*) a wczesnymi nawrotami AF po kardiowersji lub oceniano oscylacje HRV pojawiające się przed zakończeniem epizodu AF i po jego zakończeniu, przy braku danych dotyczących spontanicznej BRS.

Wyniki dostępnych publikacji cechuje jednak wysoki stopień niezgodności. Na przykład Herweg i wsp. [26] donoszą o wzroście komponenty HF odzwierciedlającej wzmożoną modulację parasympatyczną w kilkuminutowym okresie poprzedzającym wystąpienie epizodów napadowego AF, pojawiających się w nocy oraz u młodych pacjentów bez strukturalnego uszkodzenia serca. Z kolei Tomoda i wsp. [27] wskazują na stopniowy wzrost współczynnika LF/HF oraz brak zmian w składowej HF w ciągu 30 minut poprzedzających początek migotania przedsionków u pacjentów z samotnym AF, co świadczy o przesunięciu równowagi autonomicznej w kierunku zwiększonego napięcia układu sympatycznego. Wyniki innego badania, które również przeprowadzono wśród pacjentów bez strukturalnej choroby serca [28], wykazały cechy zwiększonej aktywacji sympatycznej przed epizodami napadowego AF w okresie dnia, podczas gdy przed epizodami AF pojawiającymi się w nocy obserwowano stopniowy wzrost składowej zarówno LF, jak i HF.

Do tej pory istnieje niewiele danych dotyczących wpływu wyjściowej modulacji autonomicznej na rozwój AF. W dotychczasowych publikacjach są dostępne wyniki tylko jednej analizy, wykonanej na podstawie populacji badania *Framingham* [29], która miała odpowiedzieć na pytanie, czy wyjściowa modulacja układu autonomicznego może mieć znaczenie predykcyjne w przewidywaniu wystąpienia AF. Wyjściową zmienność rytmu serca obliczono na podstawie 2-godzinnych ambulatoryjnych zapisów EKG. Badaną populację obserwowano przez okres 12 lat. W przeprowadzonej analizie wykazano, że ln LF/HF istotnie korelował z pojawieniem się pierwszego w życiu AF — HR: 1,23 (95% CI 1,06–1,44), jednak po skorygowaniu do czynników mogących potencjalnie wpływać na obserwowaną asocjację, istotność statystyczna przestała być obecna.

W przeważającej mierze dostępne wyniki badań, w których ocenia się równowagę autonomiczną, opierają się na grupach pacjentów z AF poddawanych kardiowersji elektrycznej. Wykazano, że w grupie pacjentów z przewlekłym AF, którym przywrócono rytm zatokowy za pomocą wewnętrznej kardiowersji elektrycznej, chorzy z nawrotem arytmii charakteryzowali się wyższymi wskaźnikami HRV

odzwierciedlającymi modulację parasympatyczną w porównaniu z pacjentami, którzy utrzymali rytm zatokowy przez miesiąc po kardiowersji [30].

Nieco odmiennych danych dostarczyły wyniki włoskiej pracy Lombardi i wsp. [31]. Autorzy wykazali, że pacjenci z wyższą częstością wczesnych nawrotów po kardiowersji cechują się zwiększoną sympatyczną modulacją układu autonomicznego, natomiast obniżoną parasympatyczną modulacją układu autonomicznego. Przyjmując jako punkt odcięcia wartość wskaźnika LF/HF ≥ 2 , autorzy poprawnie zidentyfikowali 73% pacjentów z nawrotem AF w czasie 2 tygodni po kardiowersji elektrycznej. Jednak badanie to dotyczyło okresu, w czasie którego trwający proces remodelingu elektrycznego przedsionka oraz inne zmiany wywołwane przez energię szoku elektrycznego mogły wywierać wpływ na wartości HRV. Uważa się, że powrót prawidłowej funkcji mechanicznej przedsionka u pacjentów poddawanych kardiowersji elektrycznej następuje w okresie 1–4 tygodni od przywrócenia rytmu zatokowego [1]. Okres elektrycznej niestabilności jest krótszy, niemniej jednak oba procesy pozostają w łączności czasowej z opisywanym we włoskim badaniu zaburzeniem równowagi autonomicznej z następowym zwiększeniem wrażliwości na nawrót AF. Autorzy pracy nie wykazali korelacji między wskaźnikiem LF/HF a późnymi nawrotami AF. Obserwowali natomiast w zapisach wykonanych 2 tygodnie po kardiowersji tendencję do zwiększonej zmienności odstępów ciśnienia tętniczego oraz mocy HF u pacjentów z późnymi nawrotami arytmii w porównaniu z grupą z utrzymanym rytmem zatokowym.

Prezentowane wyniki autorów niniejszego artykułu wskazują, że spontaniczna BRS, która odzwierciedla w głównej mierze modulację parasympatyczną, koreluje dodatnio z ryzykiem późnego nawrotu AF. Pacjenci z nawrotem arytmii charakteryzowali się wyższymi wartościami spontanicznej BRS ocenianej za pomocą trzech różnych metod (metody spektralnej, modułu funkcji przejścia, metody sekwencyjnej) w porównaniu z pacjentami utrzymującymi rytm zatokowy. W analizie wieloczynnikowej wszystkie testowane wskaźniki BRS okazały się niezależnymi predyktorami nawrotu AF nawet po skorygowaniu ich do wieku, płci, charakterystyki arytmii oraz parametrów echokardiograficznych. Uwzględniając wartość punktu odcięcia dla α LF $\geq 5,5$ ms/mm Hg, można było przewidzieć, że tylko 34% pacjentów utrzyma rytm zatokowy w czasie 6-miesięcznej obserwacji. Podobnie, po przyjęciu za punkt odcięcia wartości α HF ≥ 12 ms/mm Hg lub wSeq ≥ 7 ms/mm Hg, odpowiednio tylko 36% oraz 37% pacjentów pozostało w rytmie zatokowym w czasie odległej obserwacji.

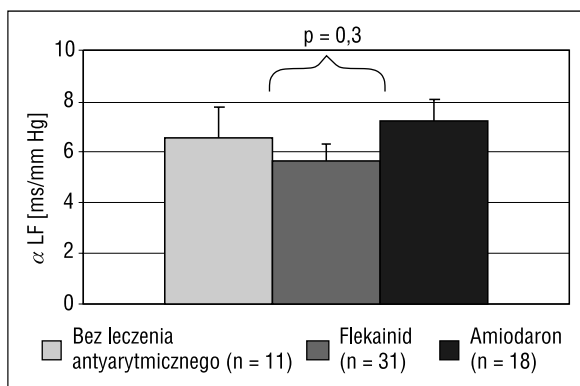
Prezentowane wyniki są pierwszymi dostępnymi danymi na ten temat. We wcześniejszych publikacjach niewiele jest danych na temat związku BRS z występowaniem epizodów AF. W 1998 roku opublikowano pracę, w której wykazano, że pacjenci z napadowymi częstoskurczami nadkomorowymi oraz napadowym AF charakteryzowali się wyższą BRS w porównaniu z chorymi z częstoskurczami, którzy nie doświadczyli epizodów AF [32]. Zwiększona modulacja wagalna była interpretowana przez autorów pracy jako istotny czynnik determinujący pojawienie się napadowego AF u tych pacjentów.

Inne badanie przeprowadzone wśród 118 pacjentów z przetrwałym AF miało za zadanie określenie roli mechanizmów autonomicznych w przewidywaniu nawrotów arytmii po kardiowersji elektrycznej [33]. W tym celu w dniu następującym po skutecznej kardiowersji badano wrażliwość chemoreceptorów (ChRS, *chemoreflex sensitivity*), a następnie pacjentów poddawano obserwacji przez okres wynoszący średnio 9,3 miesiąca. Pacjenci z nawrotami AF charakteryzowali się niższymi wartościami ChRS w porównaniu z grupą, która utrzymała rytm zatokowy. Należy jednak podkreślić, że w badaniu tym uzyskiwane dane na temat ChRS pochodziły z okresu 24 godzin od przywrócenia rytmu zatokowego, czyli okresu bezpośrednio po zastosowaniu szoku elektrycznego z trwającymi jeszcze procesami elektrycznego i strukturalnego remodelingu przedsionka.

Powyższe wyniki pracy pozwalają zatem dzięki wykorzystaniu nieinwazyjnego badania — monitorowania ciśnienia tętniczego metodą *beat-to-beat* — na głębszy wgląd w mechanizmy genezy AF oraz po raz pierwszy wskazują na rolę spontanicznej BRS jako niezależnego predyktora późnych nawrotów AF.

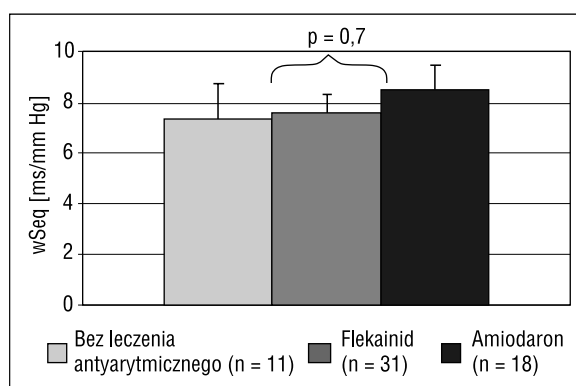
Zalety oraz ograniczenia badania

Oceniając wyniki pracy autorów niniejszego artykułu w stosunku do wyników dostępnych publikacji, należy po pierwsze, zwrócić uwagę, że u większości badanych niemożliwe było z etycznego punktu widzenia oraz zgodnie z obowiązującymi wówczas wytycznymi leczenia AF [23] przeprowadzenie testów bez uniknięcia wpływu jakiegokolwiek leczenia. Z tej przyczyny do badania włączano tylko pacjentów otrzymujących leki antyarytmiczne, które, według dotychczasowej wiedzy w tym zakresie, nie oddziałują znacznie na autonomiczną kontrolę czynności serca [34–38] lub pacjentów po pierwszym epizodzie AF, u których w części przypadków dopuszczano możliwość niestosowania profilaktyki antyarytmicznej. W badaniu przeprowadzonym przez autorów artykułu zarówno pacjenci z nawrotem AF, jak i bez niego otrzymywali leki antyarytmiczne. Ponadto uwzględniając wartości BRS w zależności od



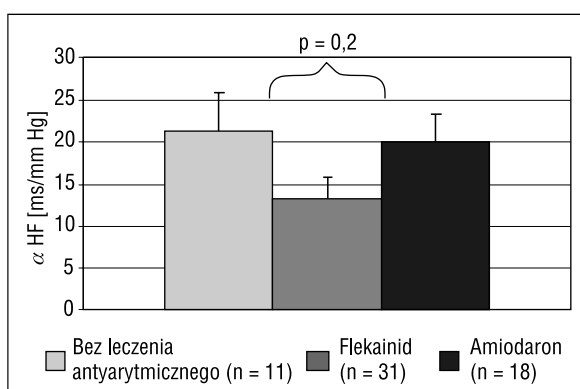
Rycina 8. Histogram obrazujący wrażliwość baroreceptorów obliczoną jako α LF w odniesieniu do strategii leczenia

Figure 8. Bar graph illustrating the baroreflex sensitivity calculated as α LF according to type of antiarrhythmic therapy



Rycina 10. Histogram obrazujący wrażliwość baroreceptorów obliczoną jako wSeq w odniesieniu do strategii leczenia

Figure 10. Bar graph illustrating the baroreflex sensitivity calculated as wSeq according to type of antiarrhythmic therapy



Rycina 9. Histogram obrazujący wrażliwość baroreceptorów obliczoną jako α HF w odniesieniu do strategii leczenia

Figure 9. Bar graph illustrating the baroreflex sensitivity calculated as α HF according to type of antiarrhythmic therapy

strategii postępowania terapeutycznego, nie obserwowano znaczących różnic, gdy stosowano flekainid, amiodaron czy też nie stosowano profilaktyki antyarytmicznej (ryc. 8–10).

Zaletą prezentowanej pracy jest stabilność stanu klinicznego pacjenta w momencie rekrutacji. Jak wspomniano, do badania włączano jedynie pacjentów, którzy utrzymali rytm zatokowy przez okres co najmniej miesiąca od ostatniego epizodu AF, lecz nie przekraczali trzech miesięcy. Dzięki temu podejściu, w przeciwieństwie do przedstawianych wcześniej prac, eliminowano potencjalny wpływ oddziaływań związanych z przywróceniem rytmu zatokowego przez kardiowersję elektryczną. Z drugiej strony ograniczało to badanie wyłącznie do oceny późnych nawrotów arytmii.

Istotne jest również, że rekrutowana populacja składała się wyłącznie z pacjentów bez strukturalnego uszkodzenia serca, co może być odbierane w aspekcie

zarówno zalety, jak i ograniczenia badania. W większości przypadków pacjenci z AF cierpią także na liczne schorzenia towarzyszące, co wraz z idącą w ślad stosowaną terapią wywiera istotny wpływ na równowagę autonomiczną. Ponadto, „chore serca” wydają się bardziej wrażliwe na przyspieszenie rytmu oraz mają bardziej wzmożony automatyzm w stosunku do „zdrowych serc” [32]. Z uwagi jednak na fakt, że prezentowane obserwacje są pierwszymi tego rodzaju, utrzymanie homogenności badanej grupy przy braku innych schorzeń sercowych umożliwiło bardziej precyzyjną i wiarygodną ocenę roli autonomicznej kontroli czynności serca w późnym nawrocie AF.

Proponowany mechanizm obserwowanej zależności między spontaniczną BRS a późnymi nawrotami migotania przedsionków

Zważywszy, że prezentowana praca jest swego rodzaju pilotażowa w tej dziedzinie i przedstawia wyniki danych do tej pory niepublikowanych, trudno jest wskazać jednoznaczny mechanizm obserwowanej zależności między wzmożoną wyjściowo spontaniczną BRS a zwiększonym ryzykiem późnego nawrotu AF. Jak przedstawiono powyżej, w wielu obserwacjach wskazano, że zmiany w regulacji mechanizmów układu autonomicznego mają istotne znaczenie w modyfikacji własności elektrofizjologicznych tkanki przedsionka, a przez to sprzyjają pojawianiu się arytmii [1, 13, 15–17]. Przytoczono również wyniki badań wskazujących, że obecność krótkotrwałych oscylacji w modulacji autonomicznej poprzedzających epizod AF lub opisywanych po wykonanej kardiowersji elektrycznej [26–31] ma ścisły związek z toczącymi się procesami remodelingu elektrycznego oraz strukturalnego. Nawracające AF może prowadzić do nasilenia procesów remodelingu przedsionka oraz do utrwalenia zmian struktural-

nych w jego obrębie. W badaniu Rosenbaum i wsp. [39] na modelu eksperymentalnym udokumentowano, że utrzymujące się zaburzenia napięcia układu autonomicznego mogą powodować rozwój miopatii przedsionkowej, co z kolei może sprzyjać pojawieniu się AF. W przyszłości obserwowane nieprawidłowości strukturalne prawdopodobnie będą prowadziły do progresji naturalnej historii AF, lecz — co najważniejsze — nie można wykluczyć, że następny nawrót AF będzie można przewidzieć pośrednio przez stwierdzenie przetrwałej zaburzonej modulacji autonomicznej. Wyniki prezentowanej pracy potwierdzają, że w modelu ukierunkowanym na zidentyfikowanie wskaźników późnych nawrotów AF spontaniczna wrażliwość baroreceptorów (odzwierciedlająca kontrolę układu autonomicznego serca) oraz czas trwania wywiadu w kierunku AF (obrazujący wkład czynnika czasu w proces remodelingu) okazują się niezależnymi predyktorami nawrotu arytmii.

Wnioski

1. Grupa chorych z późnym nawrotem migotania przedsionków (AF) charakteryzuje się wzmożoną modulacją parasympatyczną będącą odzwierciedleniem większej wrażliwości baroreceptorów w porównaniu z osobami z utrzymanym rytmem zatokowym.

3. Wrażliwość baroreceptorów jest niezależnym predyktorem późnych nawrotów migotania przedsionków.

4. Nieinwazyjna ocena spontanicznej wrażliwości baroreceptorów ma prawdopodobnie dużą wartość kliniczną jako nowa obiecująca metoda we wczesnej selekcji pacjentów z podwyższonym ryzykiem nawrotu migotania przedsionków, umożliwiającą zastosowanie prewencji kolejnych epizodów.

Streszczenie

Wstęp Zmiany w mechanizmach kontroli układu sympatycznego i parasympatycznego odgrywają zasadniczą rolę w modyfikacji właściwości elektrofizjologicznych przedsionka, co sprzyja pojawianiu się epizodów migotania przedsionków (AF, *atrial fibrillation*). Wrażliwość baroreceptorów (BRS, *baroreflex sensitivity*) jest parametrem często wykorzystywanym w ocenie autonomicznej kontroli czynności serca, jednak dotychczas brakuje danych dotyczących jej znaczenia w zapoczątkowywaniu AF.

Celami pracy była ocena funkcji baroreceptorów u pacjentów z późnymi nawrotami AF oraz u pacjentów z utrzymanym rytmem zatokowym w ob-

serwacji 6-miesięcznej oraz określenia czynników predykcyjnych późnych nawrotów AF.

Materiał i metody Badana grupa obejmowała 60 pacjentów, którzy przebyli przynajmniej jeden epizod AF w ciągu ostatnich 3 miesięcy. U wszystkich chorych monitorowano ciśnienie tętnicze (BP, *blood pressure*) metodą *beat-to-beat*. Funkcję baroreceptorów obliczano zarówno dla analizy częstotliwościowej (współczynnik α , moduł funkcji przejścia — H), jak i czasowej (technika sekwencyjna). Jako punkt końcowy badania przyjmowano nawrót AF lub ukończenie 6-miesięcznego okresu obserwacji.

Wyniki Podczas obserwacji u 29 (48,3%) pacjentów wystąpił późny nawrót AF. Grupa chorych z późnymi nawrotami AF charakteryzowała się wyższymi wartościami spontanicznej BRS ocenianej za pomocą trzech zastosowanych metod (α LF — $7,7 \pm 4,1$ vs. $4,8 \pm 1,8$ ms/mm Hg, $p = 0,002$; α HF — $22,0 \pm 17,2$ vs. $10,7 \pm 5,0$ ms/mm Hg, $p = 0,002$; H-LF — $6,0 \pm 3,3$ vs. $3,8 \pm 1,5$ ms/mm Hg, $p = 0,002$; H-HF — $17,3 \pm 13,4$ vs. $8,6 \pm 3,9$ ms/mm Hg, $p = 0,002$; ważona metoda sekwencyjna — wSeq (*weighted sequence method*) — $9,5 \pm 4,2$ vs. $5,8 \pm 3,3$ ms/mm Hg, $p = 0,001$) w porównaniu z grupą z zachowanym rytmem fizjologicznym. W analizie regresji Coxa niezależnymi predyktorami nawrotu AF okazały się tylko wskaźniki BRS oraz czas trwania wywiadu w kierunku AF.

Wnioski Pacjenci z późnym nawrotem migotania przedsionków charakteryzują się wzmożoną modulacją parasympatyczną serca. Wskaźniki spontanicznej wrażliwości baroreceptorów są istotnymi niezależnymi predyktorami późnych nawrotów AF. Nieinwazyjna ocena spontanicznej wrażliwości baroreceptorów na podstawie monitorowania ciśnienia metodą *beat-to-beat* ma prawdopodobnie wartość kliniczną we wczesnej selekcji pacjentów z podwyższonym ryzykiem nawrotu migotania przedsionków, który wymaga zastosowania prewencji kolejnych epizodów.

słowa kluczowe: migotanie przedsionków, wrażliwość baroreceptorów, autonomiczny układ nerwowy

Naciśnienie Tętnicze 2007, tom 11, nr 4, strony 483–497.

Piśmiennictwo

- ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation—executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation). *Eur. Heart J.* 2006; 27 (16): 1979–2030.
- Dimmer C., Szili-Torok T., Tavernier R. Verstraten T., Jordaens L.J. Initiating mechanisms of paroxysmal atrial fibrillation. *Europace* 2003; 5: 1–9.

3. Waldo A.L. Mechanisms of atrial fibrillation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2003; 14 (12 supl.): S267–274.
4. Flaker G.C., Fletcher K.A., Rothbart R.M., Halperin J.L., Hart R.G. Clinical and echocardiographic features of intermittent atrial fibrillation that predict recurrent atrial fibrillation. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) Investigators. Am. J. Cardiol.* 1995; 76 (5): 355–358.
5. Dmochowska-Perz M., Łoboz-Grudzień K., Sokalski L., Jaźwińska-Tarnawska E. Factors predicting recurrence of atrial fibrillation after cardioversion. *Kardiol. Pol.* 2002; 57 (12): 501–511.
6. Suttorp M.J., Kingma J.H., Koomen E.M., van't Hof A., Tijssen J.G., Lie K.I. Recurrence of paroxysmal atrial fibrillation or flutter after successful cardioversion in patients with normal left ventricular function. *Am. J. Cardiol.* 1993; 71 (8): 710–713.
7. Okcun B., Yigit Z., Kucukoglu M.S. i wsp. Predictors for maintenance of sinus rhythm after cardioversion in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Echocardiography* 2002; 19 (5): 351–357.
8. Omran H., Jung W., Schimpf R. i wsp. Echocardiographic parameters for predicting maintenance of sinus rhythm after internal atrial defibrillation. *Am. J. Cardiol.* 1998; 81 (12): 1446–1449.
9. Parkash R., Green M.S., Kerr C.R. i wsp. Canadian Registry of Atrial Fibrillation. The association of left atrial size and occurrence of atrial fibrillation: a prospective cohort study from the Canadian Registry of Atrial Fibrillation. *Am. Heart J.* 2004; 148 (4): 649–654.
10. Benjamin E.J., Levy D., Vaziri S.M., D'Agostino R.B., Belanger A.J., Wolf P.A. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994; 271 (11): 840–844.
11. Kato T., Yamashita T., Sagara K., Iinuma H., Fu L.T. Progressive nature of paroxysmal atrial fibrillation. Observations from a 14-year follow-up study. *Circ. J.* 2004; 68 (6): 568–572.
12. Blaauw Y., Tieleman R.G., Brouwer J. i wsp. Tachycardia induced electrical remodeling of the atria and the autonomic nervous system in goats. *PACE* 1999; 22 (11): 1656–1667.
13. Sopher S.M., Malik M., Camm A.J. Neural aspects of atrial fibrillation. W: Falk R.H., Podrid P.J. *Atrial Fibrillation. Mechanisms and Management.* Lippincott-Raven, New York 1997: 53–73.
14. Yamashita T., Murakawa Y., Sezaki K. i wsp. Circadian variation of paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 1997; 96 (5): 1537–1541.
15. Liu L., Nattel S. Differing sympathetic and vagal effects on atrial fibrillation in dogs: role of refractoriness heterogeneity. *Am. J. Physiol.* 1997; 273: 805–816.
16. Coumel P. Paroxysmal atrial fibrillation: A disorder of autonomic tone? *Eur. Heart J.* 1994; 15: 9–16.
17. Coumel P. Autonomic arrhythmogenic factors in paroxysmal atrial fibrillation. W: Olsson S.B., Aleaaine M.A., Campbell R.W.F. (red.). *Atrial fibrillation. Mechanisms and therapeutic strategies.* Armonk, NY, Futura Publishing Co., Inc., 1994: 171–185.
18. La Rovere M.T., Pinna G.D., Hohnloser S.H. i wsp. ATRAMI Investigators. Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in the identification of patients at risk for life-threatening arrhythmias: implications for clinical trials. *Circulation* 2001; 103 (16): 2072–2077.
19. La Rovere M.T., Bigger J.T. Jr, Marcus F.I., Mortara A., Schwartz P.J. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet* 1998; 351 (9101): 478–484.
20. Parati G., Di Rienzo M., Mancia G. How to measure baroreflex sensitivity: from the cardiovascular laboratory to daily life. *J. Hypertens.* 2000; 18 (1): 7–19.
21. Cerutti C., Barres C., Paultre C.Z. Baroreflex modulation of blood pressure and heart rate variabilities in rats: assessment by spectral analysis. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 1994; 266: H1993–H2000.
22. Omboni S., Parati G., Di Rienzo M., Wieling W., Mancia G. Blood pressure and heart rate variability in autonomic disorders: a critical review. *Clin. Auton. Res.* 1996; 6 (3): 171–182.
23. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Developed in Collaboration With the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Europace* 2006; 8: 651–745.
24. Coplen S.E., Antman E.M., Berlin J.A., Hewitt P., Chalmers T.C. Efficacy and safety of quinidine therapy for maintenance of sinus rhythm after cardioversion. A meta-analysis of randomized control trials. *Circulation* 1990; 82 (4): 1106–1116.
25. Levy S., Breithardt G., Campbell R.W. i wsp. Atrial fibrillation: current knowledge and recommendations for management. Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 1998; 19 (9): 1294–1320.
26. Herweg B., Dalal P., Nagy B., Schweitzer P. Power spectral analysis of heart period variability of preceding sinus rhythm before initiation of paroxysmal atrial fibrillation. *Am. J. Cardiol.* 1998; 82 (7): 869–874.
27. Tomoda Y., Uemura S., Fujimoto S. i wsp. Assessment of autonomic nervous activity before the onset of paroxysmal atrial fibrillation. *J. Cardiol.* 1998; 31 (1): 11–17.
28. Tomita T., Takei M., Saikawa Y. i wsp. Role of the autonomic tone in the initiation and termination of paroxysmal atrial fibrillation in patients without structural heart disease. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2003; 14: 559–564.
29. Singh J.P., Larson M.G., Levy D., Evans J.C., Tsuji H., Benjamin E.J. Is baseline autonomic tone associated with new onset atrial fibrillation? Insights from the Framingham heart study. *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* 2004; 9 (3): 215–220.
30. Kanoupakis E.M., Manios E.G., Mavrakis H.E., Kalebohubas M.D., Parthenakis F.I., Vardas P.E. Relation of autonomic modulation to recurrence of atrial fibrillation following cardioversion. *Am. J. Cardiol.* 2000; 86: 954–958.
31. Lombardi F., Colombo A., Basilico B. i wsp. Heart rate variability and early recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion. *JACC* 2001; 37 (1): 157–162.
32. Chen Y.J., Chen S.A., Tai C.T. i wsp. Role of atrial electrophysiology and autonomic nervous system in patients with supraventricular tachycardia and paroxysmal atrial fibrillation. *JACC* 1998; 32 (3): 732–738.
33. Budeus M., Wieneke H., Sack S., Erbel R., Perings C. Long-term outcome after cardioversion of atrial fibrillation: Prediction of recurrence with P wave signal averaged ECG and chemoreflexsensitivity. *Int. J. Cardiol.* 2006; 106: 67–74.
34. Fauchier L., Babuty D., Autret M.L., Poret P., Cosnay P., Fauchier J.P. Effect of flecainide on heart rate variability in subjects without coronary artery disease or congestive heart failure. *Cardiovasc. Drugs Therap.* 1998; 12: 483–486.
35. Dias da Silva Valdo J., Viana Publio C.C., de Melo Alves R. i wsp. Intravenous amiodarone modifies autonomic balance and increases baroreflex sensitivity in conscious rats. *Auton. Neurosci.* 2002; 95: 88–91.
36. Dias Da Silva V.J., Gneccchi-Ruscione T., Lavelli B. i wsp. Opposite effects of iv amiodarone on cardiovascular vagal and sympathetic efferent activities in rats. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2002; 283: R543–R547.
37. Nagata Y. Flecainide augments muscle sympathetic nerve activity in humans. *Circ. J.* 2002; 66: 377–381.
38. Zuanetti G., Latini R., Neilson J.M. i wsp. Heart rate variability in patients with ventricular arrhythmia, effect of antiarrhythmic drugs. Antiarrhythmic Drug Evaluation Group (ADEG). *J. Am. Coll. Cardiol.* 1991; 17: 604–612.
39. Rosenbaum J.S., Billingham M.E., Ginsburg R., Tsujimoto G., Lurie K.G., Hoffman B.B. Cardiomyopathy in a rat model of pheochromocytoma. Morphological and functional alterations. *Am. J. Cardiovasc. Pathol.* 1988; 1 (3): 389–399.