

**ANNALES
ACADEMIAE MEDICAE
GEDANENSIS
TOM XLIII
2013
SUPPLEMENT 11**

GDAŃSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY

Ludmiła Daniłowicz-Szymanowicz

**Przydatność badania mikrowoltowej naprzemienności załamka T
oraz wybranych wskaźników odczynowości autonomicznej w ustaleniu kolejności
zabiegów implantacji kardiowertera-defibrylatora serca u osób z dysfunkcją
skurczową lewej komory serca zakwalifikowanych do wszczęcia tego urządzenia
w ramach profilaktyki pierwotnej nagłej śmierci sercowej**

*Application of microvolt T-wave alternans and autonomic nervous system
activity testing in scheduling implantable cardioverter-defibrillator placement
in patients with left ventricular dysfunction qualified for this procedure
in the primary prevention of sudden cardiac death*

Rozprawa habilitacyjna

II Katedra Kardiologii
Gdański Uniwersytet Medyczny
Kierownik: Prof. dr hab. med. Grzegorz Raczak

GDAŃSK 2013

Wydano za zgodą
Senackiej Komisji Wydawnictw Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

REDAKTOR NACZELNY
EDITOR-IN-CHIEF
Marek Grzybiak

HONOROWY REDAKTOR NACZELNY
HONORARY EDITOR-IN-CHIEF
Stefan Raszeja

KOMITET REDAKCYJNY
EDITORIAL BOARD
z-ca redaktora naczelnego – Adam Szarszewski
sekretarz redakcji – Włodzimierz Kuta
redaktor techniczny – Tadeusz Skowyrza
Tomasz Bączek, Zdzisław Bereznowski, Dariusz Kozłowski, Anna Grygorowicz,
Andrzej Hellmann, Jerzy Kuczkowski, Krzysztof Narkiewicz, Michał Obuchowski,
Zbigniew Kmieć, Julian Świerczyński, Aleksandra Żurowska

ADRES REDAKCJI
ADDRESS OF EDITORIAL OFFICE
Annales Academiae Medicae Gedanensis
Zakład Anatomii Klinicznej
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
ul. Dębinki 1, 80-211 Gdańsk, Poland
e-mail: annales@gumed.edu.pl

Artykuły opublikowane w Annales Academiae Medicae Gedanensis
są zamieszczane w bazie EMBASE
Articles published in Annales Academiae Medicae Gedanensis are covered
by the ExcerptaMedica database (EMBASE)

PL ISSN 0303–4135

Gdański Uniwersytet Medyczny

Pragnę ogromnie podziękować Panu Profesorowi
Grzegorzowi Raczkowi – mojemu Kierownikowi, za
wieloletnią inspirację do działań naukowych, stałą meryto-
ryczną opiekę, życzliwość oraz przyjacielską pomoc

Dziękuję wszystkim Koleżankom i Kolegom, którzy
przyczynili się do powstania tej pracy

*Pracę dedykuję
moim Rodzicom*

Szczególne podziękowania składam mojemu
Mężowi i Synom za ogromną pomoc, cierpli-
wość i wiarę we mnie

SPIS TREŚCI

Wykaz stosowanych skrótów	9
1. WSTĘP	11
1.1. Epidemiologia nagłej śmierci sercowej	11
1.2. Kolejki osób oczekujących na implantację kardiowertera-defibrylatora serca – nieunikniony problem współczesnej elektroterapii.....	12
1.3. Ograniczenia związane z kwalifikacją chorych do implantacji kardiowertera-defibrylatora serca w oparciu o pojedynczy parametr, jakim jest frakcja wyrzutowa lewej komory serca	14
1.4. Powikłania związane z implantowanym kardiowerterem-defibrylatorem serca	17
1.5. Wskaźniki ryzyka nagłej śmierci sercowej	18
1.5.1. Patomechanizm nagłej śmierci sercowej	18
1.5.2. Badanie mikrowoltowej naprzemienności załamka T	19
1.5.3. Badania aktywności autonomicznego układu nerwowego	23
1.5.4. Inne parametry	35
1.6. Podsumowanie	36
2. CEL PRACY	38
3. MATERIAŁ I METODY	39
3.1. Kryteria doboru badanej grupy pacjentów	39
3.2. Zastosowane badania diagnostyczne	41
3.2.1. Badanie elektrokardiograficzne	41
3.2.2. Testy odczynowości autonomicznej	41
3.2.3. Rejestracja EKG metodą Holtera.....	47
3.2.4. Badanie mikrowoltowej naprzemienności załamka T	48
3.3. Obserwacja odległa badanych pacjentów	52
3.4. Metody statystyczne	53
4. WYNIKI.....	56
4.1. Kliniczna i demograficzna charakterystyka badanej grupy pacjentów	56
4.2. Kliniczna i demograficzna charakterystyka badanej grupy pacjentów w zależności od występowania incydentów końcowych	59
4.3. Badanie mikrowoltowej naprzemienności załamka T	63
4.3.1. Wpływ wyniku mikrowoltowej naprzemienności załamka T na prawdopodobieństwo wystąpienia incydentów końcowych	66
4.3.2. Negatywna wartość prognostyczna badania mikrowoltowej naprzemienności załamka T	68
4.4. Wskaźniki aktywności autonomicznego układu nerwowego.....	69
4.4.1. Wpływ wrażliwości odruchu z baroreceptorów tętniczych i wybranych parametrów krótkookresowej zmienności rytmu serca na prawdopodobieństwo wystąpienia incydentów końcowych	71
4.4.2. Negatywna wartość prognostyczna testu wrażliwości odruchu z baroreceptorów tętniczych oraz wybranych parametrów krótkookresowej zmienności rytmu serca.....	84
4.4.3. Problem niediagnostycznych wyników wrażliwości odruchu z baroreceptorów tętniczych.....	87

4.5. Negatywna wartość prognostyczna łącznej analizy parametrów	91
5. DYSKUSJA	98
5.1. Negatywna wartość prognostyczna badania mikrowoltowej naprzemienności załamka T	98
5.1.1. Ograniczenia związane z badaniem mikrowoltowej naprzemienności załamka T	103
5.2. Rola testów odczynowości autonomicznej w wyłonieniu chorych o relatywnie niewielkim ryzyku nagłej śmierci sercowej	104
5.2.1. Negatywna wartość prognostyczna testów wrażliwości odruchu z baroreceptorów tętnicznych	104
5.2.2. Negatywna wartość prognostyczna wybranych wskaźników krótkookresowej zmienności rytmu serca	109
5.2.3. Potencjalny wpływ terapii beta-adrenolitykami na wartość rokowniczą parametrów autonomicznego układu nerwowego	112
5.3. Inne parametry	114
5.4. Próba łączenia kilku wskaźników w zestawy w celu poprawy negatywnej wartości prognostycznej	119
5.5. Podsumowanie	120
6. WNIOSKI	124
7. PIŚMIENNICTWO	126
8. STRESZCZENIE	163
9. SUMMARY	167

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

ANS	- <i>autonomic nervous system</i>	autonomiczny układ nerwowy
BRS	- <i>baroreflex sensitivity</i>	wrażliwość odruchu z baroreceptorów tętniczych
BRS_RI	- <i>baroreflex sensitivity _Robbe index</i>	wrażliwość odruchu z baroreceptorów tętniczych oceniana za pomocą metody Robbego
BRS_WBA	- <i>baroreflex sensitivity- _whole band average</i>	wrażliwość odruchu z baroreceptorów tętniczych oceniana nową spektralną metodą z uwzględnieniem wszystkich punktów SAP i HP
EVENT_1	- <i>primary end point</i>	pierwszorzędowy punkt końcowy
EVENT_2	- <i>secondary end point</i>	drugorzędowy punkt końcowy
f	- <i>frequency</i>	częstotliwość
HRV	- <i>heart rate variability</i>	zmienność rytmu zatokowego serca
HF	- <i>high frequency</i>	wysokie częstotliwości widma analizy spektralnej ($0,15 \text{ Hz} \leq f < 0,4 \text{ Hz}$)
HFnu	-	wskaźnik HF wyrażony w jednostkach znormalizowanych
HP	- <i>heart period</i>	długość cyklu serca
ICD	- <i>implantable cardioverter- defibrillator</i>	wszczepialny kardiowerter-defibrylator serca
LF	- <i>low frequency</i>	niskie częstotliwości widma analizy spektralnej ($0,04 \text{ Hz} \leq f < 0,15 \text{ Hz}$)
LFnu	-	wskaźnik LF wyrażony w jednostkach znormalizowanych
LVEF	- <i>left ventricular ejection fraction</i>	frakcja wyrzutowa lewej komory serca
MTWA	- <i>microvolt T-wave alter- nans</i>	mikrowoltowa naprzemiennosc załamka T
MTWA_neg	- <i>negative for microvolt T-wave alternans</i>	ujemny wynik badania mikrowoltowej naprzemiennosci załamka T
MTWA_pos	- <i>positive for microvolt T-wave alternans</i>	dodatni wynik badania mikrowoltowej naprzemiennosci załamka T
MTWA_ind	- <i>indeterminate for micro- volt T-wave alternans</i>	nieokreślony wynik badania mikrowoltowej naprzemiennosci załamka T
MTWA_non- neg	- <i>nonnegative for microvolt T-wave alternans</i>	nienegatywny wynik badania mikrowoltowej naprzemiennosci załamka T
NPV	- <i>negative predictive value</i>	wartość prognostyczna wyniku ujemnego
nsVT	- <i>non-sustained ventricular tachycardia</i>	samoograniczający się (nieutralony) częstoskurcz komorowy
NYHA	- <i>New York Heart Associa- tion</i>	kliniczna klasyfikacja stopnia zaawansowania niewydolności serca zaproponowana przez Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne

pNN50	- <i>percent of difference between adjacent normal RR intervals that are greater than 50 ms</i>	odsetek różnic między kolejnymi odstępami RR przekraczających 50 ms
PPV	- <i>positive predictive value</i>	wartość prognostyczna wyniku dodatniego
rMSSD	- <i>root mean square successive difference</i>	pierwiastek kwadratowy ze średniej sumy kwadratów różnic między kolejnymi odstępami RR
RR	-	odstęp między kolejnymi załamkami R pobudzeń zatokowych
SAP	- <i>systolic arterial pressure</i>	skurczowe ciśnienie krwi
SCD	- <i>sudden cardiac death</i>	nagła śmierć sercowa
SDNN	- <i>standard deviation of all normal RR interval</i>	odchylenie standardowe od średniej wartości wszystkich odstępów RR rytmu zatokowego
VF	- <i>ventricular fibrillation</i>	migotanie komór
VPCs	- <i>ventricular premature contractions</i>	przedwczesne pobudzenia komorowe
VT	- <i>ventricular tachycardia</i>	częstoskurcz komorowy

1. WSTĘP

1.1. Epidemiologia nagłej śmierci sercowej

W populacji ogólnej nagła śmierć sercowa (SCD – *sudden cardiac death*) występuje z częstotliwością od 50 do 100 na 100000 mieszkańców [32, 45, 46, 73, 201, 276]. W Stanach Zjednoczonych ilość takich zdarzeń w ciągu roku wynosi od 250 do 300 tys. [98, 176]. Z powodu braku odpowiednich rejestrów służb ratownictwa medycznego w większości krajów, w tym również w Polsce, dokładne oszacowanie tego problemu jest utrudnione, choć przypuszczać należy, iż rzeczywista liczba nagłych zgonów jest większa, niż podana wyżej. Szczególnie mało wiadomo na temat występowania epizodów pozaszpitalnego nagłego zatrzymania krążenia, w przypadku którego śmiertelność sięga 90-95% [46, 203]. Akcje reanimacyjne w takich przypadkach podejmowane są z oczywistych względów z opóźnieniem. Wiadomo, że z każdą minutą takiego opóźnienia szansa na przeżycie chorego maleje, a w przypadku opóźnienia 10-minutowego jest wręcz znikoma. Co gorsza, trudno się jest spodziewać radykalnej poprawy sytuacji w tym zakresie, ponieważ w 40-50% przypadków epizod SCD następuje bez żadnych objawów zwiastujących, a 30-40% zdarzeń odbywa się w nieobecności świadków [45, 46, 73]. W związku z powyższym nacisk powinno się kłaść na zapobieganie takim zdarzeniom.

Wiodącymi przyczynami SCD, wynoszącymi aż 75-80%, są złośliwe arytmie komorowe, do których zalicza się utrwalony częstoskurcz komorowy (VT – *ventricular tachycardia*) oraz migotanie komór (VF – *ventricular fibrillation*). Przełomem w leczeniu VT/VF, a tym samym SCD, było wprowadzenie do praktyki klinicznej implantowanych kardiowerterów-defibrylatorów serca (ICD – *implantable cardioverter-defibrillator*). Pierwszy ICD u ludzi implantowano w 1980 roku przez lekarza polskiego pochodzenia Mieczysława (Michaela) Mirowskiego.

Aktualnie wykonanie zabiegu implantacji ICD zaleca się u wszystkich chorych, którzy przeżyli epizod nagłego zatrzymania krążenia w mechanizmie VT/VF. Chorzy tacy stanowią grupę największego ryzyka SCD z prawdopodobieństwem nawrotu złośliwej arytmii komorowej wynoszącym 25-40% w ciągu roku [156, 201, 272]. Zabieg implantacji ICD u takich chorych powinien być wykonany w trybie pilnym [299].

Znacznie liczniejszą grupą chorych o dużym ryzyku SCD są osoby z dysfunkcją skurczową lewej komory serca bez notowanych VT/VF w wywiadzie, u których ryzyko złośliwej arytmii komorowej wynosi od 10 do kilkunastu procent w ciągu roku [13, 198]. Zgodnie z aktualnymi zaleceniami, implantacji ICD u takich chorych należy dokonać w każdym przypadku, gdy wielkość frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF – *left ventricular ejection fraction*) wynosi 35% i mniej [77, 299]. Warty podkreślenia jest fakt, iż grupa ta stanowi populację dość zróżnicowaną względem ryzyka VT/VF, gdyż nie jest ono jednakowe u wszystkich chorych. O ile wszczęcie ICD w profilaktyce wtórnej SCD nie budzi żadnych wątpliwości, to zalecenia dotyczące tego zabiegu oparte o wielkość tylko jednego parametru, jakim jest LVEF, stanowią przedmiot intensywnych dyskusji.

1.2. Kolejki osób oczekujących na implantację kardiowertera-defibrylatora serca – nieunikniony problem współczesnej elektroterapii

Według aktualnych zaleceń zabieg implantacji ICD należy przeprowadzić u wszystkich chorych po przebytym zawale serca z LVEF $\leq 35\%$, z klasą czynnościową od I do III według klasyfikacji NYHA (*New York Heart Association*). Chorem z niedokrwinnym podłożem dysfunkcji skurczowej lewej komory serca zabieg taki należy wykonać w przypadku stwierdzenia u nich II lub III klasy według klasyfikacji NYHA [77, 299]. W związku z powyższymi zaleceniami, nieuniknionym wydaje się problem kolejek osób zakwalifikowanych i oczekujących na zabieg implantacji ICD. Szacując liczbę potencjalnych kandydatów do tej procedury należy podkreślić, że grupa osób spełniających powyższe kryteria jest bardzo duża. A w związku z rosnącą świadomością lekarzy kierujących chorych na taki zabieg, poprawą dostępności diagnostyki za pomocą przede wszystkim badania echokardiograficznego, jak również w związku z wzrostem skuteczności leczenia niewydolności serca i starzeniem się populacji, liczba chorych kierowanych na implantację ICD w oparciu o wielkość LVEF będzie stale się zwiększać.

Liczba wykonywanych zabiegów implantacji ICD różni się istotnie w poszczególnych krajach. Na przykład w Stanach Zjednoczonych, gdzie nie jest ona limitowana

możliwościami finansowymi, stanowi 600–650 na milion mieszkańców. W krajach europejskich, gdzie średnio implantuje się około 250 ICD na milion mieszkańców, zwraca uwagę dość znaczne zróżnicowanie liczby tych procedur w poszczególnych państwach. Dla przykładu, stanowi ona zaledwie kilkanaście na milion mieszkańców w republikach nadbałtyckich (Litwa, Łotwa, Estonia), około 100 na milion mieszkańców na Węgrzech, podczas gdy we Włoszech i Niemczech wszczepia się ponad 300 ICD na milion mieszkańców. W Polsce liczba tych zabiegów według danych konsultanta krajowego w dziedzinie kardiologii z 2012 roku wynosi 228 na milion mieszkańców, co jest zbliżone do średniej europejskiej. Warto podkreślić, że w województwie pomorskim, na materiale którego powstała niniejsza praca, ilość implantacji przewyższa średnią europejską i wynosi 320 na milion mieszkańców. Mimo to, opierając się o dane epidemiologiczne można stwierdzić, że ilość tych zabiegów jest 2-3-krotnie mniejsza, niż liczba potencjalnych kandydatów.

O zbyt małej ilości implantacji ICD pomimo dużej świadomości lekarzy kierujących na ten zabieg decydują ograniczone środki finansowe przeznaczone na refundację tej procedury. Niezależnie od licznych dowodów przemawiających za korzystnym wpływem implantowanego ICD na rokowanie chorych wiadomo, iż zabieg ten jest procedurą kosztowną [301]. Według dostępnych danych z piśmiennictwa, w Stanach Zjednoczonych dla uratowania jednego życia poprzez zastosowanie ICD (*year-of-life saved*) należy przeznaczyć 27.000-70.000\$ rocznie [301]. W Polsce koszty te według prowadzonego we wcześniejszych latach rejestru wyniosły 32.859-46.342 zł [207]. Należy dodatkowo zwrócić uwagę na fakt, iż obserwowany wcześniej w naszym kraju wzrost wskaźnika implantacji ICD na milion mieszkańców uległ zahamowaniu w ciągu ostatnich 3 lat. Związane to jest prawdopodobnie z limitowanymi możliwościami finansowymi służby zdrowia naszego państwa.

Ograniczone zasoby finansowe z jednej strony, a stale rosnące kolejki chorych zakwalifikowanych i oczekujących na implantację ICD z drugiej, w sposób nieunikniony prowadzą do zgonu części pacjentów. Czas oczekiwania na zabieg implantacji ICD według raportów konsultantów wojewódzkich w roku 2012 wynosił od kilku do nawet 12-18 miesięcy. Uwzględniając poziom śmiertelności wśród chorych z dysfunkcją skurczową lewej komory serca, wynoszący od kilku do kilkunastu procent rocznie [13, 198]

można oszacować, iż na 100 osób oczekujących w kolejce od kilku do kilkunastu chorych umrze w ciągu roku, zanim dojdzie u nich do zabiegu.

Z powyższych danych wynika, iż kształtowanie kolejki chorych zakwalifikowanych do implantacji ICD w ramach profilaktyki pierwotnej SCD wydaje się niezwykle potrzebne. Wobec akceptacji obniżonej LVEF, jako jedyne i wystarczającego wskaźnika kwalifikującego pacjentów do implantacji ICD, identyfikacja osób o szczególnie dużym ryzyku SCD straciła na znaczeniu. Natomiast racjonalizacja kolejki chorych poprzez identyfikację osób o relatywnie niewielkim ryzyku złośliwych arytmii komorowych, które mogłyby bezpiecznie czekać na zabieg wydaje się niezwykle ważnym z praktycznego punktu widzenia i możliwym do przeprowadzenia krokiem. Takie postępowanie poprzez szersze udostępnienie zabiegu implantacji ICD dla chorych o większym zagrożeniu SCD mogłoby prowadzić ostatecznie do redukcji liczby nagłych zgonów, co stanowi cel nadrzędny działań służby zdrowia każdego kraju.

Dodatkowo, kierowanie kolejką chorych do implantacji ICD w profilaktyce pierwotnej SCD poprzez wyłonienie pacjentów o relatywnie niewielkim ryzyku może być traktowane jako pierwszy krok w racjonalizacji wskazań do zabiegu. Na podstawie odpowiednich badań diagnostycznych cechujących się wysoką wartością predykcyjną wyniku ujemnego u części chorych zabieg implantacji ICD można by było nie tylko przesunąć w czasie, ale być może nawet zrezygnować z niego całkowicie. Jednak o ile łatwiej jest podjąć decyzję o zmianie kolejności wykonywanych implantacji ICD, kierując się ogólną umieralnością osób oczekujących w kolejce, o tyle całkowita dyskwalifikacja chorych ocenionych jako niezagrożone wymaga przeprowadzenia odrębnych wielośrodkowych, randomizowanych badań.

1.3. Ograniczenia związane z kwalifikacją chorych do implantacji kardiowertera-defibrylatora serca w oparciu o pojedynczy parametr, jakim jest frakcja wyrzutowa lewej komory serca

Wiadomo, że wielkość LVEF jest jednym z najważniejszych parametrów klinicznych, decydującym o rokowaniu chorego [85, 151, 261, 275, 295]. Dla przykładu, w badaniu Val-HeFT (*Valsartan Heart Failure Trial*), którym objęto ponad 5 tysięcy chorych, stwierdzono, że osoby z LVEF < 32% cechowała większa śmiertelność ogól-

na, niż pacjentów z wyższą LVEF, a najgorsze rokowanie dotyczyło chorych z LVEF < 22% [295]. Według rejestru CASS (*Coronary Artery Surgery Study*) rokowanie pacjentów poza ilością zamkniętych naczyń wieńcowych zależne było od wielkości LVEF [85]. Według danych Exnera i wsp. wartość LVEF < 30% wiązała się z istotnie większą śmiertelnością kardiologiczną [87]. Wiadomo też, że poprawa LVEF, na przykład na skutek implantacji ICD z funkcją resynchronizującą, przyczynia się do zmniejszenia ryzyka arytmii komorowych oraz interwencji ICD [250].

Jednak, mimo obowiązujących zaleceń dotyczących implantacji ICD opartych o wartość jedyne go parametru, jakim jest wielkość LVEF, istnieje powszechna świadomość, że postępowanie takie nie jest idealnym [13, 31, 198, 262]. Ze względu na złożony patomechanizm SCD ocena stopnia ryzyka na podstawie tylko jednego parametru jest zawsze niewystarczająca. Wiadomo, że nie każdy pacjent z LVEF ≤ 35% cechuje się bardzo wysokim stopniem ryzyka SCD, a z drugiej strony LVEF stanowi czynnik ryzyka nie tylko SCD, lecz również zgonu nienagłego, na co już nie ma wpływu implantowany ICD [14, 111, 120, 181]. Zależności takie były wyraźnie pokazane w jednej z metaanaliz opartej o dane z 20 badań klinicznych, przeprowadzonej na ponad 7 tys. chorych, gdzie czułość oraz swoistość wskaźnika LVEF w przewidywaniu ryzyka złośliwych arytmii komorowych wyniosły tylko 59% i 78% odpowiednio [10].

W piśmiennictwie można znaleźć liczne dowody na to, że nie wszyscy chorzy z dysfunkcją skurczową lewej komory serca otrzymujący ICD korzystają z tego urządzenia. Istnieją dane świadczące o tym, że u wielu chorych z dysfunkcją skurczową lewej komory serca może nigdy nie dojść do potrzeby wyładowania urządzenia [210], a część takich pacjentów może umrzeć z przyczyn nierytmicznych nie korzystając z wszczepionego ICD [159]. Dwa największe badania udowadniające rolę ICD u chorych z dysfunkcją skurczową lewej komory serca, MADIT II (*Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II*) oraz SCD-HeFT (*Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial*), pokazują jednocześnie, że odpowiednio aż 76% i 79% chorych nie skorzystało z wszczepionego urządzenia w okresie 21 i 45,5 miesięcy obserwacji [13, 198]. W badaniu SCD-HeFT [13] redukcja liczby zgonów związana z implantowanymi ICD wyniosła tylko 1,4% w ciągu roku oraz 7,2% w ciągu 5 lat obserwacji. W badaniu MASTER (*Microvolt T-wave Alternans Testing for Risk Stratification of Post-Myocardial Infarction Patients*) przeprowadzonym na grupie 575 chorych po zawale serca, z

LVEF \leq 30%, przy średnim 2,1-rocznym okresie obserwacji tylko u 12,1% badanych osób wystąpiła arytmia komorowa [43]. W badaniu CARISMA (*Cardiac Arrhythmias and Risk Stratification after Myocardial Infarction*) wśród pacjentów z LVEF \leq 40% z implantowanym rejestratorem arytmii objawowe VT albo VF wystąpiły u zaledwie 8% osób w ciągu 2 lat obserwacji [132]. W realnym życiu i codziennej praktyce lekarskiej implantacji ICD dokonuje się często u osób starszych oraz z większą liczbą obciążeń dodatkowych w porównaniu do chorych zwykle objętych badaniami klinicznymi. Dlatego można się spodziewać, że odsetek pacjentów, którzy nie skorzystają z interwencji ICD, w rzeczywistości jest jeszcze większy, co wynika z dodatkowych obciążeń chorych i zgonów niearytmicznych, na co ICD nie ma już wpływu [14, 111, 119].

Należy też zaznaczyć, że z praktycznego punktu widzenia ocena LVEF w oparciu o badanie echokardiograficzne dwuwymiarowe jest w dużym stopniu subiektywna, co niewątpliwie rzutuje na dokładność dokonanego pomiaru. W wieloośrodkowych badaniach klinicznych ocena LVEF opiera się najczęściej o analizę wykonaną przez dwóch niezależnych badaczy, co w codziennej praktyce klinicznej nie jest postępowaniem rozpowszechnionym, a też i trudnym do wprowadzenia w praktykę lekarską. Co prawda rosnącym zainteresowaniem w ostatnich latach cieszy się ocena LVEF w badaniu rezonansu magnetycznego, które uznawane jest aktualnie za badanie referencyjne dla oceny LVEF [16, 122]. Również wielkość LVEF oceniona na podstawie badania echokardiograficznego trójwymiarowego w czasie rzeczywistym przy użyciu aplikacji *tri-plane* stanowi możliwość bardzo dokładnego pomiaru LVEF, które w dużym stopniu koreluje z pomiarami dokonanymi za pomocą badania rezonansu magnetycznego [166]. Jednak w chwili obecnej ani badanie rezonansu magnetycznego, ani badanie echokardiograficzne trójwymiarowe nie są używane rutynowo w celu dokładnej oceny LVEF przy kwalifikacji do implantacji ICD. Nie dziwi więc fakt, że wielkość LVEF u pacjentów kierowanych do ośrodków implantujących ICD, może nie zawsze być dokładnie oceniona. Największe konsekwencje takich nieścisłości będą dotyczyć chorych z graniczną LVEF, gdzie nieprecyzyjny pomiar może prowadzić do zakwalifikowania do ICD pacjenta z LVEF w rzeczywistości przewyższającą 35% lub niezakwalifikowania do tego zabiegu chorego z rzeczywistą LVEF poniżej 35%. Należy jednak bardzo wyraźnie podkreślić, iż zastrzeżenia powyższe absolutnie nie ujmują bardzo ważnej roli badania echokardiograficznego dwuwymiarowego, tylko stanowią kolejny dowód, że opieranie

się o pomiar LVEF, jako jedyny parametr stosowany w kwalifikacji chorych do implantacji ICD posiada pewne ograniczenia praktyczne.

1.4. Powikłania związane z implantowanym kardiowerterem-defibrylatorem serca

Znalezienie dodatkowych nieinwazyjnych wskaźników diagnostycznych cechujących się wysoką wartością prognostyczną wyniku ujemnego może posiadać znaczenie praktyczne nie tylko w ustaleniu kolejności implantacji ICD, lecz również w podjęciu decyzji o odroczeniu tego zabiegu u chorych, u których stwierdza się zwiększone ryzyko potencjalnych powikłań z nim związanych, albo u takich z nich, gdzie implantacja urządzenia mogłaby napotkać trudności techniczne.

Do jednych z najgroźniejszych powikłań implantacji ICD należą powikłania infekcyjne [8, 163]. Szczególnie narażeni na takie konsekwencje są pacjenci z wywiadem infekcyjnego zapalenia wsierdza, chorzy z cukrzycą, przewlekłą chorobą nerek, a zwłaszcza poddawani regularnym dializoterapiom, jak również chorzy z ogólnoustrojowymi chorobami przebiegającymi z obniżeniem poziomu odporności.

Kolejnym istotnym powikłaniem zabiegu implantacji ICD są nieadekwatne wyładowania urządzenia, to znaczy takie, które są spowodowane innymi, niż złożone arytmie komorowe, zdarzeniami. Doświadcza ich od 12 do 25% chorych [71, 76, 156, 198, 296], a szczególnie narażeni na nie są pacjenci z szybkimi napadowymi tachyarytmiami nadkomorowymi [71, 198]. Niestety, nieadekwatne interwencje ICD mogą mieć niekorzystny wpływ na rokowanie, na przykład gdy występują na skutek szybkiego migotania przedsionków, jak również prowadzić mogą do komplikacji natury psychologicznej [28, 64, 76, 145, 186, 206, 234, 281].

Zgodnie z niedawno opublikowanymi danymi Matlocka i wsp. [188] kardiologzy w kwalifikacji chorych z dysfunkcją skurczową lewej komory serca do implantacji ICD poddawani są presji zaleceń, zapominając o możliwych powikłaniach związanych z tym zabiegiem. Część pacjentów nawet deklaruje, iż zgodę na implantację ICD wyrazili w związku z sugestią lekarza prowadzącego, a szereg pacjentów dowiaduje się o możliwych powikłaniach w momencie, gdy ich doświadczą [188].

W przypadku chorych o zwiększonym ryzyku powikłań związanych z zabiegiem implantacji ICD stwierdzenie na podstawie dodatkowych, nieinwazyjnych badań diagnostycznych relatywnie niewielkiego ryzyka SCD mogłoby stanowić podstawę do odroczenia zabiegu, przynajmniej do czasu opanowania albo ustabilizowania wskazanych sytuacji klinicznych.

1.5. Wskaźniki ryzyka nagłej śmierci sercowej

1.5.1. Patomechanizm nagłej śmierci sercowej

Patomechanizm SCD jest bardzo złożony. Wystąpienie złośliwej arytmii komorowej, stanowiącej najczęstszy powód SCD, wymaga współdziałania trzech podstawowych składowych: obecności substratu arytmii, działania czynników wyzwalających oraz aktywności czynników modulujących. U każdego pacjenta siła i zakres współwystępowania poszczególnych składowych mogą być różne, a możliwość oceny wielu wskaźników w celu jak najbardziej precyzyjnej oceny stopnia ryzyka SCD jest niezwykle ważna [98, 152].

Szereg metod diagnostycznych służy ocenie parametrów charakteryzujących każdą ze składowych patomechanizmu SCD. Do oceny **substratu arytmii** służy przede wszystkim badanie echokardiograficzne serca, jak również inne techniki obrazowe, za pomocą których ocenić można stopień uszkodzenia serca. O możliwych zmianach morfologicznych może też świadczyć poszerzenie zespołu QRS, w tym blok lewej odnogi pęczka Hisa, które można ocenić na podstawie 12-odprowadzeniowego badania EKG. Do oceny **czynników wyzwalających**, takich jak ekstrasystolia komorowa, samoograniczający się VT (nsVT – *non-sustained VT*), służy zwykle 24-godzinna rejestracja EKG metodą Holtera. Do **czynników modulujących oraz odpowiedzialnych za podatność serca na arytmie** należą parametry aktywności autonomicznego układu nerwowego (ANS – *autonomic nervous system*) oraz mikrowoltowa naprzemiennosc załamka T (MTWA – *microvolt T-wave alternans*). Kompleksowa ocena pacjenta oparta o badanie różnych składowych patomechanizmu SCD pozwala na rzetelne oszacowanie stopnia ryzyka złośliwych arytmii komorowych [98, 152].

Większość dotychczasowych prac w tym zakresie miała na celu wyłonienie chorych o największym ryzyku złośliwych arytmii komorowych. Aktualnie dla chorych z dysfunkcją skurczową lewej komory serca ma to mniejsze znaczenie praktyczne, gdyż z racji obowiązujących standardów wszyscy pacjenci z $LVEF \leq 35\%$ wymagają implantacji ICD w ramach profilaktyki pierwotnej SCD. Natomiast, w świetle aktualnych zaleceń bardzo ważnym i racjonalnym aspektem byłaby możliwość wyłonienia wśród chorych z $LVEF \leq 35\%$ takich, którzy są zagrożeni zdarzeniami arytmicznymi w zdecydowanie mniejszym stopniu. W tym zakresie wydaje się niezwykle ważnym znalezienie parametrów o wysokiej wartości prognostycznej wyniku ujemnego (NPV – *negative predictive value*). Zabieg implantacji ICD u chorych, zakwalifikowanych na podstawie takich testów do grupy niskiego ryzyka SCD można by było odroczyć, aby w tym czasie móc go wykonać u pozostałych, bardziej zagrożonych osób. Wydaje się, że w chwili obecnej zapotrzebowanie na tego typu parametry diagnostyczne jest bardzo duże w związku ze stale rosnącą liczbą chorych z dysfunkcją skurczową lewej komory serca zgłaszanych i oczekujących na implantację ICD w ramach profilaktyki pierwotnej SCD. Opierając się o dane z piśmiennictwa i uwzględniając aktualne zasady leczenia chorych kardiologicznych, należy wymienić jako interesujące w tym zakresie badania MTWA oraz wskaźniki ANS jako metody całkowicie nieinwazyjne, możliwe do zastosowanie w licznych grupach chorych kardiologicznych.

1.5.2. Badanie mikrowoltowej naprzemienności załamek T

1.5.2.1. Patofizjologia mikrowoltowej naprzemienności załamek T

Naprzemiennosc załamek T wynika z regionalnej niejednorodności (niehomogenności) repolaryzacji komórek mięśnia serca, określanej jako czynnościowa dyspersja repolaryzacji, na co składa się niejednorodność amplitudy i czasu trwania potencjału czynnościowego. Przyczyny i skutki powstania alternansu załamek T budzą zainteresowanie naukowców od wielu lat, a mechanizm MTWA jest ciągle poddawany licznym dyskusjom. Dane z piśmiennictwa dowodzą, iż na poziomie komórkowym jednym z najważniejszych mechanizmów powstania zjawiska naprzemienności załamek T jest

nieprawidłowy wychwyty zwrotny jonów wapnia przez receptory SERCA2 siateczki sarkoplazmatycznej [17, 51, 74, 78, 282]. Według jednej z teorii międzykomórkowe różnice w zakresie amplitudy i czasu trwania potencjału czynnościowego komórki mięśnia serca prowadzą do różnic w wewnątrzkomórkowym stężeniu jonów wapnia [5, 7, 102, 129]. Według drugiej teorii to różnice w stężeniu jonów wapnia, powstające na skutek zaburzeń jego wychwyty zwrotnego prowadzą do różnic w amplitudzie i czasie trwania potencjału czynnościowego [44, 75, 102, 112, 134, 142, 158, 214, 215].

Do powstania alternansu niezbędne jest współwystępowanie substratu oraz czynnika wyzwalającego. Substrat powinien prowadzić do powstania bloku jednokierunkowego (*re-entry*) w mięśniu serca. Mogą to być zarówno ewidentne zmiany morfologiczne, jak na przykład obszar niedokrwienności [51, 78]. Potwierdza się to w pracach opartych o analizę MTWA w trakcie przejściowego zamknięcia naczynia wieńcowego podczas zabiegu angioplastyki [143, 202], jak również w trakcie uniesienia odcinka ST u chorych z dławicą Prinzmetala [246]. Inne zmiany morfologiczne również mogą prowadzić do powstania ogniska *re-entry*, a w konsekwencji do alternansu [285]. Również przyczyną alternansu może być czynnościowy blok jednokierunkowy [6], co tłumaczy dodatni wynik alternansu u osób bez ewidentnych zmian morfologicznych w sercu. Z drugiej strony, obecność obszarów martwicy mięśnia serca prowadzi do zmniejszenia amplitudy alternansu lub wręcz jego ustąpienia, co może tłumaczyć ujemny wynik badania MTWA u pacjenta z blizną pozawałową [69].

Czynnikiem **wyzwalającym** powstanie alternansu załamka T jest w głównej mierze nadmierna aktywacja adrenergiczna [100, 101, 194, 204, 241; 284]. Stanowić to może wytłumaczenie dlaczego badanie MTWA oparte o wykorzystanie wysiłku fizycznego jako bodźca do aktywacji adrenergicznej, posiada lepszą wartość prognostyczną, niż na przykład badanie polegające na przyspieszeniu akcji serca za pomocą stymulacji z rozrusznika serca [161, 162, 242].

1.5.2.2. Potencjalna przydatność badania mikrowoltowej naprzemienności załamka T w ustaleniu kolejności implantacji ICD

W piśmiennictwie opisywane są dwie metody służące do oceny MTWA: metoda spektralna oraz czasowa. Pierwsza z nich jest znana od wielu lat, stosowana w wielu publikacjach, posiada akceptację FDA (*Food and Drug Administration*), podczas gdy druga metoda takiej akceptacji nie posiada. W związku z istotnie różniącymi się zasadami metodologicznymi, nie można wyników otrzymanych tymi metodami stosować zamiennie. W odniesieniu do metody spektralnej wykazano związek pomiędzy nieprawidłowym wynikiem badania MTWA, a występowaniem złośliwych arytmii komorowych zarówno spontanicznych, jak i indukowanych w badaniu elektrofizjologicznym wśród chorych z dysfunkcją skurczową lewej komory serca o etiologii niedokrwiennej [26, 27, 33, 40, 41, 67], jak i tak zwanej nie-niedokrwiennej [12, 33, 67, 247]. Na przykład w badaniu Bloomfielda i wsp. [27] obejmującym 587 chorych z $LVEF \leq 40\%$ nieprawidłowy wynik badania MTWA związany był z 15% ryzykiem śmiertelności ogólnej oraz epizodów złośliwej arytmii komorowej w ciągu 2 lat obserwacji, podczas gdy wynik ujemny związany był z tylko 2,5% ryzykiem takich zdarzeń ($p < 0,001$). Rashba i wsp. [243] dowiedli, że test MTWA przewiduje ryzyko złożonego punktu końcowego (zgon, adekwatna interwencja ICD, spontaniczne VT/VF) wśród chorych z $LVEF 30-40\%$. Chow i wsp. podobne wyniki podają w badaniu 768 chorych z niedokrwinnym podłożem dysfunkcji skurczowej lewej komory serca [41]. W pracy Salerno-Uriarte i wsp. [247] obejmującej 446 chorych o nie-niedokrwinnym podłożu kardiomiopatii nieprawidłowy wynik MTWA związany był z 4-krotnie większym ryzykiem zgonu z przyczyn kardiologicznych oraz VT/VF w okresie 18-24 miesięcy obserwacji.

Należy zaznaczyć, że wspólną cechą wszystkich tych prac jest podkreślenie wartości prognostycznej wyniku dodatniego testu MTWA, a test ten był rozpatrywany jako przydatny w identyfikacji chorych o największym ryzyku złośliwych arytmii komorowych. Te liczne, jednoznaczne wyniki przyczyniły się do umieszczenia badania MTWA w międzynarodowych zaleceniach dotyczących diagnostyki i leczenia komorowych zaburzeń rytmu serca, przyznając mu relatywnie wysoką pozycję zaleceń - klasę IIa [299]. Żaden inny parametr nieinwazyjny nie uzyskał takiej pozycji.

Po opublikowaniu wyników badań MADIT II i SCD-HeFT [13, 198] oraz aktualizacji wskazań do implantacji ICD postępowanie oparte o wyłonienie chorych o największym ryzyku SCD wśród pacjentów z dysfunkcją skurczową lewej komory serca straciło na znaczeniu. Natomiast wobec wydłużających się kolejek osób zakwalifikowanych i oczekujących na ten zabieg oraz w oparciu o dane dotyczące niejednorodności grupy chorych z $LVEF \leq 35\%$ względem ryzyka SCD, rola badania MTWA w wyłonieniu osób o relatywnie niewielkim ryzyku SCD może okazać się bardzo istotna.

O możliwości zastosowania testu MTWA w tym zakresie świadczą wyniki niektórych badań, gdzie temat ten był omawiany przy okazji innych analiz. Na przykład, Chow i wsp. pokazali, że implantacja ICD nie prowadziła do redukcji śmiertelności ogólnej wśród chorych z dysfunkcją skurczową lewej komory serca, u których dodatkowo stwierdzano ujemny wynik badania MTWA, podczas gdy efekt taki osiągnięto w grupie chorych z nieprawidłowym wynikiem MTWA [42]. Bloomfield i wsp. dowiedli, iż prawdopodobieństwo przeżycia chorych z $LVEF < 31\%$ i ujemnym wynikiem badania MTWA wyniosło ponad 97% w ciągu 2 lat [27]. Również, potwierdzeniem faktu niewielkiego zagrożenia chorych z ujemnym testem MTWA są wyniki wcześniejszych wstępnych badań własnych opartych o niewielką grupę chorych [60], jak również pilotażowego wielośrodkowego badania, w którym autorka niniejszej pracy brała udział [192]. Dowiedziono w nim, że w grupie 651 chorych z $LVEF \leq 40\%$ śmiertelność ogólna w ciągu 2 lat obserwacji nie różniła się istotnie statystycznie wśród pacjentów z ujemnym wynikiem MTWA, mimo zdecydowanie mniejszej liczby implantowanych u takich chorych ICD, w porównaniu do chorych z nieprawidłowym wynikiem tego badania (13% i 62% ICD odpowiednio, $p < 0,001$). Wyniki tej pracy zostały ogłoszone na prestiżowym kongresie w roku 2013, w Stanach Zjednoczonych.

Przydatność badania MTWA w wyłonieniu chorych o relatywnie niewielkim ryzyku SCD, to znaczy takich, którzy na tle całej populacji osób z dysfunkcją skurczową lewej komory serca posiadają relatywnie niewielkie ryzyko złośliwych arytmii komorowych, w oparciu o wysoką wartość prognostyczną wyniku ujemnego tego testu, nie jest zbadana w sposób wystarczający. Brak jest prac skierowanych bezpośrednio na taki cel, a NPV testu MTWA oceniana była głównie przy okazji innych analiz. Przy tym wartość NPV różni się dość znacząco u poszczególnych autorów. Wykazanie możliwości zastosowania badania MTWA w wyłonieniu chorych o relatywnie niewielkim ryzy-

ku SCD w grupie chorych z dysfunkcją skurczową lewej komory serca stanowić mogłoby podstawę do stosowania tej metody w ustaleniu kolejności implantacji ICD u takich osób.

1.5.3. *Badania aktywności autonomicznego układu nerwowego*

Choć związek pomiędzy zaburzoną równowagą współczulno-przywspółczulną a incydentami złośliwych arytmii komorowych został dowiedziony w pracach zarówno eksperymentalnych, jak i klinicznych, to jego znaczenie kliniczne u chorych z dysfunkcją skurczową lewej komory serca, zwłaszcza w aspekcie stratyfikacji ryzyka SCD nie jest zbadane w sposób wyczerpujący. Rola badań aktywności ANS w aspekcie wyłonienia chorych o relatywnie niewielkim ryzyku złośliwych arytmii komorowych i ewentualnej racjonalizacji kolejności implantacji ICD w ogóle nie była rozpatrywana w piśmiennictwie.

1.5.3.1. *Aktywność autonomicznego układu nerwowego a patofizjologia nagłej śmierci sercowej*

Wpływ zaburzeń dynamicznej równowagi ANS, polegających na wzmożeniu napięcia składowej współczulnej i/lub obniżeniu aktywności składowej przywspółczulnej, na występowanie złośliwych arytmii komorowych jest znany od wielu lat. Dowodzą tego liczne prace eksperymentalne [121, 187, 251, 252], jak i kliniczne [1, 15, 199]. Już w latach 70. Schwartz i wsp. wykazali, że blokada prawego zwoju gwiazdzistego prowadzi do tachykardii oraz obniżenia progu dla wystąpienia migotania komór u doświadczalnych zwierząt. [251, 252]. Martins i wsp. stymulując włókna współczulne u psów z eksperymentalnym zawałem serca obserwowali nasilenie występowania złośliwych arytmii komorowych [187]. W badaniach na ludziach z ostrym zawałem serca Adgey i wsp. stwierdzili, że bezpośrednio przed wystąpieniem epizodów VF istotnie zwiększa się częstość rytmu zatokowego serca, wskazując na wzmożenie aktywności współczulnej [1].

W odróżnieniu od patologicznego wpływu aktywacji składowej współczulnej, zwiększenie napięcia przywspółczulnego wywiera działanie ochronne i przyczynia się do zabezpieczenia mięśnia sercowego przed rozwojem arytmii komorowych [160, 252, 253]. Dla przykładu Schwartz i wsp. stwierdzili, że u psów po przebytych zawale serca blokada farmakologiczna lewego zwoju gwiaździstego prowadzi do zmniejszenia ryzyka występowania VF [252]. Vanoli i wsp. zaobserwowali podobną reakcję u zwierząt na skutek bezpośredniej elektrycznej stymulacji nerwu błędnego [280]. Pośrednim dowodem na to, że wystąpienie złośliwych arytmii komorowych może być uzależnione od napięcia poszczególnych składowych ANS służą również dane Müllera i wsp. [199]. Autorzy podają, że częstość epizodów SCD jest najniższa w czasie spoczynku nocnego, obserwuje się natomiast jej nagły wzrost w godzinach porannych, co jest zgodne z dobowym rozkładem aktywności obu składowych układu wegetatywnego [199].

Do najbardziej znanych i szeroko omawianych w piśmiennictwie metod oceny ANS należą badania wrażliwości odruchu z baroreceptorów tętnicznych (BRS – *baroreflex sensitivity*) oraz zmienności rytmu zatokowego serca (HRV – *heart rate variability*).

1.5.3.2. Wrażliwość odruchu z baroreceptorów tętnicznych

Baroreceptory tętnicze zlokalizowane są w zatoce tętnicy szyjnej i łuku aorty. Odgrywają one ważną rolę w regulacji częstości akcji serca w odpowiedzi na zmiany w zakresie skurczowego ciśnienia krwi. Mechaniczne rozciąganie naczyń na skutek zwiększenia ciśnienia tętniczego krwi stanowi bodziec dla baroreceptorów tętnicznych. Uruchamiane są przy tym dwie składowe odruchu: składowa sercowa oraz składowa naczyniowa. Składowa sercowa polega na bardzo szybkim (200–600 ms) pobudzeniu gałązek sercowych nerwu błędnego, na skutek czego dochodzi do zwolnienia rytmu serca. Następujące później zahamowanie tonicznej aktywności włókien współczulnych [82] zwężających światło naczyń jest związane z aktywnością składowej naczyniowej odruchu z baroreceptorów tętnicznych. Dochodzi przy tym do rozszerzenia naczyń krwionośnych oraz w konsekwencji do obniżenia ciśnienia tętniczego krwi. W związku z tym, że adaptacja częstości rytmu serca w odpowiedzi na zmiany ciśnienia krwi następuje poprzez zmiany napięcia składowych współczulnej i przywspółczulnej, to ocena

odruchu z baroreceptorów może służyć dla pośredniej oceny ich czynności [82]. Wydłużenie cyklu serca w odpowiedzi na wzrost skurczowego ciśnienia krwi o 1 mmHg jest miarą BRS. Należy zwrócić uwagę na fakt, że w związku z wielokrotnie szybszą reakcją ze strony składowej przywspółczulnej aktywność baroreceptorów tętnicznych stanowi odzwierciedlenie szybko zmieniającej się aktywności tej składowej względem wolniej, zmieniającej się aktywności składowej współczulnej. W związku z tym, że odruch z baroreceptorów tętnicznych świadczy o reakcji składowej przywspółczulnej w odpowiedzi na zmiany ciśnienia tętniczego krwi, wartość BRS jest miarą zdolności tej składowej do zmian, a nie bezpośrednią miarą jej aktywności. Wobec zasad aktywności ANS polegających na dynamicznej równowadze pomiędzy składowymi układu wegetatywnego, zmniejszenie wartości BRS związane może być zarówno ze zmniejszeniem napięcia składowej przywspółczulnej, jak i zwiększeniem napięcia składowej współczulnej. Analogicznie, wzrost wartości BRS związany może być z wzmocnieniem napięcia aktywności przywspółczulnej i/lub zmniejszeniem napięcia adrenergicznego.

Kliniczne znaczenie testu fenylefrynowego

Metodą referencyjną dla oceny BRS jest test z użyciem fenylefryny. Fenylefryna jest tak zwanym „czystym” α -stymulatorem zwiększającym skurczowe ciśnienie tętnicze krwi. Lek ten nie wywiera bezpośredniego wpływu na kurczliwość serca, ani na czynność centralnego układu nerwowego [82]. Wzrost skurczowego ciśnienia krwi w odpowiedzi na dożylnie podanie tego leku stanowi bodziec aktywujący baroreceptory tętnicze, na skutek czego dochodzi do zwiększenia napięcia składowej przywspółczulnej, prowadząc do zwolnienia akcji serca. Metoda oceny BRS za pomocą testu fenylefrynowego znalazła szerokie zastosowanie w badaniach naukowych oraz praktyce klinicznej.

Jedną z najważniejszych prac eksperymentalnych z użyciem testu fenylefrynowego jest praca Schwartz'a i wsp. z 1988 roku [254]. Autorzy stwierdzili, że u psów wystąpienie eksperymentalnego zawału serca prowadziło do istotnego obniżenia BRS: z 19,6 ($\pm 7,9$) ms/mmHg do 12,9 ($\pm 7,6$) ms/mmHg ($p < 0,001$). Zwierzęta dodatkowo poddano próbie wysiłkowej w warunkach niedokrwienia wywołanego częściowym podwiązaniem tętnicy okalającej. U ponad połowy psów w czasie testu wysiłkowego wystąpiło VF. Wartości BRS u zwierząt, u których doszło do arytmii były znamienne niższe w

porównaniu do BRS psów wolnych od takiego zdarzenia: odpowiednio 9,1 (± 6) oraz 17,7 ($\pm 6,5$) ms/mmHg ($p < 0,0001$). Ponadto autorzy stwierdzili, że w grupie psów z BRS > 20 ms/mmHg incydent VF wystąpił tylko u 12% badanych zwierząt, a gdy wartość BRS wynosiła < 9 ms/mmHg częstość VF sięgała aż 91% ($p < 0,001$). Na podstawie otrzymanych wyników Schwartz i wsp. stwierdzili, że obniżone wartości BRS wskazują na zwiększone ryzyko wystąpienia złośliwych arytmii komorowych [254]. Podobne wyniki eksperymentalne przedstawili w późniejszych latach również inni badacze [66, 280].

Wyniki uzyskane w pracach eksperymentalnych znajdują liczne potwierdzenia w badaniach klinicznych. Test ten jest badaniem bezpiecznym zarówno dla ludzi zdrowych, jak i u chorych kardiologicznych [165, 168; 196, 197]. Również doświadczenia własne są tego dowodem [236, 237]. Badania kliniczne dotyczące testu fenylefrynowego w zdecydowanej większości oparte są o grupy chorych po świeżym zawale serca [18, 90, 91, 167, 168, 254]. Na szczególne omówienie w tym zakresie zasługuje wielośrodkowe badanie ATRAMI (*Autonomic Tone and Reflexes after Myocardial Infarction*) [168]. Badanie to objęło ponad tysiąc osób po świeżym zawale serca, u których stwierdzenie wartości BRS ≤ 3 ms/mmHg wiązało się z istotnie większym ryzykiem zgonów z przyczyn kardiologicznych w ciągu średnio 21 (± 8) miesięcy obserwacji. U tych chorych, u których BRS nie przekraczała 3 ms/mmHg śmiertelność była znamiennej większa w porównaniu do osób z BRS powyżej 6,1 ms/mmHg (9 vs 2%, $p < 0,001$). Oprócz powyższego ważnym stwierdzeniem badania ATRAMI jest fakt, że wśród pacjentów z LVEF $\leq 35\%$ śmiertelność w czasie obserwacji wzrastała z 8% u chorych z BRS > 3 ms/mmHg do 18% u pacjentów z BRS ≤ 3 ms/mmHg ($p < 0,01$).

Również Mortara i wsp. w 1997 roku opublikowali bardzo ciekawą pracę dotyczącą 228 chorych z LVEF $\leq 40\%$ [197]. W badanej grupie autorzy stwierdzili, że wartość BRS poniżej 1,3 ms/mmHg pozwala na wyodrębnienie chorych szczególnie zagrożonych zgonem z przyczyn kardiologicznych, zatrzymaniem krążenia oraz wymagających przeszczepu serca w trybie pilnym niezależnie od szeregu znanych parametrów klinicznych. Ryzyko zdarzeń u takich chorych wynosiło 58% w okresie średnio 15 (± 12) miesięcy obserwacji w porównaniu do 27% u osób z wyższą wartością BRS ($p < 0,002$). A najlepsze rokowanie cechowało chorych z BRS > 3 ms/mmHg. Po uwzględnieniu w analizie wieloczynnikowej szeregu parametrów klinicznych i hemodynamicznych test

BRS zachowywał swoją znamioną wartość prognostyczną. W innej pracy La Rovere i wsp. potwierdzili znaczenie prognostyczne granicznej wartości BRS < 3 ms/mmHg w zakresie ryzyka złośliwych arytmii komorowych u chorych z dysfunkcją skurczową lewej komory serca [171].

Nieinwazyjne metody oceny wrażliwości baroreceptorów tętniczych

Niezależnie od udokumentowanej wartości prognostycznej oceny BRS za pomocą testu fenylefrynowego fakt dożylnego podania leku stanowi istotne ograniczenie tej metody. W związku z tym ocena BRS w oparciu o całkowicie nieinwazyjne rejestracje stanowią przedmiot zainteresowania naukowego oraz klinicznego. Do takich metod zaliczają się, między innymi, próba Valsalvy oraz testy oparte na analizie spontanicznej zmienności skurczowego ciśnienia krwi i długości cyklu serca.

Próba Valsalvy polega na wykonaniu natężonego wydechu przy zamkniętej głośni [219]. Dla oceny BRS najczęściej wykorzystuje się część *overshoot* IV fazy próby Valsalvy, kiedy wpływ nerwu błędnego na serce jest największy [55, 219, 235, 260]. Próba Valsalvy jest metodą nieinwazyjną i prostą w wykonaniu. Jednak istotną wadą jej jest znaczny odsetek wyników niediagnostycznych, szczególnie istotny wśród chorych z dysfunkcją skurczową lewej komory serca, sięgający w tej grupie osób 40% [2, 238], co niewątpliwie przyczynia się do ograniczonego jej stosowania w praktyce klinicznej.

Inne nieinwazyjne testy oceniające BRS opierają się na analizie zmian częstości akcji serca w odpowiedzi na spontaniczne zmiany skurczowego ciśnienia krwi, co stanowi odzwierciedlenie spontanicznych reakcji ANS zachodzących w organizmie, w odróżnieniu od testu z fenylefryną albo próby Valsalvy, gdzie obecny jest bodziec prowadzący do wzrostu ciśnienia krwi [211, 226, 235, 245, 280, 291].

Znanych jest kilka metod oceny BRS opartej o spontaniczną zmienność skurczowego ciśnienia krwi i długości cyklu serca. Na przykład, Parati i wsp. zaproponowali **sekwencyjną** metodę oceny BRS, gdzie do analizy wykorzystywane są sekwencje trzech kolejnych ewolucji serca, w których w odpowiedzi na wzrost (lub obniżenie) skurczowego ciśnienia tętniczego krwi (SAP – *systolic arterial pressure*) obserwuje się zwolnienie (lub przyśpieszenie) częstości akcji serca i odpowiednio wydłużenie (lub skrócenie) długości cyklu serca (HP – *heart period*) [212]. Wartościami progowymi dla włączenia danej oscylacji SAP i HP w sekwencję są odpowiednio wartości 1 mmHg oraz 6

ms. Korzystnymi cechami tej metody są skomputeryzowane, automatyczne pomiary zmienności SAP i HP, pozwalające zminimalizować subiektywizm badacza. Dodatkową korzyścią tej metodyki jest możliwość oceny BRS w zakresie zarówno zwiększenia, jak i zmniejszenia SAP, co pozwala na analizę asymetryczności odruchu.

Kolejną nieinwazyjną metodą oceny BRS, cieszącą się w ostatnich latach wzrastającą popularnością, to metoda spektralna. Oparta ona jest o analizę samoistnych oscylacji SAP powodujących za pośrednictwem baroreceptorów tętnicznych odpowiednie oscylacje w zakresie HP [221, 222, 245]. Miarą korelacji pomiędzy oscylacjami SAP a HP jest tak zwana koherencja. Im bliżej do 1 jest wartość koherencji, tym większy jest związek pomiędzy zmianami SAP a HP i odwrotnie: zmniejszenie wartości koherencji oznacza malejący związek pomiędzy SAP a HP.

Znanych w piśmiennictwie jest kilka algorytmów oceny BRS za pomocą metody spektralnej. Pagani i wsp. zaproponowali algorytm, w którym zakłada się pomiar dwóch wartości BRS za pomocą metody autoregresji w zakresie pasma niskich częstotliwości (LF – *low frequency*, $0,04 \text{ Hz} \leq f < 0,15 \text{ Hz}$) oraz w zakresie wysokich częstotliwości (HF – *high frequency*, $0,15 \text{ Hz} \leq f < 0,4 \text{ Hz}$) przy spełnieniu warunku koherencji pomiędzy SAP a HP $\geq 0,5$ [211]. Te dwie wartości zwykle w piśmiennictwie opisywane są jako α -LF oraz α -HF. Pewnym ograniczeniem tej metody jest istotna zależność wskaźnika α -HF od spontanicznego oddechu. W celu uniknięcia tej niedogodności Robbe i wsp. zaproponowali kolejny algorytm [244], w którym BRS ocenia się jako średnia wartość modułu funkcji przejścia (TF – *transfer function*) pomiędzy zmianami SAP a HP w zakresie pasma częstotliwości od 0,07 do 0,14 Hz. Warunkiem niezbędnym do spełnienia jest wartość koherencji $\geq 0,5$. Wskaźnik Robbego, zmodyfikowany w kolejnych latach do okna częstotliwości od 0,04 do 0,15 Hz okazał się bardzo obiecującym z klinicznego punktu widzenia. Całkowicie nieinwazyjny charakter tego parametru odróżnia go od testu fenylefrynowego, który u chorych z niewydolnością serca, zwłaszcza z obecną niedomykalnością mitralną, prowadzić może do zaburzeń hemodynamicznych wskutek dożylnego podania pewnej objętości wazoaktywnego leku [197]. Poza tym, brak istotnej podatności wskaźnika Robbego na swobodne oddychanie miało stanowić jego niewątpliwy atut.

Jednak, mimo wymienionych zalet oceny BRS za pomocą metodyki zaproponowanej przez Robbego, istotnym ograniczeniem tego parametru okazał się duży odsetek

wyników niediagnostycznych spowodowany niespełnieniem warunku koherencji. Problem ten jest szczególnie istotny u chorych z niewydolnością serca, gdzie ilość takich niediagnostycznych wyników może sięgać nawet 40%, co zostało wykazane we wcześniejszych badaniach własnych [54]. Problem ten prowadzi do konieczności dalszego doskonalenia metodyki nieinwazyjnej oceny BRS, co zostało uwzględnione w niniejszej pracy poprzez zastosowanie nowego nieinwazyjnego wskaźnika BRS opracowanego specjalnie w celu zmniejszenia ilości wyników niediagnostycznych.

Podsumowując zagadnienie nieinwazyjnych metod oceny BRS należy zaznaczyć, że istnieje duża zgodność pomiędzy jej oceną za pomocą testu fenylefrynowego a metodami opartymi o spontaniczną zmienność SAP i HP [211, 226, 244, 278, 291], co zostało potwierdzone również we wcześniejszych badaniach własnych [239]. Jednak z fizjologicznego punktu widzenia ocena BRS za pomocą testu fenylefrynowego oraz spontanicznej zmienności SAP i HP bazuje na odmiennych zakresach procesów fizjologicznych. W teście z użyciem fenylefryny reakcja ze strony baroreceptorów i uruchomienie składowej przywspółczulnej ANS następuje w odpowiedzi na dość silny bodziec, angażujący również inne obszary receptorów, mobilizując układ autonomiczny do ogólnego wzmożenia napięcia przywspółczulnego. Natomiast w trakcie oceny spontanicznej zmienności SAP i HP nie dochodzi do tak istotnych zmian. Dlatego wniosków otrzymanych w pracach opartych o test fenylefrynowy nie można automatycznie przenosić na inne metodyki oceny BRS [48, 172, 174, 179, 229]. Z tego też powodu testy BRS bazujące na spektralnej analizie sygnałów SAP i HP, które zbadane są zdecydowanie w mniejszym zakresie niż test fenylefrynowy, wymagają odrębnych badań, również w aspekcie zagrożenia złośliwymi arytmiami komorowymi oraz SCD. Parametry te mogą budzić szczególne zainteresowanie kliniczne, gdyż jako metody całkowicie nieinwazyjne mogą być zastosowane w dużych grupach osób.

1.5.3.3. Zmienność rytmu zatokowego serca

Ocena HRV stanowi kolejną metodykę analizy aktywności układu wegetatywnego. Metodyka ta jest znana od wielu lat. Dokonuje się ją najczęściej z uwzględnieniem analizy czasowej oraz częstotliwościowej sygnału EKG. Mierzonymi zwykle wskaźni-

kami analizy czasowej są parametry **SDNN** (*standard deviation of all normal RR intervals* – odchylenie standardowe od średniej wartości wszystkich odstępów RR rytmu zatokowego), **rMSSD** (*root mean square successive difference* – pierwiastek kwadratowy ze średniej sumy kwadratów różnic między kolejnymi odstępami RR) oraz **pNN50** (*percent of difference between adjacent normal RR intervals that are greater than 50 ms* – odsetek różnic między kolejnymi odstępami RR przekraczających 50 ms). Za pomocą analizy częstotliwościowej natomiast ocenia się wskaźniki **TP** (*total power* – całkowita moc widma), **ULF** (*ultralow frequency* – ultra niskie częstotliwości mocy widma analizy spektralnej do 0,0033 Hz), **VLF** (*very low frequency* – bardzo niskie częstotliwości mocy widma analizy spektralnej, od 0,0033 do 0,04 Hz), **LF**, **HF**, **LF/HF** (iloraz mocy widma w zakresie niskich i wysokich częstotliwości), **LFnu** (wskaźnik LF wyrażony w jednostkach znormalizowanych) oraz **HFnu** (wskaźnik HF wyrażony w jednostkach znormalizowanych) [34, 183, 228].

Spośród wszystkich zbadanych dotychczas parametrów HRV analizy czasowej największą wartość kliniczną posiada wskaźnik SDNN oceniany na podstawie 24-godzinnych rejestracji EKG [154, 168]. Odzwierciedla on całkowitą zmienność rytmu zatokowego serca i zależy od aktywności w dużej mierze części przywspółczulnej, ale i współczulnej układu wegetatywnego [34,183, 228]. Wartość kliniczna innych parametrów analizy czasowej HRV nie została do tej pory jednoznacznie określona. Uważa się, na przykład, że na wielkość wskaźników rMSSD i pNN50, opisujących zmienność krótkookresową, dominujący wpływ wywiera składowa przywspółczulna układu wegetatywnego [34, 183, 228]. W zakresie parametrów analizy częstotliwościowej wskaźnik TP odzwierciedla całkowitą zmienność rytmu serca [34, 183, 228]. Parametry ULF i VLF odzwierciedlają oscylacje o długim czasie trwania. Oprócz czynności ANS [231] na ich wielkość może wpływać również wiele innych czynników, między innymi termoregulacja ustroju oraz układ renina-angiotensyna-aldosteronu [3, 4]. Należy jednak zaznaczyć, iż dokładny mechanizm powstania pasm ULF i VLF nie jest do końca określony. Kolejnym wskaźnikiem HRV jest wskaźnik HF, który uważany jest za wykładnik aktywności przywspółczulnej. Z tego też powodu koreluje on z parametrami rMSSD oraz pNN50 analizy czasowej [20, 155,287]. Należy jednak zaznaczyć, że parametr ten jest bardzo niestabilny, podatny na ruchy oddechowe klatki piersiowej, co poważnie utrudnia jego interpretację oraz ogranicza wartość kliniczną [3, 56, 61, 228]. W odnie-

sieniu do kolejnego parametru HRV, jakim jest wskaźnik LF, początkowo uznawano, że stanowi on odzwierciedlenie wyłącznie aktywności współczulnej [3, 4, 175]. Okazało się jednak, że wpływ układu wegetatywnego na ten parametr jest bardziej złożony, gdyż wpływ składowej przywspółczulnej [9, 195], jak i spontanicznego oddychania (choć w zdecydowanie mniejszym stopniu, niż w odniesieniu do wskaźnika HF) nie należy lekceważyć [34, 128, 196, 228; 231, 232, 279]. Stosunek parametrów LF do HF (tak zwany iloraz LF/HF) znany jest jako wykładnik dynamicznej równowagi pomiędzy składową współczulną a przywspółczulną układu wegetatywnego [34, 183, 228]. Należy jednak pamiętać, że na skutek zmian w zakresie parametru LF u chorych z niewydolnością serca wskaźnik LF/HF może nie być jednoznaczny do interpretacji i być istotnie obniżonym mimo zwiększonego napięcia składowej współczulnej ANS. Parametry LFnu oraz HFnu są parametrami mocy widma w zakresie odpowiednio niskiej i wysokiej częstotliwości mierzonymi w jednostkach znormalizowanych. Są one szczególnie zalecane przy ocenie HRV w oparciu o krótkookresowe rejestracje EKG [34].

Kliniczne znaczenie badania zmienności rytmu zatokowego serca

Analiza HRV w ocenie zdarzeń kardiologicznych była przedmiotem badań zarówno eksperymentalnych [23, 133], jak i klinicznych. Na przykład, Hull i wsp. na podstawie analizy HRV u psów, u których wywoływano najpierw zawał serca, a następnie wysiłkowe niedokrwienie [133] stwierdzili, że wartość wskaźnika SDNN była znamienne niższa u zwierząt, u których w czasie testu wysiłkowego wystąpiło VF, niż u pozostałych psów (odpowiednio $118 (\pm 9)$ ms i $209 (\pm 13)$ ms, $p < 0,05$).

Prace kliniczne dotyczą w dużej mierze grup chorych ze świeżym zawałem serca i oparte są o 24-godzinne rejestracje EKG metodą Holtera [19, 20, 21, 37, 99, 141, 230]. Jednym z pierwszych doniesień dotyczących tego zagadnienia było badanie Wolfa i wsp., w którym wykazano związek pomiędzy obniżoną HRV a zwiększoną śmiertelnością ogólną chorych [294]. W późniejszych latach wyniki te potwierdzono w dużym wieloośrodkowym badaniu MPIP (*Multicenter Post-Infarction Program*) [154] obejmującym grupę chorych po świeżym zawałe serca liczącą ponad 800 osób. Na podstawie prawie 3-letniego okresu obserwacji autorzy stwierdzili, że wielkość ocenianego w oparciu o 24-godzinne rejestracje EKG wskaźnika SDNN ≤ 50 ms związana była z 4-krotnie większą śmiertelnością ogólną w porównaniu do osób, u których parametr ten

przekraczał 100 ms (odpowiednio 36% i 9%, $p < 0,0001$). Bigger i wsp. również wykazała wartość prognostyczną wskaźników analizy częstotliwościowej HRV w przewidywaniu śmiertelności ogólnej, jak również kardiologicznej oraz SCD u chorych po świeżym zawale serca [20]. W cytowanym wyżej badaniu ATRAMI wartość wskaźnika $SDNN \leq 70$ ms związana była z 5-krotnie większą śmiertelnością z przyczyn kardiologicznych w porównaniu do chorych, u których parametr ten przekraczał wartość 105 ms [168]. W odniesieniu do oceny ryzyka SCD znaczenie parametru LF dowiedli na przykład Galinier i wsp. [107]. Autorzy stwierdzili, że wartość logarytmiczna wskaźnika LF mierzona dla okresu aktywności dziennej $< 3,3$ wiązała się z 33% ryzykiem SCD w ciągu 3-letniej obserwacji w porównaniu do 14,6% u pacjentów z $LF \geq 3,3$ ($p < 0,007$).

Trudności związane z oceną dobowej zmienności rytmu serca

Badanie HRV oparte o 24-godzinne rejestracje EKG metodą Holtera posiada udokumentowaną wartość prognostyczną [154, 168]. Jednak metoda ta jest bardzo czasochłonna. Związane jest to z koniecznością właściwego przygotowania uzyskanej rejestracji EKG do analizy, uwzględniającego usunięcie wszystkich artefaktów z całego dobowego zapisu. Niespełnienie tego wymogu może doprowadzić do znacznego zafałszowania wyników. Z drugiej strony, na czynność układu wegetatywnego wpływa wiele elementów, między innymi aktywność fizyczna i psychiczna badanej osoby, a także czynniki środowiskowe [86, 183, 228]. Stwarza to znaczne trudności przy standaryzacji metody i porównaniu wielu badań. Powyższe niedogodności mogą stanowić jedną z prawdopodobnych przyczyn faktu, że mimo udokumentowanej wartości metoda ta nadal nie jest szeroko stosowana w praktyce klinicznej [131]. Dlatego coraz bardziej popularne są metody badania HRV oparte o krótkookresowe zapisy EKG, które z powodzeniem można stosować w licznych grupach osób [22, 68, 88, 94, 227].

Podczas analizy krótkookresowej HRV niezwykle ważnym jest przestrzeganie zasad standaryzacji warunków laboratoryjnych badanych chorych [178, 180]. Standaryzacja taka polega między innymi na przeprowadzeniu badania w specjalnie przygotowanym wyciszonym pomieszczeniu, u pacjenta leżącego na wznak, z zastosowaniem odpowiednio długiego okresu stabilizacji ciśnienia tętniczego krwi i częstotliwości akcji serca poprzedzającego właściwe rejestracje [105]. W niektórych pracach rejestracje są dokonywane podczas oddechu sterowanego głosem z taśmy, aby zminimalizować

wpływ częstotliwości oddechów na poszczególne parametry HRV [225]. Wydaje się, że ma to szczególnie duże znaczenie u chorych z dysfunkcją skurczową lewej komory serca [224].

Ważnym aspektem badania krótkookresowej HRV jest minimalny czas rejestracji EKG niezbędny do uzyskania wiarygodnych wyników [34; 183, 228]. Stosując analizę częstotliwościową wymagany minimalny czas rejestracji wynosi 10-krotność długości cyklu o najmniejszej częstotliwości dla każdego z ocenianych wskaźników HRV. Tak dla wskaźnika HF czas ten powinien wynosić co najmniej 1 minutę, a dla wskaźnika LF 4 minuty. Natomiast w przypadku wskaźnika VLF rejestracja EKG powinna trwać co najmniej 1 godzinę [183]. Z powyższych względów stosując dla oceny HRV rejestracje krótkookresowe wynoszące według poszczególnych autorów 2-15 minut [21, 94], oceniane są przede wszystkim wskaźniki LF, HF i LF/HF. Godnymi uwagi są również wskaźniki LF i HF oceniane w znormalizowanych jednostkach (LFnu oraz HFnu), gdyż parametry te uwzględniają wartości innych wskaźników częstotliwościowych i są szczególnie polecane przy ocenie krótkookresowej HRV [183]. Ocena HRV w oparciu o krótkookresowe rejestracje EKG wzbudza pewne zainteresowanie praktyczne, zwłaszcza z punktu widzenia możliwości zastosowania jej w dużych grupach chorych.

1.5.3.4. Odrębności autonomicznego układu nerwowego u chorych z dysfunkcją skurczową lewej komory serca

W odniesieniu do chorych z dysfunkcją skurczową lewej komory serca pewne niejasności związane są z pochodzeniem wskaźnika LF. Początkowo uważano, iż wskaźnik ten zależy od wyłącznej aktywności składowej współczulnej, więc teoretycznie w stanach wzmożonej aktywności adrenergicznej powinien wzrastać [3, 4, 175]. Jednak dowiedziono jego redukcji u takich chorych [107, 197, 277]. Okazało się, że aktywność składowej przywspółczulnej, która u pacjentów z dysfunkcją skurczową lewej komory serca jest istotnie obniżona, również wywiera wpływ na wielkość wskaźnika LF [9, 34, 195]. Wiadomo, iż u chorych z niewydolnością serca dochodzi do przesunięcia około 60-70% widma pasma LF do widma pasma VLF [177]. Dodatkowo wiadomo, że obniżona wartość wskaźnika LF może być konsekwencją obniżonej aktywności baroreceptorów tętna

nicznych [195, 240, 258], jak również wynikać z nieprawidłowości w zakresie centralnej regulacji ANS [49, 277]. W konsekwencji zarówno wartość wskaźnika LF, jak i stosunek parametrów LF do HF, znany jako wskaźnik dynamicznej równowagi pomiędzy składową współczulną a przywspółczulną ANS, mogą być istotnie obniżone, mimo zwiększonego napięcia składowej współczulnej ANS. Również spontaniczne oddychanie u pacjentów z dysfunkcją skurczową lewej komory serca może mieć wpływ na wskaźnik LF.

O ile prognostyczne znaczenie wskaźników odczynowości autonomicznej zostało bardzo dobrze zbadane w grupie chorych po świeżym zawale serca, to ich rola w u chorych z dysfunkcją skurczową lewej komory serca została dowiedziona głównie w zakresie przewidywania zaostrzenia niewydolności serca, śmiertelności ogólnej i kardiologicznej [29, 148, 172, 181, 184, 205, 217; 233, 255, 267]. Przykładowo, w pracy La Rovere i wsp. wartość BRS poniżej 3 ms/mmHg wiązała się z istotnie większym ryzykiem zdarzeń kardiologicznych w porównaniu do chorych z BRS > 3 ms/mmHg ($p < 0,001$) [172]. W innym badaniu La Rovere i wsp. stwierdzili, iż wśród chorych z LVEF < 35% upośledzona wartość BRS wyodrębniała chorych o największym ryzyku śmiertelności ogólnej [169]. Wartość wskaźnika SDNN < 50 ms w badaniu 433 chorych z niewydolnością serca wskazywała na 51,4% ryzyko zgonu z powodu zaostrzenia niewydolności serca w okresie średnio 482 miesięcy obserwacji [205]. W pracy Szabo i wsp. wykazano też rolę obniżonych wskaźników HRV w przewidywaniu zgonów na tle kardiologicznym [267]. Ponikowski i wsp. udowodnili rolę obniżonego wskaźnika LF w przewidywaniu ryzyka śmiertelności ogólnej [234]. Podobne wyniki w zakresie wskaźnika SDNN w odniesieniu do śmiertelności ogólnej podają Galinier i wsp. [107].

Związek zaburzeń ANS z patomechanizmem złośliwych arytmii komorowych stanowi teoretyczne podstawy, aby wskaźniki BRS i HRV rozpatrywać jako potencjalnie przydatne w stratyfikacji ryzyka SCD u chorych z dysfunkcją skurczową lewej komory serca, również w zakresie wyłonienia chorych o niewielkim stopniu ryzyka arytmii komorowych. Dane w tym zakresie są tym bardziej ważne, że dotychczasowe prace pochodzą w większości z wcześniejszych lat, kiedy standardy leczenia chorych z dysfunkcją skurczową lewej komory serca były odmienne od aktualnie obowiązujących, zwłaszcza w zakresie terapii beta-adrenolitykami [93, 107, 125, 170].

1.5.4. *Inne parametry*

Wiadomo, że parametry demograficzne (wiek i płeć chorego), elektrokardiograficzne (szerokość zespołu QRS, liczna ekstrasystolia komorowa, epizody samoograniczających się częstoskurczy komorowych (nsVT – *nonsustained ventricular tachykardia*)) oraz kliniczne (na przykład, choroby współistniejące) również są znanymi czynnikami decydującymi o rokowaniu chorych [11, 27, 53, 169, 173, 182, 288]. Podejmując się stratyfikacji ryzyka SCD u pacjentów z dysfunkcją skurczową lewej komory serca powyższe parametry należy również brać pod uwagę.

1.6. Podsumowanie

Według aktualnie obowiązujących rekomendacji każdemu pacjentowi z dysfunkcją skurczową lewej komory serca ($LVEF \leq 35\%$) zaleca się wszczęcie ICD w ramach profilaktyki pierwotnej SCD. Koszty z tym związane oraz ograniczone możliwości refundacji tej procedury prowadzą w sposób nieunikniony do powstania ciągle narastających kolejek chorych zakwalifikowanych i oczekujących na ten zabieg. W chwili obecnej kolejki te są trudne do uniknięcia, a roczne ryzyko złośliwych arytmii komorowych w takiej grupie chorych jest wysokie i wynosi od kilku do kilkunastu procent. Poza wspólną dla wszystkich chorych wartością $LVEF \leq 35\%$ grupa ta jest jednak bardzo zróżnicowana względem ryzyka złośliwych arytmii komorowych. Zgodnie z danymi z piśmiennictwa, u części takich chorych implantacja ICD w prewencji pierwotnej SCD może zostać odroczone lub wcale nie być konieczna.

W dotychczasowych pracach koncentrowano się głównie na wyłonieniu chorych o największym ryzyku złośliwych arytmii komorowych. Jednak w dobie aktualnych zaleceń, przy akceptacji obniżonej wartości LVEF jako jedynej i wystarczającego parametru kwalifikującego chorego do implantacji ICD, postępowanie takie straciło na znaczeniu. Natomiast, racjonalizacja kolejek chorych oczekujących na implantację ICD w ramach profilaktyki pierwotnej poprzez wyłonienie osób o najniższym stopniu ryzyka SCD, mogących bezpiecznie oczekiwać na ten zabieg, ustępując miejsce pozostałym, bardziej zagrożonym chorym, wydaje się być bardzo ważną z praktycznego punktu widzenia. Niestety, poza oceną LVEF, nie istnieją żadne uznane metody oceny ryzyka SCD, które mogłyby pozwolić na odstępianie od zabiegu implantacji ICD u chorych o stosunkowo niewielkim ryzyku SCD, co miałyby istotne implikacje kliniczne oraz ekonomiczne. Zastosowanie w tym celu testów diagnostycznych cechujących się wysoką wartością prognostyczną wyniku ujemnego może stanowić przedmiot zainteresowania naukowego i klinicznego.

Podstawowym narzędziem w tym zakresie wydaje się być badanie MTWA. Jednak, zróżnicowanie wielkości NPV u różnych autorów skłania do przeprowadzenia dodatkowych badań w tym zakresie. Być może zdefiniowanie bardziej jednorodnych grup chorych podlegających ocenie, uwzględniających aktualne zasady farmakoterapii łącznie z szerokim stosowaniem beta-adrenolityków, z wykluczeniem pacjentów po przeby-

tym już incydencie złośliwej arytmii komorowej, pozwoliłoby na uzyskanie jednoznacznie wysokiej NPV tego testu.

Opierając się o skomplikowany patomechanizm SCD należy zaznaczyć, że podejmowanie decyzji o zakwalifikowaniu chorego do grupy niewielkiego ryzyka SCD, a tym samym do kolejki wolniejszej, w oparciu o wynik tylko badania MTWA budzi wątpliwości i pozostawia poczucie niepewności. Uzupełnienie tego parametru wynikami testów odczynowości autonomicznej wydaje się rozsądnym w aspekcie mechanizmu SCD. Przy ocenie wartości prognostycznej wskaźników ANS istotnym jest zarówno znalezienie wartości granicznych o wysokiej negatywnej wartości prognostycznej, jak również opracowanie wskaźników przydatnych w praktyce.

Dodatkowo w stratyfikacji ryzyka SCD należy pamiętać o wielu znanych demograficznych i klinicznych parametrach.

2. CEL PRACY

W związku z nieuniknionymi kolejkami pacjentów zakwalifikowanych i oczekujących na zabieg implantacji ICD w ramach profilaktyki pierwotnej SCD, prezentowane w rozprawie badania miały odpowiedzieć na pytanie, jakie parametry diagnostyczne mogą służyć wyłonieniu pacjentów o najniższym stopniu ryzyka SCD, mogących bezpiecznie oczekiwać w kolejce na ten zabieg, ustępując miejsce pozostałym, bardziej zagrożonym chorym. Temat ten nigdy dotąd nie był omawiany w piśmiennictwie w sposób kompleksowy, a dotychczasowe badania skoncentrowane były na wyłonieniu chorych o największym ryzyku SCD, co przy akceptacji obniżonej wartości LVEF jako jedynego i wystarczającego parametru kwalifikującego chorych do implantacji ICD istotnie straciło na znaczeniu.

Powyższe przesłanki były powodem podjęcia badań, których celem było:

1. Ocena przydatności badania MTWA w ustaleniu kolejności zabiegów implantacji ICD w grupie chorych z dysfunkcją skurczową lewej komory serca, zakwalifikowanych do wszczęcia tego urządzenia w ramach profilaktyki pierwotnej SCD poprzez wyłonienie osób o relatywnie niewielkim stopniu ryzyka złośliwych arytmii komorowych mogących bezpiecznie oczekiwać na taki zabieg.

2. Ocena miejsca nowych nieinwazyjnych testów BRS w tym zakresie wraz z opracowaniem wartości granicznych o maksymalnej negatywnej wartości prognostycznej.

3. Ocena roli wybranych wskaźników krótkookresowej HRV w tym zakresie.

4. Opracowanie, wraz z określeniem negatywnej wartości prognostycznej, łącznej analizy parametrów diagnostycznych zwiększających szansę, że pacjent zakwalifikowany do kolejki osób o stosunkowo niewielkim ryzyku SCD, to znaczy kolejki wolniejszej, może bezpiecznie oczekiwać na zabieg implantacji ICD.

3. MATERIAŁ I METODY

Zaplanowane w pracy badania przeprowadzono w Pracowni Badań Odczynowości Autonomicznej, Pracowni Prób Wysiłkowych i Badań Holterowskich Kliniki Kardiologii i Elektroterapii Serca Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. Oprogramowanie POLYAN dla oceny parametrów BRS oraz HRV użyczono nieodpłatnie przez jego właścicieli (dr inż. Gian Domenico Pinna oraz dr inż. Roberto Maestri z Centro Medico di Montescano we Włoszech).

Wszystkie zaplanowane w pracy czynności zostały zatwierdzone przez Niezależną Komisję Bioetyczną ds. Badań Naukowych przy Gdańskim Uniwersytecie Medycznym (NKBBN/374/2013).

3.1. Kryteria doboru badanej grupy pacjentów

Badaniami objęto kolejnych pacjentów z dysfunkcją skurczową lewej komory serca, kierowanych do Kliniki Kardiologii i Elektroterapii Serca GUMed oraz poradni przyklinicznej w celu kwalifikacji do implantacji ICD w ramach profilaktyki pierwotnej SCD.

Kryteria włączenia:

- LVEF \leq 35%
- wiek powyżej 18 lat
- świadoma zgoda pacjenta na udział w badaniu oraz przetwarzanie danych osobowych.

Kryteria wyłączenia:

- epizod VT/VF w wywiadzie
- brak rytmu zatokowego
- utrwalony blok przedsionkowo-komorowy II/III stopnia
- stymulowany rozrusznikiem rytm serca
- cechy niestabilności wieńcowej w momencie kwalifikacji chorego do badania

- niewydolność serca w klasie IV według klasyfikacji NYHA w momencie kwalifikacji chorego do badania lub w okresie ostatnich 4 tygodni przed włączeniem do badania
- zabieg angioplastyki naczyń wieńcowych i/lub zabieg przeszłowania naczyń wieńcowych w okresie 3 miesięcy przed włączeniem do badania
- niezakończona rewaskularyzacja serca (zaplanowane kontrolne badanie koronarograficzne oraz angioplastyka naczyń wieńcowych lub zabieg przeszłowania naczyń wieńcowych)
- ciężka wada zastawkowa serca
- istotne trudności w chodzeniu po bieżni
- ciężki stan ogólny chorego (w tym zaawansowana choroba internistyczna i/lub onkologiczna, która w ocenie lekarskiej może istotnie komplikować rokowanie)

Dane demograficzne i kliniczne badanej grupy pacjentów

U każdego pacjenta zakwalifikowanego do udziału w badaniu dokonano dokładnej analizy danych demograficznych oraz klinicznych w oparciu o wywiad oraz dokumentację lekarską. Wzięto pod uwagę między innymi następujące parametry: wiek, płeć, niedokrwienność etiologia dysfunkcji skurczowej lewej komory serca (oceniana na podstawie wywiadu choroby wieńcowej, obecności zmian w naczyniach wieńcowych polegających na $\geq 50\%$ zwężeniu w co najmniej jednym naczyniu wieńcowym w koronarografii, przebytego zawału mięśnia serca, rewaskularyzacji mięśnia serca), inne choroby współistniejące (nadciśnienie tętnicze, cukrzyca), uwzględniono parametry funkcji nerek, zebrano wywiad lekarski dotyczący palenia papierosów. Oceniano również farmakoterapię stosowaną przez pacjenta (ze szczególnym uwzględnieniem beta-adrenolityków, inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę, sartanów, digoksyny, amiodaronu i innych).

3.2. Zastosowane badania diagnostyczne

Wszystkie zaplanowane w protokole badania wykonywane były bez odstawienia jakiegokolwiek ze stosowanych przez pacjenta leków.

3.2.1. Badanie elektrokardiograficzne

Dwunastoodprowadzeniowy zapis EKG wykonywany był w celu oceny rytmu serca oraz dokładnego pomiaru szerokości zespołu QRS.

3.2.2. Testy odczynowości autonomicznej

U każdego badanego chorego parametry ANS oceniane były w godzinach przedpołudniowych, w wyciszonym pomieszczeniu, w pozycji leżącej, na wznak z lekko uniesioną głową (o 30°). Badane osoby powstrzymywały się przynajmniej przez 4 godziny od posiłku, 12 godzin od palenia papierosów oraz picia kawy. Na czas badania wyłączano telefony, pomieszczenie zamykano, wieszając na zewnętrznej stronie drzwi wejściowych do gabinetu informację o trwającym badaniu wymagającym ciszy. W czasie bezpośrednich rejestracji nie rozmawiano z pacjentem, obserwując, aby pacjent nie zasnął w trakcie testów.

Przez pierwsze 20 minut po ułożeniu chorego obserwowano wartości SAP i HP w celu ich stabilizacji. Następnie przeprowadzano właściwe 8-minutowe rejestracje sygnałów SAP i HP, na podstawie których dokonywano analizy poszczególnych parametrów BRS i HRV. Pomiar SAP drogą ciągłą (*beat-to-beat*), nieinwazyjną dokonywano za pomocą aparatu FINAPRES (firmy *Ohmeda 2000*) z użyciem mankietu nakładanego na środkowy palec trzeciego palca prawej ręki [52, 216]. Zapis HP wykonywano przy użyciu aparatu MINGOGRAF 720C. Funkcja *self-adjustment* aparatu FINAPRES wyłączano bezpośrednio przed dokonywaniem właściwego zapisu, a następnie włączano ponownie w celu rekaliibracji aparatu po zakończeniu każdej rejestracji. Rejestracje dokonywano dwukrotnie: podczas spontanicznego oddechu chorego, a następnie w czasie oddechu sterowanego głosem z taśmy (*paced breathing*) o częstotliwości **0,25 Hz (15 oddechów/min)**. W czasie rejestracji z użyciem oddechu sterowanego pacjent pro-

szony był o oddychanie zgodnie z głosem „wdech – wydech” nagrany na taśmę przy użyciu metronomu.

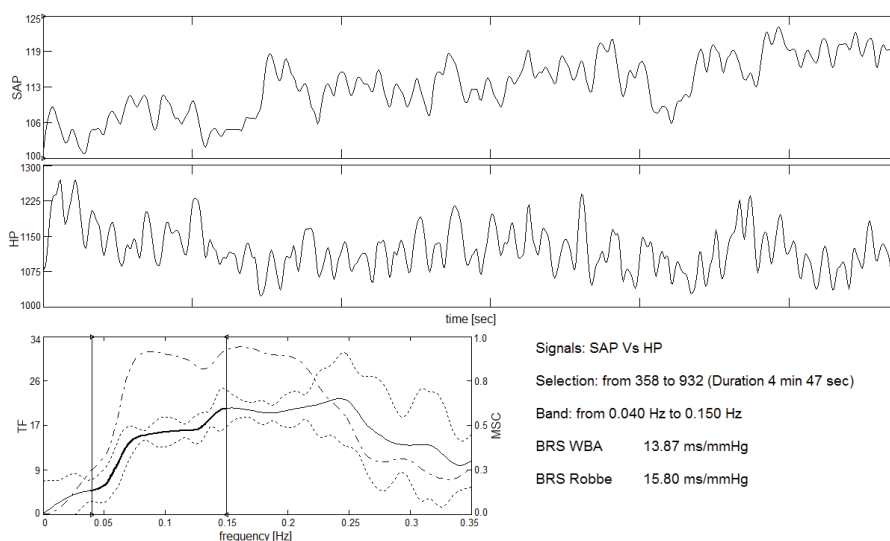
Otrzymane w czasie rejestracji analogowe sygnały SAP i HP następnie przetwarzano oraz synchronizowano za pomocą konwertera analogowo-cyfrowego z częstością próbkowania 250 Hz, a następnie przekazywano do komputera z oprogramowaniem POLYAN [179] umożliwiającym obliczenie poszczególnych wskaźników BRS i HRV.

3.2.2.1. Ocena wrażliwości odruchu z baroreceptorów tętnicznych

Przy ocenie BRS z dokonanej rejestracji w pierwszej kolejności usuwano pobudzenia przedwczesne oraz trendy. Przy założeniu ektopii występującej w ilości mniejszej, niż 5% wszystkich zarejestrowanych zespołów QRS, program umożliwiał ich eliminację z zastąpieniem usuniętego fragmentu (pobudzenie przedwczesne oraz dwa sąsiadujące pobudzenia QRS dwoma uśrednionymi odstępami HP wyliczonymi z wartości usuniętych HP). Obraz z bardziej liczną ekstrasystolią (> 5%) czynił badanie niediagnostycznym. Następnie wybierano do analizy fragmenty stacjonarnego zapisu SAP i HP o czasie trwania nie krótszym niż 240 sekund. Stacjonarność zapisu dokonywano na podstawie analizy wzrokowej dopuszczanej do użycia w tego typu rejestracjach [179]. Następnie wartość BRS oceniano przy użyciu programu POLYAN w sposób automatyczny, co ograniczało subiektywizm badania.

Wartość wskaźnika BRS mierzono na podstawie analizy spektralnej spontanicznej zmienności SAP i HP za pomocą algorytmu Blackmana-Tukeya, wykorzystując okna Parzena o szerokości 0,03 Hz, jako średnią wartość modułu funkcji przejścia w zakresie częstotliwości $0,15 \text{ Hz} \leq f < 0,4 \text{ Hz}$. Zmodyfikowany wskaźnik Robbego (**BRS_RI**) mierzono dla pomiarów, przy których koherencja pomiędzy wartościami SAP a HP wyniosła $\geq 0,5$. W niniejszej pracy ocenie poddano również nowy, nieinwazyjny wskaźnik **BRS_WBA** (*whole-band-average*) opracowany we współpracy z włoskim ośrodkiem kardiologicznym w Montescano. Przy analizie BRS_WBA używano wszystkich punktów krzywych SAP i HP bez względu na wielkość oraz zmienność koherencji. Tak opracowana metodyka oceny BRS_WBA miała na celu zminimalizowanie ilości niediagnostycznych wyników BRS_RI spowodowanych zbyt niską koherencją pomię-

dzy sygnałami SAP i HP, co stanowi szczególnie istotny problem wśród chorych z dysfunkcją skurczową lewej komory serca [220, 221, 222]. Wynik badania BRS przedstawiano w ms/mmHg. Ryciny 1, 2 i 3 przedstawiają przykłady oceny BRS tymi dwoma metodami. Dwa górne panele na rycinach demonstrują wybrany do analizy fragment zapisu SAP i HP, panel dolny przedstawia wartości funkcji przejścia między sygnałami SAP i HP w zakresie widma LF. Na jednej z rycin (ryc. 1) wartość wskaźników BRS jest bardzo dobra i wynosi dla BRS_WBA 13,87 ms/mmHg, a dla BRS_RI 15,80 ms/mmHg. Kolejna rycina (ryc. 2) demonstruje przykład znacznie upośledzonej BRS, która wynosi dla wskaźnika BRS_WBA 1,23 ms/mmHg, a dla BRS_RI 2,86 ms/mmHg. Kolejna rycina (ryc. 3) również demonstruje przykład znacznie upośledzonej BRS (wartość BRS_WBA wyniosła w tym przypadku 3,11 ms/mmHg), jednak z powodu zbyt małej koherencji nie udało się ocenić w tym przypadku wartości wskaźnika BRS_RI.

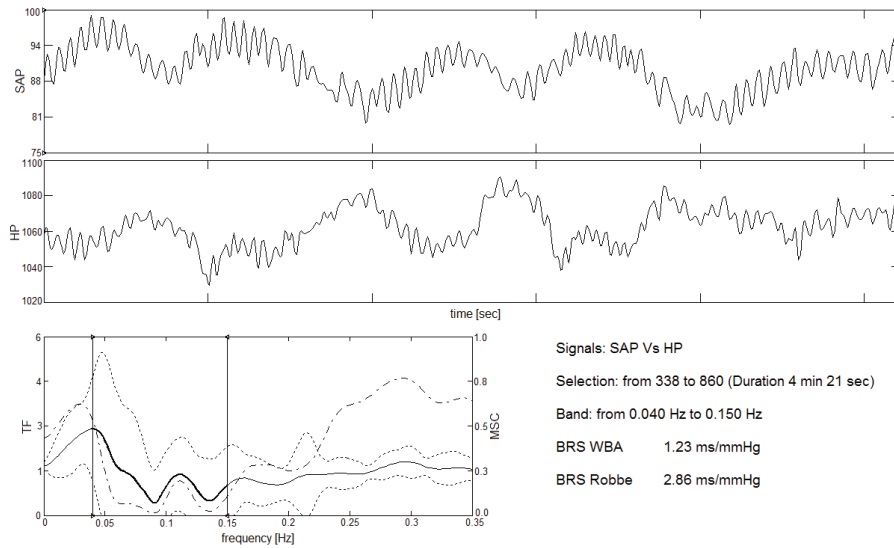


Ryc. 1. Przykład prawidłowej wartości BRS

SAP – skurczowe ciśnienie krwi (mmHg); HP – długość cyklu serca (ms); TF – funkcja przejścia (ciągła linia – wartość koherencji); BRS_WBA – wartość wrażliwości odruchu z baroreceptorów tętnicznych oceniona nową metodą spektralną (ms/mmHg); BRS_RI – wartość wrażliwości odruchu z baroreceptorów tętnicznych oceniona metodą Robbego (ms/mmHg)

Fig. 1. An example of normal BRS value

SAP – systolic arterial pressure (mmHg); HP – heart period (ms); TF – transfer function (solid line – coherence value); BRS_WBA – baroreflex sensitivity measured by the new spectral method (ms/mmHg); BRS_RI – baroreflex sensitivity measured by the Robbe method (ms/mmHg)

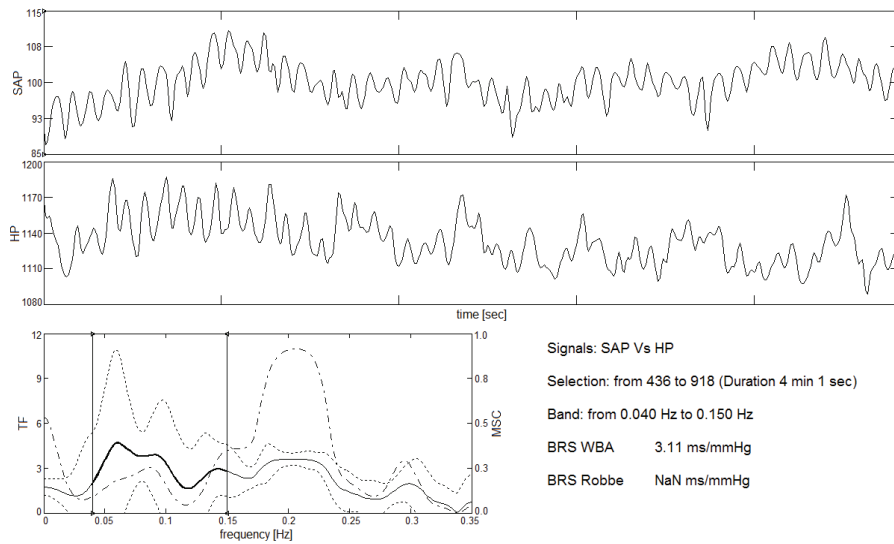


Ryc. 2. Przykład znacznie upośledzonej BRS z diagnostyczną wartością BRS_{RI}

Objaśnienia na ryc. 1.

Fig. 2. An example of severely impaired BRS with diagnostic BRS_{RI} value

Explanations in fig. 1.



Ryc. 3. Przykład znacznie upośledzonej BRS z niediagnostyczną wartością BRS_{RI}

Objaśnienia na ryc. 1.

Fig. 3. An example of severely impaired BRS with nondiagnostic BRS_{RI} value

Explanations in fig. 1.

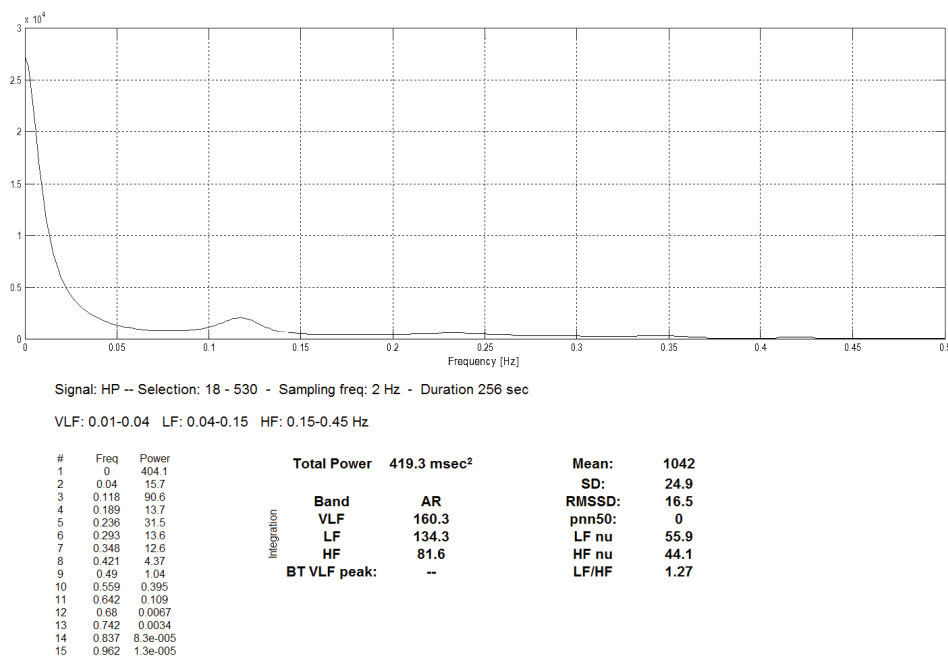
3.2.2.2. Ocena zmienności rytmu zatokowego serca

Na podstawie wybranego do analizy BRS fragmentu rejestracji SAP i HP wykonywano również analizę krótkookresowej HRV z oceną następujących parametrów [34, 183, 228]:

- **średnia długość cyklu serca** (HP – *heart period* (ms))
- **parametry analizy czasowej: SDNN (ms), pNN50 (%), RMSSD (ms)**
- **parametry analizy częstotliwościowej: LFnu, HFnu, LF/HF.**

Podstawą obliczeń wymienionych wskaźników LFnu i HFnu były wzory matematyczne: $LFnu = LF / (TP - VLF)$, $HFnu = HF / (TP - VLF)$. Wskaźniki te były obliczane przez program POLYAN. Wśród parametrów analizy częstotliwościowej wskaźniki te wzięto pod uwagę, gdyż są one szczególnie zalecane przy ocenie krótkookresowej HRV [34, 183, 228].

Przykłady analizy HRV podczas oddechu spontanicznego oraz sterowanego głosem z taśmy (0,25 Hz) u tego samego pacjenta przedstawiają ryciny 4 i 5. W czasie oddechu sterowanego obserwuje się zwiększenie mocy widma w zakresie pasma HF (z 44,1 do 87,1) oraz zmniejszenie w zakresie pasma LF (55,9 do 12,9) w porównaniu do rejestracji podczas oddechu spontanicznego.

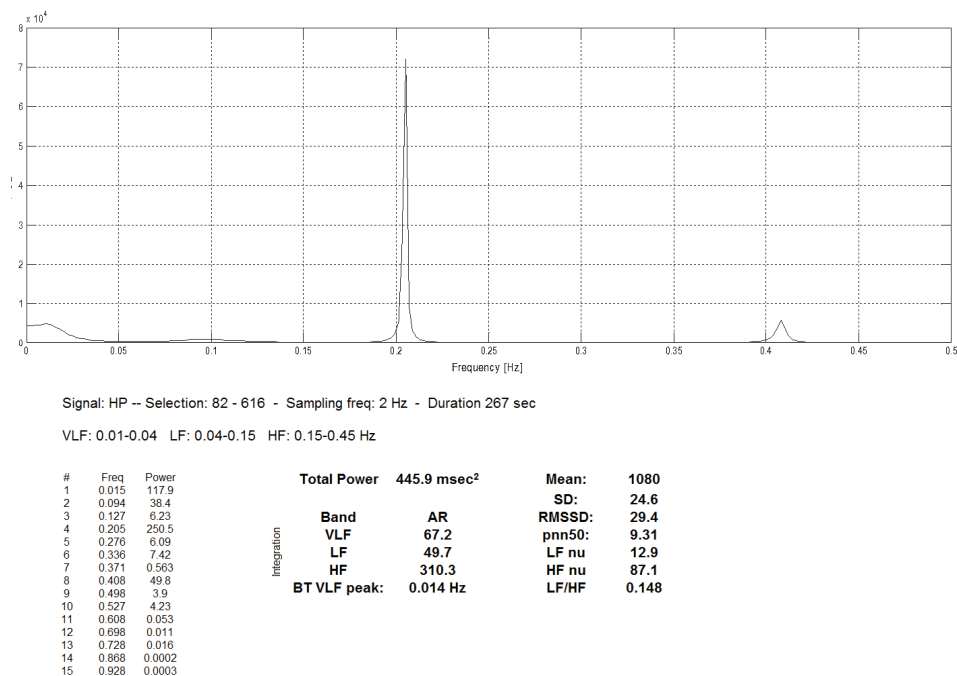


Ryc. 4. Badanie HRV podczas oddechu spontanicznego

Mean – średnia długość cyklu serca (ms); SD – odchylenie standardowe odstępów RR rytmu zatokowego (ms); RMSSD – pierwiastek kwadratowy ze średniej sumy kwadratów różnic między kolejnymi odstępami RR (ms); pNN50 – odsetek różnic między kolejnymi odstępami RR przekraczających 50 ms (%); LFnu – względna moc widma w zakresie niskich częstotliwości ($0,04 \text{ Hz} \leq f < 0,15 \text{ Hz}$) wyrażona w jednostkach znormalizowanych; HFnu – względna moc widma w zakresie wysokich częstotliwości ($0,15 \text{ Hz} \leq f < 0,4 \text{ Hz}$), wyrażona w jednostkach znormalizowanych; LF/HF – iloraz LF do HF

Fig. 4. HRV analysis during spontaneous breathing

Mean – mean heart period (ms); SD – standard deviation of RR intervals of the sinus rhythm (ms), rMSSD – square root of the mean squared difference of successive RR intervals (ms); pNN50 – proportion of successive RR intervals that differ by more than 50 ms (%); LFnu – relative spectral power in low-frequency range ($0.04 \text{ Hz} \leq f < 0.15 \text{ Hz}$) expressed by normalized units; HFnu – relative spectral power in high-frequency range ($0,15 \text{ Hz} \leq f < 0,4 \text{ Hz}$) expressed by normalized units; LF/HF – LF to HF ratio



Ryc. 5. Badanie HRV podczas oddechu sterowanego (0,25 Hz)

Objaśnienia na ryc. 4.

Fig. 5. HRV analysis during paced breathing (0.25 Hz)

Explanations in fig. 4.

3.2.3. Rejestracja EKG metodą Holtera

Dobową rejestrację EKG metodą Holtera dokonywano przy użyciu 3-kanalowego cyfrowego rejestratora firmy *Philips*, analizę dokonywano przy użyciu oprogramowania firmy *Philips (Medical Systems Zalmed Holter 1810)*. Na podstawie dokonanych 24-godzinnych zapisów EKG oceniano następujące parametry: liczba VPCs występujących w ciągu doby, ze szczególnym uwzględnieniem jej częstotliwości w ciągu godziny na podstawie trendów i tabel godzinowych, jak również obecność nsVT. Epizod nsVT rozpoznawano zgodnie z ogólnie przyjętymi kryteriami: 3 i więcej ewolucji komorowych przy częstotliwości rytmu komór co najmniej 100/min. Dodatkowo pod uwagę brano wcześniejsze rejestracje EKG metodą Holtera wykonane przez pacjenta, uwzględniając powyższe wskaźniki.

3.2.4. *Badanie mikrowoltowej naprzemienności załamka T*

Badanie MTWA wykonywano następnego dnia w godzinach przedpołudniowych. Po odpowiednim przygotowaniu skóry pacjenta, minimalizującym poziom artefaktów (oczyszczanie za pomocą papieru abrazyjnego), elektrody wysokiej rozdzielczości (*High-Res, Cambridge Heart*) umieszczano w 3 ortogonalnych odprowadzeniach Franka X, Y, Z, natomiast elektrody do badań wysiłkowych w 12 standardowych odprowadzeniach. Próbę wysiłkową wykonywano na bieżni (*Delmar Reynolds*), zgodnie z protokołem przyjętym do oceny MTWA, uzyskując stopniowe przyspieszenie częstości akcji serca (HR – *heart rate*) w przedziałach **100-110/min** (minimum 2 minuty), a następnie **110-120/min** (minimum 2 minuty). Analizy MTWA dokonywano za pomocą **analitycznej metody spektralnej** (system *CH2000, Cambridge Heart, Bedford MA, USA*), uzupełniając analizę automatyczną oceną wzrokową przez lekarza prowadzącego badanie. Wynik badania MTWA klasyfikowano jako **dodatni, ujemny lub nieokreślony** zgodnie z przyjętymi w piśmiennictwie kryteriami [25, 283].

Dodatni (MTWA pos) – utrzymujący się alternans (trwający minimum 1 min) o amplitudzie $\geq 1,9 \mu\text{V}$, w jakimkolwiek odprowadzeniu ortogonalnym lub 2. sąsiadujących odprowadzeniach przedsercowych, występujący przy $\text{HR} \leq 110/\text{min}$ i utrzymujący się w miarę kontynuacji wysiłku i wzrostu HR, albo o amplitudzie co najmniej $1,0 \mu\text{V}$ występujący w spoczynku (nawet gdy spoczynkowa HR przekracza $110/\text{min}$). Dodatkowym warunkiem był iloraz alternansu (stosunku mocy widma alternansu do odchylenia standardowego mocy tła – poziomu szumów) był ≥ 3 .

Ujemny (MTWA neg) – nie są spełnione kryteria dodatniego MTWA oraz brak jest trwałego alternansu przy $\text{HR} \geq 105/\text{min}$

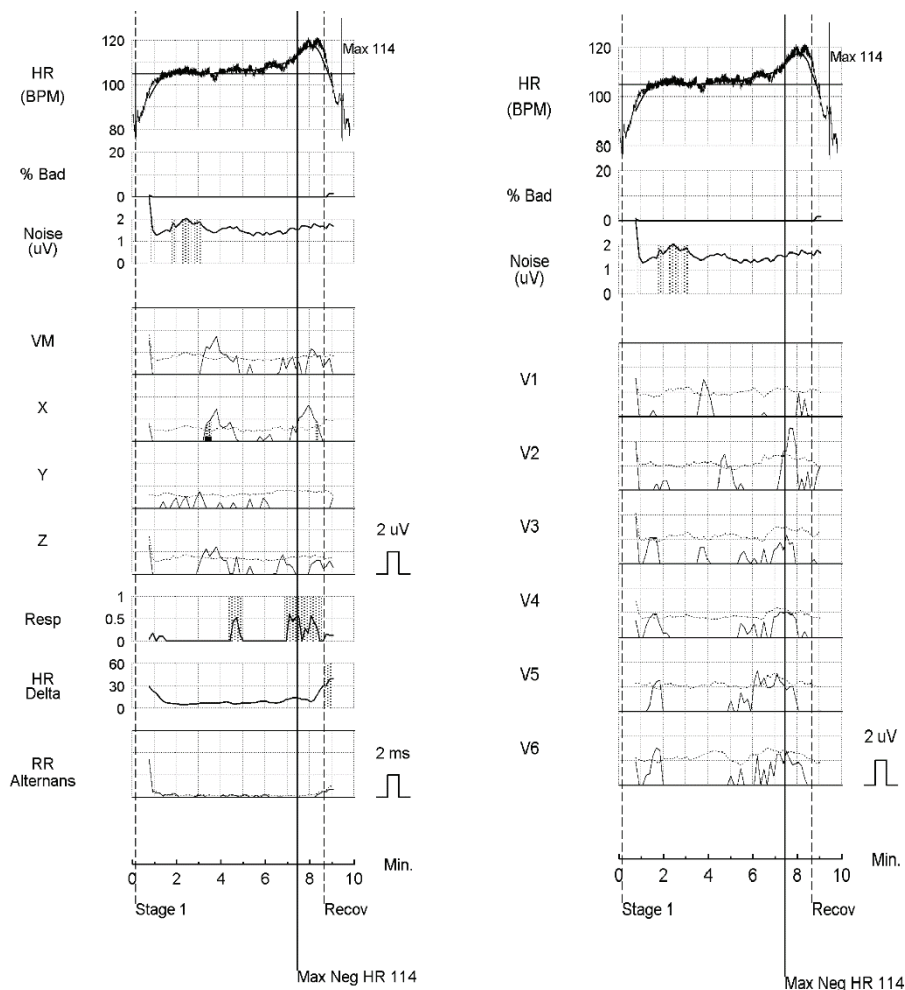
Nieokreślony (MTWA ind) – wynik nie spełniający kryteriów dodatniego lub ujemnego alternansu.

W analizie uwzględniano następujące przyczyny wyników MTWA_ind:

1. Wyniki nieokreślone z przyczyn kardiologicznych, związane z pacjentem (nieosiągnięcie wymaganego przyspieszenia HR pomiędzy 105 a 110/min, liczna ekstrasystolia przekraczająca 10% zapisu, nieutrwalony alternans)

2. Wyniki nieokreślone z przyczyn technicznych (artefakty wynikające z wysokiego poziomu szumów, alternans oddechowy lub naprzemiennosc odstępów RR maskujące ewentualny alternans właściwy).

Zgodnie z ogólnie przyjętymi zaleceniami, w każdym przypadku wyniku nieokreślonego z przyczyn technicznych dokonywano natychmiastowego powtórzenia testu. W przypadku stwierdzenia wyniku nieokreślonego z przyczyn zależnych od chorego powtórzenie testu dokonywano w przypadku braku faktycznego dużego zmęczenia pacjenta. Rycina 6 i 7 demonstrują przykłady ujemnego oraz dodatniego wyniku MTWA. W przypadku MTWA_neg (ryc. 6) nie stwierdza się występowania utrwalonego (utrzymującego się) alternansu, a maksymalna akcja serca w czasie tej rejestracji wyniosła 114/min. W przypadku wyniku MTWA_pos (ryc. 7) od wartości akcji serca 104/min występuje trwały (utrzymujący się) alternans.

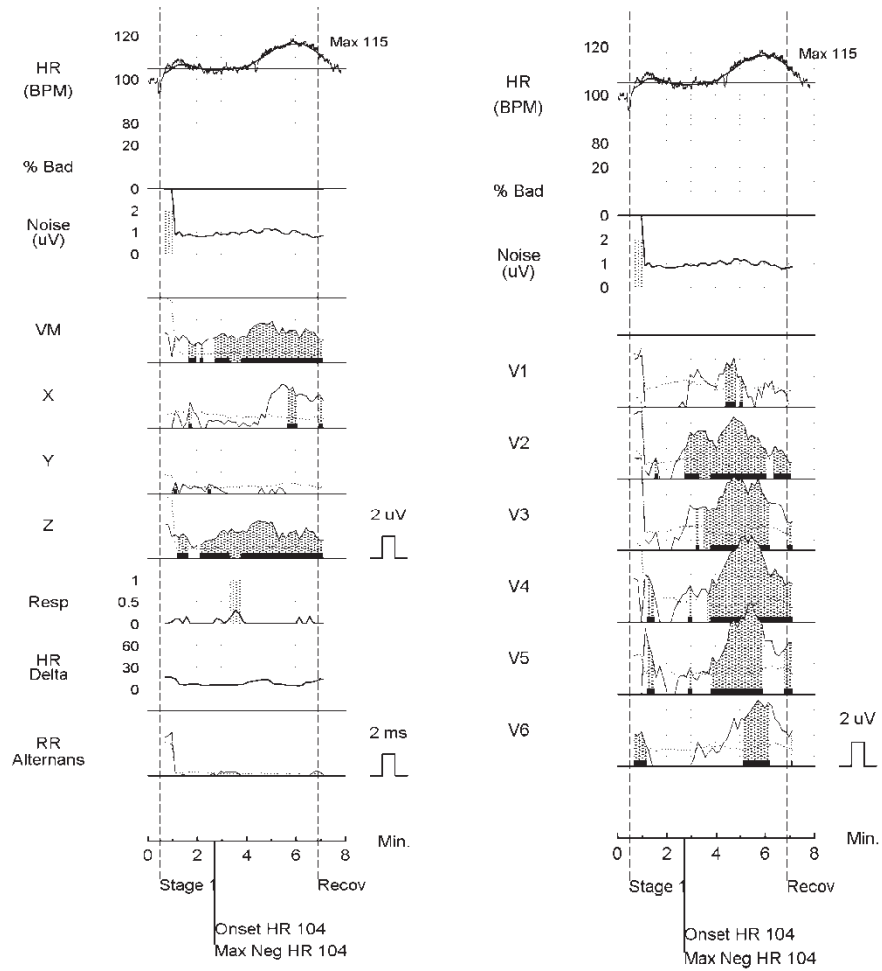


Ryc. 6. Przykład wyniku ujemnego MTWA

HR – częstość rytmu serca (min^{-1}), % Bad – odsetek przedwczesnych pobudzeń dodatkowych (%); Noise – poziom zakłóceń (artefaktów); VM – trend wielkości wektorowej dla całego testu; X, Y, Z – odprowadzenia Franka; V1, V2, V3, V4, V5, V6 – odprowadzenia przedsercowe; Resp – naprzemiennosc oddechowa; HR Delta – rozrzut rytmu serca pomiędzy maksymalną a minimalną wartością w interwale 128 pobudzeń (ms); RR Alternans – naprzemiennosc odstępów RR; Onset HR – minimalna wartość HR, przy której obecny jest utrzymujący się alternans (min^{-1}); Max Neg HR – maksymalna negatywna HR (najwyższa HR przy której nie rejestruje się trwały (utrzymujący się) alternans, ani szumy (min^{-1})); Stage 1 – początek wysiłku; Recov – zakończenie wysiłku, powrót

Fig. 6. An example of a negative result for MTWA

HR – heart rate (min^{-1}); % Bad – the percentage of premature beats (%); Noise – the mean noise level; VM – vector magnitude trend as a continuous trend for the entire test; X, Y, Z – Frank leads; V1, V2, V3, V4, V5, V6 – precordial leads; Resp – respiration alternans; HR Delta – a measure of the difference between the highest and lowest instantaneous heart rates in a 128-beat interval (ms); RR Alternans – the alternans level in the RR interval; Onset HR – the lowest HR at which sustained alternans is consistently present (min^{-1}); Max Neg HR – maximum negative HR (the highest interval HR of all intervals having no significant alternans or artifact (min^{-1})); Stage 1 – exercise start; Recov – recovery stage



Ryc. 7. Przykład wyniku dodatniego MTWA
 Objaśnienia na ryc. 6
Fig. 7. An example of a positive result for MTWA
 Explanations in fig. 7.

3.3. Obserwacja odległa badanych pacjentów

Po wykonaniu wszystkich wyżej opisanych badań pacjenci umawiani byli na kolejne wizyty w poradni przyszpitalnej. Odbytywały się one z częstotliwością raz na 6 miesięcy lub w razie dodatkowych wskazań częściej. Podczas wizyt w poradni wykonywano między innymi analizę zdarzeń stanowiących punkty końcowe w badaniu. **Decyzję o implantacji ICD pozostawiono lekarzowi prowadzącemu pacjenta, niezależnie od udziału w niniejszym badaniu.**

Pierwszorzędowy punkt końcowy (EVENT_1): epizody SCD, niezakończone zgonem epizody spontanicznych złośliwych arytmii komorowych (VT, VF), wysokonapięciowe interwencję ICD (tak zwane „szoki”) z powodu arytmii komorowej.

Drugorzędowy punkt końcowy (EVENT_2): wszystkie zgony z przyczyn kardiologicznych, niezakończone zgonem epizody spontanicznych złośliwych arytmii komorowych (VT, VF), wysokonapięciowe interwencję ICD (tak zwane „szoki”) z powodu arytmii komorowej.

Punkty końcowe w niniejszej pracy zdefiniowano zgodnie z ogólnie przyjętymi w piśmiennictwie zasadami dotyczącymi tematyki stratyfikacji ryzyka SCD oraz złośliwych arytmii komorowych. *Nagłą śmierć sercową* definiowano, zgodnie z ogólnie przyjętą definicją, jako poprzedzoną utratą przytomności naturalną śmierć z przyczyn sercowych, która nastąpiła w ciągu 60 minut od pojawienia się pierwszych objawów, albo niespodziewany, następujący bez świadków zgon osoby, która nie zgłaszała żadnych dolegliwości w ciągu ostatniej doby. Informacje dotyczące zdarzeń końcowych otrzymywano podczas bezpośredniego kontaktu z pacjentem, albo jego rodziną oraz za pomocą kontaktu z lekarzem rodzinnym. Wszystkie epizody końcowe weryfikowano na podstawie dokumentacji lekarskiej pacjenta (łącznie z oceną zasadności interwencji ICD na podstawie analizy wewnątrzsercowych zapisów EKG w pamięci ICD) i/lub informacji z kart zgonu lub sekcji zwłok. Pacjenci kończyli bezpośredni udział w badaniu wraz z wystąpieniem pierwszorzędowego albo drugorzędowego punktu końcowego, albo z dniem wykonania transplantacji serca. Pacjenci z większą niż jeden liczbą interwencji ICD stanowiących punkt końcowy, kończyli bezpośredni udział w badaniu wraz z pierwszym takim wydarzeniem.

3.4. Metody statystyczne

Materiał obejmował wyniki badań i obserwacji 161 pacjentów, zgromadzony zgodnie z procedurami opisanymi w rozdziałach 3.1-3.3. Wielkość grupy badanej ustalono zgodnie z następującymi obliczeniami statystycznymi: przyjęto, że długość 95% przedziału ufności (CI – *confidence interval*) nie powinna przekraczać 20% (co oznacza, że błąd estymacji nie przekroczy 10%), w związku z tym, korzystając z aproksymacji gaussowskiej, minimalna liczebność próby wynosi $N = (1,96/0,2)^2 = 96$. W niniejszej pracy liczebność ta dla bezpieczeństwa została ustalona na 160 pomiarów. Tym samym dokładność jest lepsza i błąd zmalał z 10% do 8,3%.

W pierwszym etapie analizy statystycznej przeprowadzono uporządkowanie materiału (kategoryzację) poprzez podział pacjentów na grupy pod względem punktów końcowych. Część analizowanych parametrów miała charakter jakościowy (występowanie albo brak danej cechy klinicznej lub diagnostycznej: płeć, punkty końcowe, wynik badania MTWA, obecność lub nie nsVT, VPCs > 10/godz., QRS \geq 120 ms i inne) lub ilościowy (wiek, LVEF, szerokość QRS). Wskaźniki ANS (BRS i HRV) oceniano zarówno jako parametry ilościowe (ciągłe), jak również po wyznaczeniu odpowiednich wartości granicznych jako parametry jakościowe (fakt przynależności do danego zakresu wartości). Dane ciągłe przedstawiano jako medianę i przedział od 25 do 75 percentyla (przedział międzykwartyłowy). Na wykresach (*Box-and-Whisker Plot*) dotyczących porównania wskaźników ANS w zależności od występowania lub nie incydentów EVENT_1 oraz EVENT_2 (ryc. 13 – 20) zaznaczono: medianę, 25 i 75 percentyl (odpowiednio dolna i górna krawędź pudełka) oraz wartość minimalną i maksymalną („wąsy” odpowiednio dolny i górny). Dane jakościowe prezentowano jako liczebność i odsetek w procentach, tzn. n (%). Istotne statystycznie wartości „p” w tabelach zaznaczano pogrubioną czcionką.

Normalność rozkładu poszczególnych ocenianych w pracy parametrów sprawdzano testem Shapiro-Wilka. Analizowane parametry w większości nie miały rozkładów normalnych, również po próbie logarytmicznej transformacji danych, czego konsekwencją był wybór odpowiednich metod analiz statystycznych opartych o testy nieparametryczne. Wybór sposobu prezentacji danych ciągłych również był podyktowany brakiem rozkładu normalnego większości analizowanych parametrów.

Poziom istotności $p < 0,05$ uznawano za istotny statystycznie. W przypadku wartości „p” mniejszej od 0,001 zawsze używano zapisu $p < 0,001$.

W celu porównania poszczególnych parametrów stosowano następujące testy statystyczne:

1. Test U Manna-Whitneya albo test Wilcoxona dla porównania rozkładów prób zależnych i niezależnych dla zmiennych ciągłych.
2. Test Kruskala-Wallisa dla porównania rozkładów wielokierunkowych (w przypadku zmienności istotnych statystycznie następnie stosowano test U Manna-Whitneya jako test *post-hoc* w celu wykrycia, które z porównywanych rozkładów poszczególnych zmiennych różnią się między sobą).
3. Dokładny test Fishera dla oceny zmiennych jakościowych; dodatkowo dla wybranych parametrów obliczano czułość, swoistość, PPV i NPV (wraz z 95% przedziałami ufności Wilsona (CI – *confidence interval*)).
4. W celu wyznaczenia wartości granicznych parametrów BRS_WBA, BRS_RI, LFn_u dla podziału na grupy o wysokim i niskim ryzyku incydentów zastosowano procedurę optymalizacji krzywej ROC (*Receiver Operating Characteristic*), przyjmując wartość analizowanego parametru jako maksymalizację sumy predykcji dodatniej i predykcji ujemnej (PPV + NPV). Wyznaczenie wartości implikujących niskie ryzyko incydentów oparte było na krzywych całkowych AUC (*area under the curve ROC*), a wartość graniczna parametru została wyznaczona w taki sposób, aby wartość AUC ograniczona do wyników wyznaczonych przez ten parametr była powyżej 95% całego pola AUC. Ponieważ krzywa AUC jest krzywą wyznaczoną przez wartość czułości i swoistości, najpierw ustalano graniczne wartości czułości i swoistości, następnie wartości predykcyjne (PPV, NPV) i kolejno wartości graniczne parametrów.
5. W wielu analizach jako wynik obserwacji (prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia EVENT_1 lub EVENT_2) przyjmowano estymację Kaplana-Meiera [146]. W opisach wykresów krzywych będących estymatorami Kaplana-Meiera uwzględniano liczbę badanych, którzy w każdym etapie podlegają możliwości wystąpienia incydentu. Analizy porównawcze krzywych Kaplana-Meiera były oparte na nieparametrycznej analizie zgodności funkcji hazardu (*hazard function*) poprzez zastosowanie testu log-rank (*Mantel-Haensel test*). Analizy intensywności występowania incydentów EVENT_1 oraz EVENT_2 w zależności od poszczególnych wskaźników dokonywano w oparciu o

model Coxa (analiza regresji proporcjonalnego hazardu Coxa). Zastosowano analizę jednoczynnikową i wieloczynnikową. Wskaźniki, które posiadały istotną wartość prognostyczną w analizie jednoczynnikowej zostały uwzględnione następnie w analizie wieloczynnikowej Coxa. Wynik analizy Coxa przedstawiono jako wskaźnik HR (*hazard ratio*) z podaniem 95% CI.

Obliczenia statystyczne zostały wykonane za pomocą programów statystycznych STATISTICA 7.0 i 9.0 (StatSoft, Tulsa OK, USA) oraz z użyciem środowiska obliczeń statystycznych R 2.15.2. Dane gromadzono za pomocą programów komputerowych Excel oraz STATISTICA.

4. WYNIKI

4.1. Kliniczna i demograficzna charakterystyka badanej grupy pacjentów

Do badania włączono 161 pacjentów spełniających kryteria włączenia, którzy jednocześnie nie spełniali kryteriów wyłączenia. Klinikzną i demograficzną charakterystykę pacjentów włączonych do badania przedstawia tabela 1. Mediana wieku wyniosła 64 lata, większość chorych to mężczyźni, a wywiad choroby niedokrwiennej serca notowano u ponad 70% osób. Ponad połowa to chorzy o klasie czynnościowej II według klasyfikacji NYHA. Niemal wszyscy pacjenci byli leczeni beta-adrenolitykami, wszystkie leki stosowane były zgodnie z aktualnie obowiązującymi zaleceniami dotyczącymi leczenia niewydolności serca [189]. Amiodaron stosowano u 12% osób, we wszystkich przypadkach powodem włączenia leku były arytmie nadkomorowe i/lub arytmie komorowe (poza VT/VF, co stanowiło kryterium wykluczenia z udziału w niniejszym badaniu).

W czasie trwania badania ICD implantowano u 120 chorych.

Mediana okresu obserwacji całej badanej grupy chorych wyniosła 26 miesięcy (przedział międzykwartyłowy 19-29 miesięcy), w tym czasie wystąpiło 20 incydentów stanowiących EVENT_1 oraz 31 epizody stanowiące EVENT_2. W okresie obserwacji trzech pacjentów przeżyło zabieg transplantacji serca. Charakterystyka zdarzeń stwierdzonych u badanych chorych prezentuje tabela 2. Ryciny 8 i 9 przedstawiają odpowiednio krzywe prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń EVENT_1 oraz EVENT_2 w okresie obserwacji.

Tabela 1. Klinikzna charakterystyka ogólnej grupy badanych chorych (N=161)

Table 1. Clinical and demographic characteristics of the study group (N=161)

*Wiek [lata] / Age [years]	64 (57 – 73)
Mężczyźni / Males, n (%)	138 (86)
Wywiad CAD / CAD history, n (%)	116 (72)
Wywiad MI / MI history n (%)	104 (65)
Rewaskularyzacja / Revascularization:	107 (66)
- PCI, n (%)	78 (48)
- CABG, n (%)	42 (26)
*LVEF (%)	30 (25 – 32)

Badanie elektrokardiograficzne / Electrocardiography	
*QRS (ms)	120 (100 – 160)
QRS \geq 120 ms, n (%)	104 (65)
VPCs $>$ 10/godz., n (%)	75 (45)
nsVT, n (%)	62 (39)
Klasa wg klasyfikacji NYHA / NYHA classification	
- NYHA I, n (%)	26 (16)
- NYHA II, n (%)	99 (62)
- NYHA III, n (%)	36 (22)
Farmakoterapia / Pharmacotherapy	
- beta-adrenolityk / <i>beta-adrenolytics</i> , n (%)	156 (97)
- inhibitor konwertazy angiotensyny, antagonist receptoru angiotensyny/ <i>angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers</i> , n (%)	151 (94)
- spironolakton, eplerenon / <i>spironolactone, eplerenone</i> , n(%)	87 (54)
- aspiryna / <i>aspirin</i> , n (%)	129 (80)
- amiodaron / <i>amiodarone</i> , n (%)	19 (12)
- statyna / <i>statins</i> , n (%)	133 (83)
- digoksyna / <i>digoxin</i> , n (%)	10 (6)
Choroby współistniejące / Comorbidities	
- nadciśnienie tętnicze / <i>arterial hypertension</i> , n (%)	97 (60)
- cukrzyca / <i>diabetes</i> , n (%)	42 (26)
- funkcja nerek / <i>renal function</i> :	
GFR $>$ 60 ml/min, n (%)	119 (74)
GFR 30- 59 ml/min, n (%)	32 (20)
GFR $<$ 30 ml/min, n (%)	10 (6)
- hipercholesterolemia / <i>hypercholesterolaemia</i> , n (%)	87 (54)
Inne parametry / Other parameters	
- palenie papierosów w wywiadzie / <i>history of tobacco smoking</i> , n (%)	111 (69)

*dane prezentowano jako mediana (25 – 75 percentyl)

CAD – choroba wieńcowa; MI – zawał serca; PCI – przezskórne interwencje naczyniowe; CABG – pomostowanie aortalno-wieńcowe, LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory serca; VPCs – przedwczesne pobudzenie komorowe; nsVT – samoograniczający się częstoskurcz komorowy; NYHA – klasyfikacja zaproponowana przez Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne; GFR – współczynnik przesączania kłębuszkowego; ICD – implantowany kardiowerter-defibrylator serca;

*data is presented as median (25th – 75th percentyl)

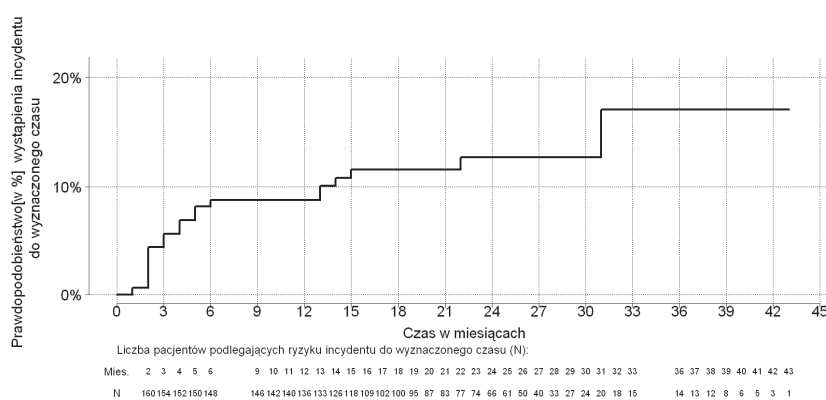
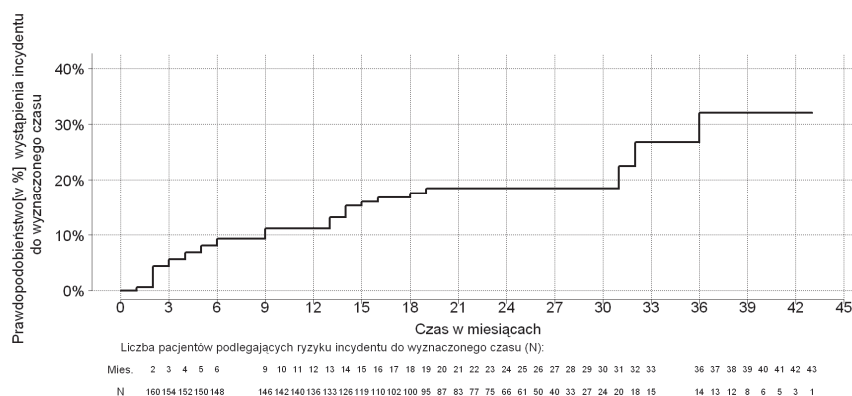
CAD – coronary artery disease; MI – myocardial infarction; PCI – percutaneous coronary intervention; CABG – coronary artery bypass graft; LVEF – left ventricular ejection fraction; VPCs – ventricular premature contractions, nsVT – nonsustained ventricular tachycardia NYHA – classification according New York Heart Association; GFR – glomerular filtration ratio; ICD – implantable cardioverter-defibrillator

Tabela. 2. Rozkład zdarzeń klinicznych stanowiących punkty końcowe**Table. 2.** Distribution of clinical events contributing to the end points

	Liczba, n
SCD	4
Spontaniczny VT/VF	6
Interwencja ICD	10
Zgon kardiologiczny nierytmiczny	11

SCD – nagła śmierć sercowa; VT – częstoskurcz komorowy; VF – migotanie komór; ICD – implantowany kardiowerter-defibrylator serca

SCD – sudden cardiac death; VT – ventricular tachycardia; VF – ventricular fibrillation; ICD – implantable cardioverter-defibrillator

**Ryc. 8.** Prawdopodobieństwo wystąpienia incydentu EVENT_1 w okresie obserwacji**Fig. 8.** Probability for EVENT_1 occurrence during follow-up period**Ryc. 9.** Prawdopodobieństwo wystąpienia incydentu EVENT_2 w okresie obserwacji**Fig. 9.** Probability for EVENT_2 occurrence during follow-up period

4.2. Kliniczna i demograficzna charakterystyka badanej grupy pacjentów w zależności od występowania incydentów końcowych

Tabela 3. Porównanie występowania wybranych parametrów klinicznych i demograficznych w grupach EVENT_1(+) oraz EVENT_1(-)

Table 3. The comparison of selected clinical and demographic characteristics in EVENT_1(+) and EVENT_1(-) groups

	EVENT_1(+) (n = 20)	EVENT_1(-) (n = 141)	P
*Wiek [lata] / Age [years]	65 (58 – 73)	63 (57 - 72)	0,241
Mężczyźni / Males, n (%)	17 (85)	121 (86)	1,000
Wywiad CAD / CAD history, n (%)	8(90)	98 (70)	0,065
Wywiad MI / MI history, n (%)	16 (80)	88 (62)	0,142
Rewaskularyzacja / Revascularization:	15 (75)	92 (65)	0,457
- PCI, n (%)	10 (50)	68 (48)	1,000
- CABG, n (%)	6 (30)	36 (26)	0,786
*LVEF (%)	27 ± 8	29 ± 7	0,060
Klasa wg klasyfikacji NYHA / NYHA classification			0,621
- NYHA I, n (%)	3 (15)	23 (16)	
- NYHA II, n (%)	11 (55)	88 (63)	
- NYHA III, n (%)	6 (30)	30 (21)	
Farmakoterapia / Pharmacotherapy			
- beta-adrenolityk / beta-adrenolytics, n (%)	19 (95)	137 (97)	0,489
-inhibitor konwertazy angiotensyna, antagonist receptor angiotensyny / angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers, n (%)	19 (95)	132 (94)	1,000
spironolakton, eplerenon / spironolactone, eplerenone, n (%)	9 (45)	78 (55)	0,474
- aspiryna / aspirin, n (%)	17 (85)	112 (79)	0,767
- amiodaron / amiodarone, n (%)	2 (10)	17 (12)	1,000
- statyna / statins, n (%)	19 (95)	114 (81)	0,204
- digoksyna / digoxin, n (%)	2 (10)	8 (6)	0,360
Choroby współistniejące / Comorbidities			
- nadciśnienie tętnicze / arterial hypertension, n (%)	12 (60)	85 (60)	1,000
- cukrzyca / diabetes, n (%)	3 (15)	39 (28)	0,286
- funkcja nerek / renal function:			0,697
• GFR>60 ml/ min, n (%)	14 (70)	105 (74)	
• GFR 30- 59 ml/min, n (%)	4 (20)	28 (20)	
• GFR<30 ms/min, n (%)	2 (10)	8 (6)	
- hipercholesterolemia/ hypercholesterolaemia, n (%)	14 (70)	73 (52)	0,156
Inne parametry / Other parameters			
- palenie papierosów w wywiadzie / history of tobacco smoking, n (%)	16 (80)	95 (67)	0,310
ICD, n (%)	17 (85)	103 (73)	0,410

Objaśnienia w tabeli 1.

Explanations in table 1.

Tabela 4. Porównanie występowania wybranych parametrów klinicznych i demograficznych w grupach EVENT_2(+) oraz EVENT_2(-)

Table 4. The comparison of selected clinical and demographic characteristics in EVENT_2(+) and EVENT_2(-) groups

	EVENT_2(+) (n = 31)	EVENT_2(-) (n = 130)	P
*Wiek [lata] / Age [years]	66 (58 – 75)	63 (57 – 71)	0,072
Mężczyźni / Males, n (%)	27 (87)	111 (86)	1,000
Wywiad CAD / CAD history, n (%)	26 (84)	90 (69)	0,122
Wywiad MI / MI history, n (%)	23 (74)	81 (62)	0,296
Rewaskularyzacja / Revascularization:	23 (74)	84 (65)	0,399
- PCI, n (%)	17 (55)	61 (47)	0,549
- CABG, n (%)	8 (26)	34 (26)	1,000
*LVEF (%)	30 (19 – 32)	30 (25 – 32)	0,096
Klasa wg klasyfikacji NYHA / NYHA classification			0,060
- NYHA I, n (%)	3 (10)	23 (18)	
- NYHA II, n (%)	16 (52)	83 (64)	
- NYHA III, n (%)	12 (38)	24 (18)	
Farmakoterapia / Pharmacotherapy			
- beta- adrenolityk / beta-adrenolytics, n (%)	30 (97)	126 (97)	1,000
-inhibitor konwertazy angiotensyna, antagonist receptor angiotensyny / angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers, n (%)	29 (94)	122 (94)	1,000
spironolakton, eplerenon/ spironolactone, eplerenone, n (%)	17 (55)	70 (54)	1,000
- aspiryna / aspirin, n (%)	27 (87)	102 (78)	0,328
- amiodaron / amiodarone, n (%)	4 (13)	15 (12)	0,764
- statyna / statins, n (%)	28 (90)	105 (81)	0,293
- digoksyna / digoxin, n (%)	4 (13)	6 (5)	0,101
Choroby współistniejące / Comorbidities			
- nadciśnienie tętnicze / arteria hypertension, n (%)	16 (52)	81 (62)	0,310
- cukrzyca / diabetes, n (%)	6 (19)	36 (28)	0,495
- funkcja nerek / renal function:.			0,221
• GFR>60 ml/min, n (%)	22 (71)	97 (75)	
• GFR 30- 59 ml/min, n (%)	5 (16)	27 (21)	
• GFR<30 ml/min, n (%)	4 (13)	6 (5)	
- hipercholesterolemia / hypercholesterolaemia, n (%)	19 (62)	68 (52)	0,427
Inne parametry / Other parameters			
- palenie papierosów w wywiadzie / history of tobacco smoking, n (%)	20 (65)	91 (70)	0,666
ICD, n (%)	22 (71)	98 (75)	0,649

Objaśnienia w tabeli 1.

Explanations in table 1.

Wykazano trend w kierunku częstszego występowania niedokrwiennej etiologii dysfunkcji skurczowej lewej komory serca i granicznie niższej wartości LVEF wśród pacjentów, u których doszło do wystąpienia incydentu EVENT_1 (tab. 3). W odniesieniu do incydentu EVENT_2 wykazano trend w kierunku starszego wieku, mniejszej LVEF oraz bardziej zaawansowanej niewydolności serca według klasyfikacji NYHA (tab. 4).

Parametry elektrokardiograficzne

Wykazano trend w kierunku dłuższego zespołu QRS wśród pacjentów, u których w okresie obserwacji doszło do wystąpienia incydentu EVENT_1 (tab. 5). W odniesieniu do incydentu EVENT_2 nie stwierdzono różnic w zakresie żadnego z ocenianych parametrów elektrokardiograficznych (tab. 6).

Tabela 5. Porównanie występowania wybranych parametrów elektrokardiograficznych w grupach EVENT_1(+) oraz EVENT_1(-)

Table 5. The comparison of selected electrocardiographic parameters in EVENT_1(+) and EVENT_1(-) groups

	EVENT_1(+) (n = 20)	EVENT_1(-) (n = 141)	p
*QRS (ms)	120 (120 – 160)	120 (100 – 160)	0,064
QRS \geq 120 ms, n (%)	15 (75)	89 (63)	0,332
VPCs>10/godz., n (%)	12 (60)	65 (46)	0,339
nsVT, n (%)	10 (50)	52 (37)	0,327

*dane są przedstawione jako mediana (25 – 75 percentyl)

VPCs – przedwczesne pobudzenie komorowe, nsVT – samoograniczający się częstoskurcz komorowy;

*data is presented as median (25th – 75th percentyl)

VPCs – ventricular premature contractions, nsVT – nonsustained ventricular tachycardia

Tabela 6. Porównanie występowania wybranych parametrów elektrokardiograficznych w grupach EVENT_2(+) oraz EVENT_2(-)

Table 6. The comparison of selected electrocardiographic parameters in EVENT_2(+) and EVENT_2(-) groups

	EVENT_2(+) (n = 31)	EVENT_2(-) (n = 130)	P
*QRS (ms)	120 (120 – 160)	120 (100 – 160)	0,118
QRS \geq 120 ms, n (%)	23 (74)	81 (62)	0,296
VPCs>10/godz., n (%)	15 (48)	62 (48)	1,000
nsVT, n (%)	15 (48)	47 (36)	0,223

Objaśnienia w tabeli 5.

Explanations in table 5.

Wpływ wybranych parametrów klinicznych i demograficznych na ryzyko wystąpienia zdarzenia końcowego

Za pomocą analizy regresji proporcjonalnego hazardu Coxa dokonano oceny związku pomiędzy wybranymi parametrami klinicznymi i demograficznymi a intensywnością incydentów końcowych w okresie obserwacji. Analizę uzupełniono o ocenę wpływu wartości $LVEF \leq 30\%$ na ryzyko zdarzeń w okresie obserwacji (wartość tę wybrano zgodnie z wartością mediany LVEF w ogólnej grupie badanych chorych). W odniesieniu do incydentu EVENT_1 nie stwierdzono, aby któryś z wybranych wskaźników wykazywał istotny wpływ na intensywność występowania zdarzenia w okresie obserwacji. Możliwy wpływ LVEF oraz niedokrwiennej etiologii dysfunkcji skurczowej lewej komory serca ze względu na graniczną wartość statystyczną należy przyjmować z ostrożnością (tab. 7). W odniesieniu do zdarzenia EVENT_2 stwierdzono, że wielkość LVEF, jak również stwierdzenie klasy III według klasyfikacji NYHA wpływały istotnie na intensywność występowania zdarzenia w okresie obserwacji (tab. 8), co zostało następnie potwierdzone w analizie wieloczynnikowej z uwzględnieniem tych dwóch parametrów ($p < 0,05$).

Tabela 7. Jednoczynnikowa analiza regresji proporcjonalnego hazardu Coxa dla EVENT_1 w okresie obserwacji w zależności od wybranych wskaźników (N=161)

Table 7. Univariate regression analysis of Cox proportional hazards for selected risk factors for EVENT_1 during follow-up period (N=161)

	p	Współczynnik hazardu / Hazard Ratio	95% CI
Wiek [lat] / Age [years]	0,412	1,02	0,98 – 1,06
Mężczyzna / Males	0,810	0,86	0,25 – 2,95
CAD	0,091	3,53	0,82 – 15,21
LVEF (%)	0,053	0,94	0,88 – 1,00
LVEF \leq 30%	0,447	1,41	0,58 – 3,41
NYHA III	0,344	1,59	0,61 – 4,14
QRS $>$ 120 ms	0,280	1,75	0,63 – 4,81
QRS (ms)	0,230	1,01	1 – 1,02
VPCs $>$ 10/godz.	0,251	1,68	0,69 – 4,11
nsVT	0,312	0,64	0,26 – 1,53

CI – przedział ufności; CAD – choroba wieńcowa; LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory serca; VPCs – przedwczesne pobudzenie komorowe; nsVT – samoograniczający się częstoskurcz komorowy
 CI – confidence interval; CAD – coronary artery disease; LVEF – left ventricular ejection fraction; VPCs – ventricular premature contractions; nsVT – nonsustained ventricular tachycardia

Tabela 8. Jednoczynnikowa analiza regresji proporcjonalnego hazardu Coxa dla EVENT_2 w okresie obserwacji w zależności od wybranych wskaźników (N=161)

Table 8. Univariate regression analysis of Cox proportional hazards for selected risk factors for EVENT_2 during follow-up period (N=161)

	p	Współczynnik hazardu / Hazard Ratio	95% CI
Wiek [lat] / Age [years]	0,245	1,02	0,99 – 1,05
Mężczyzna / Males	0,940	0,94	0,33 – 2,72
CAD	0,146	2,04	0,78 – 5,31
LVEF (%)	0,030	0,95	0,9 – 0,99
LVEF≤30%	0,608	1,21	0,59 – 2,46
NYHA III	0,016	2,43	1,18 – 5,01
QRS>120 ms	0,210	1,67	0,27 – 1,34
QRS (ms)	0,494	1,00	0,99 – 1,01
VPCs>10/godz.	0,873	1,06	0,52 – 2,14
nsVT	0,274	1,48	0,73 – 3,0

Objaśnienia w tabeli 7.

Explanations in table 7.

4.3. Badanie mikrowoltowej naprzemienności załamka T

Szczegółowy rozkład wyników badania MTWA u 161 włączonych chorych prezentuje ryc. 10. MTWA_neg stwierdzono u 42 pacjentów (26,1%), MTWA_pos u 70 (43,5%), MTWA_ind u 49 pacjentów (30,4%), w tym u 11 chorych (2,5%) z przyczyn technicznych.

Dalsze analizy przeprowadzono z zastosowaniem podziału na wyniki MTWA_neg, MTWA_pos oraz MTWA_ind, jak również zgodnie z danymi piśmiennictwa oraz w oparciu o otrzymane w niniejszej pracy wyniki, łącząc chorych z MTWA_pos oraz MTWA_ind w grupę MTWA_non-neg (nienegatywny wynik MTWA) jako chorych o zbliżonym rokowaniu. Pacjenci z nieprawidłowym wynikiem MTWA byli starsi (zwłaszcza pacjenci z MTWA_ind), częściej notowano u nich występowanie epizodów nsVT (zwłaszcza wśród pacjentów z MTWA_pos), w badaniu echokardiograficznym stwierdzano mniejszą wartość LVEF, a także wykazano trend w kierunku szerszego zespołu QRS (tab. 9).



Ryc. 10. Rozkład wyników badania MTWA

MTWA – mikrowoltowa naprzemiennosc załamka T; MTWA_neg – ujemny wynik testu MTWA; MTWA_pos – dodatni wynik testu MTWA; MTWA_ind – nieokreślony wynik testu MTWA; VPCs – przedwczesne pobudzenia komorowe; nsAlt – nieutrwalony alternans; MTWA_ind-techn – nieokreślony z przyczyn technicznych wynik MTWA (szumy); VPCs – wynik MTWA nieokreślony z powodu licznych przedwczesnych pobudzeń komorowych; LT – wynik MTWA nieokreślony z powodu nieosiągnięcia wymaganego limitu tętna

Fig. 10. Distribution of MTWA results

MTWA – microvolt T-wave alternans; MTWA_neg – negative for MTWA; MTWA_pos – positive for MTWA; MTWA_ind – indeterminate for MTWA; VPCs – ventricular premature contractions; nsAlt – nonsustained alternans; MTWA_ind-tech – indeterminate for MTWA due to technical reasons (noises); VPCs – indeterminate MTWA result due to ventricular premature contractions; LT- indeterminate MTWA result due to inadequate heart rate

Tabela 9. Porównanie danych demograficznych i klinicznych w zależności od wyniku badania MTWA

Table 9. The comparison of clinical and demographic characteristics according to MTWA testing

	MTWA_neg (n = 42)	MTWA_ind (n = 49)	MTWA_pos (n = 70)	p
*Wiek [lata] / Age [years]	60 (54 – 69)	70 (59 - 76)	62 (57 – 71)	<0,002‡
Mężczyźni / Males, n (%)	35 (83)	42 (86)	61 (87)	0,811
Wywiad CAD / CAD history, n (%)	8(90)	98 (70)	98 (70)	0,564
Wywiad MI / MI history n (%)	27 (64)	36 (73)	41 (59)	0,240
Rewaskularyzacja / Revascularization:	26 (62)	34 (69)	47 (67)	0,771
- PCL, n (%)	20 (48)	23 (47)	35 (50)	0,939
- CABG, n (%)	10 (24)	13 (27)	19 (27)	0,947
*LVEF (%)	31 (27 – 32)	29 (25 – 32)	28 (21 – 30)	<0,047†

	MTWA_neg (n = 42)	MTWA_ind (n = 49)	MTWA_pos (n = 70)	p
Badanie elektrokardiograficzne / Electrocardiography				
*QRS (ms)	110 (90 – 145)	120 (100 – 160)	120 (110 – 160)	0,067
QRS \geq 120 ms, n (%)	20 (48)	34 (69)	50 (71)	<0,033
VPCs>10/ godz., n (%)	15 (36)	25 (51)	37 (53)	0,189
nsVT, n (%)	9 (21)	19 (39)	34 (49)	<0,016
Klasa wg klasyfikacji NYHA / NYHA classification				0,106
- NYHA I, n (%)	8 (19)	5 (10)	13 (19)	
- NYHA II, n (%)	30 (71)	29 (59)	40 (57)	
- NYHA III, n (%)	4 (10)	15 (31)	17 (24)	
Farmakoterapia / Pharmacotherapy				
- beta-adrenolityk / <i>beta-adrenolytics</i> , n (%)	41 (98)	47 (96)	68 (97)	1,000
- inhibitor konwertazy angiotensyny, antagonist receptoru angiotensyny / <i>angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers</i> , n (%)	39 (93)	46 (94)	66 (94)	1,000
- spironolakton, eplerenon / <i>spironolactone, eplerenone</i> , n (%)	26 (62)	25 (51)	36 (51)	0,529
- aspiryna / <i>aspirin</i> , n (%)	33 (79)	39 (80)	57 (81)	0,907
- amiodaron/ <i>amiodarone</i> , n (%)	5 (12)	9 (18)	5 (7)	0,168
- statyna / <i>statins</i> , n (%)	33 (79)	41 (84)	59 (84)	0,696
- digoksyna / <i>digoxin</i> , n (%)	2 (5)	3 (6)	5 (7)	0,920
Choroby współistniejące / Comorbidities				
- nadciśnienie tętnicze / <i>arterial hypertension</i> , n (%)	24 (57)	35 (71)	38 (54)	0,151
- cukrzyca / <i>diabetes</i> , n (%)	11 (26)	11 (22)	20 (29)	0,784
- funkcja nerek / <i>renal function</i> :				0,120
GFR>60 ml/min, n (%)	36 (86)	31 (63)	52 (74)	
GFR 30- 59 ml/ min, n (%)	5 (12)	12 (24)	15 (21)	
GFR<30 ml/ min, n (%)	1 (2)	6 (12)	3 (4)	
- hipercholesterolemia / <i>hypercholesterolaemia</i> , n (%)	21 (50)	24 (49)	42 (60)	0,367
Inne parametry / Other parameters				
- palenie papierosów w wywiadzie / <i>history of tobacco smoking</i> , n (%)	28 (67)	32 (65)	51 (73)	0,627

‡p<0,05 pomiędzy MTWA_neg a MTWA_ind; † p<0,05 pomiędzy MTWA_neg a MTWA_pos
Objaśnienia w tabeli 1.

‡p<0.05 between MTWA_neg and MTWA_ind; † p<0.05 between MTWA_neg and MTWA_pos
Explanations in table 1.

Wszystkie analizy związane z badaniem MTWA uzupełniono o analizę grupy chorych z pominięciem 11 osób, które miały wynik MTWA_ind z przyczyn technicznych. Otrzymane wyniki w tej 150-osobowej grupie chorych nie różniły się od wyników otrzymanych w ogólnej grupie 161 chorych (analiz tych nie umieszczono w niniejszej

pracy). Wśród 11 pacjentów z MTWA_ind z przyczyn technicznych nie stwierdzono występowania zdarzeń końcowych EVENT_1, ani EVENT_2.

4.3.1. *Wpływ wyniku mikrowoltowej naprzemienności załamka T na prawdopodobieństwo wystąpienia incydentów końcowych*

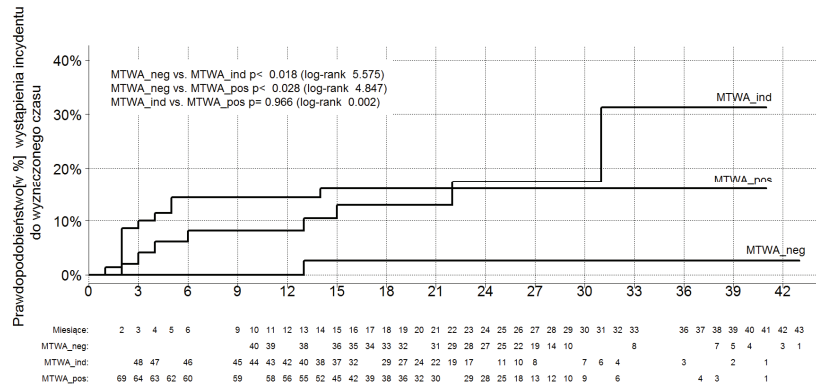
Oceniając prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń końcowych stwierdzono istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami MTWA_neg i MTWA_pos oraz pomiędzy MTWA_neg i MTWA_ind zarówno dla EVENT_1, jak i EVENT_2. Ryzyko zdarzeń EVENT_1 i EVENT_2 było istotnie większe w grupach chorych MTWA_pos i MTWA_ind, niż w grupie MTWA_neg. Nie stwierdzono natomiast istotnych różnic w zakresie ryzyka zdarzeń w grupach MTWA_pos i MTWA_ind (ryc. 11, 12).

Na podstawie analizy jednoczynnikowej regresji proporcjonalnego hazardu Cox stwierdzono, że intensywność incydentów zarówno EVENT_1, jak i EVENT_2 w okresie obserwacji była znamienne większa w grupie osób z nieprawidłowym wynikiem MTWA (MTWA_non-neg). Wartości analizy Coxa wynosiły:

dla EVENT_1: współczynnik hazardu 7,67 (95% CI: 1,02 – 57,38) (p<0,04)

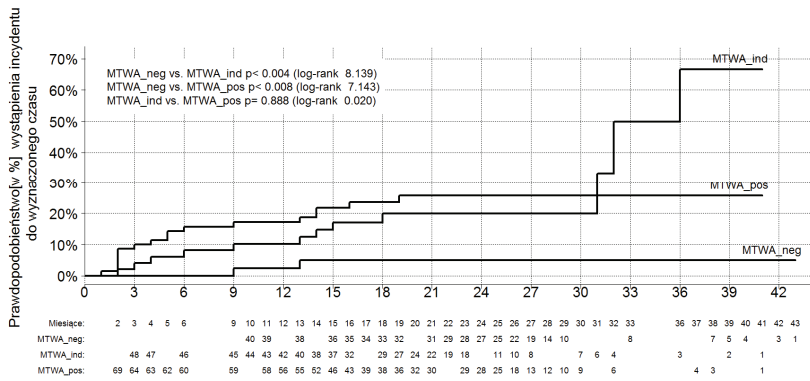
dla EVENT_2: współczynnik hazardu 6,3 (95% CI: 1,5 – 26,51) (p<0,01)

W analizie wieloczynnikowej potwierdzono niezależny wpływ wyniku MTWA na intensywność incydentów końcowych uwzględniając w modelach wskaźniki, dla których w analizie jednoczynnikowej stwierdzono wartości $p < 0,05$ (LVEF, obecność klasy III według NYHA) (tab. 7, 8).



Ryc. 11. Prawdopodobieństwo wystąpienia incydentu EVENT_1 w zależności od wyniku badania MTWA
 MTWA – mikrowoltowa naprężeniowość załamka T; MTWA_neg – ujemny wynik testu MTWA;
 MTWA_pos – dodatni wynik testu MTWA; MTWA_ind – nieokreślony wynik testu MTWA

Fig. 11. Probability of EVENT_1 occurrence according to MTWA results
 MTWA – microvolt T-wave alternans; MTWA_neg – negative for MTWA; MTWA_pos – positive for MTWA;
 MTWA_ind – indeterminate for MTWA



Ryc. 12. Prawdopodobieństwo wystąpienia incydentu EVENT_2 w zależności od wyniku badania MTWA

Objaśnienia na ryc. 11.
Fig. 12. Probability of EVENT_2 occurrence according to MTWA results
 Explanations in fig. 11

4.3.2. Negatywna wartość prognostyczna badania mikrowoltowej naprzemiennosci załamka T

W tabelach 10 i 11 przedstawione są wartości prognostyczne związane z wynikiem MTWA dla incydentu EVENT_1 (tab. 10) oraz EVENT_2 (tab. 11).

Tabela 10. Wartości prognostyczne (%) testu MTWA dla EVENT_1

Table 10. Prognostic values (%) of MTWA test for EVENT_1

Okres obserwacji / Follow-up period	Czułość / sensitivity (95% CI)	Swoistość / specificity (95% CI)	PPV (95% CI)	NPV (95% CI)
12 miesięcy/ 12 months	100,00 (78,47 – 100,00)	28,57% (21,89 – 36,35 %)	11,76 (7,14 – 18,78)	100,00 (91,62 – 100,00)
24 miesięcy/ 24 months	94,74 (75,36 – 99,73)	28,87 (22,05 – 36,81)	15,13 (9,79 – 22,65)	97,62 (87,68 – 99,88)

MTWA – mikrowoltowa naprzemiennosc załamka T; PPV – wartość prognostyczna wyniku dodatniego; NPV – wartość prognostyczna wyniku ujemnego; CI – przedział ufności
 MTWA – microvolt T – wave alternans; PPV – positive predictive value; NPV – negative predictive value; CI – confidence interval

Tabela 11. Wartości prognostyczne (%) testu MTWA dla EVENT_2

Table 11. Prognostic values (%) of MTWA test for EVENT_2

Okres obserwacji / Follow-up period	Czułość / sensitivity (95% CI)	Swoistość / specificity (95% CI)	PPV (95% CI)	NPV (95% CI)
12 miesięcy/ 12 months	94,44 (74,24 – 99,72)	28,67 (21,89 – 36,56)	14,29 (9,11 – 21,69)	97,62 (87,68 – 99,88)
24 miesięcy/ 24 months	92,86 (77,35 – 98,02)	30,08 (22,93 – 38,34)	21,85 (15,37 – 30,09)	95,24 (84,21 – 98,68)

Objaśnienia w tabeli 10.
 Explanations in table 10.

Uwagę zwraca 100% NPV dla pierwszego roku obserwacji w odniesieniu do incydentu EVENT_1 (tab. 10), co należy uznać za bardzo ważną informację w aspekcie możliwego wydłużenia czasu oczekiwania na zabieg implantacji ICD osób z MTWA_neg. W tym czasie u żadnego z badanych pacjentów z MTWA_neg nie doszło do wystąpienia incydentu złośliwej arytmii komorowej, ani SCD. Dla incydentu EVENT_1 dla 24 miesięcy obserwacji stwierdzono również bardzo wysoką wartość NPV testu MTWA, aczkolwiek nie osiągnęła ona 100% i w związku z tym należy ją uznać za niewystarczającą w aspekcie wyłonienia chorych mogących bezpiecznie oczekiwać na zabieg implantacji ICD. W odniesieniu do incydentu EVENT_2 wartość NPV była mniejsza niż 100% już w ciągu pierwszych 12 miesięcy obserwacji (tab. 11). Fakt ten jest związany z wystąpieniem incydentów niearytmicznych w tym czasie, co ma mniejsze znaczenie w aspekcie możliwego wydłużenia czasu oczekiwania chorych na

implantację ICD. Z drugiej jednak strony wynik taki sugeruje potrzebę poszukiwania dodatkowych wskaźników pozwalających na wyłonienie chorych o minimalnym stopniu ryzyka zdarzeń kardiologicznych.

4.4. Wskaźniki aktywności autonomicznego układu nerwowego

Diagnostyczne wyniki BRS_WBA oraz HRV uzyskano u 124 (77%) pacjentów podczas badania z oddechem spontanicznym oraz u 116 (72%) w czasie oddechu sterowanego głosem z taśmy (0,25 Hz). Tabela 12 demonstruje rozkład wyników badania BRS i HRV z wyszczególnieniem przyczyn wyników niediagnostycznych. Po wykluczeniu pacjentów, u których wynik był niediagnostyczny z powodu artefaktów (co wynikało z problemów w uzyskaniu odpowiedniego zapisu sygnału SAP i HP), wśród pozostałych chorych liczba niediagnostycznych wyników z powodu ekstrasystolii wyniosła 18% dla rejestracji dokonanych podczas oddechu spontanicznego oraz 20% dla rejestracji dokonanych w czasie oddechu sterowanego. Niediagnostyczny z powodu niespełnienia warunku koherencji wynik BRS_RI stwierdzono u 34% pacjentów podczas rejestracji w czasie oddechu spontanicznego oraz u 42% w czasie oddechu sterowanego głosem z taśmy.

Porównanie wyników poszczególnych parametrów BRS oraz HRV uzyskanych w ogólnej grupie chorych podczas oddechu spontanicznego oraz sterowanego (0,25 Hz) prezentuje tab. 13. Jak widać z przedstawionych danych, oddech sterowany wykazuje istotny wpływ na parametry LFnu, HFnu oraz LF/HF: wskaźnik LFnu oraz iloraz LF/HF uległy istotnemu zmniejszeniu, podczas gdy w odniesieniu do wskaźnika HFnu obserwowano istotny wzrost. Znotowano również zmiany w odniesieniu do wskaźników RMSSD oraz pNN50, jednak zmiany te nie były istotne statystycznie. Zarówno w odniesieniu do wskaźnika BRS_WBA, jak i BRS_RI nie wykazano istotnego wpływu oddechu sterowanego (0,25 Hz), w związku z czym w dalszej części rozdziału prezentowane będą wyniki BRS otrzymane na podstawie rejestracji w czasie oddechu spontanicznego, natomiast wskaźniki HRV (LFnu) otrzymane na podstawie rejestracji zarówno w czasie oddechu spontanicznego, jak i sterowanego głosem z taśmy.

Tabela 12. Rozkład diagnostycznych i niediagnostycznych wyników ANS**Table 12.** Distribution of diagnostics and nondiagnostic ANS results

	Diagnostyczny / Diagnostic		Niediagnostyczny / Nondiagnostic	
		Ekstrasystolia / Extrasystoles	Koherencja / Coherence < 0,5	Artefakty/ Artefacts
<i>Oddech spontaniczny / Spontaneous breathing</i>				
BRS_WBA, n	124	22	-	15
BRS_RI, n	82	22	42	15
Parametry HRV, n	124	22	-	15
<i>Oddech sterowany / Paced breathing</i>				
BRS_WBA, n	116	23	-	22
BRS_RI, n	67	23	49	22
Parametry HRV, n	116	23	-	22

BRS – wrażliwość odruchu z baroreceptorów tętniczych (ms/mmHg); BRS_WBA – BRS mierzona nową metodą spektralną; BRS_RI – BRS mierzona metodą Robbego; HRV – zmienność rytmu zatokowego serca
BRS – baroreflex sensitivity (ms/mmHg); BRS_WBA – BRS measured by the new spectral method; BRS_RI – BRS measured by the Robbe method; HRV – heart rate variability

Tabela 13. Porównanie wyników badania BRS i HRV w ogólnej grupie chorych podczas oddechu spontanicznego oraz sterowanego (0,25 Hz)**Table 13.** Comparison of BRS and HRV results in all patients during spontaneous and paced breathing (0,25 Hz)

	Oddech spontaniczny / Spontaneous breathing	Oddech sterowany (0,25 Hz) / Paced breathing (0.25 Hz)	p
Średnia HP / Mean HP	1043 (959 – 1157)	1051 (972 – 1155)	0,305
BRS_WBA	4,95 (2,57 – 7,39)	4,06 (2,29 – 6,81)	0,2226
BRS_RI	6,75 (4,43 – 10,45)	7,04 (4,09 – 10,97)	0,388
LFnu	47,25 (25,05 – 69,23)	30,50 (15,20 – 48,20)	<0,001
HFnu	53,95 (30,78 – 75,38)	69,50 (51,80 – 84,80)	<0,001
LF/HF	0,90 (0,30 – 2,30)	0,40 (0,20 – 0,90)	<0,001
SDNN	25,05 (15,90 – 37,35)	25,60 (16,60 – 35,50)	0,462
RMSSD	17,35 (10,30 – 31,33)	20,80 (14,00 – 34,10)	0,066
pNN50	0,39 (0 – 8,80)	1,89 (0 – 11,50)	0,055

dane są przedstawione jako mediana (25 – 75 percentyl)

HP – długość cyklu serca (ms); BRS – wrażliwość odruchu z baroreceptorów tętniczych (ms/mmHg); BRS_WBA – BRS mierzona nową metodą spektralną; BRS_RI – BRS mierzona metodą Robbego; SDNN – odchylenie standardowe od średniej wartości wszystkich odstępów RR rytmu zatokowego (ms); RMSSD – pierwiastek kwadratowy ze średniej sumy kwadratów różnic między kolejnymi odstępami RR (ms); pNN50 – odsetek różnic między kolejnymi odstępami RR przekraczających 50 ms (%); LFnu – względna moc widma w zakresie niskich częstotliwości ($0,04 \text{ Hz} \leq f < 0,15 \text{ Hz}$) wyrażona w jednostkach znormalizowanych; HFnu – względna moc widma w zakresie wysokich częstotliwości ($0,15 \text{ Hz} \leq f < 0,4 \text{ Hz}$) wyrażona w jednostkach znormalizowanych; LF/HF – iloraz LF do HF;

data is presented as media 25th – 75th percentyl;

HP – period; BRS – baroreflex sensitivity (ms/mmHg); BRS_WBA – BRS measured by the new spectral method; BRS_RI – BRS measured by the Robbe method; SDNN – standard deviation of the average R-R intervals of the sinus rhythm (ms); rMSSD – square root of the mean squared difference of successive R-R intervals (ms); pNN50 – proportion of successive R-R intervals that differ by more than 50 ms (%); LFnu – relative spectral power in low-frequency range ($0.04 \text{ Hz} \leq f < 0.15 \text{ Hz}$) expressed by normalized units; HFnu – relative spectral power in high-frequency range ($0.15 \text{ Hz} \leq f < 0.4 \text{ Hz}$) expressed by normalized unit; LF/HF – LF to HF ratio

4.4.1. *Wpływ wrażliwości odruchu z baroreceptorów tętniczych i wybranych parametrów krótkookresowej zmienności rytmu serca na prawdopodobieństwo wystąpienia incydentów końcowych*

W odniesieniu do incydentu EVENT_1 wartości BRS_WBA, LFnu, HFnu oraz LF/HF (zarówno w czasie oddechu spontanicznego, jak i sterowanego [0,25 Hz]) różnicowały chorych, u których w okresie obserwacji doszło do incydentu od osób wylech od takiego zdarzenia. W odniesieniu do wskaźnika BRS_RI nie osiągnięto istotnych statystycznie różnic, wykazano tylko trend różnicujący te grupy chorych, co mogło wynikać z dużej ilości wyników niediagnostycznych BRS_RI. Dane te, wraz z podaniem liczby osób (n), u których stwierdzono diagnostyczny wynik BRS i HRV, przedstawiają tabela 14 oraz ryciny 13 – 16.

W odniesieniu do incydentu EVENT_2 (tab. 15 oraz ryc. 17 – 20) wskaźniki BRS_WBA, LFnu, HFnu, LF/HF, jak również wskaźniki BRS_RI i SDNN zarówno w czasie oddechu spontanicznego, jak i sterowanego różnicowały chorych, u których w okresie obserwacji doszło do incydentu. Wartość RMSSD różnicowała porównywane grupy tylko podczas oddechu spontanicznego.

Wśród parametrów krótkookresowej HRV dalszej szczegółowej ocenie poddano wskaźnik LFnu ze względu na jego największe potencjalne znaczenie kliniczne. Parametr ten różnicował grupy chorych w odniesieniu do incydentu EVENT_1, jak i EVENT_2.

Tabela 14. Wyniki badania BRS i HRV grupach chorych EVENT_1(+) i EVENT_1(-)*Table 14. The BRS and HRV results in EVENT 1(+) and EVENT 1(-) subgroups*

	EVENT_1(+)	n	EVENT_1(-)	n	p
Oddech spontaniczny / Spontaneous breathing					
Srednia HP / Mean HP	1097 (1008 – 1179)	15	1042 (958 – 1153)	109	0,253
LFnu	21,50 (14,65 – 51,43)	15	49,25 (28,68 – 69,98)	109	<0,05
HFnu	78,50 (37,53 – 87,85)	15	50,95 (29,78 – 72,33)	109	<0,03
LF/HF	0,27 (0,14 – 1,87)	15	0,97 (0,40 – 2,35)	109	<0,05
SDNN	20,10 (13,55 – 26,85)	15	25,60 (16,68 – 37,35)	109	0,126
RMSSD	12,75 (10,01 – 30,53)	15	17,45 (10,75 – 31,95)	109	0,322
pNN50	0 (0 – 8,36)	15	0,70 (0 – 9,52)	109	0,172
BRS_WBA	2,42 (1,99 – 4,22)	15	5,19 (2,95 – 7,51)	109	<0,006
BRS_RI	3,38 (3,24 – 7,56)	9	6,94 (4,63 – 10,77)	73	0,056
Oddech sterowany (0,25 Hz) / Paced breathing (0.25 Hz)					
Srednia HP / Mean HP	1049 (1008 – 1201)	15	1052 (970 – 1153)	101	0,356
LFnu	14,90 (10,78 – 30,25)	15	32,85 (17,23 – 49,70)	101	<0,011
HFnu	85,10 (69,0 – 90,50)	15	67,15 (50,0 – 83,12)	101	<0,011
LF/HF	0,18 (0,13 – 0,51)	15	0,49 (0,20 – 1,0)	101	<0,027
SDNN	21,0 (13,0 – 33,70)	15	26,20 (16,35 – 36,43)	101	0,152
RMSSD	26,20 (13,30 – 33,30)	15	20,75 (14,0 – 34,63)	101	0,354
pNN50	3,70 (0 – 9,46)	15	1,54 (0 – 11,95)	101	0,360
BRS_WBA	2,80 (2,24 – 3,88)	15	4,85 (2,70 – 7,48)	101	<0,046
BRS_RI	3,71 (3,23 – 8,49)	9	7,11 (4,67 – 12,46)	58	0,089

Objaśnienia w tabeli 13.

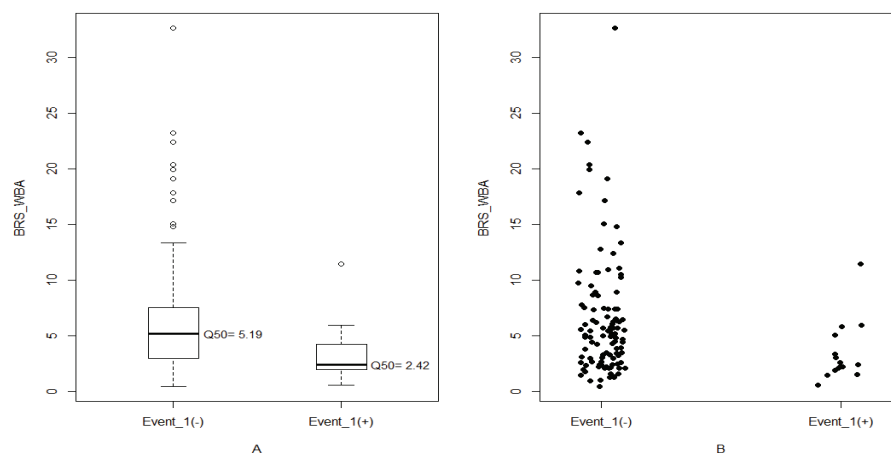
Explanations in table 13.

Tabela 15. Wyniki badania BRS i HRV grupach chorych EVENT_2(+) i EVENT_2(-)*Tale 15. The BRS and HRV results in EVENT 2(+) and EVENT 2(-) subgroups*

	EVENT_2(+)	n	EVENT_2(-)	n	p
Oddech spontaniczny / Spontaneous breathing					
Srednia HP / Mean HP	1011 (948 – 1137)	25	1046 (965 – 1166)	99	0,124
LFnu	26,70 (10,90 – 42,9)	25	53,40 (29,60 – 72,20)	99	<0,001
HFnu	73,30 (49,75 – 89,60)	25	50,50 (27,60 – 71,05)	99	<0,002
LF/HF	0,36 (0,12 – 1,06)	25	1,15 (0,42 – 2,63)	99	<0,001
SDNN	14,60 (10,70 – 21,40)	25	26,20 (18,90 – 38,30)	99	<0,002
RMSSD	12,70 (7,13 – 27,0)	25	17,80 (11,10 – 32,55)	99	<0,03
pNN50	0 (0 – 6,36)	25	0,75 (0 – 9,68)	99	0,080
BRS_WBA	2,29 (1,49 – 3,41)	25	5,47 (3,27 – 8,80)	99	<0,001
BRS_Robbe	4,49 (2,78 – 7,27)	13	7,24 (4,96 – 11,58)	69	<0,02
Oddech sterowany (0,25 Hz) / paced breathing (0.25 Hz)					
Srednia HP / Mean HP	1028 (984 – 1181)	25	1058 (968 – 1149)	81	0,420
LFnu	15,10 (8,76 – 27,8)	25	35,80 (20,20 – 51,28)	81	<0,001
HFnu	84,90 (71,35 – 91,50)	25	64,20 (46,98 – 80,20)	81	<0,001
LF/HF	0,18 (0,10 – 0,41)	25	0,56 (0,25 – 1,13)	81	<0,001
SDNN	18,30 (11,70 – 31,20)	25	27,15 (18,03 – 37,03)	81	<0,02
RMSSD	18,70 (12,05 – 31,25)	25	20,95 (14,05 – 35,08)	81	0,285
pNN50	1,89 (0 – 9,35)	25	2,04 (0 – 12,25)	81	0,446
BRS_WBA	2,80 (1,78 – 4,30)	25	5,0 (2,90 – 8,97)	81	<0,008
BRS_Robbe	3,71 (2,86 – 8,0)	15	7,22 (5,22 – 13,48)	52	<0,016

Objaśnienia w tabeli 13.

Explanattons in table 13.

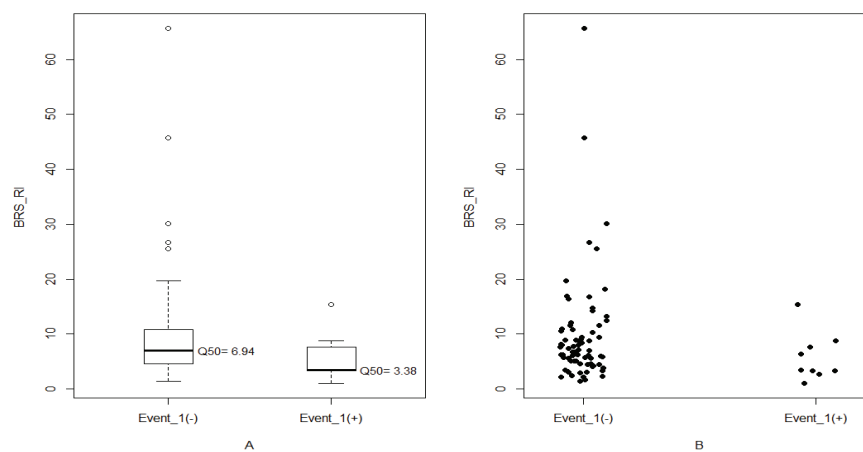


Ryc. 13. BRS_WBA podczas oddechu spontanicznego dla EVENT_1

BRS_WBA – wrażliwość odruchu z baroreceptorów tętnicznych mierzona nową metodą spektralną (ms/mmHg); panel A: wartości BRS_WBA; panel B: wyniki BRS_WBA u poszczególnych pacjentów

Fig. 13. BRS_WBA during spontaneous breathing for EVENT_1

BRS_WBA – baroreflex sensitivity measured by the new spectral method (ms/mmHg); panel A: BRS_WBA values; panel B: BRS_WBA results in individual patients

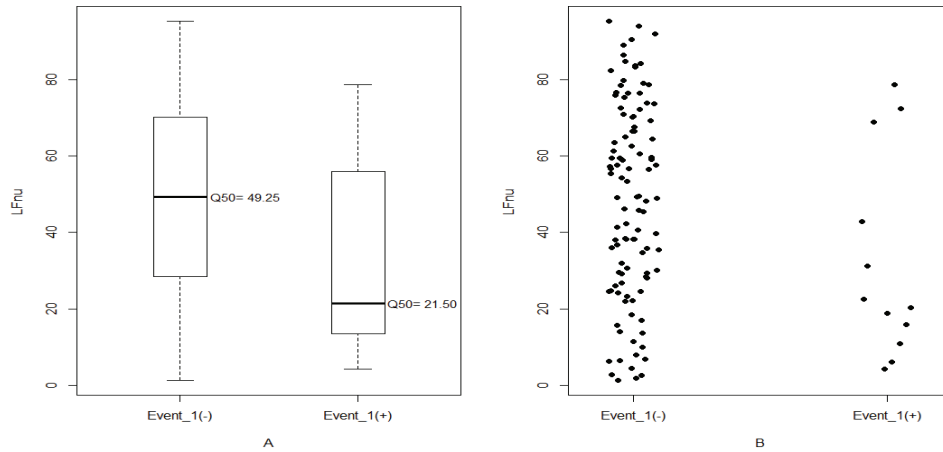


Ryc. 14. BRS_RI podczas oddechu spontanicznego dla EVENT_1

BRS_RI – wrażliwość odruchu z baroreceptorów tętnicznych mierzona metodą Robbego (ms/mmHg); panel A: wartości BRS_RI; panel B: wyniki BRS_RI u poszczególnych pacjentów

Fig. 14. BRS_RI during spontaneous breathing for EVENT_1

BRS_RI – baroreflex sensitivity measured by the Robbe method (ms/mmHg); panel A: BRS_RI values; panel B: BRS_RI results in individual patients

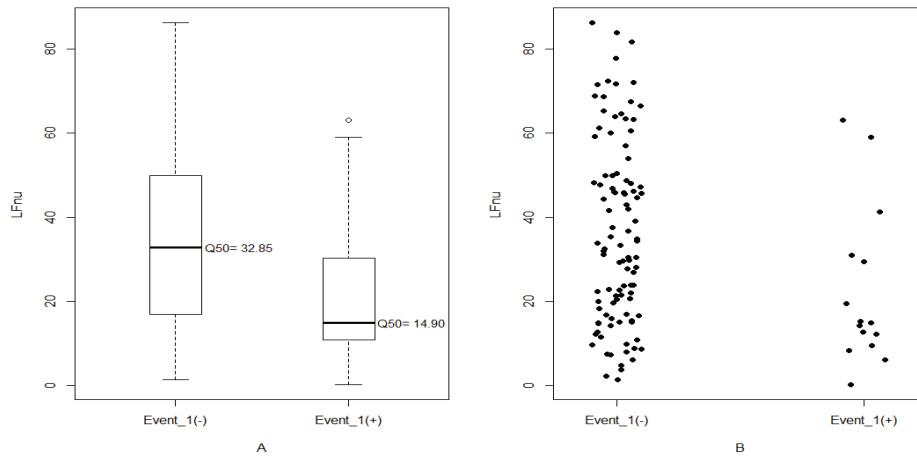


Ryc. 15. LFn podczas spontanicznego oddechu dla EVENT_1

LFnu – względna moc widma w zakresie niskich częstotliwości ($0,04 \text{ Hz} \leq f < 0,15 \text{ Hz}$) wyrażona w jednostkach znormalizowanych; panel A: wartości LFn; panel B: wyniki LFn u poszczególnych pacjentów

Fig. 15. LFn during spontaneous breathing for EVENT_1

LFnu – relative spectral power in low-frequency range ($0,04 \text{ Hz} \leq f < 0,15 \text{ Hz}$) expressed by normalized unit; panel A: LFn values; panel B: LFn results in individual patients

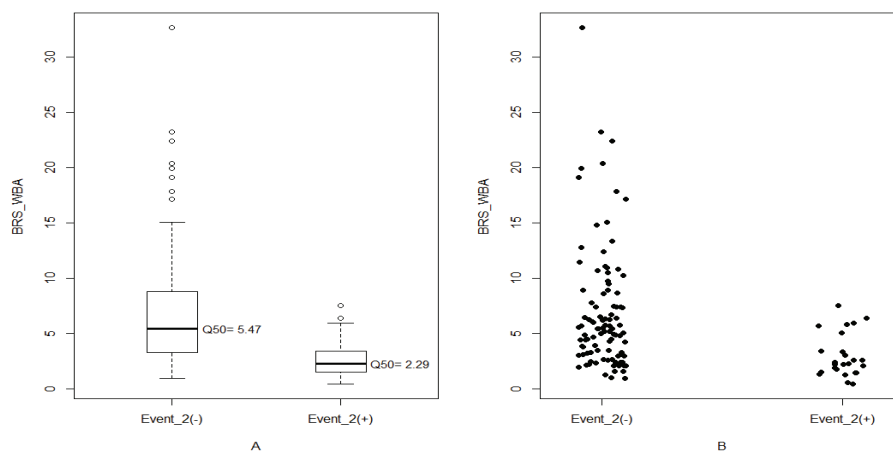


Ryc. 16. LFn podczas oddechu sterowanego (0,25 Hz) dla EVENT_1

LFnu – względna moc widma w zakresie niskich częstotliwości ($0,04 \text{ Hz} \leq f < 0,15 \text{ Hz}$) wyrażona w jednostkach znormalizowanych; panel A: wartości LFn; panel B: wyniki LFn u poszczególnych pacjentów

Fig. 16. LFn during paced breathing (0,25 Hz) for EVENT_1

LFnu – relative spectral power in low-frequency range ($0,04 \text{ Hz} \leq f < 0,15 \text{ Hz}$) expressed by normalized unit; panel A: LFn values; panel B: LFn results in individual patients

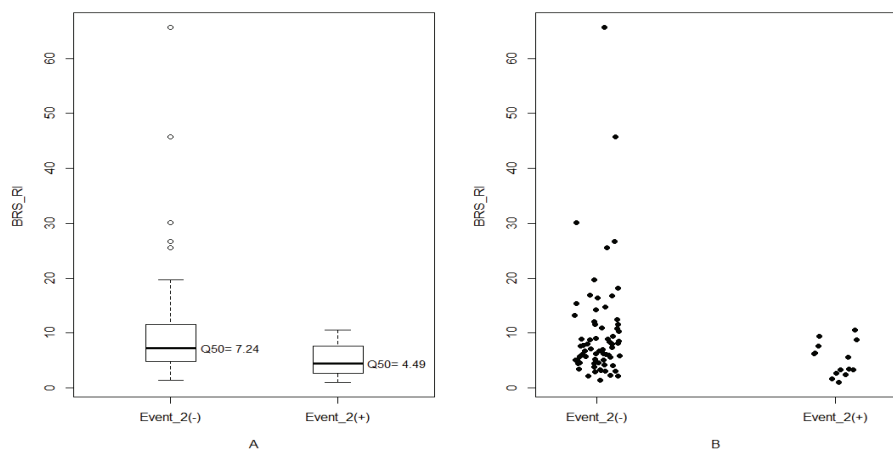


Ryc. 17. BRS_WBA podczas oddechu spontanicznego dla EVENT_2

Objaśnienia na ryc. 13.

Fig. 17. BRS_WBA during spontaneous breathing for EVENT_2

Explanations in fig. 13.

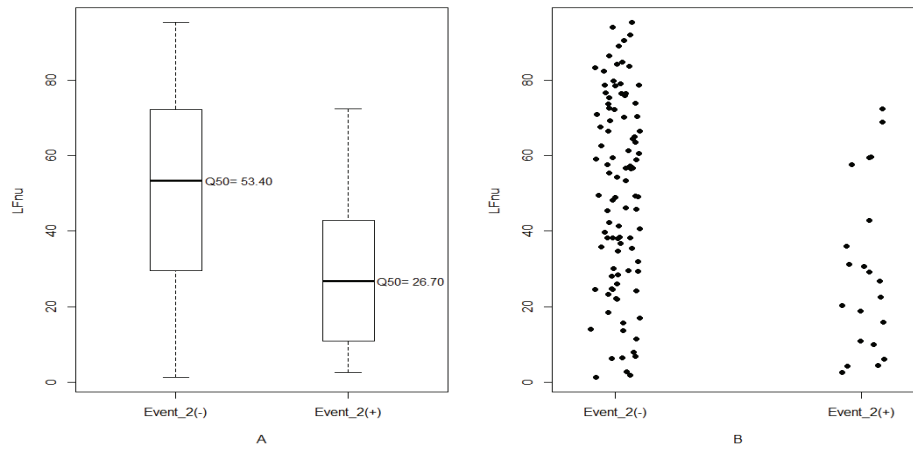


Ryc. 18. BRS_RI podczas oddechu spontanicznego dla EVENT_2

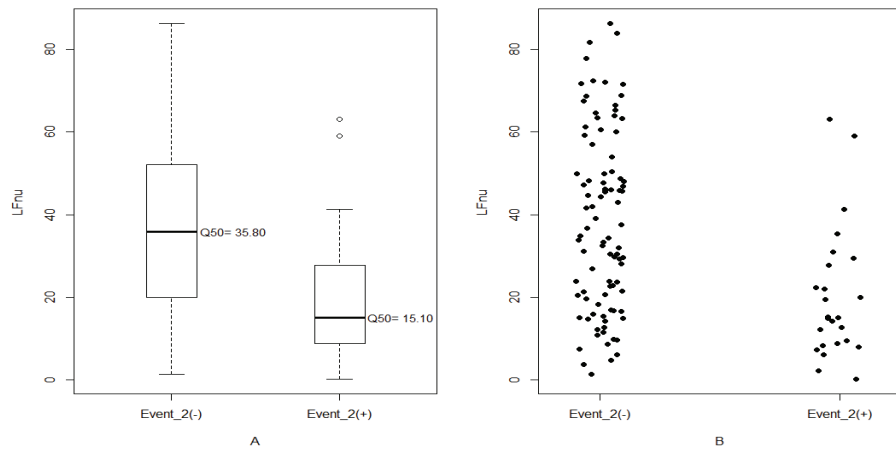
Objaśnienia na ryc. 14.

Fig. 18. BRS_RI during spontaneous breathing for EVENT_2

Explanations in fig. 14.



Ryc. 19. LFNu podczas spontanicznego oddechu dla EVENT_2
Objaśnienia na ryc. 15.
Fig. 19. LFNu during spontaneous breathing for EVENT_2
Explanations in fig. 15.



Ryc. 20. LFNu podczas oddechu sterowanego (0,25 Hz) dla EVENT_2
Objaśnienia na ryc. 16.
Fig. 20. LFNu during paced breathing (0.25 Hz) for EVENT_2
Explanations in fig. 16.

Dla wskaźników BRS_WBA, BRS_RI oraz LFnu optymalne wartości progowe różnicujące chorych o wysokim i niskim ryzyku incydentu końcowego wyniosły:

W czasie oddechu spontanicznego:

- **BRS_WBA = 3,4 ms/mmHg**
- **BRS_RI = 3,6 ms/mmHg**
- **LFnu = 23**

W czasie oddechu sterowanego (0,25 Hz):

- **LFnu = 20**

Dokonano analizy prawdopodobieństwa wystąpienia incydentów EVENT_1 (ryc. 21, 23, 25, 27) oraz EVENT_2 (ryc. 22, 24, 26, 28) z wykorzystaniem powyższych wartości progowych, stwierdzając przy tych porównaniach istotne statystycznie różnice: incydentów końcowe EVENT_1 oraz EVENT_2 występowały znamienne częściej wśród pacjentów, u których wartość powyższych wskaźników nie przekroczyła podanych wartości progowych. Jednoczynnikowa analiza Coxa wykazała, że intensywność zdarzeń końcowych w okresie obserwacji jest kilkakrotnie mniejsza w grupach osób, u których analizowane wskaźniki przekroczyły powyższe wartości (tab. 16, 17).

W analizie wieloczynnikowej potwierdzono niezależny wpływ tych parametrów na intensywność incydentów uwzględniając w modelach wskaźniki, dla których w analizie jednoczynnikowej stwierdzono wartości $p < 0,1$: LVEF, obecność klasy III według NYHA, tło niedokrwienne dysfunkcji skurczowej lewej komory (tab. 7, 8).

Tabela 16. Jednoczynnikowa analiza regresji proporcjonalnego hazardu Coxa dla EVENT_1 w okresie obserwacji dla BRS_WBA, BRS_RI oraz LFnu

Table 16. Univariate regression analysis of Cox proportional hazards for BRS_WBA, BRS_RI and LFnu for EVENT_1 during follow-up period

	p	Współczynnik hazardu / Hazard Ratio	95% CI
BRS_WBA<3,4 ms/mmHg	<0,004	5,31	1,69 – 16,7
BRS_RI<3,6 ms/mmHg	<0,01	5,39	1,44 – 20,11
LFnu<23	<0,002	5,99	1,9 – 18,89
LFnu*<20	<0,004	4,8	1,64 – 14,09

*oddech sterowany (0,25 Hz)

BRS – wrażliwość odruchu z baroreceptorów tętniczych (ms/mmHg); BRS_WBA – BRS mierzona nową metodą spektralną; BRS_RI – BRS mierzona metodą Robbego; LFnu – względna moc widma w zakresie niskich częstotliwości ($0,04 \text{ Hz} \leq f < 0,15 \text{ Hz}$) wyrażona w jednostkach znormalizowanych

*paced breathing (0.25 Hz); BRS – baroreflex sensitivity (ms/mmHg)

BRS_WBA – BRS measured by the new spectral method; BRS_RI – BRS measured by the Robbe method; LFnu – relative spectral power in low-frequency range ($0.04 \text{ Hz} \leq f < 0.15 \text{ Hz}$) expressed by normalized units

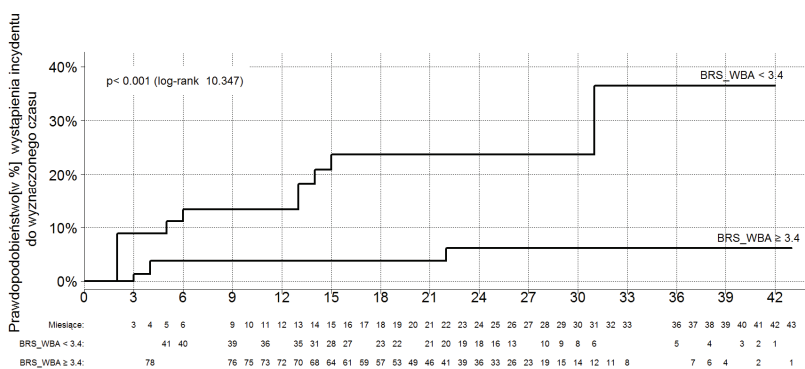
Tabela 17. Jednoczynnikowa analiza regresji proporcjonalnego hazardu Coxa dla EVENT_2 w okresie obserwacji dla BRS_WBA, BRS_RI oraz LFnu

Table 17. Univariate regression analysis of Cox proportional hazards for BRS_WBA, BRS_RI and LFnu for EVENT_2 during follow-up period

	p	Współczynnik hazardu / Hazard Ratio	95% CI
BRS_WBA<3,4 ms/mmHg	<0,001	5,13	2,14 – 12,29
BRS_RI<3,6 ms/mmHg	<0,005	4,44	1,55 – 12,68
LFnu<23	<0,001	3,99	1,69 – 9,42
LFnu*<20	<0,001	3,99	1,79 – 8,91

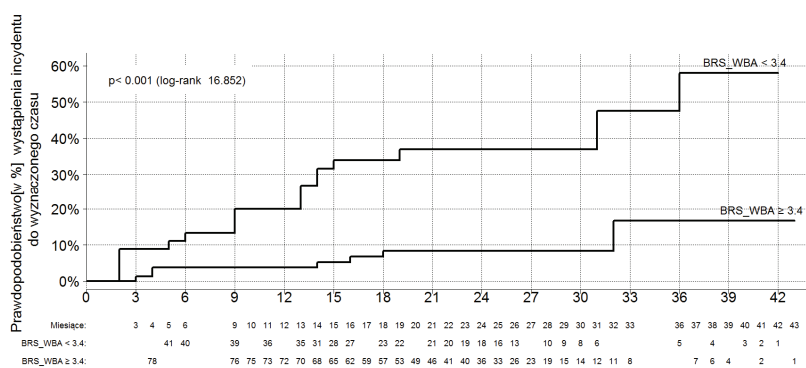
Objaśnienia w tabeli 16.

Explanattons in table 16.



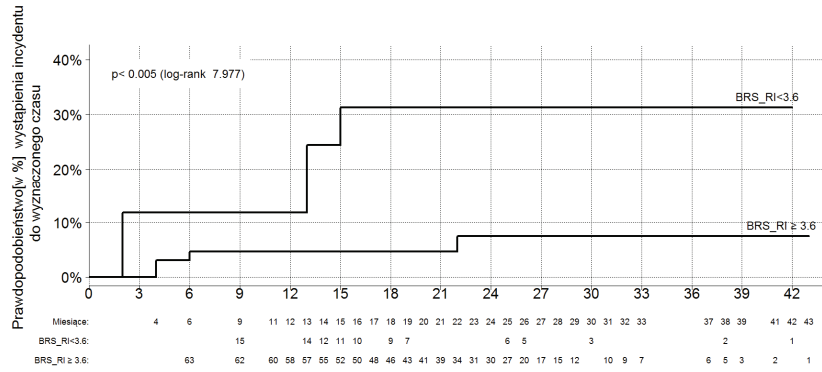
Ryc. 21. Prawdopodobieństwo wystąpienia incydentu EVENT_1 w zależności od BRS_WBA
BRS_WBA – wrażliwość odruchu z baroreceptorów tętnicznych mierzona nową metodą spektralną (ms/mmHg)

Fig. 21. Probability of EVENT_1 in relation to BRS_WBA value
BRS_WBA – baroreflex sensitivity measured by the new spectral method (ms/mmHg)

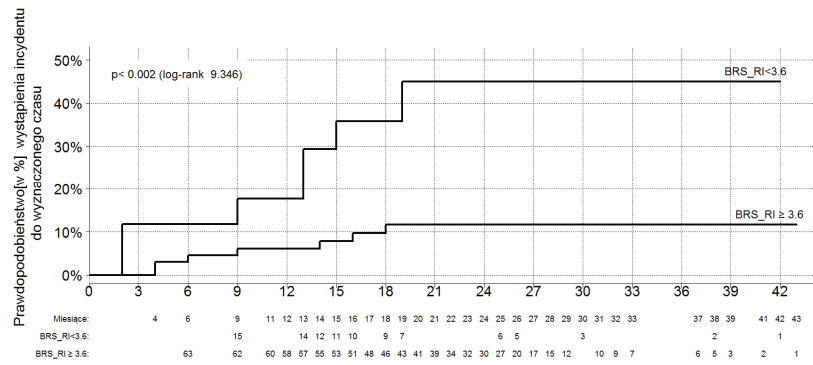


Ryc. 22. Prawdopodobieństwo wystąpienia incydentu EVENT_2 w zależności od BRS_WBA
Objaśnienia na ryc. 21.

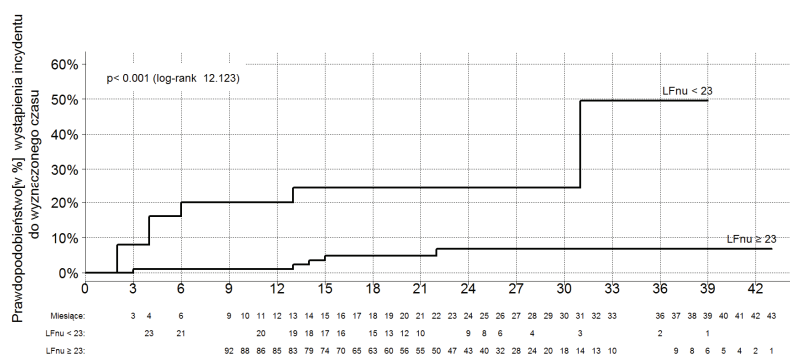
Fig. 22. Probability of EVENT_2 in relation to BRS_WBA value
Explanations in fig. 21.



Ryc. 23. Prawdopodobieństwo wystąpienia incydentu EVENT_1 w zależności od BRS_RI
 BRS_RI – wrażliwość odruchu z baroreceptorów tętnicznych mierzona metodą Robbego (ms/mmHg)
Fig. 23. Probability of EVENT_1 in relation to BRS_RI value
 BRS_RI – baroreflex sensitivity measured by the Robbe method (ms/mmHg)



Ryc. 24. Prawdopodobieństwo wystąpienia incydentu EVENT_2 w zależności od zmiennej BRS_RI
 Objasnienia na ryc. 23.
Fig. 24. Probability of EVENT_2 according to BRS_RI
 Explanations in fig. 23.

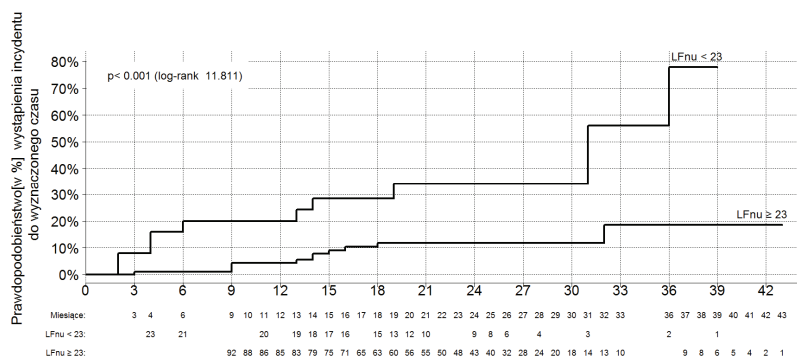


Ryc. 25. Prawdopodobieństwo wystąpienia incydentu EVENT_1 w zależności od LFnu mierzonej w czasie oddechu spontanicznego

LFnu – względna moc widma w zakresie niskich częstotliwości ($0,04 \text{ Hz} \leq f < 0,15 \text{ Hz}$) wyrażona w jednostkach znormalizowanych

Fig. 25. Probability of EVENT_1 in relation to LFnu value measured during spontaneous breathing

LFnu – relative spectral power in low-frequency range ($0.04 \text{ Hz} \leq f < 0.15 \text{ Hz}$) expressed by normalized units

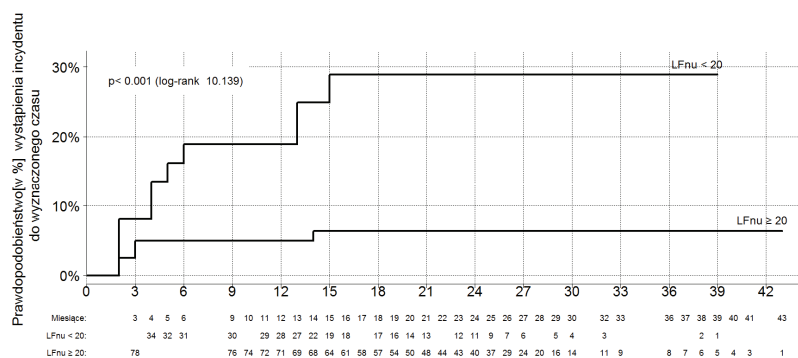


Ryc. 26. Prawdopodobieństwo wystąpienia incydentu EVENT_2 w zależności od LFnu mierzonej w czasie oddechu spontanicznego

Objaśnienia na ryc. 25.

Fig. 26. Probability of EVENT_2 in relation to LFnu measured during spontaneous breathing

Explanations in fig. 25.

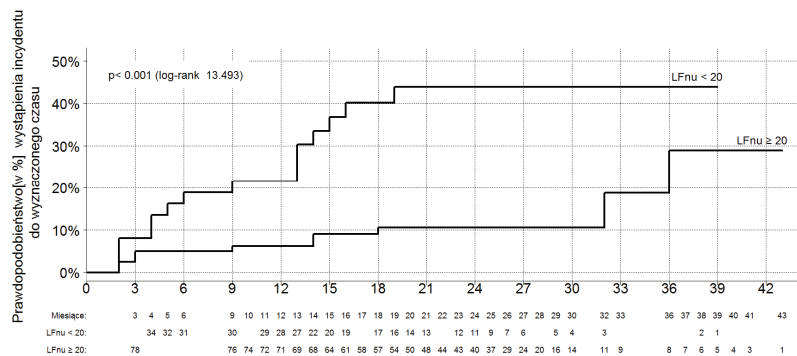


Ryc. 27. Prawdopodobieństwo wystąpienia incydentu EVENT_1 w zależności od LFnu mierzonej w czasie oddechu sterowanego (0,25 Hz)

LFnu – względna moc widma w zakresie niskich częstotliwości ($0,04 \text{ Hz} \leq f < 0,15 \text{ Hz}$) wyrażona w jednostkach znormalizowanych

Fig. 27. Probability of EVENT_1 in relation to LFnu value measured during paced breathing (0.25 Hz)

LFnu – relative spectral power in low-frequency range ($0.04 \text{ Hz} \leq f < 0.15 \text{ Hz}$) expressed by normalized units



Ryc. 28. Prawdopodobieństwo wystąpienia incydentu EVENT_2 w zależności od LFnu mierzonej w czasie oddechu sterowanego (0,25 Hz)

Objaśnienia na ryc. 27.

Fig. 28. Probability of EVENT_2 in relation to LFnu value measured during paced breathing (0.25 Hz)

Explanations in fig. 28.

4.4.2. Negatywna wartość prognostyczna testu wrażliwości odruchu z baroreceptorów tętnicznych oraz wybranych parametrów krótkookresowej zmienności rytmu serca

W dalszej części badania dokonano oceny wartości prognostycznych (w tym wartości prognostycznej wyniku ujemnego):

- dla rejestracji w czasie oddechu spontanicznego z uwzględnieniem wartości granicznych: BRS_WBA = 3,4 ms/mmHg, BRS_RI = 3,6 ms/mmHg, LFnu = 23
- dla rejestracji w czasie oddechu sterowanego głosem z taśmy (0,25 Hz): dla LFnu = 20

Wyniki zamieszczono poniżej (tab. 18 i 19).

Tabela 18. Wartości prognostyczne (%) wskaźników BRS_WBA, BRS_RI oraz LFnu dla EVENT_1
Table 18. Prognostic values (%) of BRS_WBA, BRS_RI and LF for EVENT_1

Wskaźnik / Parameter	Okres obserwacji Follow-up period	Czułość / Sensitivity (95% CI)	Swoistość / Specificity (95% CI)	PPV (95% CI)	NPV (95% CI)
BRS_WBA \geq 3,4 (n=79)	12 miesięcy/ 12 months	66,67 (35,42 – 87,94)	66,09 (57,04 – 74,09)	13,33 (6,26 – 26,18)	96,20 (89,42 – 98,70)
BRS_WBA \geq 3,4 (n=79)	24 miesięcy/ 24 months	71,43 (45,35 – 88,28)	68,18 (58,99 – 76,15)	22,22 (12,54 – 36,27)	94,94 (87,69 – 98,01)
BRS_RI \geq 3,6 (n=65)	12 miesięcy/ 12 months	40,00 (11,76 – 76,93)	80,52 (70,31 – 87,82)	11,76 (3,29 – 34,34)	95,38 (87,29 – 98,42)
BRS_RI \geq 3,6 (n=65)	24 miesięcy/ 24 months	55,56 (26,67 – 81,12)	83,56 (73,43 – 90,34)	29,41 (13,28 – 53,13)	93,85 (85,22 – 97,58)
LFnu \geq 23 (n=93)	12 miesięcy/ 12 months	83,33 (43,65 – 99,15)	82,14 (74,02 – 88,13)	20,00 (8,86 – 39,13)	98,92 (94,16 – 99,94)
LFnu \geq 23 (n=93)	24 miesięcy/ 24 months	54,55 (28,01 – 78,73)	82,24 (73,92 – 88,33)	24,00 (11,50 – 43,43)	94,62 (88,03 – 97,68)
LFnu* \geq 20 (n=93)	12 miesięcy/ 12 months	63,64 (35,38 – 84,83)	71,70 (62,48 – 79,40)	18,92 (9,49 – 34,20)	95,00 (87,84 – 98,04)
LFnu* \geq 20 (n=93)	24 miesięcy/ 24 months	66,67 (41,71 – 84,82)	73,53 (64,23 – 81,12)	27,03 (15,40 – 42,98)	93,75 (86,19 – 97,30)

*oddech sterowany (0,25 Hz)

PPV – wartość prognostyczna wyniku dodatniego; NPV – wartość prognostyczna wyniku ujemnego; CI – przedział ufności, BRS – wrażliwość odruchu z baroreceptorów tętnicznych (ms/mmHg); BRS_WBA – BRS mierzona nową metodą spektralną; BRS_RI – BRS mierzona metodą Robbego; LFnu – względna moc widma w zakresie niskich częstotliwości (0,04 Hz \leq f < 0,15 Hz) wyrażona w jednostkach znormalizowanych;

*paced breathing (0.25 Hz)

PPV – positive predictive value; NPV – negative predictive value, CI- confidence interval; BRS – baroreflex sensitivity (ms/mmHg); BRS_WBA – BRS measured by the new spectral method; BRS_RI – BRS measured by the Robbe method; LFnu – relative spectral power in low-frequency range (0.04 Hz \leq f < 0.15 Hz) expressed by normalized units

Tabela 19. Wartości prognostyczne (%) wskaźników BRS_WBA, BRS_RI oraz LFnu dla EVENT_2
Table 19. Prognostic values (%) of BRS_WBA, BRS_RI and LF for EVENT_2

Wskaźnik/ Parameter	Okres obserwacji / Follow-up period	Czułość/ Sensitivity (95% CI)	Swoistość/ Specificity (95% CI)	PPV (95% CI)	NPV (95% CI)
BRS_WBA \geq 3,4 (n=79)	12 miesięcy/ 12 months	75,00 (46,77 – 91,11)	67,86 (58,74 – 75,79)	20,00 (10,90 – 33,82)	96,20 (89,42 – 98,70)
BRS_WBA \geq 3,4 (n=79)	24 miesięcy/ 24 months	72,73 (51,85 – 86,85)	71,57 (61,16 – 79,42)	35,56 (23,22 – 50,16)	92,41 (84,40 – 96,47)
BRS_RI \geq 3,6 (n=65)	12 miesięcy/ 12 months	42,86 (15,82 – 74,95)	81,33 (71,07 – 88,54)	17,65 (6,19 – 41,03)	93,85 (85,22 – 97,58)
BRS_RI \geq 3,6 (n=65)	24 miesięcy/ 24 months	50,00 (26,80 – 73,20)	85,29 (75,00 – 91,81)	41,18 (21,61 – 63,99)	89,23 (79,40 – 94,68)
LFnu \geq 23 (n=93)	12 miesięcy/ 12 months	55,56 (26,67 – 81,12)	81,65 (73,35 – 87,80)	20,00 (8,86 – 39,13)	95,70 (89,46 – 98,31)
LFnu \geq 23 (n=93)	24 miesięcy/ 24 months	44,44 (24,56 – 66,28)	83,00 (74,45 – 89,11)	32,00 (17,21 – 51,59)	89,25 (81,33 – 94,05)
LFnu* \geq 20 (n=93)	12 miesięcy/ 12 months	61,54 (35,52 – 82,29)	72,12 (62,83 – 79,83)	21,62 (11,39 – 37,20)	93,75 (86,19 – 97,30)
LFnu* \geq 20 (n=93)	24 miesięcy/ 24 months	65,22 (44,89 – 81,19)	76,60 (67,10 – 84,01)	40,54 (26,35 – 56,51)	90,00 (81,49 – 94,85)

Objaśnienia w tabeli 18.

Explanations in table 18.

Jak przedstawiają tabele 18 i 19, najwyższe NPV stwierdzono dla wskaźników BRS_WBA i LFnu. Choć wartości te były stosunkowo wysokie (od 89,25% do 98,92%), to jednak w aspekcie wyłonienia chorych o minimalnym stopniu ryzyka zdarzeń oraz ewentualnego opóźnienia zabiegu implantacji ICD nie można uznać ich za zadowalające.

W związku z powyższym, kolejnym krokiem analizy było wyznaczenie wartości granicznych pozwalających osiągnąć maksymalną (100%) NPV. Wartości te wyniosły:

W czasie oddechu spontanicznego:

- **BRS_WBA > 6,0 ms/mmHg**
- **BRS_RI > 15,9 ms/mmHg**
- **LFnu > 73**

W czasie oddechu sterowanego (0,25 Hz):

- **LFnu > 59 w czasie oddechu kontrolowanego**

Obliczone wartości prognostyczne dla wskaźników BRS_WBA, BRS_RI oraz LFnu z uwzględnieniem powyższych wartości granicznych dla każdego z incydentów przedstawiono w tabeli 20 i 21.

Wartość BRS_WBA > 6 ms/mmHg cechowała 100% NPV zarówno w ciągu 12, jak i 24 miesięcy obserwacji przy jednocześnie największej ilości osób spełniających te

wartości progowe (45 osób). Wskaźnik BRS_RI mimo bardzo wysokiej NPV wyłaniał tylko 10 osób. Natomiast wskaźnik LFnu miał niższą wartość NPV, niż wskaźniki BRS (tab. 20, 21).

Tabela 20. Wartości prognostyczne (%) wskaźników BRS_WBA, BRS_RI oraz LFnu dla EVENT_1

Table 20. Prognostic values (%) of BRS_WBA, BRS_RI and LF for EVENT_1

Wskaźnik / Parameter	Okres obserwacji / Follow-up period	Czułość/ Sensitivity (95% CI)	Swoistość/ Specificity (95% CI)	PPV (95% CI)	NPV (95% CI)
BRS_WBA>6 (n=45)	12 miesięcy/ 12 months	100,00 (70,09 – 100,00)	39,13 (30,70 – 48,26)	11,39 (6,11 – 20,25)	100,00 (92,13 – 100,00)
BRS_WBA>6 (n=45)	24 miesięcy/ 24 months	100,00 (77,19 – 100,00)	40,54 (31,87 – 49,84)	16,46 (9,88 – 26,15)	100,00 (92,13 – 100,00)
BRS_RI>15,9 (n=10)	12 miesięcy/ 12 months	100,00 (56,55 – 100,00)	12,99 (7,21 – 22,28)	6,94 (3,00 – 15,25)	100,00 (72,25 – 100,00)
BRS_RI>15,9 (n=10)	24 miesięcy/ 24 months	100,00 (70,09 – 100,00)	13,70 (7,61 – 23,41)	12,50 (6,72 – 22,08)	100,00 (72,25 – 100,00)
LFnu>73 (n=23)	12 miesięcy/ 12 months	100,00 (60,97 – 100,00)	20,54 (14,09 – 28,93)	6,32 (2,93 – 13,10)	100,00 (85,69 – 100,00)
LFnu>73 (n=23)	24 miesięcy/ 24 months	90,91 (62,26 – 99,53)	20,56 (13,99 – 29,17)	10,53 (5,82 – 18,30)	95,65 (79,01 – 99,78)
LFnu*>59 (n=23)	12 miesięcy/ 12 months	90,91 (62,26 – 99,53)	20,75 (14,12 – 29,43)	10,64 (5,88 – 18,49)	95,65 (79,01 – 99,78)
LFnu*>59 (n=23)	24 miesięcy/ 24 months	86,67 (62,12 – 96,26)	20,59 (13,88 – 29,43)	13,83 (8,26 – 22,24)	91,30 (73,20 – 97,58)

Objaśnienia w tabeli 18.

Explanations in table 18.

Tabela 21. Wartości prognostyczne (%) wskaźników BRS_WBA, BRS_RI oraz LFnu dla EVENT_2

Table 21. Prognostic values (%) of BRS_WBA, BRS_RI and LF for EVENT_2

Wskaźnik/ Parameter	Okres obserwacji / Follow-up period	Czułość/ Sensitivity (95% CI)	Swoistość/ Specificity (95% CI)	PPV (95% CI)	NPV (95% CI)
BRS_WBA>6 (n=45)	12 miesięcy/ 12 months	100,00 (75,75 – 100,00)	40,18 (31,57 – 49,44)	15,19 (8,91 – 24,70)	100,00 (92,13 – 100,00)
BRS_WBA>6 (n=45)	24 miesięcy/ 24 months	95,45 (78,20 – 99,77)	43,14 (33,95 – 52,83)	26,58 (18,09 – 37,24)	97,78 (88,43 – 99,89)
BRS_RI>15,9 (n=10)	12 miesięcy/ 12 months	100,00 (64,57 – 100,00)	13,33 (7,41 – 22,83)	9,72 (4,79 – 18,74)	100,00 (72,25 – 100,00)
BRS_RI>15,9 (n=10)	24 miesięcy/ 24 months	100,00 (70,09 – 100,00)	13,70 (7,61 – 23,41)	12,50 (6,72 – 22,08)	100,00 (72,25 – 100,00)
LFnu>59 (n=23)	12 miesięcy/ 12 months	100,00 (70,09 – 100,00)	21,10 (14,49 – 29,68)	9,47 (5,06 – 17,03)	100,00 (85,69 – 100,00)
LFnu>59 (n=23)	24 miesięcy/ 24 months	100,00 (82,41 – 100,00)	23,00 (15,84 – 32,15)	18,95 (12,33 – 27,97)	100,00 (85,69 – 100,00)
LFnu*>73 (n=23)	12 miesięcy/ 12 months	92,31 (66,69 – 99,61)	21,15 (14,41 – 29,96)	12,77 (7,46 – 21,00)	95,65 (79,01 – 99,78)
LFnu*>73 (n=23)	24 miesięcy/ 24 months	91,30 (73,20 – 97,58)	22,34 (15,10 – 31,75)	22,34 (15,10 – 31,75)	91,30 (73,20 – 97,58)

Objaśnienia w tabeli 18.

Explanations in table 18.

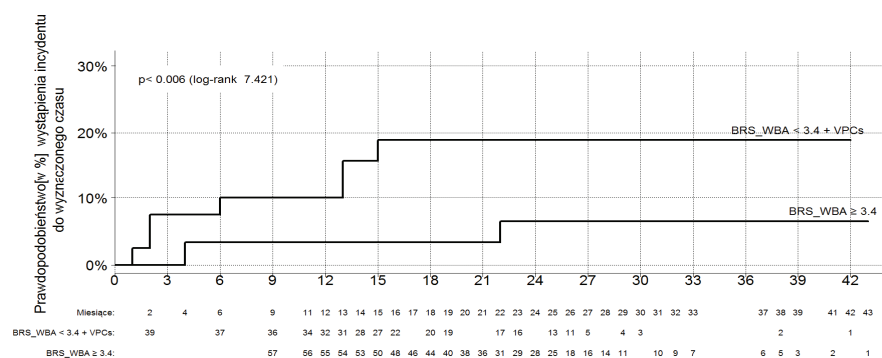
4.4.3. *Problem niediagnostycznych wyników wrażliwości odruchu z baroreceptorów tętniczych*

Problem niediagnostycznych wyników wrażliwości odruchu z baroreceptorów tętniczych z powodu licznej ekstrasystolii

Odsetek wyników niediagnostycznych BRS_WBA oraz części BRS_RI spowodowany ekstrasystolią wynosił 18% dla rejestracji dokonanych w czasie oddechu spontanicznego (tab. 12). Przeprowadzono porównanie pomiędzy grupą chorych z BRS_WBA niediagnostycznym z powodu ekstrasystolii oraz z $BRS_WBA < 3,4$ ms/mmHg a grupą chorych z $BRS_WBA \geq 3,4$ ms/mmHg, stwierdzając częstsze występowanie incydentów w pierwszej z nich (ryc. 29, 30). Postępowanie takie jest stosowane w piśmiennictwie jako metoda na zwiększenie stopnia diagnostyczności otrzymanych wyników [172]. Analogicznie przeprowadzono porównanie pomiędzy grupą chorych z BRS_RI niediagnostycznym z powodu ekstrasystolii oraz z $BRS_RI < 3,6$ ms/mmHg a grupą chorych z $BRS_RI \geq 3,6$ ms/mmHg, jednak w przypadku tych grup różnice takie występowały z graniczną istotnością statystyczną (ryc. 31, 32).

Problem niediagnostycznych wyników wrażliwości odruchu z baroreceptorów tętniczych ocenianych za pomocą metody Robbego

Wynik BRS_RI wskutek niespełnienia warunku koherencji był niediagnostyczny w 34% przypadków dla rejestracji dokonanych w czasie oddechu spontanicznego (tab. 12). Jak podawano we wstępie pracy, zbyt niska koherencja pomiędzy sygnałami SAP i HP wynikać może z upośledzonego odruchu z baroreceptorów tętniczych. W pracy niniejszej stwierdzono częstsze występowanie incydentów EVENT_1 oraz EVENT_2 w grupie chorych z $BRS_RI < 3,6$ ms/mmHg i tych, u których wynik BRS_RI był niediagnostyczny z powodu niespełnienia warunku koherencji, w porównaniu do chorych z $BRS_RI \geq 3,6$ ms/mmHg (ryc. 33, 34).

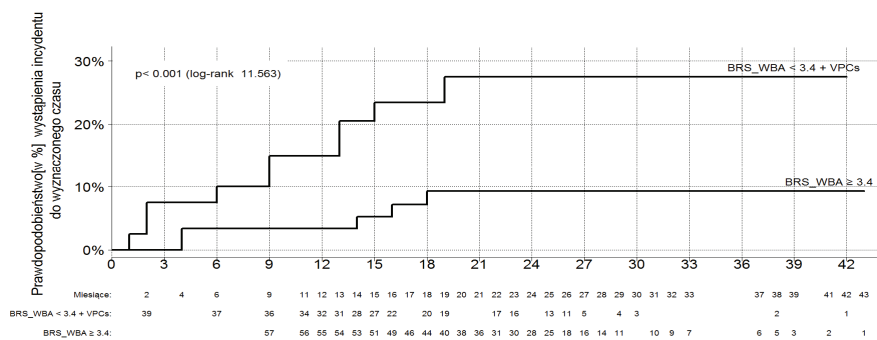


Ryc. 29. Pravdopodobieństwo wystąpienia incydentu EVENT_1 dla grupy z obniżoną i niediagnostyczną z powodu ekstrasystolii wartości BRS_WBA

BRS_WBA – wrażliwość odruchu z baroreceptorów tętniczych mierzona nową metodą spektralną (ms/mmHg); VPCs – przedwczesne pobudzenia komorowe

Fig. 29. Probability of EVENT_1 occurrence for impaired and nondiagnostic (secondary to extrasystoles) BRS_WBA

BRS_WBA – baroreflex sensitivity measured by the new spectral method (ms/mmHg); VPCs – ventricular premature contractions

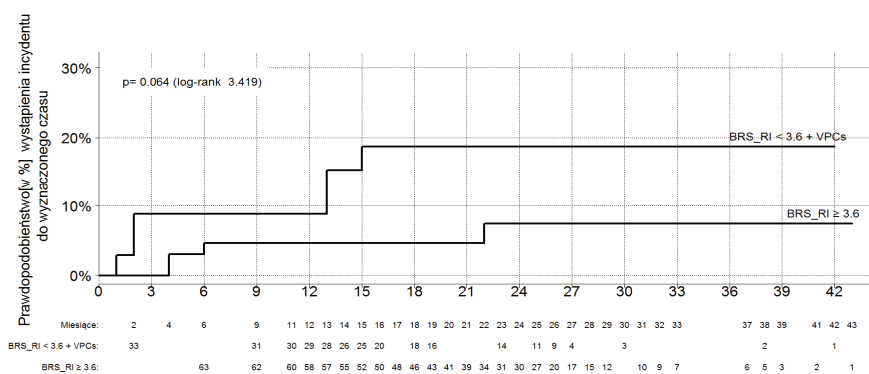


Ryc. 30. Pravdopodobieństwo wystąpienia incydentu EVENT_2 dla grupy z obniżoną i niediagnostyczną z powodu ekstrasystolii wartości BRS_WBA

Objaśnienia na ryc. 29.

Fig. 30. Probability of EVENT_2 occurrence for impaired and nondiagnostic (secondary to extrasystoles) BRS_WBA

Explanations in fig. 29.

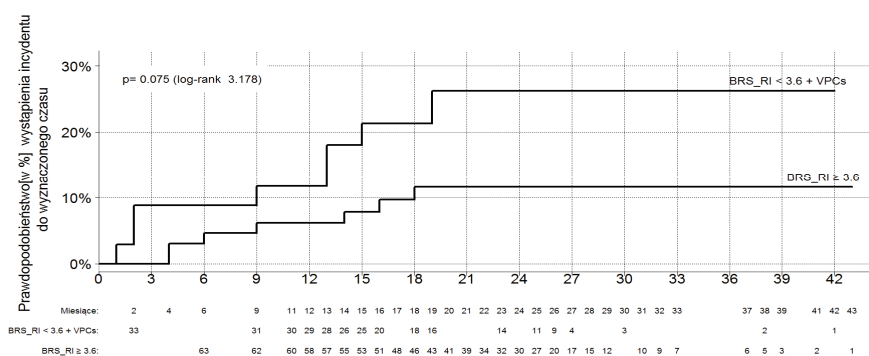


Ryc. 31. Prawdopodobieństwo wystąpienia incydentu EVENT_1 dla grupy z obniżoną i niediagnostyczną z powodu ekstrasystolii wartości BRS_RI

BRS_RI – wrażliwość odruchu z baroreceptorów tętnicznych mierzona metodą Robbego (ms/mmHg); VPCs – przedwczesne pobudzenia komorowe

Fig. 31. Probability of EVENT_1 occurrence for impaired and nondiagnostic (secondary to extrasystoles) BRS_RI

BRS_RI – baroreflex sensitivity measured by the Robbe method (ms/mmHg); VPCs – ventricular premature contractions

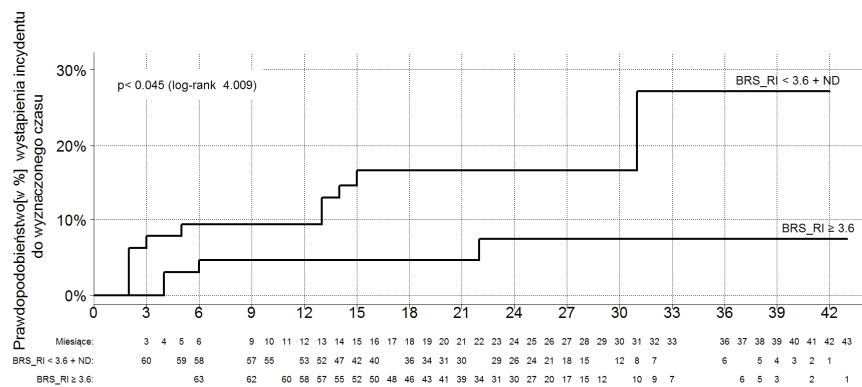


Ryc. 32. Prawdopodobieństwo wystąpienia incydentu EVENT_2 dla grupy z obniżoną i niediagnostyczną z powodu ekstrasystolii wartości BRS_RI

Objaśnienia na ryc. 31.

Fig. 32. Probability of EVENT_2 occurrence for impaired and nondiagnostic (secondary to extrasystoles) BRS_RI

Explanations in fig. 31.

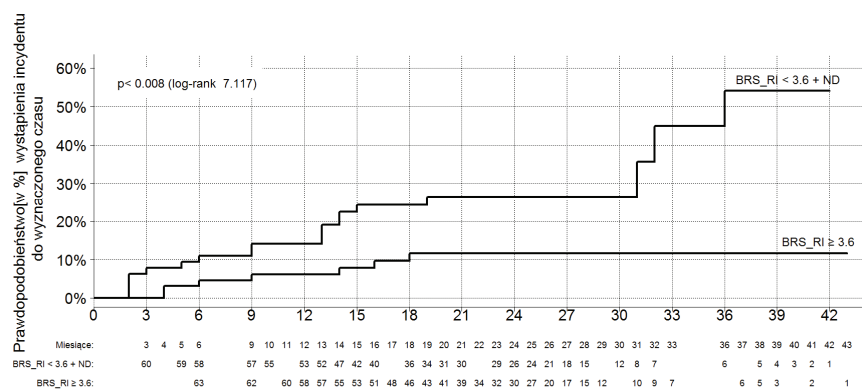


Ryc. 33. Pravdopodobieństwo wystąpienia incydentu EVENT_1 dla grupy z obniżoną i niediagnostyczną wartością BRS_RI

BRS_RI – wrażliwość odruchu z baroreceptorów tętnicznych mierzona metodą Robbego (ms/mmHg); ND – niediagnostyczny wynik BRS_RI z powodu koherencji < 0,5

Fig. 33. Probability of EVENT_1 occurrence for impaired and nondiagnostic BRS_RI

BRS_RI – baroreflex sensitivity measured by the Robbe method (ms/mmHg); ND – nondiagnostic BRS_RI due to coherence < 0.5



Ryc. 34. Pravdopodobieństwo wystąpienia incydentu EVENT_2 dla grupy z obniżoną i niediagnostyczną wartością BRS_RI

Objaśnienia na ryc. 29.

Fig. 34. Probability of EVENT_2 occurrence for impaired and nondiagnostic BRS_RI

Explanations in fig. 29.

4.5. Negatywna wartość prognostyczna łącznej analizy parametrów

Biorąc pod uwagę fakt, że mechanizm powstawania złośliwej arytmii komorowej jest bardzo złożony, podjęto próbę łączenia kilku zanalizowanych wskaźników w zestawy oceniając wartość prognostyczną tych zestawów. Postępowanie takie miało na celu dokonanie kompleksowej oceny chorych dla identyfikacji osób o najmniejszym ryzyku zdarzeń końcowych. W pierwszej kolejności dokonano połączenia wyniku testu MTWA z wynikami testów BRS i HRV z zastosowaniem wartości granicznych: otrzymanych w czasie oddechu spontanicznego $BRS_WBA = 3,4$ ms/mmHg, $BRS_RI = 3,6$ ms/mmHg, $LFnu = 23$ oraz w czasie oddechu sterowanego (0,25 Hz) $LFnu = 20$.

Jak wynika z przedstawionych wyników (tab. 22, 23) 100% wartość NPV dla obu incydentów stwierdzono dla zestawu składającego się z testu MTWA oraz BRS_WBA oraz dla zestawu składającego się z testu MTWA z $LFnu$ (ocenianym w czasie oddechu sterowanego głosem z taśmy). Zestaw składający się z MTWA oraz BRS_WBA pozwalał na identyfikację największej ilości osób wolnych od zdarzeń $EVENT_1$ oraz $EVENT_2$ (30 osób). W odniesieniu do zestawu składającego się z MTWA oraz $LFnu$ liczba ta była mniejsza i wynosiła 25 osób. Ryciny 35 – 38 przedstawiają porównania prawdopodobieństwa występowania zdarzenia $EVENT_1$ oraz $EVENT_2$ w okresie obserwacji w zależności od wymienionych zestawów wyników. Jak widać z przedstawionych danych, u żadnego z pacjentów, u którego stwierdzono negatywny wynik badania MTWA wraz z $BRS_WBA \geq 3,4$ ms/mmHg nie doszło do zdarzenia w okresie obserwacji (ryc. 35, 36). Podobne zależności stwierdzono dla pacjentów z negatywnym wynikiem MTWA oraz wartością wskaźnika $LFnu \geq 20$ (ryc. 37, 38).

Tabela 22. Wartości prognostyczne (%) łącznej analizy MTWA i BRS_WBA, BRS_RI, LFnu dla EVENT_1
Table 22. Prognostic values (%) of combined analysis of MTWA and BRS_WBA, BRS_RI, LF for EVENT_1 occurrence

Wskaźniki/ Parameters	Okres obserwacji/ Follow-up period	Czułość/ Sensitivity (95% CI)	Swoistość/ Specificity (95% CI)	PPV (95% CI)	NPV (95% CI)
MTWA_neg+ BRS_WBA \geq 3,4 (n=30)	12 miesięcy/ 12 months	100,00 (70,09 – 100,00)	24,35 (17,42 – 32,94)	9,38 (5,01 – 16,87)	100,00 (87,94 – 100,00)
MTWA_neg+ BRS_WBA \geq 3,4 (n=30)	24 miesięcy/ 24 months	100,00 (78,47 – 100,00)	25,45 (18,24 – 34,33)	14,58 (8,89 – 23,00)	100,00 (87,94 – 100,00)
MTWA_neg+ BRS_RI \geq 3,6 (n=23)	12 miesięcy/ 12 months	100,00 (56,55 – 100,00)	29,87 (20,80 – 40,85)	8,47 (3,67 – 18,35)	100,00 (85,69 – 100,00)
MTWA_neg+ BRS_RI \geq 3,6 (n=23)	24 miesięcy/ 24 months	100,00 (70,09 – 100,00)	31,51 (22,00 – 42,86)	15,25 (8,24 – 26,52)	100,00 (85,69 – 100,00)
MTWA_neg+ LFnu \geq 23 (n=28)	12 miesięcy/ 12 months	100,00 (60,97 – 100,00)	26,79 (19,45 – 35,66)	6,82 (3,16 – 14,09)	100,00 (88,65 – 100,00)
MTWA_neg+ LFnu \geq 23 (n=28)	24 miesięcy/ 24 months	100,00 (74,12 – 100,00)	28,04 (20,40 – 37,20)	12,50 (7,13 – 21,01)	100,00 (88,65 – 100,00)
MTWA_neg+ LFnu* \geq 20 (n=25)	12 miesięcy/ 12 months	100,00 (74,12 – 100,00)	23,58 (16,52 – 32,50)	11,96 (6,81 – 20,15)	100,00 (86,68 – 100,00)
MTWA_neg+ LFnu* \geq 20 (n=25)	24 miesięcy/ 24 months	100,00 (79,69 – 100,00)	24,51 (17,19 – 33,68)	16,30 (10,14 – 25,17)	100,00 (86,68 – 100,00%)

*oddech sterowany (0,25 Hz)

PPV – wartość prognostyczna wyniku dodatniego; NPV – wartość prognostyczna wyniku ujemnego; CI – przedział ufności, MTWA_neg – ujemny wynik badania mikrowoltowej naprzemienności załamka T; BRS – wrażliwość odruchu z baroreceptorów tętnicznych (ms/mmHg); BRS_WBA – BRS mierzona nową metodą spektralną; BRS_RI – BRS mierzona metodą Robbego; LFnu – względna moc widma w zakresie niskich częstotliwości ($0,04 \text{ Hz} \leq f < 0,15 \text{ Hz}$) wyrażona w jednostkach znormalizowanych

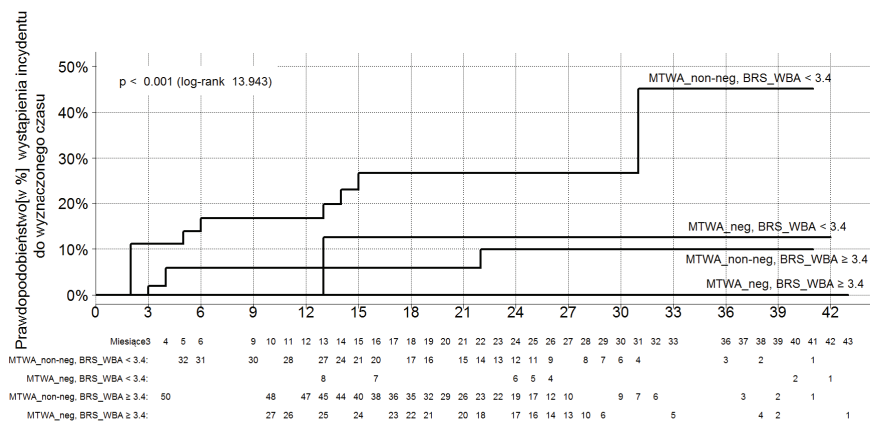
*paced breathing (0.25 Hz)

PPV – positive predictive value; NPV – negative predictive value, C – confidence interval; MTWA_neg – negative result for MTWA; BRS – baroreflex sensitivity (ms/mmHg); BRS_WBA – BRS measured by the new spectral method; BRS_RI – BRS measured by the Robbe method; LFnu – relative spectral power in low-frequency range ($0.04 \text{ Hz} \leq f < 0.15 \text{ Hz}$) expressed by normalized units

Tabela 23. Wartości prognostyczne (%) łącznej analizy MTWA i BRS_WBA, BRS_RI, LFnu dla EVENT_2
Table 23. Prognostic values (%) of combined analysis of MTWA and BRS_WBA, BRS_RI, LF for EVENT_2 occurrence

Wskaźniki/ Parameters	Okres obserwacji/ Follow-up period	Czułość/ Sensitivity (95% CI)	Swoistość/ Specificity (95% CI)	PPV (95% CI)	NPV (95% CI)
MTWA_neg+ BRS_WBA \geq 3,4 (n=30)	12 miesięcy/ 12 months	100,00 (75,75 – 100,00)	25,00 (17,90 – 33,76)	12,50 (7,30 – 33,76)	100,00 (87,94 – 100,00)
MTWA_neg+ BRS_WBA \geq 3,4 (n=30)	24 miesięcy/ 24 months	100,00 (85,13 – 100,00)	27,45 (19,73 – 36,81)	22,92 (15,65 – 32,27)	100,00 (87,94 – 100,00)
MTWA_neg+ BRS_RI \geq 3,6 (n=23)	12 miesięcy/ 12 months	85,71 (48,69 – 99,27)	29,33 (20,24 – 40,44)	10,17 (4,74 – 20,46)	95,65 (79,01 – 99,78)
MTWA_neg+ BRS_RI \geq 3,6 (n=23)	24 miesięcy/ 24 months	92,86 (68,53 – 99,63)	32,35 (22,44 – 44,16)	22,03 (13,35 – 34,13)	95,65 (79,01 – 99,78)
MTWA_neg+ LFnu \geq 23 (n=28)	12 miesięcy/ 12 months	88,89 (56,50 – 99,43)	26,61 (19,21 – 35,59)	9,09 (4,68 – 16,93)	96,67 (83,33 – 99,83)
MTWA_neg+ LFnu \geq 23 (n=28)	24 miesięcy/ 24 months	94,44 (74,24 – 99,72)	29,00 (21,01 – 38,54)	19,32 (12,43 – 28,78)	96,67 (83,33 – 99,83)
MTWA_neg+ LFnu* \geq 20 (n=25)	12 miesięcy/ 12 months	100,00 (77,19 – 100,00)	24,04 (16,85 – 33,08)	14,13 (8,45 – 22,69)	100,00 (86,68 – 100,00)
MTWA_neg+ LFnu* \geq 20 (n=25)	24 miesięcy/ 24 months	100,00 (85,69 – 100,00)	26,60 (18,71 – 36,32)	25,00 (17,28 – 34,73)	100,00 (86,68 – 100,00%)

Objaśnienia w tabeli 22.
 Explanations in table 22.

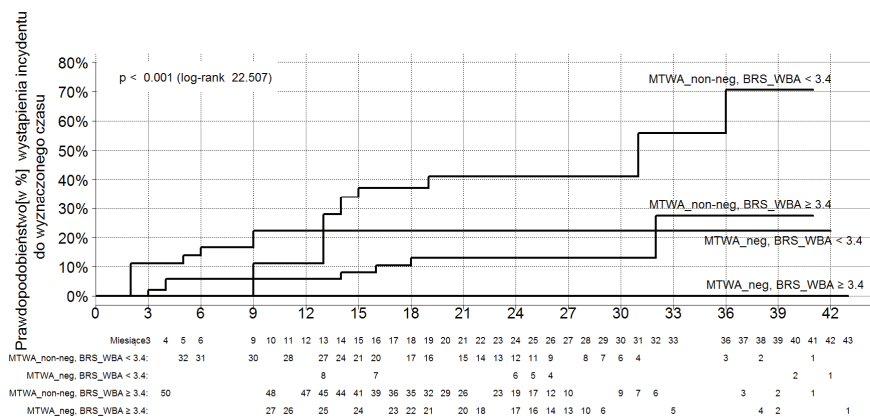


Ryc. 35. Prawdopodobieństwo wystąpienia incydentu EVENT_1 w zależności od wyników MTWA i BRS_WBA

BRS_WBA – wrażliwość odruchu z baroreceptorów tętniczych mierzona nową metodą spektralną (ms/mmHg); MTWA –microvolt T-wave alternans; MTWA_neg –negatywny wynik MTWA

Fig. 35. Probability of EVENT_1 in relation to MTWA and BRS_WBA results

BRS_WBA – baroreflex sensitivity measured by new spectral method (ms/mmHg); MTWA – microvolt T-wave alternans; MTWA_neg – negative for MTWA

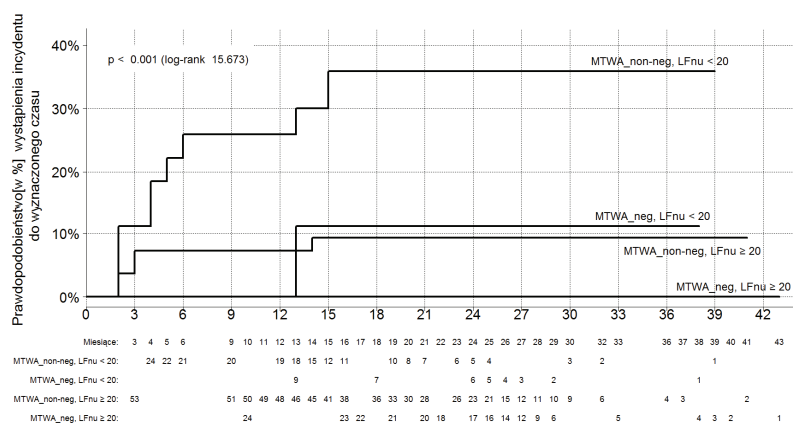


Ryc. 36. Prawdopodobieństwo wystąpienia incydentu EVENT_2 w zależności od wyników MTWA i BRS_WBA

Objaśnienia na ryc. 35.

Fig. 36. Probability of EVENT_2 in relation to MTWA and BRS_WBA results

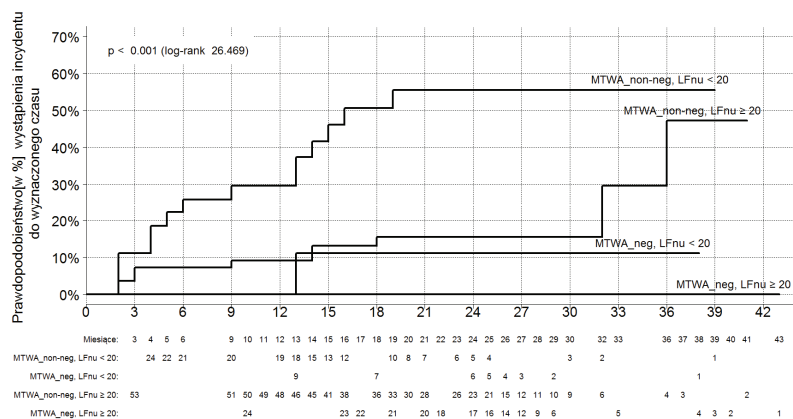
Explanations in fig. 35.



Ryc. 37. Prawdopodobieństwo wystąpienia incydentu EVENT_1 w zależności od wyników MTWA i LFnu ocenianego w czasie oddechu sterowanego (0,25 Hz)

LFnu – względna moc widma w zakresie niskich częstotliwości ($0,04 \text{ Hz} \leq f < 0,15 \text{ Hz}$) wyrażona w jednostkach znormalizowanych; MTWA –microvolt T-wave alternans; MTWA_neg –negatywny wynik MTWA;

Fig. 37. Probability of EVENT_1 in relation to MTWA and LFnu measured during paced breathing (0.25 Hz)
 LFnu – relative spectral power in low-frequency range ($0.04 \text{ Hz} \leq f < 0.15 \text{ Hz}$) expressed by normalized units; MTWA –microvolt T-wave alternans; MTWA_neg –negative for MTWA



Ryc 38. Prawdopodobieństwo wystąpienia incydentu EVENT_2 w zależności od wyników MTWA i LFnu ocenianego w czasie oddechu sterowanego (0,25 Hz)

Objaśnienia na ryc. 37.

Fig. 38. Probability of EVENT_2 in relation to MTWA and LFnu measured during paced breathing (0.25 Hz)
 Explanations in fig. 37.

Próba łącznej oceny MTWA z parametrami ANS z uwzględnieniem górnych wartości prognostycznych (dla oddechu spontanicznego BRS_WBA > 6,0 ms/mmHg, BRS_RI > 15,9 ms/mmHg, LFnu > 73 oraz dla oddechu sterowanego LFnu > 59) zwiększyła wartość NPV do 100% dla wszystkich połączeń, jednak odbyło się to kosztem znaczącego zmniejszenia liczby osób spełniających te kryteria (tab. 24, 25). Na przykład, w przypadku zestawu składającego się z MTWA oraz BRS_RI tylko dwie osoby wśród badanych spełniały wskazane kryteria.

Połączenie wyników badań MTWA oraz BRS_WBA, jak również MTWA oraz LFnu (mierzonego w czasie oddechu sterowanego głosem z taśmy) okazało się wystarczające dla osiągnięcia postawionego w pracy celu dla obu incydentów, dla 12 i 24 miesięcy obserwacji. Połączenia takie pozwoliły na osiągnięcie 100% NPV, dającej szansę, że pacjent zakwalifikowany do kolejki osób o stosunkowo niewielkim ryzyku SCD, to znaczy kolejki wolniejszej, może bezpiecznie oczekiwać na zabieg implantacji ICD. W związku z powyższym nie wykonywano dalszych analiz z uwzględnieniem trzech i więcej parametrów, uznając takie rozszerzenie analizy za zbędne.

Tabela 24. Wartości prognostyczne (%) łącznej analizy MTWA i BRS_WBA, BRS_RI, LFnu dla EVENT_1
Table 24. Prognostic values (%) of combined analysis of MTWA and BRS_WBA, BRS_RI, LF for EVENT_1 occurrence

Wskaźniki/ Parameters	Okres obserwacji / Follow-up period	Czułość/ Sensitivity (95% CI)	Swoistość/ Specificity (95% CI)	PPV (95% CI)	NPV (95% CI)
MTWA_neg+ BRS_WBA>6 (n=12)	12 miesięcy/ 12 months	100,00 (70,09 – 100,00)	10,43 (6,07 – 17,36 %)	8,04 (4,29 – 14,57)	100,00 (75,75 – 100,00)
MTWA_neg+ BRS_WBA>6 (n=12)	24 miesięcy/ 24 months	100,00 (78,47 – 100,00)	10,91 (6,35 – 18,10)	12,50 (7,59 – 19,89)	100,00 (75,75 – 100,00%)
MTWA_neg+ BRS_RI>15,9 (n=2)	12 miesięcy/ 12 months	100,00 (34,24 – 100,00%)	15,38 % (4,33 – 42,23 %)	15,38% (4,33 – 42,23%)	100,00 (34,24 – 100,00%)
MTWA_neg+ BRS_RI>15,9 (n=2)	24 miesięcy/ 24 months	100,00 (70,09 – 100,00)	2,74 (0,75 – 9,45)	11,25 (6,03 – 20,02)	100,00 (34,24 – 100,00)
MTWA_neg+ LFnu>73 (n=9)	12 miesięcy/ 12 months	100,00 (60,97 – 100,00)	6,25 (3,06 – 12,34)	5,41 (2,50 – 11,29)	100,00 (64,57 – 100,00%)
MTWA_neg+ LFnu>73 (n=9)	24 miesięcy/ 24 months	100,00 (74,12 – 100,00)	6,54 (3,20 – 12,89%)	9,91 (5,62 – 16,88)	100,00 (64,57 – 100,00)
MTWA_neg+ LFnu*>59 (n=9)	12 miesięcy/ 12 months	100,00 (74,12 – 100,00%)	8,49 (4,53 – 15,35)	10,19 (5,78 – 17,32)	100,00 (70,09 – 100,00)
MTWA_neg+ LFnu*>59 (n=9)	24 miesięcy/ 24 months	100,00 (79,61 – 100,00)	8,82 (4,71 – 15,92)	13,89 (8,60 – 15,92)	100,00 (70,09 – 100,00)

Objaśnienia w tabeli 22.

Explanations in table 22.

Tab. 25. Wartości prognostyczne łącznej analizy MTWA i BRS_WBA, BRS_RI, LFnu dla EVENT_2
Tab. 25. Prognostic values of combined analysis of MTWA and BRS_WBA, BRS_RI, LF for EVENT_2 occurrence

Wskaźniki/ Parameters	Okres obserwacji/ Follow-up period	Czułość/ Sensitivity (95% CI)	Swoistość/ Specificity (95% CI)	PPV (95% CI)	NPV (95% CI)
MTWA_neg+ BRS_WBA>6 (n=12)	12 miesięcy/ 12 months	100,00 (75,75 – 100,00)	10,71 (6,24 – 17,80)	10,71 (6,24 – 17,80)	100,00 (75,75 – 100,00)
MTWA_neg+ BRS_WBA>6 (n=12)	24 miesięcy/ 24 months	100,00 (85,13 – 100,00)	11,76 (6,86 – 19,45)	19,64 (13,34 – 27,95)	100,00 (75,75 – 100,00)
MTWA_neg+ BRS_RI>15,9 (n=2)	12 miesięcy/ 12 months	100,00 (64,57 – 100,00)	2,67 (0,73 – 9,21)	8,75 (4,30 – 16,98%)	100,00 (34,24 – 100,00)
MTWA_neg+ BRS_RI>15,9 (n=2)	24 miesięcy/ 24 months	100,00 (78,47 – 100,00)	2,94 (0,81 – 10,10)	17,50 (10,72 – 27,26)	100,00 (34,24 – 100,00)
MTWA_neg+ LFnu>73 (n=9)	12 miesięcy/ 12 months	100,00 (70,09 – 100,00)	6,42 (3,15 – 12,67)	8,11 (4,32 – 14,69)	100,00 (64,57 – 100,00)
MTWA_neg+ LFnu>73 (n=9)	24 miesięcy/ 24 months	100,00 (82,41 – 100,00)	7,00 (3,43 – 13,75)	16,22 (10,51 – 24,18)	100,00 (64,57 – 100,00)
MTWA_neg+ LFnu*>59 (n=9)	12 miesięcy/ 12 months	100,00 (77,19 – 100,00)	8,65 (4,62 – 15,63)	12,04 (7,17 – 19,53)	100,00 (70,09 – 100,00)
MTWA_neg+ LFnu*>59 (n=9)	24 miesięcy/ 24 months	100,00 (85,69 – 100,00)	9,57 (5,12 – 17,20)	21,30 (14,63 – 29,93)	100,00 (70,09 – 100,00)

Objaśnienia w tabeli 22.
 Explanations in table 22.

5. DYSKUSJA

Zalecenie implantacji ICD u każdego chorego z $LVEF \leq 35\%$ prowadzi do wydłużenia kolejek chorych zakwalifikowanych i oczekujących na ten zabieg. Racjonalizacja takich kolejek wydaje się, z klinicznego punktu widzenia, bardzo ważnym postępowaniem. Jak podkreślano we wstępie pracy, wobec powyższych zaleceń oraz akceptacji LVEF, jako jedyne i wystarczającego parametru kwalifikującego chorych do implantacji ICD w profilaktyce pierwotnej SCD, identyfikacja osób o największym ryzyku SCD straciła na znaczeniu. Natomiast wyłonienie chorych o relatywnie niewielkim ryzyku złośliwych arytmii komorowych jest bardzo ważnym z klinicznego punktu widzenia postępowaniem, gdyż pozwala na odroczenie u nich zabiegu implantacji ICD, co pozwala w tym czasie go wykonać u pozostałych, bardziej zagrożonych chorych. Zastosowanie w tym celu testów diagnostycznych, cechujących się wysoką wartością prognostyczną wyniku ujemnego, wydaje się bardzo przydatnym.

Na podstawie niniejszej pracy, opartej o badanie grupy chorych z $LVEF \leq 35\%$, leczonych według aktualnych standardów farmakoterapii, uwzględniającej szerokie stosowanie beta-adrenolityków, z pominięciem chorych z już przeżytym incydem VT/VF w wywiadzie, stwierdzono, że badanie MTWA oraz wybrane wskaźniki odczytowości autonomicznej mogą być przydatne w tym zakresie. Największą wartość prognostyczną wyniku ujemnego stwierdzono w odniesieniu do testu MTWA oraz nowego nieinwazyjnego wskaźnika BRS_WBA, jak również dla łącznej oceny tych parametrów.

5.1. Negatywna wartość prognostyczna badania mikrowoltowej naprzemienności załamka T

Ocena przydatności badania MTWA w wyłonieniu osób o relatywnie niewielkim ryzyku SCD wśród pacjentów z dysfunkcją skurczową lewej komory serca nie stanowiła jak dotychczas bezpośredniego przedmiotu badań naukowych. Zagadnienie NPV testu MTWA omawiane było najczęściej przy okazji innych analiz, skoncentrowanych przede wszystkim na wyłonieniu chorych o największym ryzyku SCD. Uzyskane w tych pracach wartości NPV różnią się dość znacząco u poszczególnych autorów, wynosząc od 71% [124, 242] do 100% [27, 35, 50; 126, 247, 248]. W niniejszej pracy war-

tość NPV testu MTWA wyniosła 100% dla incydentu EVENT_1 w ciągu pierwszych 12 miesięcy obserwacji oraz 97,62% dla 24 miesięcy. Dla zdarzenia EVENT_2 wartości te stanowiły odpowiednio 97,62% oraz 95,24% (tab. 10, 11). Dokonując wnikliwej oceny wyników uzyskanych w niniejszej pracy, jak również danych z piśmiennictwa, za możliwe przyczyny rozbieżności w zakresie wartości NPV testu MTWA u poszczególnych autorów uznano następujące: stosowanie w trakcie badania MTWA farmakoterapii beta-adrenolitykami, długość okresu obserwacji, jak również dobór badanej grupy chorych.

Farmakoterapia beta-adrenolitykami

Spośród możliwych czynników wpływających na wynik testu MTWA najbardziej znanym i zgodnym z patomechanizmem powstania alternansu jest zagadnienie farmakoterapii beta-adrenolitykami [39, 116, 157, 200, 241, 297]. Dane z piśmiennictwa oparte o różne grupy pacjentów dowodzą, że blokada aktywności układu współczulnego za pomocą tych leków prowadzić może do zmniejszenia odsetka wyników dodatnich na korzyść wyników ujemnych [157, 200, 241]. Zależność taka może wystąpić zarówno w odpowiedzi na jednorazowe dożylne podanie leku, jak i na skutek przewlekłej terapii doustnej [157, 200, 241].

Istnieją dowody na to, że brak beta-adrenolityka wśród leków zażywanych przez pacjenta, jak również odstawienie go na czas badania MTWA prowadzić może do zmian w zakresie wartości prognostycznej testu [33, 39, 117, 157, 241; 297]. W jednej z metaanaliz, uwzględniającej 15 badań o łącznej liczbie pacjentów powyżej 5000 osób ze średnią LVEF 32%, dowiedziono, że NPV testu MTWA wykonanego w trakcie terapii beta-adrenolitykiem wyniosła aż 99% (95% CI: 98-99%), podczas gdy wartość ta spadała do 90% (95% CI: 87-92%) w sytuacji, gdy lek odstawiano na czas badania [33]. Podobne wyniki przedstawili też inni autorzy [39; 117, 157, 241, 243, 297]. W pracy Jacksona, opartej o analizę subpopulacji badania SCD-HeFT, w której nie wykazano prognostycznej roli badania MTWA w przewidywaniu incydentów SCD, VT/VF lub adekwatnych interwencji ICD [140] odsetek chorych otrzymujących beta-adrenolityk był bardzo mały i wynosił zaledwie 66,4%. W badaniu MASTER porównywane grupy chorych z negatywnym i nie-negatywnym wynikiem MTWA różniły się istotnie względem częstotliwości stosowania tego leku [43]. W dwóch innych analizach, które nie

potwierdziły przydatności badania MTWA w różnicowaniu chorych zagrożonych zdarzeniem końcowym, beta-adrenolityk odstawiano na 24 godziny przed testem MTWA [110, 244].

Według zaleceń znanych z piśmiennictwa [283] test MTWA u badanych chorych należy przeprowadzać bez odstawienia beta-adrenolityków. Taką metodykę stosowano również w niniejszej pracy, gdzie 156 osób spośród 161 włączonych do badania stosowało przewlekłe beta-adrenolityk. Lek ten pozostawiano na czas przeprowadzania badań objętych protokołem. W takiej grupie chorych stwierdzono bardzo wysoką NPV testu MTWA, wynoszącą dla EVENT_1 100% w 12-miesięcznej obserwacji oraz 97,62% w 24-miesięcznej obserwacji. Analizy przeprowadzone w niniejszej pracy mogą stanowić pośrednie potwierdzenie hipotezy, iż kontynuacja terapii beta-adrenolitykiem w czasie badania MTWA istotnie zwiększa NPV testu. Dowodem tego mogą być również wyniki wcześniejszych badań własnych przeprowadzonych na grupie chorych składającej się wyłącznie z osób stosujących przewlekłe terapię tym lekiem [62].

Wśród innych leków mogących mieć wpływ na wynik badania MTWA należy wymienić amiodaron. W odniesieniu do tego leku dane z piśmiennictwa, choć bardziej skąpe i oparte o grupy pacjentów z epizodami VT/VF w wywiadzie, to również sugerują mniejszą częstotliwość występowania nieprawidłowego wyniku MTWA w trakcie terapii tym lekiem [116]. W niniejszej pracy amiodaron jednak był stosowany nieporównywalnie rzadziej, niż beta-adrenolityki. Pacjenci, u których w okresie obserwacji wystąpiły incydenty EVENT_1 lub EVENT_2 nie różniły się względem stosowania tego leku od osób wolnych od takich zdarzeń. Test MTWA, jak również inne stosowane w pracy badania, przeprowadzane były z zachowaniem terapii tym lekiem, aczkolwiek z powodu długiego okresu półtrwania pominięcie pojedynczej dawki amiodaronu raczej nie miałooby wpływu na wyniki badań.

Długość okresu obserwacji

Kolejnym czynnikiem mogącym mieć wpływ na wartość prognostyczną testu MTWA, jest czas obserwacji badanych pacjentów, co znajduje potwierdzenie w piśmiennictwie. Na przykład, badanie ABCD, oparte o analizę 566 osób z LVEF \leq 40%

pokazuje, że w ciągu pierwszego roku obserwacji wartość NPV testu MTWA wyniosła 95%, natomiast w drugim roku uległa redukcji do wartości poniżej 90% [50]. Analiza pacjentów z dysfunkcją skurczową lewej komory serca poddanych diagnostyce MTWA w badaniu PREVENT-SCD (*Prognostic utility of T-wave alternans in a real-world population of patients with left ventricular dysfunction*) wykazała, że wartość NPV testu MTWA stanowi 100% dla pierwszego roku obserwacji, a dla dwóch lat obserwacji mniej (98,6%) [256].

W niniejszej pracy dokonano oceny wartości prognostycznej testu MTWA zarówno dla 12, jak i 24 miesięcy obserwacji. Wartość prognostyczna wyniku ujemnego dla incydentów arytmicznych (EVENT_1) wyniosła 100% w ciągu pierwszych 12 miesięcy obserwacji, ulegając zmniejszeniu do 97,62% dla okresu 24 miesięcy. Dla zdarzenia złożonego (EVENT_2) podobnie wartość NPV była większa dla 12 miesięcy obserwacji (97,62%) w porównaniu do 24 miesięcy (95,24%).

Powyższe dane, oparte zarówno na cytowanych doniesieniach z piśmiennictwa, jak i wynikach niniejszej pracy mogą stanowić dowód, że wartość NPV testu MTWA może ulegać zmniejszeniu z upływem czasu. Z praktycznego punktu widzenia oznacza to, że rozpatrując test MTWA, jako potencjalnie przydatny w ustaleniu kolejności implantacji ICD w profilaktyce pierwotnej SCD, pacjenci z ujemnym wynikiem tego testu, u których zabieg implantacji ICD na tej podstawie zostałby przesunięty w czasie, powinni go mieć okresowo powtarzany. Z przedstawionej pracy wynika, że taką kontrolę należy wykonać po około 12 miesiącach od pierwszego testu przy stabilnym stanie klinicznym pacjenta. Oczywiście, w przypadkach uzasadnionych klinicznie (między innymi, przebyty ostry zespół wieńcowy, rewaskularyzacja naczyń wieńcowych, zaostrenie niewydolności serca i inne) powtórzenie testu może być konieczne we wcześniejszym okresie.

Dobór badanej grupy chorych

Charakterystyka badanej grupy chorych ma bardzo istotny wpływ na wartość rokowniczą testu MTWA. Na przykład, w niedawno opublikowanej pracy Jacksona i wsp. [140], gdzie nie wykazano wartości prognostycznej testu MTWA w przewidywaniu ryzyka śmiertelności ogólnej, do analizy włączano między innymi chorych z bardzo ciężką postacią niewydolności serca, kwalifikowanych do IV klasy według klasyfikacji NYHA. Podobnie, w badaniu Cantillona i wsp. [35] również brano pod uwagę takich

chorych. Wiadomo jednak, że odsetek nagłych zgonów wśród takich osób jest mniejszy, mimo dużego ryzyka zgonu z przyczyn niearytmicznych [193], co mogło wpłynąć na wyniki tych prac.

Również objęcie badaniami chorych z wywiadem złośliwej arytmii komorowej wywiera wpływ na wartość rokowniczą testu MTWA, a w szczególności na wartość prognostyczną wyniku ujemnego [35, 40, 108, 117]. Włączenie do badań chorych z już przeżytym incydem VT/VF prowadzi do bardzo istotnej redukcji wielkości NPV [108, 117]. Na przykład, w metaanalizie Gehi i wsp. wartość NPV testu MTWA wynosiła tylko 86% gdy w badaniu uwzględniano chorych z wywiadem złośliwych arytmii komorowych, podczas gdy po wykluczeniu z analizy takich osób stwierdzana wartość NPV wynosiła 98,1% [108]. Włączanie chorych z wywiadem złośliwej arytmii komorowej do analizy danych znacznie obniża jednorodność badanej grupy chorych, gdyż wiadomo, że przeżyty incydent zatrzymania krążenia w mechanizmie VT/VF bezwzględnie kwalifikuje chorego do pilnej implantacji ICD. Dlatego, oceniając przydatność testu MTWA w wyłonieniu chorych o relatywnie niewielkim ryzyku SCD pacjentów z takim wywiadem nie powinno się włączać do analiz. Pośrednim dowodem na to może być metaanaliza Chena i wsp. [40], gdzie nie brano pod uwagę chorych z wywiadem zatrzymania krążenia, jak również z zasłabnięciem bądź nawet nsVT. W pracy tej stwierdzono, że ujemny wynik MTWA wskazywał na pacjentów o bardzo dobrym rokowaniu względem SCD. Również wyniki niniejszej pracy opartej o grupę chorych bez notowanych VT/VF w wywiadzie, stanowią potwierdzenie powyższych założeń.

Podsumowując, należy zaznaczyć, iż w odpowiednio dobranej grupie chorych, to znaczy leczonych zgodnie z aktualnymi zaleceniami farmakoterapii, uwzględniającej szerokie stosowanie beta-adrenolityków, z pominięciem osób z VT/VF w wywiadzie ujemny wynik badania MTWA świadczy o bardzo niskim stopniu ryzyka złośliwych arytmii komorowych. Szczególnie zależność taka jest znacząca w okresie pierwszych 12 miesięcy obserwacji, gdzie wielkość NPV testu MTWA wynosi 100%. Wykazanie tak wysokiej wartości NPV w tak dobranej grupie osób posiada ważne znaczenie praktyczne, gdyż chorzy ci stanowią odzwierciedlenie typowej populacji chorych z dysfunkcją skurczową lewej komory serca kwalifikowanych do implantacji ICD w ramach profilaktyki pierwotnej SCD. Wydaje się, że stwierdzenie wysokiej wartości NPV testu MTWA u takich chorych może być wykorzystane w praktyce klinicznej podczas ustale-

nia kolejności implantacji ICD poprzez możliwe i bezpieczne przesunięcie w czasie tych zabiegów u chorych z negatywnym wynikiem testu MTWA.

Niezależnie od bardzo wysokiej NPV, wartość prognostyczna wyniku dodatniego testu MTWA w grupie chorych z dysfunkcją skurczową lewej komory serca kwalifikowanych do implantacji ICD w ramach profilaktyki pierwotnej jest niewielka. Dowodzą tego liczne dane z piśmiennictwa [12, 33, 42, 43, 67, 110, 126, 249], gdzie wynosi ona 5-30% [108]. Niniejsza praca jest tego kolejnym potwierdzeniem. Jednak ma to, jak się wydaje, mniejsze znaczenie praktyczne, ponieważ osoby te niezależnie od wyniku MTWA i tak są kwalifikowane do implantacji ICD, natomiast kierowanie kolejkami powinno się odbywać na drodze wyłaniania chorych o niewielkim ryzyku SCD za pomocą testów o wysokiej NPV.

5.1.1. *Ograniczenia związane z badaniem mikrowoltowej naprzemienności załamka T*

Znanym problemem badania MTWA są wyniki nieokreślone, odsetek których waha się w różnych pracach od 6 do nawet 46% [12, 41, 43, 106, 110, 125, 126, 136, 137, 140, 192, 295]. Liczba wyników nieokreślonych zależy od badanej populacji chorych, wynosząc najwięcej właśnie wśród chorych z dysfunkcją skurczową lewej komory serca [110, 140]. Ważnym, z praktycznego punktu widzenia jest fakt, że wartość rokownicza takich wyników u pacjentów z dysfunkcją skurczową lewej komory serca jest zbliżona do wyników dodatnich [39, 41, 147, 108, 192, 269, 108], a według niektórych autorów rokowanie takich chorych jest jeszcze gorsze [139, 140, 256]. Również w niniejszej pracy prawdopodobieństwo wystąpienia incydentu nie różniło się w grupach MTWA_pos i MTWA_ind dla zdarzenia EVENT_1 (ryc. 11) oraz EVENT_2 (ryc. 12). Zależność taka posiada ważne znaczenie kliniczne, ponieważ sugeruje równorzędne traktowanie pacjentów z dodatnim oraz nieokreślonym wynikiem badań MTWA, łącząc ich w grupę tak zwanych wyników „nie-ujemnych” (*non-negative*), co było również wykorzystane w niniejszej pracy.

Oceniając bezpośrednie przyczyny wyników nieokreślonych należy zaznaczyć, że wiodącymi są przyczyny leżące po stronie pacjenta, a przede wszystkim nieosiągnięcie

wymaganego przyspieszenia częstotliwości akcji serca [59, 139, 147]. Może to być związane między innymi ze stosowaniem beta-adrenolityków u badanych chorych, również w trakcie badania MTWA. Kaufman i wsp. w swojej pracy dotyczącej pacjentów z $LVEF \leq 40\%$ podają, że wśród 187 pacjentów z nieokreślonym wynikiem MTWA u ponad 50% przyczyną było nieosiągnięcie wymaganego przyspieszenia akcji serca, u ponad 30% osób liczna ektopia, a około 10% miało wynik nieokreślony z powodu nieutralonego alternansu [147]. Podobny rozkład wyników nieokreślonych uzyskano we wcześniejszych publikacjach własnych [59], jak również w przedstawianej monografii (ryc. 10). Przyczyny techniczne wyników nieokreślonych, wynikające z artefaktów [25, 59, 147] nie są częste i wynoszą zwykle kilka procent [59, 147], co stwierdzono również w niniejszej pracy (ryc. 10).

Istnieją pewne rozbieżności w piśmiennictwie, czy wyniki nieokreślone z przyczyn technicznych należy brać pod uwagę w dalszej analizie danych. W prezentowanej pracy chorych z MTWA_ind z przyczyn technicznych nie wyłączano z dalszej analizy. Wydaje się, że dobrym rozwiązaniem byłoby porównanie grup chorych z MTWA_ind z przyczyn technicznych z chorymi z MTWA_ind z przyczyn leżących po stronie chorego, jednak zbyt mała liczba tych pierwszych (11 osób) uniemożliwiłaby przeprowadzenie wiarygodnych statystycznie porównań. Aby sprawdzić jednak ewentualny wpływ tego typu wyników na wyniki niniejszej pracy wszystkim analizom dotyczącym testu MTWA towarzyszyła analiza w podgrupie pomniejszonej o te 11 osób, nie stwierdzając przy tym zmian w zakresie otrzymywanych wyników.

5.2. Rola testów odczynowości autonomicznej w wyłonieniu chorych o relatywnie niewielkim ryzyku nagłej śmierci sercowej

5.2.1. *Negatywna wartość prognostyczna testów wrażliwości odruchu z baroreceptorów tętnicznych*

Dotychczasowe dane z piśmiennictwa, dotyczące testów BRS u osób z dysfunkcją skurczową lewej komory serca skierowane były przede wszystkim na wyłonienie chorych o największym ryzyku zdarzeń kardiologicznych. Przykładowo, w badaniu ATRAMI stwierdzenie wartości $BRS < 3$ ms/mmHg u pacjentów z $LVEF \leq 35\%$ zwią-

zane było z większym ryzykiem zgonów z przyczyn kardiologicznych, w tym SCD, w porównaniu do osób z większą wartością wskaźnika BRS [168]. Podobne wyniki podają La Rovere i wsp. w innych pracach [169, 172]. Mortara i wsp. stwierdzili istotnie większe ryzyko zdarzeń kardiologicznych u chorych z dysfunkcją skurczową lewej komory serca, u których wartość BRS nie przekraczała 1,3 ms/mmHg [197]. Prace powyższe oparte były o analizę BRS za pomocą testu z użyciem fenylefryny.

W odniesieniu do testów BRS opartych o nieinwazyjną analizę sygnałów SAP i HP u pacjentów z dysfunkcją skurczową lewej komory serca w jednej z prac stwierdzono, że wartość wskaźnika BRS była istotnie mniejsza wśród osób, u których w okresie obserwacji doszło do złożonego punktu końcowego obejmującego między innymi wyładowania ICD z powodu VT/VF [223]. Mediana wartości BRS u tych chorych wynosiła 2,2 ms/mmHg (przedział międzykwartyłowy 1,0-5,7 ms/mmHg) w porównaniu do odpowiednio 3,8 ms/mmHg (1,9 - 6,6 ms/mmHg) u osób wolnych od takiego zdarzenia ($p < 0,014$). Dodatkowo autorzy podają, że wartość $BRS \leq 3,1$ ms/mmHg różnicowała chorych zagrożonych incydem [223]. Zbliżone wyniki opisywane są w dwóch innych pracach [172, 217].

Wyniki niniejszej pracy dowodzą, że nieinwazyjne testy BRS, a zwłaszcza nowy wskaźnik BRS_WBA, pozwalają na różnicowanie chorych, u których w okresie obserwacji wystąpił incydent końcowy oraz osób wolnych od takiego zdarzenia (tab. 14, 15). O ile w odniesieniu do wskaźnika BRS_RI różnice te były znamienne tylko w odniesieniu do incydemu EVENT_2 (co wynikało najpewniej z niewielkiej liczby diagnostycznych wyników BRS_RI dla EVENT_1), to wskaźnik BRS_WBA różnicował grupy istotnie statystycznie zarówno w odniesieniu do incydemu EVENT_1 (ryc. 13), jak i EVENT_2 (ryc. 17).

W związku z tym, że celem niniejszej pracy było wyłonienie chorych o relatywnie niewielkim stopniu ryzyka SCD opracowano wartości progowe różnicujące chorych bardziej i mniej zagrożonych. Wartościami tymi okazały się dla BRS_WBA = 3,4 ms/mmHg, a dla wskaźnika BRS_RI = 3,6 ms/mmHg. Pacjenci z wartościami $BRS_WBA \geq 3,4$ ms/mmHg oraz $BRS_RI \geq 3,6$ ms/mmHg istotnie rzadziej doświadczali zdarzeń końcowych EVENT_1 oraz EVENT_2 w okresie obserwacji (ryc. 21, 22, 23, 24).

Następnie dokonano analizy wartości prognostycznych testów BRS z uwzględnieniem powyższych wartości granicznych. W dotychczasowym piśmiennictwie brak jest podobnych danych. Negatywna wartość prognostyczna wskaźników BRS_WBA oraz BRS_RI dla powyższych wartości granicznych, co prawda była dość duża i wynosiła 89,23-96,20 % (tabl. 18, 19), to jednak nie można jej uznać za wystarczającą dla bezpiecznego wydłużenia czasu oczekiwania chorych na implantację ICD.

Kolejnym krokiem analizy była próba wyznaczenia takich wartości granicznych, dla których można było osiągnąć maksymalną (100%) NPV u badanych chorych. Wartości te wyniosły: dla BRS_WBA > 6 ms/mmHg oraz dla BRS_RI > 15,9 ms/mmHg. Wyliczona NPV z uwzględnieniem tych wartości dla incydentu EVENT_1 wyniosła 100% zarówno dla 12, jak i 24 miesięcy obserwacji (tab. 20), co oznacza, że żaden pacjent z wielkościami BRS_WBA i BRS_RI przekraczającymi powyższe wartości graniczne nie doświadczył w okresie obserwacji incydentu arytmicznego EVENT_1. Dla incydentu EVENT_2 wartość NPV wskaźnika BRS_WBA wynosiła również 100% w 12-miesięcznej obserwacji. W 24-miesięcznej obserwacji wartość była niższa (97,78%), co wydaje się mieć mniejsze znaczenie, gdyż nie dotyczy to wyłącznie zdarzeń arytmicznych. Niestety, zwiększenie wartości NPV wskaźników BRS poprzez wyznaczenie odpowiednio wysokich wartości granicznych wiązało się ze zmniejszeniem ilości chorych spełniających takie warunki. Było to szczególnie zauważalne w odniesieniu do wskaźnika BRS_RI, który identyfikował w ten sposób tylko 10 osób. W odniesieniu do wskaźnika BRS_WBA liczba identyfikowanych tym sposobem osób była znacznie większa i wynosiła 45 osób (tab. 20, 21). Dlatego nowy, specjalnie opracowany dla chorych z dysfunkcją skurczową lewej komory serca wskaźnik BRS_WBA można uznać za zdecydowanie bardziej przydatny niż stosowany dotychczas wskaźnik Robbego, w identyfikacji chorych o relatywnie niewielkim ryzyku SCD, a więc takich, którzy mogą bezpiecznie czekać w kolejce na implantację ICD. Brak podobnych danych w piśmiennictwie podkreśla wartość praktyczną uzyskanych w pracy wyników.

5.2.1.1. Ograniczenia związane z nieinwazyjnymi testami wrażliwości odruchu z baroreceptorów tętniczych

Mimo korzyści metodologicznych oceny BRS, opartej o całkowicie nieinwazyjne pomiary SAP i HP, umożliwiające zastosowanie w dużych grupach osób, istnieją również pewne jej ograniczenia. Jednym z takich ograniczeń jest niemożność oceny BRS przy obecności licznej ekstrasystolii nad- i/lub komorowej, co zmniejsza liczbę wyników diagnostycznych otrzymywanych w trakcie diagnostyki. W niniejszej pracy liczba niediagnostycznych z tego powodu wyników BRS stanowiła kilkanaście procent (tab. 12) i była zbliżona do danych z piśmiennictwa [172, 223]. Istnieją pewne sugestie, aby w celu zwiększenia diagnostyczności badanego wskaźnika BRS pacjentów z liczną ekstrasystolią traktować jako należących do grupy większego ryzyka zdarzeń klinicznych, co daje podstawę do wspólnej oceny takich chorych razem z pacjentami z upośledzonym odruchem z baroreceptorów tętniczych. Przykładowo, w pracy La Rovere i wsp. [172] zdefiniowana w taki sposób grupa chorych różniła się istotnie względem ryzyka złożonego punktu końcowego (zgonu z przyczyn kardiologicznych, adekwatnych wyładowań ICD lub potrzeby pilnej transplantacji serca), które wynosiło 37%, w porównaniu do 19% ryzyka u chorych z zachowanym odruchem z baroreceptorów tętniczych ($p < 0,002$). Podobne wyniki otrzymali Pinna i wsp. [223]. W niniejszej pracy również potwierdzono taką zależność. W grupie chorych z BRS_WBA niediagnostycznym z powodu ekstrasystolii oraz chorych z BRS_WBA $< 3,4$ ms/mmHg stwierdzono częstsze występowanie incydentów końcowych EVENT_1 i EVENT_2 w porównaniu do chorych z BRS_WBA $\geq 3,4$ ms/mmHg (ryc. 31, 32). W odniesieniu do wskaźnika BRS_RI nie osiągnięto przy analogicznym porównaniu istotności statystycznej (ryc. 33, 34).

W odniesieniu do oceny BRS za pomocą metody Robbego najbardziej istotnym ograniczeniem jest problem wyników niediagnostycznych, związanych z niespełnieniem warunku odpowiedniej koherencji ($\geq 0,5$) pomiędzy sygnałami SAP i HP. Problem ten jest szczególnie znaczący wśród chorych z niewydolnością serca. Według dotychczasowych danych własnych odsetek niediagnostycznych wyników wskaźnika Robbego może sięgać nawet 40% u takich chorych [54]. W niniejszej pracy odsetek ten był zbliżony do wcześniej publikowanych danych i wynosił 34% dla rejestracji dokonanych w

czasie oddechu spontanicznego i 42% dla rejestracji dokonanych w czasie oddechu sterowanego głosem z taśmy.

Zbyt niska koherencja pomiędzy sygnałami SAP i HP wynikająca z obniżonej korelacji pomiędzy zmianami ciśnienia krwi i długości cyklu serca może wynikać z upośledzonego odruchu z baroreceptorów tętnicznych. Rozumowanie takie prowadzi do hipotezy, że niediagnostyczny wynik wskaźnika Robbego, spowodowany zbyt niską koherencją pomiędzy zmianami SAP i HP, może posiadać wartość prognostyczną. Dodatkowa analiza ujawniła, że grupa utworzona z pacjentów z niediagnostycznym, z powodu niskiej koherencji, wynikiem BRS_RI oraz pacjentów z BRS_RI < 3,6 ms/mmHg cechowała się większym ryzykiem incydentów EVENT_1 oraz EVENT_2 w porównaniu do grupy pacjentów z BRS_RI ≥ 3,6 ms/mmHg (ryc. 29, 30).

Opisany problem wyników niediagnostycznych wskaźnika Robbego polegający na nieosiągnięciu odpowiedniej koherencji, który jest znaczący wśród chorych z dysfunkcją skurczową lewej komory serca, może niestety eliminować część zagrożonych chorych z dalszej oceny. Ogranicza to niewątpliwie jego szerokie zastosowanie w praktyce klinicznej. Stanowiło to jeden z najważniejszych powodów opracowania nowego wskaźnika BRS_WBA w ścisłej, wieloletniej współpracy z włoskim ośrodkiem w Montescano [220, 221, 222]. Przy analizie tego parametru uwzględnia się wszystkie punkty sygnałów SAP i HP bez względu na wielkość koherencji. Postępowanie takie znacząco zwiększyło ilość wyników diagnostycznych przy zachowaniu wartości prognostycznej testu BRS.

Niezależnie od powyższych ograniczeń związanych z wybraną w pracy metodyką oceny BRS, można ją uznać za przydatną w różnicowaniu stopnia ryzyka złośliwych arytmii komorowych u badanych chorych, zwłaszcza w odniesieniu do wskaźnika BRS_WBA. Wyznaczone wartości graniczne pozwoliły na dokonanie podziału chorych na bardziej i mniej zagrożonych, jak również udało się wyodrębnić grupę chorych, u których ryzyko incydentów końcowych było minimalne.

5.2.2. *Negatywna wartość prognostyczna wybranych wskaźników krótkookresowej zmienności rytmu serca*

Analiza zmienności rytmu zatokowego serca stanowi znaną od wielu lat metodykę oceny aktywności ANS. U pacjentów z dysfunkcją skurczową lewej komory serca w związku z przesunięciem dynamicznej równowagi układu wegetatywnego w kierunku dominacji współczulnej dochodzi do szeregu zmian w zakresie parametrów HRV, które posiadają znaczenie prognostyczne w przewidywaniu ryzyka zaostrzenia niewydolności serca, śmiertelności kardiologicznej oraz ogólnej [107, 168, 184, 197, 205, 233, 266, 267]. Dane dowodzące roli analizy krótkookresowej HRV w przewidywaniu ryzyka zdarzeń arytmicznych u takich chorych są zdecydowanie mniej liczne [93, 170, 173].

W odniesieniu do parametrów analizy czasowej najbardziej zbadanym i posiadającym największą wartość prognostyczną w identyfikacji chorych zagrożonych złośliwą arytmia komorową jest wskaźnik SDNN. Przykładowo Fauchier i wsp. [93] udowodnili znaczenie obniżonej wartości tego parametru w przewidywaniu ryzyka SCD. W badaniu przeprowadzonym przez La Rovere i wsp [173] wskaźnik SDNN okazał się pomocny w identyfikacji chorych o największym ryzyku złożonego punktu końcowego obejmującego między innymi wysokonapięciowe interwencje ICD z powodu VT/VF oraz zgony z przyczyn kardiologicznych. W niniejszej pracy wskaźnik SDNN różnicował chorych względem złożonego punktu końcowego łączącego śmiertelność kardiologiczną oraz zdarzenia arytmiczne (EVENT_2) (tab. 15), natomiast zależności takich nie wykazano w odniesieniu do incydentu EVENT_1 (tab. 14). Wśród pozostałych parametrów analizy czasowej jedynie wskaźnik RMSSD istotnie różnicował chorych z incydentem EVENT_2 w okresie obserwacji. Zależność ta wykazana była tylko podczas rejestracji przeprowadzonej w czasie oddechu spontanicznego. Podsumowując, należy zwrócić uwagę na fakt, że wskaźniki analizy czasowej krótkookresowej HRV nie okazały się w niniejszej pracy przydatnymi w różnicowaniu stopnia ryzyka zdarzeń arytmicznych (EVENT_1). Spostrzeżenie to można uzasadnić opierając się o dotychczasowe dane z piśmiennictwa dowodzące, że parametry analizy czasowej, a zwłaszcza SDNN, posiadają największe znaczenie prognostyczne przy ocenie ich w oparciu o 24-godzinne rejestracje EKG metodą Holtera [34, 168], a nie analizę krótkookresową, jak to miało miejsce w niniejszej pracy.

Istotne znaczenie w zakresie przewidywania ryzyka złośliwych arytmii komorowych mają wskaźniki analizy częstotliwościowej mierzonej na podstawie krótkookresowych zapisów EKG. Parametrem o największym znaczeniu prognostycznym jest w tym zakresie wskaźnik LF. Przykładowo La Rovere i wsp. [170] stwierdzili, że wartość wskaźnika LF, wynosząca $\leq 11 \text{ ms}^2$, wiąże się z większym ryzykiem SCD u chorych z dysfunkcją skurczową lewej komory serca, które wyniosło 23% w 3-letnim okresie obserwacji, w porównaniu do tylko 7% ryzyka zdarzeń u chorych z większą wartością tego parametru [170]. Podobne wyniki La Rovere i wsp. podają również w innej analizie [173].

W niniejszej pracy, szczegółowej analizie poddano mało zbadany, ale polecany przy analizie HRV wskaźnik LFnu, w odniesieniu do którego wykazano znaczenie prognostyczne zarówno w wykrywaniu incydentów arytmicznych (EVENT_1), jak i złożonego punktu końcowego (EVENT_2). Mediany wartości tego parametru były istotnie mniejsze wśród chorych, u których dochodziło do zdarzenia w okresie obserwacji (tab. 14, 15). Ustalone optymalne wartości graniczne tego parametru (23 w czasie oddechu spontanicznego oraz 20 w czasie oddechu sterowanego) identyfikowały grupy chorych o większej intensywności zdarzeń EVENT_1 oraz EVENT_2 w okresie obserwacji. Niestety, otrzymane wielkości NPV dla tych wartości granicznych były zbyt małe, aby na ich podstawie możliwe było odroczenie zabiegu implantacji ICD (tab. 18, 19). W odniesieniu do wyższych wartości granicznych (odpowiednio 73 dla rejestracji w czasie oddechu spontanicznego i 59 dla rejestracji w czasie oddechu sterowanego głośnie z taśmy) również wartość NPV nie zawsze osiągała 100% (tab. 20, 21). Wskaźnika LFnu nie można uznać za wystarczający samodzielny parametr, na podstawie którego możliwa jest racjonalizacja kolejki chorych oczekujących na implantację ICD. Zwraca uwagę, że wartość NPV wskaźnika LFnu była mniejsza, niż parametrów BRS, a zwłaszcza BRS_WBA.

Omawiając wyniki niniejszej pracy dotyczące krótkookresowej HRV należy stwierdzić, że pewne niejasności w interpretacji może budzić wskaźnik HFnu, który w badanej pracy okazał się większy wśród osób z obecnymi incydentami EVENT_1 oraz EVENT_2. Wymaga zaznaczenia fakt, że wskaźnik ten jest dość niestabilny, a poza tym posiada zdecydowanie mniejszą wartość naukową oraz kliniczną. Zgodny natomiast do wskaźnika LFnu kierunek zmian stwierdzono w odniesieniu do parametru LF/HF.

5.2.2.1. Wpływ oddechu sterowanego głosem z taśmy (0,25 Hz) na otrzymane wyniki

Na spontaniczną zmienność SAP i HP w sposób nieprzewidywalny wpływa swobodne oddychanie, zarówno częstość jak i głębokość oddechów. Szczególnie wyraźne te zmiany są w zakresie pasma HF, a w mniejszym stopniu w zakresie pasma LF [80]. Przykładowo Driscoll i wsp. w badaniu grupy zdrowych osób po zastosowaniu oddechu kontrolowanego o częstotliwości 12/minutę stwierdzili istotny wzrost wskaźnika HF (z $0,25 (\pm 0,07)$ do $0,35 (\pm 0,09) \text{ ms}^2$, $p < 0,04$) oraz znamienne obniżenie ilorazu LF/HF (z $1,08 (\pm 0,55)$ do $0,57 (\pm 0,35)$, $p < 0,05$) [80]. Zbliżone wyniki podają Colombo i wsp. w odniesieniu do wskaźników BRS ocenianych w pasmach LF i HF u chorych z niewydolnością serca [48].

Wpływ swobodnego oddychania na poszczególne parametry HRV jest szczególnie zauważalny u chorych z dysfunkcją skurczową lewej komory serca [227]. Znanym sposobem na jego zminimalizowanie, a tym samym na poprawienie standaryzacji warunków laboratoryjnych, jest ocena parametrów ANS dokonywana podczas rejestracji w czasie oddechu sterowanego głosem z taśmy o zadanej częstotliwości [104, 224]. Na przykład, Frederiks i wsp. oceniali wartość wskaźnika BRS mierzonego w zakresie pasma LF (0,04-0,15 Hz) dla różnych częstotliwości oddechu sterowanego. Autorzy stwierdzili wyraźny wzrost tego parametru przy zastosowaniu oddechu o częstotliwości 0,10 Hz, znajdującej się w paśmie oceny BRS, natomiast w momencie zastosowania oddechu o większych częstotliwościach (0,15-0,4), czyli poza pasmem pomiaru BRS, efekt ten ulegał wyraźnemu zmniejszeniu [104]. Podobne dane podają też inni autorzy [63, 81, 290].

W oparciu o powyższe dane analiza parametrów ANS w niniejszej pracy uzupełniana była o dodatkową rejestrację dokonywaną w czasie oddechu sterowanego głosem z taśmy (o częstotliwości 0,25 Hz). Zanotowano przy tym wzrost wartości wskaźnika HFnu oraz zmniejszenie wskaźników LFnu oraz LF/HF (tab. 13). W odróżnieniu od wskaźników HRV, wartości ocenianych w pracy BRS (BRS_WBA oraz BRS_RI) nie zmieniały się istotnie statystycznie pod wpływem oddechu sterowanego, co należy tłumaczyć tym, że mierzono je w zakresie pasma LF (0,04-0,15 Hz), a więc poza zakresem częstotliwości stosowanej w czasie oddechu sterowanego (0,25

Hz). Zależności takie posiadają ważne znaczenie praktyczne. Świadczą one o tym, że wpływ swobodnego oddychania jest zauważalny przede wszystkim w zakresie parametrów HRV, lecz jest nieistotny w zakresie ocenianych w niniejszej pracy wskaźników BRS. Fakt ten sugeruje, że stosując dla analizy ANS ocenę wskaźników krótkookresowej HRV u pacjentów z dysfunkcją skurczową lewej komory serca, zapis EKG należy uzupełnić o rejestrację w czasie oddechu sterowanego, podczas gdy ocena parametrów BRS_RI oraz BRS_WBA wydaje się nie wymagać takiego rozszerzenia metodyki badania.

5.2.3. *Potencjalny wpływ terapii beta-adrenolitykami na wartość rokowniczą parametrów autonomicznego układu nerwowego*

Wiele dotychczasowych prac oceniających kliniczne znaczenie zaburzeń dynamicznej równowagi w zakresie ANS przeprowadzono w latach wcześniejszych, kiedy farmakoterapia niewydolności serca oparta była o dotychczasowe zalecenia. Aktualnie, w dobie szerokiego stosowania beta-adrenolityków, znaczenie kliniczne zmian w zakresie aktywności ANS wymaga weryfikacji.

Istotny wkład w to zagadnienie wniosły prace włoskiego zespołu z Montescano kierowanego przez Marię Teresę La Rovere, gdzie autorzy dowiedli, że wartość prognostyczna poszczególnych parametrów ANS pozostaje znacząca nawet u chorych leczonych przewlekłe beta-adrenolitykami. W jednym z takich badań obejmującym chorych z dysfunkcją skurczową lewej komory serca autorzy potwierdzili wartość prognostyczną wskaźnika BRS ocenianego przy użyciu testu fenylefrynowego w przewidywaniu złożonego punktu końcowego, obejmującego między innymi adekwatne interwencje ICD [171]. Wartość BRS w tej pracy była znamienne niższa w grupie chorych z notowanymi zdarzeniami w okresie obserwacji, w porównaniu do osób wolnych od takiego zdarzenia. Zależność ta była wykazana nie tylko dla chorych nie leczonych beta-adrenolitykiem (BRS odpowiednio 1,6 ms/mmHg i 2,3 ms/mmHg, $p < 0,023$), ale również w grupie pacjentów przewlekłe leczonych tym lekiem (BRS odpowiednio 2,0 ms/mmHg i 6,0 ms/mmHg, $p < 0,003$). Ponadto, pomimo zdecydowanie gorszego rokowania wśród pacjentów nie leczonych beta-adrenolitykiem, w każdej z tych grup

wartość BRS < 3 ms/mmHg identyfikowała chorych o istotnie większym ryzyku zdarzenia. Pięcioletnie ryzyko zgonu u pacjentów nie leczonych beta-adrenolitykiem wyniosło 82% przy BRS < 3 ms/mmHg i 42% u pozostałych ($p < 0,0001$), a wśród chorych leczonych tym lekiem odpowiednio 53% i 14% ($p < 0,0001$). Pinna i wsp., podobne wyniki otrzymali w odniesieniu do parametrów BRS ocenianych na podstawie analizy spontanicznej zmienności SAP i HP [223].

La Rovere i wsp. w odniesieniu do wskaźników HRV zweryfikowali ich znaczenie w oparciu o badanie chorych leczonych według aktualnych standardów farmakoterapii uwzględniając terapię beta-adrenolitykami [173]. W dużym wieloośrodkowym badaniu chorych z dysfunkcją skurczową lewej komory serca autorzy potwierdzili prognostyczne znaczenie wskaźnika LF w przewidywaniu ryzyka SCD oraz interwencji ICD.

Niniejsza praca może stanowić pośrednie potwierdzenie przydatności testów BRS opartych o nieinwazyjną ocenę spontanicznej zmienności SAP i HP, jak również krótkookresowej HRV u chorych z dysfunkcją lewej komory serca leczonych według aktualnych zaleceń, obejmujących szerokie stosowanie beta-adrenolityków. Odsetek chorych stosujących ten lek był bardzo wysoki i wynosił 97%. Nie stwierdzono różnic w zakresie stosowania beta-adrenolityków u chorych z notowanym incydem (EVENT_1 lub EVENT_2) w porównaniu do osób wolnych od takiego zdarzenia (tab. 3, 4). Z powodu zbyt małej liczby osób nie przyjmujących przewlekłe beta-adrenolityków, nie było możliwe przeprowadzenie odrębnej, porównującej analizy statystycznej wśród chorych z i bez tego leku. Porównanie takie nie było bezwzględnie konieczne, gdyż założeniem pracy była ocena przydatności testów ANS w trakcie stosowania przewlekłej farmakoterapii w różnicowaniu ryzyka zdarzeń końcowych.

5.3. Inne parametry

Złożony patomechanizm SCD, jak również wpływ innych parametrów klinicznych i demograficznych na rokowanie chorych kardiologicznych, nakazuje potrzebę uwzględnienia ich w analizie.

Wiek

W piśmiennictwie istnieją dane sugerujące, że wiek chorego może wpływać na oceniane w pracy parametry. Niewątpliwy jest wpływ wieku na poszczególne parametry aktywności ANS, zarówno BRS, jak i HRV [65, 114, 213; 236], co było wykazane również we wcześniejszych pracach własnych [236]. Wśród prac dotyczących badania MTWA są takie, które sugerują wpływ wieku na nieprawidłowe wyniki badania MTWA [27]. Niniejsza praca (tab. 9), jak również wcześniejsze badania własne [57, 58] potwierdzają taką zależność.

Powszechnie wiadomo, że wraz z wiekiem pogarsza się rokowanie kardiologiczne chorych, co dotyczy również chorych z dysfunkcją skurczową lewej komory serca [173]. Jednocześnie procentowy udział zgonów arytmicznych maleje wraz ze wzrostem odsetka zgonów z innych przyczyn. Należy zwrócić uwagę na fakt, że co najmniej 40% wszystkich SCD występuje u chorych przed 65 rokiem życia [45]. W niniejszej pracy wiek nie wykazywał związku z intensywnością incydentów EVENT_1 (tab. 7). Natomiast chorzy, u których doszło do zdarzenia końcowego EVENT_2 byli nieco starsi, choć różnice te nie osiągnęły znamienności statystycznej (tab. 4). Nie wykazano również wpływu wieku na zdarzenia końcowe w jednoczynnikowej analizie Coxa (tab. 7, 8).

Płeć

Dane dotyczące wpływu płci na oceniane w pracy parametry, jak również ryzyko wystąpienia SCD nie są jednoznaczne. Przykładowo w pracy Bloomfielda i wsp. wykazano, że nie-negatywny wynik badania MTWA częściej stwierdzano u mężczyzn [27], podczas gdy w innych pracach takiej zależności nie potwierdzono [35, 43]. Dane w zakresie wpływu płci na wielkość poszczególnych parametrów ANS również nie są jednoznaczne. Na przykład Huikuri i wsp. podają, iż płeć kobieca wiąże się z niższą

wartością BRS [130]. Podobne wyniki podaje też Laitinen i wsp. [164]. W innych pracach [265], jak również we wcześniejszych analizach własnych nie potwierdzono takich zależności [237]. W odniesieniu do rokowania w niektórych pracach stwierdzono, że ryzyko zgonu oraz złośliwych arytmii komorowych jest większe u mężczyzn [27], podczas gdy w innych badaniach [35, 198], jak również w niniejszej pracy (tab. 7, 8) takie wyniki nie znalazły potwierdzenia.

Szerokość zespołu QRS

Szerokość zespołu QRS jest uwzględniana wśród innych wskaźników w patomechanizmie SCD. Wydłużenie szerokości zespołu QRS powyżej 120 ms jest zjawiskiem częstym u chorych z dysfunkcją skurczową lewej komory serca [70]. Według danych z piśmiennictwa wartość taką notuje się u 45% takich chorych [291]. Szerokość zespołu QRS przekraczająca 120 ms może się wiązać ze wzrostem śmiertelności ogólnej [11, 138, 268, 289, 291], co zostało potwierdzone między innymi w populacji MADIT II [198, 300]. Podobne wyniki podają też Baldasseroni i wsp. dowodząc, że wydłużenie zespołu QRS, może stanowić niezależny czynnik ryzyka SCD [11]. Mimo powyższych danych, istnieją również doniesienia, w których prognostyczne znaczenie wydłużenia zespołu QRS nie potwierdziło się [26, 144, 150, 268], również w odniesieniu do zdarzeń arytmicznych [125]. W niniejsze pracy także nie wykazano ewidentnego wpływu szerokości zespołu QRS na występowanie ocenianych zdarzeń. W grupie chorych, u których doszło do incydentu EVENT_1, co prawda szerokość zespołu QRS była większa, niż wśród chorych wolnych od takiego zdarzenia (tab. 5), to jednak różnice te nie osiągnęły wartości istotnej statystycznie. Dodatkowa analiza proporcjonalnego hazardu Coxa nie wykazała wpływu długości zespołu QRS na ryzyko zdarzeń końcowych w okresie obserwacji (tab. 7, 8).

Ekstrasystolia komorowa oraz epizody samoograniczających się częstoskurczy komorowych

Za ważną składową w patomechanizmie SCD uznaje się czynniki wyzwalające arytmie, do których zalicza się występowanie licznych VPCs oraz epizodów nsVT. Wiadomo, że arytmie te są zjawiskiem dość częstym u pacjentów z dysfunkcją skurczową lewej komory serca [103, 127, 135, 182, 190, 272, 287]. Według niektórych danych z piśmiennictwa liczne VPCs oraz obecność nsVT mogą stanowić czynniki ryzyka zdarzeń kardiologicznych w takiej grupie chorych [30, 79, 113, 123, 148, 149, 169, 170, 190, 218, 245, 265]. Są również dowody na to, że stanowią one niezależny czynnik ryzyka złośliwych arytmii komorowych [53, 79, 115, 149, 173, 169]. Przykładowo La Rovere i wsp. stwierdzili, że epizody nsVT zwiększają ryzyko złożonego punktu końcowego obejmującego zgony z przyczyn kardiologicznych, w tym SCD oraz interwencje z ICD [173]. W innej pracy La Rovere i wsp. [170] dowiedli, iż liczba VPCs > 83 na godzinę wspólnie z wartością wskaźnika LF $\leq 13 \text{ ms}^2$ pozwalają na wyłonienie chorych o największym ryzyku SCD. Podobnie La Rovere i wsp. stwierdzili, iż ryzyko złożonego punktu końcowego obejmującego, między innymi, złośliwe arytmie komorowe jest istotnie większe u chorych z epizodem nsVT w wywiadzie [169]. Zbliżone wyniki przedstawili również inni autorzy [79, 115, 149].

W kilku innych pracach nie potwierdzono jednak takich zależności [209, 257, 270, 285]. Na przykład Singh i wsp. w badaniu obejmującym 666 pacjentów z niewydolnością serca wykazali, że obecność epizodów nsVT, co prawda zwiększa ryzyko SCD w analizie jednoczynnikowej, lecz nie potwierdzono tej zależności po uwzględnieniu innych parametrów klinicznych w analizie wieloczynnikowej [257]. W jednym z prospektywnych badań obejmującym ponad tysiąc osób z dysfunkcją skurczową lewej komory serca stwierdzono, co prawda, że liczne VPCs oraz obecność nsVT posiadały wartość prognostyczną w przewidywaniu zdarzeń SCD, jednak mała czułość i swoistość tych parametrów nie były wystarczające, aby używać ich w praktyce klinicznej w celu ustalenia sposobu terapii tych chorych [270]. Według niektórych danych liczne VPCs oraz nsVT posiadają wartość prognostyczną głównie wśród chorych z dysfunkcją lewej komory serca o podłożu niedokrwiennym, podczas gdy w odniesieniu do pozostałych pacjentów wartość prognostyczna VPCs oraz nsVT nie jest tak jednoznaczna [285]. W niniejszej pracy liczba VPCs powyżej 10 na godzinę, jak również obecność epizodów

nsVT w wywiadzie, mimo zauważalnej procentowej przewagi w odniesieniu do zdarzenia EVENT_1 (tab. 5), nie wykazały istotnego statystycznie wpływu na zdarzenia końcowe (tab. 7, 8).

Stopień zaawansowania dysfunkcji skurczowej lewej komory serca

Jak podkreślano we wstępie pracy, jednym z najważniejszych parametrów decydującym o rokowaniu chorych jest wielkość LVEF. Ryzyko zgonu wzrasta wraz z redukcją tego parametru. W niniejszej pracy zależność taka była potwierdzona w odniesieniu do zdarzenia EVENT_2 (tabl. 8), co jest zgodne z licznymi danymi z piśmiennictwa, zwłaszcza zważywszy na fakt, że do drugorzędowego punktu końcowego zaliczono zgony kardiologiczne z przyczyn niearytmicznych. W odniesieniu do zdarzenia EVENT_1 wpływ LVEF na intensywność incydentów w okresie obserwacji, nie był istotny statystycznie (tab. 7).

Stopień zaawansowania klinicznego oceniany za pomocą klasyfikacji według NYHA również posiada udokumentowany wpływ na rokowanie chorych kardiologicznych [47, 273, 274]. Roczna śmiertelność pacjentów z klasą I według NYHA jest bardzo niewielka i wynosi około 5% [274], natomiast w odniesieniu do chorych z klasą IV istotnie wzrasta, sięgając nawet 64-80% [273]. Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, iż wraz ze zwiększeniem stopnia zaawansowania niewydolności serca względne ryzyko SCD maleje z jednoczesowym wzrostem odsetka zgonów spowodowanych zaostrzeniem niewydolności serca i innych przyczyn [193]. Wyniki niniejszej pracy stanowią potwierdzenie powyższych danych z piśmiennictwa. W odniesieniu do incydentów EVENT_2 stwierdzono ewidentny wpływ rozpoznania klasy III według klasyfikacji NYHA na intensywność zdarzeń końcowych (tab. 8). Wyniki takie znajdują swoje logiczne wytłumaczenie, gdyż punkt końcowy EVENT_2 obejmował zgony nierytmiczne z przyczyn kardiologicznych, w przypadku których, jak zaznaczono wyżej, stopień zaawansowania choroby oceniany za pomocą klasyfikacji NYHA ma istotny wpływ. W odniesieniu do zdarzenia EVENT_1 takich zależności nie wykazano, co jest również zgodne z powyższymi danymi z piśmiennictwa [193].

Etiologia niedokrwiennej dysfunkcji skurczowej lewej komory serca

Dane z piśmiennictwa dowodzą, że rokowanie chorych z dysfunkcją skurczową lewej komory serca jest niezależne od jej etiologii [13, 27; 171, 172]. W niniejszej pracy odsetek chorych z niedokrwinnym podłożem patologii był nieco większy wśród chorych, u których w okresie obserwacji wystąpiło zdarzenie końcowe EVENT_1, jednak wartość ta nie osiągnęła wartości istotnej statystycznie. Również stwierdzenie tylko granicznej statystycznie wartości „p” w jednoczynnikowej analizie regresji proporcjonalnego hazardu Coxa nakazuje wyniki te traktować z ostrożnością.

Biorąc pod uwagę inne parametry kliniczne, takie jak choroby współistniejące o znanym wpływie na rokowanie, stosowane przez badanych chorych leki, nie stwierdzono różnic w ich częstotliwości w odniesieniu do incydentów zarówno EVENT_1, jak i EVENT_2. Porównywane grupy chorych nie różniły się względem terapii beta-adrenolityków, amiodaronu oraz digoksyny. Również nie wykazano różnic w częstotliwości występowania cukrzycy, nadciśnienia tętniczego i upośledzenia funkcji nerek (tab. 3, 4).

5.4. Próba łączenia kilku wskaźników w zestawy w celu poprawy negatywnej wartości prognostycznej

Jak podkreślano we wstępie pracy, złożony patomechanizm SCD prowadzi do potrzeby kompleksowej oceny pacjenta w oparciu o łączną analizę wielu parametrów. Pozwala to w dłuższej perspektywie na bardziej dokładne oszacowanie ryzyka złośliwych arytmii komorowych, niż za pomocą jakiegokolwiek pojedynczego parametru [6, 50, 98]. W aspekcie celów postawionych w niniejszej pracy, skierowanych na wyłonienie pacjentów o relatywnie niewielkim ryzyku SCD, postępowanie takie wydaje się mieć szczególne znaczenie.

W piśmiennictwie istnieją liczne dowody, że stosując łączną analizę kilku parametrów diagnostycznych uzyskuje się poprawę wartości prognostycznej zarówno wyniku dodatniego, jak i ujemnego. Przykładowo w badaniu ATRAMI, w grupie chorych po świeżym zawale serca stwierdzenie wartości BRS <3 ms/mmHg i LVEF $<35\%$ identyfikowało chorych o szczególnym stopniu ryzyka śmiertelności kardiologicznej [168]. W kolejnym badaniu obejmującym chorych z dysfunkcją skurczową lewej komory serca stwierdzenie wartości wskaźnika LF <11 ms² ocenianego na podstawie krótkookresowych rejestracji EKG oraz VPCs >83 /godz. identyfikowało chorych o szczególnym ryzyku SCD [170]. W badaniu REFINE (*Noninvasive Risk Assessment Early After a Myocardial Infarction*), które objęło chorych z LVEF $<50\%$, łączna analiza kilku parametrów (LVEF, BRS, MTWA) zwiększała wartość prognostyczną wyniku dodatniego w przewidywaniu ryzyka złożonego punktu końcowego, obejmującego między innymi nagłe zatrzymanie krążenia [87].

Należy zaznaczyć, że w dotychczasowych pracach poprzez łączenie parametrów w zestawy dążono głównie do zwiększenia wartości prognostycznej wyniku dodatniego [87, 168, 170]. Natomiast, przeprowadzone w niniejszej pracy badania miały na celu znalezienie zestawów o maksymalnej wartości NPV, wyłaniających chorych o praktycznie zerowym stopniu ryzyka złośliwych arytmii komorowych. Za najlepsze połączenie uznano zestaw składający się z testu MTWA oraz wskaźnika BRS_WBA. Stwierdzono, że ujemny wynik testu MTWA pozwala na selekcję chorych, którzy w okresie 12 miesięcy obserwacji mogą bezpiecznie czekać na implantację ICD ze względu na praktycznie zerowe u nich ryzyko złośliwej arytmii komorowej (tab. 10). Takich

chorych było 42. Dodatkowe stwierdzenie u nich wartości $BRS \geq 3,4$ ms/mmHg zwiększyło bezpieczny czas oczekiwania na zabieg implantacji ICD do 24 miesięcy (tab. 22, 23). Takich chorych było trzydziestu. Na podstawie uzyskanych wyników można sugerować, iż łączna ocena wskaźników MTWA oraz BRS_WBA wydaje się posiadać ważne znaczenie praktyczne, a jednocześnie wydaje się połączeniem wystarczającym, gdyż z dużym prawdopodobieństwem wyłania chorych niezagrażonych SCD w okresie 2 lat obserwacji.

W odniesieniu do łączenia testu MTWA z wskaźnikiem BRS_RI również stwierdzono bardzo wysoką NPV dla 12 i 24 miesięcy obserwacji (tab. 22), jednak 100% NPV wykazano tylko w odniesieniu do incydentu EVENT_1, a ponadto taki zestaw identyfikował zdecydowanie mniejszą liczbę osób wolnych od zdarzeń w okresie obserwacji. Możliwe, że wpływ na te wyniki miał znaczny odsetek niediagnostycznych wyników BRS_RI.

W odniesieniu do wskaźnika LFnu mierzonego w czasie oddechu sterowanego głosem z taśmy łączonego w analizie z wynikiem MTWA uzyskano 100% NPV w okresie 12 i 24 miesięcy obserwacji dla obu punktów końcowych. Identyfikowanych, co prawda, w taki sposób było mniej chorych (25 osób), niż za pomocą łącznej analizy MTWA i BRS_WBA, jednak przy braku możliwości oceny wskaźnika BRS_WBA, ocena wielkości LFnu w czasie oddechu sterowanego głosem z taśmy może być cennym uzupełnieniem testu MTWA.

5.5. Podsumowanie

W niniejszej pracy badaniom poddano precyzyjnie dobraną grupę chorych z dysfunkcją skurczową lewej komory serca ($LVEF \leq 35\%$), zakwalifikowanych i oczekujących na implantację ICD w ramach profilaktyki pierwotnej SCD. Stosując u takich osób zaproponowane w pracy badania MTWA, BRS i HRV można wyłonić chorych o relatywnie niewielkim ryzyku SCD, którzy mogą bezpiecznie oczekiwać w kolejce na zabieg implantacji ICD.

Zawsze można dyskutować co do celowości wykonywania dodatkowych procedur u chorych z $LVEF \leq 35\%$, którym na podstawie aktualnych zaleceń należy implantować

ICD w ramach profilaktyki pierwotnej SCD. Jednak ciągle narastające kolejki osób oczekujących na ten zabieg, duża różnorodność chorych względem ryzyka SCD, jak również wysoka negatywna wartość prognostyczna zaproponowanych w pracy badań i towarzyszące temu małe ryzyko zgonu przemawiać może za możliwymi korzyściami praktycznymi takiego postępowania pod postacią szerszej dostępności zabiegów implantacji ICD dla chorych bardziej zagrożonych, co ostatecznie skutkować może zmniejszeniem śmiertelności. Zwrócić uwagę należy również, że zaproponowane w pracy testy rozsądnie jest okresowo powtarzać u osób zakwalifikowanych do grupy niewielkiego ryzyka SCD, aby móc obserwować ich ewentualną dynamikę.

Można rozważyć, czy nie zrezygnować w ogóle z zabiegu implantacji ICD u chorych, u których ryzyko SCD na podstawie zaproponowanych w niniejszej pracy badań jest niewielkie. Jednak tak poważne decyzje muszą być poprzedzone wykonaniem dużych, wieloośrodkowych badań klinicznych, a niniejsza praca może stanowić głos w dyskusji na ten temat.

Należy zwrócić uwagę na fakt, że oceniane w niniejszej pracy parametry diagnostyczne stanowią unikalne połączenie wskaźników odpowiadających składowym patomechanizmu SCD. Zastosowanie ich w odroczeniu wykonania zabiegu implantacji ICD u chorych o relatywnie niewielkim ryzyku SCD nigdy dotąd nie było omawiane w piśmiennictwie. Test MTWA, choć był badany wśród chorych z dysfunkcją skurczową lewej komory serca, to wartość prognostyczna wyniku ujemnego nie stanowiła jak dotąd bezpośredniego celu tych badań. Również część pracy dotycząca badań odczynowości autonomicznej, zwłaszcza w odniesieniu do testów wrażliwości baroreceptorów tętnicznych, stanowi pierwsze doniesienie dotyczące ich roli w wyłonieniu chorych o relatywnie niewielkim ryzyku SCD. Wykorzystany w pracy wskaźnik BRS_WBA został specjalnie opracowany we współpracy z włoskim ośrodkiem w Montescano, w celu szerokiego stosowania go w licznej grupie chorych z dysfunkcją skurczową lewej komory serca. Wskaźnik ten jest pozbawiony istotnej niedogodności spotykanej często przy ocenie BRS za pomocą znanej wcześniej metody Robbego, polegającej na dużej ilości wyników niediagnostycznych, wskutek niespełnienia warunku odpowiedniej koherencji pomiędzy sygnałami SAP i HP. Przy ocenie BRS_WBA w analizie uwzględnia się wszystkie punkty tych sygnałów, co skutkuje wysokim stopniem diagnostyczności parametru, przy zachowanej wartości prognostycznej wyniku ujemnego.

Należy podkreślić, że badania zastosowane w niniejszej pracy przeprowadzono na lokalnej populacji chorych, którzy w codziennej praktyce lekarskiej kierowani są do zabiegu implantacji ICD. Z analizy wykluczano chorych z epizodami złośliwych arytmii komorowych w wywiadzie, gdyż osoby takie bezwzględnie wymagają ICD w trybie pilnym, a włączenie ich do badań dotyczących stratyfikacji ryzyka SCD prowadzi zwykle do zaniżania wartości NPV testów diagnostycznych. Warty podkreślenia jest fakt, że pacjenci leczeni byli zgodnie z aktualnymi standardami farmakoterapii, uwzględniającej szerokie stosowanie beta-adrenolityków, a wszystkie testy stosowane w niniejszej pracy przeprowadzono bez odstawienia tego leku. Rozbieżności metodologiczne obecne w piśmiennictwie, w zakresie farmakoterapii w trakcie testów diagnostycznych wpływają na różnice w wartościach NPV. Wyselekcjonowana w niniejszej pracy grupa chorych nie stanowi sztucznie stworzonej grupy, lecz prezentuje typową populację osób kwalifikowanych aktualnie do implantacji ICD w ramach profilaktyki pierwotnej SCD. Wydaje się więc, że wyniki uzyskane w niniejszej pracy mogą stanowić zachętę do stosowania testów MTWA, BRS i HRV w codziennej, rutynowej praktyce lekarskiej dotyczącej chorych z dysfunkcją skurczową lewej komory serca w wyłonieniu tych z nich, u których zabieg implantacji ICD może być bezpiecznie przesunięty w czasie.

Należy również wspomnieć o pewnych ograniczeniach pracy. Wykorzystanych w niej testów diagnostycznych (MTWA, BRS, HRV) nie można niestety zastosować u chorych z przetrwałym/utrwalonym migotaniem przedsionków, utrwalonymi zaburzeniami przewodzenia przedsionkowo-komorowego oraz u pacjentów z rytmem komór stymulowanym przez rozrusznik serca. Wyklucza to takich chorych z zaproponowanych w monografii sposobów racjonalizacji kolejki oczekujących na implantację ICD. Jest to jednak ograniczenie znane i akceptowane przy tego typu badaniach diagnostycznych we wszystkich publikacjach światowych.

Pewne dyskusje w piśmiennictwie dotyczą również stosowania jako jednej ze składowych punktów końcowych interwencji z ICD. Wątpliwości te związane są z faktem, że liczba takich zdarzeń przewyższa liczbę złośliwych arytmii komorowych, które mogłyby doprowadzić do nagłego zatrzymania krążenia i SCD [84, 109], a według innych danych interwencje ICD mogą być wręcz arytmogenne, co też zaburza obraz naturalnego występowania VT/VF [109, 264]. Należy jednak zaznaczyć, że w dobie aktualnych

zaleceń dotyczących implantacji ICD u chorych z $LVEF \leq 35\%$ takie postępowanie byłoby trudnym do uniknięcia w analizach naukowych, w związku z czym jest powszechnie stosowane w wielu publikacjach. Dodatkowo, wydaje się ono mieć większe znaczenie w badaniach mających na celu wyłonienie chorych o dużym ryzyku SCD, a więc testów o maksymalnie dużej wartości prognostycznej wyniku dodatniego, w odróżnieniu od niniejszej pracy, gdzie dążono do znalezienia testów o maksymalnej negatywnej wartości prognostycznej.

6. WNIOSKI

1. W grupie chorych z dysfunkcją skurczową lewej komory serca, leczonych według aktualnych standardów postępowania, z uwzględnieniem szerokiego stosowania beta-adrenolityków, z pominięciem osób po przebytych już epizodzie złośliwej arytmii komorowej, wartość prognostyczna wyniku ujemnego badania MTWA wyniosła 100% w 12-miesięcznej obserwacji. W związku z powyższym badanie to można uznać za przydatne w ustaleniu kolejności zabiegów implantacji ICD w tak zdefiniowanej grupie chorych, gdyż pozwala wyłonić osoby o relatywnie niewielkim ryzyku złośliwych arytmii komorowych, mogące bezpiecznie oczekiwać na zabieg w tym okresie.

2. Wykazano przydatność oceny BRS za pomocą metody Robbego w przewidywaniu złośliwych arytmii komorowych. Jednak istotny odsetek wyników niediagnostycznych spowodowany zbyt niską koherencją pomiędzy sygnałami skurczowego ciśnienia krwi i długości cyklu serca znacznie ogranicza potencjalną przydatność kliniczną tego parametru. Natomiast nowo opracowany wskaźnik BRS_WBA, przy analizie którego uwzględnia się wszystkie punkty sygnałów skurczowego ciśnienia krwi i długości cyklu serca bez względu na wielkość koherencji, pozbawiony jest niedogodności związanej z wskaźnikiem Robbego, zapewniając wysoką diagnostyczność tej metody. Wielkość BRS_WBA powyżej 6 ms/mmHg wiązała się ze 100% negatywną wartością prognostyczną dla 12 i 24 miesięcy obserwacji.

3. Wykazano przydatność wskaźnika LFnu krótkookresowej analizy HRV w wyłonieniu chorych o relatywnie niewielkim ryzyku złośliwych arytmii komorowych, aczkolwiek negatywna wartość prognostyczna tego parametru była mniejsza, niż wskaźnika BRS_WBA.

4. Łączna analiza testu MTWA oraz wskaźnika BRS_WBA może zwiększyć szanse, że pacjent zakwalifikowany do kolejki osób o niższym ryzyku SCD, to znaczy kolejki wolniejszej, może bezpiecznie oczekiwać na zabieg implantacji ICD. Test MTWA posiada 100% negatywną wartość prognostyczną w 12-miesięcznym okresie oczekiwania. Dodatkowe stwierdzenie u takich osób wartości $BRS_WBA \geq 3,4$ ms/mmHg wydłuża bezpieczny okres do 24 miesięcy. Godnym polecenia jest również połączenie oceny testu MTWA z wskaźnikiem LFnu krótkookresowej HRV mierzonej w czasie

oddechu sterowanego głosem z taśmy (0,25 Hz), jednak zestaw taki wyłaniał mniejszą liczbę osób o minimalnym ryzyku incydentów końcowych.

7. PIŚMIENICTWO

1. Adgey A. A. J., Devlin J. E., Webb S. W., Mulholland H. C.: Initiation of ventricular fibrillation outside hospital in patients with acute ischaemic heart disease. *Br. Heart J.*, 1982, 47, 55-61.
2. Airaksinen K. E., Hartikainen J. E., Niemela M. J., Huikiri H. V., Mussalo H. M., Tahvanainen K. U. O.: Valsalva manoeuvre in the assessment of baroreflex sensitivity in patients with coronary artery disease. *Eur. Heart J.*, 1993, 14, 1519-1523.
3. Akselrod S., Gordon D., Ubel F. A., Shannon D. C., Berger A. C., Cohen R. J.: Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science*, 1981, 213, 220-222.
4. Akselrod S.: Spectral analysis of fluctuations in cardiovascular parameters: a quantitative tool for the investigation of autonomic control. *Trends Pharmacol. Sci.* 1988, 9, 6-9.
5. Allen D. G., Orchard C.H.: Myocardial contractile function during ischemia and hypoxia. *Circ. Res.*, 1987, 60, 153-168.
6. Amit G., Rosenbaum D. S., Super D. M., Costantini O.: Microvolt T-wave alternans and electrophysiologic testing predict distinct arrhythmia substrates: implications for identifying patients at risk for sudden cardiac death. *Heart Rhythm*, 2010, 7, 763-768.
7. Armoundas A. A.: Mechanism of abnormal sarcoplasmic reticulum calcium release in canine left-ventricular myocytes results in cellular alternans. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 2009, 56, 220-228.
8. Atwater B. D., Daubert J. P.: Implantable cardioverter defibrillators: risk accompany the life-saving benefits. *Heart*. 2012, 98, 764-772.
9. Aysin B., Aysin E.: Effect of respiration in heart rate variability (HRV) analysis. *Eng. Med. Biol. Soc.*, 2006, 1, 1776-1779.
10. Bailey J. J., Berson A. S., Handelsman H., Hodges M.: Utility of current risk stratification tests for predicting major arrhythmic events after myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2001, 38, 1902-1911.

11. Baldasseroni S., Opasich C., Gorini M., Lucci D., Marchionni N., Marini M., Campana C., Perini G., Deorsola A., Masotti G., Tavazzi L., Maggioni A. P.: Italian Network on Congestive Heart Failure Investigators. Left bundle-branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: a report from the Italian network on congestive heart failure. *Am. Heart J.*, 2002, 143, 398-405.
12. Baravelli M., Salerno-Uriarte D., Guzzetti D., Rossi M. C., Zoli L., Forzani T., Salerno-Uriarte J. A.: Predictive significance for sudden death of microvolt-level T wave alternans in New York Heart Association class II congestive heart failure patients. A prospective study. *Int. J. Cardiol.*, 2005, 105: 53-57.
13. Bardy G. H., Lee K. L., Mark D. B., Poole J. E., Packer D. L., Boineau R., Domanski M., Troutman C., Anderson J., Johnson G., McNulty S. E., Clapp-Channing N., Davidson-Ray L. D., Fraulo E. S., Fishbein D. P., Luceri R. M., Ip J. H. for the Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators.: Amiodarone or an Implantable Cardioverter-Defibrillator for Congestive Heart Failure. *N. Engl. J. Med.*, 2005, 352: 225-237.
14. Barsheshet A., Moss A. J., Huang D. T., McNitt S., Zareba W., Goldenberg I.: Applicability of a Risk Score for Prediction of the Long-Term (8-Year) Benefit of the Implantable Cardioverter-Defibrillator. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2012, 59: 2075-2079.
15. Bayes de Luna A., Coumel P., Leclercq J. F.: Ambulatory sudden cardiac death: mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases. *Am. Heart J.*, 1989, 117, 151-159.
16. Bellenger N. G., Burgess M. I., Ray S. G., Lahiri A., Coats A. J. S., Cleland J. G. F., Pennell D. J.: CHRISTMAS Study Steering Committee and Investigators. Comparison of left ventricular ejection fraction and volumes in heart failure by echocardiography, radionuclide ventriculography and cardiovascular magnetic resonance. *Eur. Heart J.*, 2000, 21, 1387-1396.
17. Benoist D., Stones R., Drinkhill M. J., Benson A. P., Yang Z., Cassan C., Gilbert S. H., Saint D. A., Cazorla O., Steele D. S., Bernus O., White E.: Cardiac arrhythmia mechanisms in rats with heart failure induced by pulmonary hypertension. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2012, 302, H2381-H2395.

18. Bigger J. T., La Rovere M. T., Steinman R. C., Fleiss J. L., Rottman J. N., Rolnitzky L. M., Schwartz P.J.: Comparison of Baroreflex Sensitivity and Heart Period Variability After Myocardial Infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1989, 14: 1511-1518.
19. Bigger J. T., Fleiss J. L., Rolnitzky L. M., Steinman R. C., Schneider W. J.: Time Course of Recovery of Heart Period Variability After Myocardial Infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1991, 18: 1643-1649.
20. Bigger J. T., Fleiss J. L., Steinman R. C., Rolnitzky L. M., Klejger R. E., Rottman J. N.: Frequency Domain Measures of Heart Period Variability and Mortality After Myocardial Infarction. *Circulation*, 1992, 85, 164-171.
21. Bigger J. T., Fleiss J. L., Rolnitzky L. M., Steinman R. C.: The Ability of Several Short-term Measures of RR Variability to Predict Mortality After Myocardial Infarction. *Circulation*. 1993, 88., 927-934.
22. Bigger J. T., Fleiss J. L., Rolnitzky L. M., Steinman R.C.: Frequency Domain Measures of Heart Period Variability to Assess Risk Late After Myocardial Infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1993, 21, 729-736.
23. Billman G. E., Schwartz P. J., Gagnol J. P., Stone H. L.: Cardiac response to submaximal exercise in dogs susceptible to sudden cardiac death. *J. Appl. Physiol.*, 1985, 59: 890-897.
24. Binkley P. F., Nunziata E., Hass G. J., Nelson S. D., Cody R. J.: Parasympathetic withdrawal is an integral component of autonomic imbalance in congestive heart failure: demonstration in human subjects and verification in a paced canine model of ventricular failure. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1991, 18: 464-472.
25. Bloomfield D. M., Hohnloser S. H., Cohen R. J.: Interpretation and Classification of Microvolt T-Wave Alternans Tests. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 2002, 13, 502-512.
26. Bloomfield D. M., Steinman R. C., Namerow P. B., Parides M., Davidenko J., Kaufman E. S., Shinn T., Curtis A., Fontaine J., Holmes D., Russo A., Tang C., Bigger J. T.: Microvolt T-Wave Alternans Distinguishes Between Patients Likely and Patients Not Likely to Benefit From Implanted Cardiac Defibrillator Therapy: A Solution to the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT) II conundrum. *Circulation*, 2004, 110, 1885-1889.

27. Bloomfield D. M., Bigger J. T., Steinman R. C., Namerow P. B., Parides M. K., Curtis A. B., Kaufman E. S., Davidenko J. M., Shinn T. S., Fontaine J. M.: Microvolt T- wave alternans and the risk of death or sustained ventricular arrhythmias in patients with left ventricular dysfunction. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2006, 47, 456-463.
28. Bourke J. P., Turkington D., Thomas G., McComb J. M., Tynan M.: Florid psychopathology in patients receiving shocks from implanted cardioverter- defibrillators. *Heart* 1997, 78: 581-583.
29. Boveda S., Galinier M., Pathak A., Fourcade J., Dongay B., Benchendikh D., Massabuau P., Fauvel J. M., Senard J. M., Bounhour J. P.: Prognostic value of heart rate variability in time domain analysis in congestive heart failure. *J. Interv. Card. Electrophysiol.*, 2001, 5, 181-187.
30. Buxton A. E., Marchlinski F. E., Waxman F. L., Flores B. T., Cassidy D. M., Josephson M. E.: Prognostic factors in nonsustained ventricular tachycardia. *Am. J. Cardiol.*, 1984, 53, 1275-1279.
31. Buxton A. E., Lee K. L., Hafley G. E., Pires L. A., Fisher J. D., Gold M. R., Josephson M. E., Lehmann M. H., Prystowski E. N.: Limitations of ejection fraction for prediction of sudden death risk in patients with coronary artery disease: lessons from the MUSTT study. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2007, 50: 1150-1157.
32. Byrne R., Constant O., Smyth Y., Callagy G., Nash P., Daly K., Crowley J.: Multiple source surveillance incidence and aetiology of out- of- hospital sudden cardiac death in a rural population in the West of Ireland. *Eur. Heart J.*, 2008, 29: 1418-1423.
33. Calo L., De Santo T., Nuccio F., Sciarra L., De Luca L., Stefano L.M. di S., Piroli E., Zuccaro L., Renecchi M., de Ruvo E., Lioy E.: Predictive Value of Microvolt T- wave Alternans for Cardiac Death or Ventricular Tachyarrhythmic Events in Ischemic and Nonischemic Cardiomyopathy Patients: A Meta-Analysis. *Ann. Noninvasive Electrocardiol.*, 2011, 16, 388-402.
34. Camm A. J., Bigger J. T., Breithardt G., Cohen R. J., Coumel P., Fallen E. L., Kennedy H. L., Kleiger R. E., Lombardi F., Malliani A., Moss A. J., Rottman

- J. N., Schmidt G., Schwartz P. J., Singer D. H.: Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Eur. Heart J.*, 1996, 17, 354-381.
35. Cantillon D. J., Stein K. M., Markowitz S. M., Mittal S., Shah B. K., Morin D. P., Zacks E. S., Janik M., Ageno S., Mauer A. C., Lerman B. B., Iwai S.: Predictive Value of Microvolt T-Wave Alternans in Patients With Left Ventricular Dysfunction. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2007, 50, 166-173.
36. Casolo G., Balli E., Taddei T., Amuhasi J., Gori C.: Decreased spontaneous heart rate variability in congestive heart failure. *Am. J. Cardiol.*, 1989, 64: 1162-1167.
37. Casolo G. C., Stroder P., Signorini C., Calzolari F., Zicchini M., Balli E., Sulla A., Lazzarini S.: Heart Rate Variability During the Acute Phase of Myocardial Infarction. *Circulation*, 1992, 85, 2073-2079.
38. Chan P. S., Bartone C., Booth T., Kereiakes D., Chow T.: Prognostic implication of redefining indeterminate microvolt T- wave alternans studies as abnormal or normal. *Am. Heart J.*, 2007, 153, 523-529.
39. Chan P. S., Gold M. R., Nallamothu B. K.: Do Beta-Blockers Impact Microvolt T-Wave Alternans Testing in Patients at Risk for Ventricular Arrhythmias? A Meta-Analysis. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 2010, 21, 1009-1014.
40. Chen Z., Shi Y., Hou X., Xu S., Zou J.: Microvolt T- wave alternans for risk stratification of cardiac events in ischemic cardiomyopathy: A meta- analysis. *Int. J. Cardiol.*, 2012 [in press].
41. Chow T., Kereiakes D. J., Bartone C., Booth T., Schloss E. J., Waller T., Chung E., Menon S., Nallamothu B. K., Chan P. S.: Prognostic Utility of Microvolt T- Wave Alternans in Risk Stratification of Patients With Ischemic Cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2006, 47, 1820-1827.
42. Chow T., Kereiakes D. J., Bartone C., Booth T., Schloss E. J., Waller T., Chung E., Menon S., Nallamothu B. K., Chan P. S.: Microvolt T-Wave Alternans Identifies Patients With Ischemic Cardiomyopathy Who Benefit From Implantable Cardioverter- Defibrillator Therapy. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2007, 49: 50-58.

-
43. Chow T., Kereiakes D. J., Onufer J., Woelfel A., GURSOY S., Peterson B. J., Brown M. L., Pu W., Benditt D. G., on behalf of the MASTER Trial Investigators.: Does Microvolt T- Wave Alternans Testing Predict Ventricular Tachyarrhythmias in Patients With Ischaemic Cardiomyopathy and Prophylactic Defibrillators? The MASTER Trial. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2008, 52, 1607-1615.
 44. Chudin E., Goldhaber J., Garfinkel A., Weiss J., Kogan B.: Intracellular Ca(2+) dynamics and the stability of ventricular tachycardia. *Biophys. J.*, 1999, 77, 2930-2941.
 45. Chugh S. S., Jui J., Gunson K., Stecker E. C., John B. T., Thompson B., Ilias N., Vickers C., Dogra V., Daya M., Kron J., Zheng Z. J., Mensah G., McAnulty J.: Current burden of sudden cardiac death: multiple source surveillance versus retrospective death certificate- based review in a large U. S. Community. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2004, 44, 1268-1275.
 46. Chugh S. S., Reinier K., Teodorescu C., Evanado A., Kehr E., Al Samara M., Mariani R., Gunson K., Jui J.: Epidemiology of sudden cardiac death: clinical and research implications. *Prog. Cardiovasc. Dis.*, 2008, 51, 213-228.
 47. Cohn J. N., Archibald D. G., Francis G. S., Zielsche S., Franciosa J. A., Harston W. E., Tristani F. E., Dunkman W. B., Jacobs W., Flohr K. H., Goldman S., Cobb F. R., Shah P. M., Saunders R., Fletcher R. D., Loeb H. S., Hughes V. C., Baker B.: Veterans Administration Cooperative Study on Vasodilator Therapy of Heart Failure: influence of prerandomization variables on the reduction of mortality by treatment with hydralazine and isosorbide dinitrate. *Circulation*, 1987, 75 (suppl IV), IV-49-IV-54.
 48. Colombo R., Mazzuero G., Spinatonda G., Lanfranchi P., Giannuzzi P., Ponikowski P., Coats A. J. S., Minuco G.: Comparison between spectral analysis and the phenylephrine method for the assessment of baroreflex sensitivity in chronic heart failure. *Clin. Sci.*, 1999, 97, 503-513.
 49. Cooley R. L., Montano N., Cogliati C., Van de Borne P., Richenbacher W., Oren R., Somers V. K.: Evidence for a central origin of the low- frequency oscillation in RR- interval variability. *Circulation*, 1998, 98, 556-561.

50. Costantini O., Hohnloser S. H., Kirk M. M., Lerman B. B., Baker J. H. 2nd, Sethuraman B., Dettmer M. M., Rosenbaum D. S.: ABCD Trial Investigators. The ABCD (Alternans Before Cardioverter Defibrillator) Trial. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2009, 53, 471-479.
51. Cutler M. J., Rosenbaum D. S.: Explaining the clinical manifestations of T wave alternans in patients at risk for sudden cardiac death. *Heart Rhythm*, 2009, 6, S22-S28.
52. Cybulska I., Janaszek-Sitkowska H., Pęczkowska M., Makowiecka-Cieśla M., Sznajderman M.: Nieinwazyjny ciągły pomiar ciśnienia tętniczego krwi. *Kardiol. Pol.*, 1995, 43, 211-218.
53. Cygankiewicz I., Wranicz J. K., Bolińska H., Zasłonka J., Zaręba W.: Relationship Between Heart Rate Turbulence and Heart Rate, Heart Rate Variability, and Number of Ventricular Premature Beats in Coronary Patients. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 2004, 15, 731- 737.
54. Daniłowicz-Szymanowicz L., Raczak G., Pinna G.D., Maestri R., Szwoch M., Lubiński A., Kubica J., Świątecka G.: Próba oceny ryzyka nawrotu złośliwej arytmii komorowej na podstawie prostych nieinwazyjnych badań diagnostycznych. *Pol. Merk. Lek.*, 2004, XVII, 101, 559-563.
55. Daniłowicz-Szymanowicz L., Raczak G., Ratkowski W., Figura-Chmielewska M., Ambroch-Dorniak K., Szwoch M., Kobuszewska-Chwirot M., Raczak J., Kubica J., Świątecka G.: Przydatność próby Valsalvy w monitorowaniu wpływu wysiłku fizycznego na czynność autonomicznego układu nerwowego u zdrowych młodych osób. *Med. Sport.*, 2004, 20, 67-72.
56. Daniłowicz-Szymanowicz L., Raczak G., Ratkowski W., Szwoch M., Toruński A., Rekść Ł., Rutecki P.: Wpływ kontrolowanego oddechu na parametry czynności autonomicznego układu nerwowego u młodych zdrowych sportowców. *Med. Sport.*, 2007, 6, 23, 332-336.
57. Daniłowicz-Szymanowicz L., Szwoch M., Raczak G.: Ograniczenia badania mikrowoltowej zmienności załamka T wśród pacjentów w podeszłym wieku z dysfunkcją skurczową lewej komory serca kwalifikowanych do implantacji ICD w profilaktyce pierwotnej nagłej śmierci sercowej. *Geriatrics*, 2011, 5, 249-256.

-
58. Daniłowicz-Szymanowicz L., Szwoch M., Raczak G.: Czy wiek pacjenta zwiększa ryzyko występowania nieokreślonych wyników badania mikrowoltowej zmienności załamka T wśród pacjentów z dysfunkcją skurczową lewej komory serca kwalifikowanych do implantacji ICD w profilaktyce pierwotnej nagłej śmierci sercowej? *Pol. Przegl. Kardiol.*, 2011, 13, 232-236.
 59. Daniłowicz-Szymanowicz L., Szwoch M., Kempa M., Raczak G.: The problem of indeterminate microvolt T-wave alternans results in patients with left ventricular dysfunction referred for implantable cardioverter- defibrillator implantation in the primary prevention of sudden cardiac death. *Kardiol. Pol.*, 2012, 70, 8, 795-802.
 60. Daniłowicz-Szymanowicz L., Szwoch M., Raczak J., Raczak G.: Negatywny wynik badania mikrowoltowej naprzemienności załamka T pomocny w ustaleniu kolejności implantacji kardiowertera-defibrylatora serca u chorych z dysfunkcją skurczową lewej komory serca w profilaktyce pierwotnej nagłej śmierci sercowej. *Pol. Merk. Lek.*, 2012, XXXIII, 196, 193-197.
 61. Daniłowicz-Szymanowicz L., Ratkowski W., Dorniak K., Uszyńska M., Raczak G.: Wpływ kontrolowanego oddechu na parametry krótkookresowej aktywności autonomicznego układu nerwowego na podstawie badania sportowców uprawiających sport w zakresie amatorskim uczestniczących w biegu na 100 km. *Med. Sport.*, 2013, 1, 29, 45-53.
 62. Daniłowicz-Szymanowicz L., Szwoch M., Dąbrowska-Kugacka A., Dudziak M., Kozłowski D., Raczak G.: Usefulness of microvolt T-wave alternans testing in the assessment of All-cause mortality and life-threatening ventricular arrhythmia risk in patients with left ventricular dysfunction. *Arch. Med. Sci.*, 2013 DOI 10.5114/aoms.2013.37936 [praca w druku].
 63. Davies L. C., Francis D. P., Jurak P., Kara T., Piepoli M., Coats A. J. S.: Reproducibility of methods for assessing baroreflex sensitivity in normal controls and in patients with chronic heart failure. *Clin. Sci.*, 1999, 97, 515-522.
 64. Daubert J. P., Zareba W., Cannom D. S., McNitt S., Rosero S. Z., Wang P., Schuger C., Steinberg J. S., Higgins S. L., Wilber D. J., Klein H., Andrews M. L., Hall W. J., Moss A. J.: MADIT II Investigators. Inappropriate implantable

- cardioverter- defibrillator shocks in MADIT II: frequency, mechanisms, predictors, and survival impact. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2008, 51, 1357-1365.
65. Dawson S. L., Robinson T. G., Youde J. H., Martin A., James M. A., Waston P. J., Panerai R. B., Potter J. F.: Older subjects show no age-related decrease in cardiac baroreceptor sensitivity. *Age Ageing*, 1999, 28, 347-353.
 66. De Ferrari G.M., Vanoli E., Stramba-Badiale M., Hull S. S. J., Foreman R. D., Schwartz P. J.: Vagal reflexes and survival during acute myocardial ischaemia in conscious dogs with a healed myocardial infarction. *Am. J. Physiol.*, 1991, 261, H63-H69.
 67. De Ferrari G. M., Sanzo A.: T-Wave alternans in risk stratification of patients with nonischemic dilated cardiomyopathy: can it help to better select candidates for ICD implantation? *Heart Rhythm*, 2009, 6, S29-S35.
 68. Dekker J, M., Schouten E. G., Klootwijk P., Pool J., Swenne C. A., Kromhout D.: Heart Rate Variability from Short Electrocardiographic Recordings Predicts Mortality from All Causes in Middle- aged and Elderly Men. *Am. J. Epidemiol.*, 1997, 145, 899-908.
 69. Demidova M. M., Martin-Yebra A., Martinez J. P., Monasterio V., Koul S., van der Pals J., Romero D., Laguna P., Erlinge D., Platonov P. G.: T-Wave alternans in experimental myocardial infarction: Time course and predictive value for the assessment of myocardial damage. *J. Electrocardiol.*, 2013, 46, 263-269.
 70. Desai A. D., Yaw T. S., Yamazaki T., Kaykha A., Chun S., Froelicher V. F.: Prognostic significance of quantitative QRS duration. *Am. J. Med.*, 2006, 119, 600-606.
 71. Desai H., Aronow W. S., Ahn C., Gandhi K., Hussain S., Lai H. M., Sharma M., Frishman W. H., Cohen M., Sorbera C.: Risk Factors for Appropriate Cardioverter- Defibrillator Shocks, Inappropriate Cardioverter- Defibrillator Shock, and Time to Mortality in 549 Patients With Heart Failure. *Am. J. Cardiol.*, 2010, 105, 1336-1338.
 72. De Souza S. B. C., Rocha J. A., Cuoco A. R., Guerra G. M., Ferreira-Filho J. C., Bosile S., Krieger E. M., Bortolotto L. A., Consolim-Colombo F. M.: High Muscle Sympathetic Nerve Activity Is Associated With Left Ventricular Dys-

- function in Treated Hypertensive Patients. *Am. J. Hypertens.*, 2013, 26, 912-917.
73. De Vrede-Swagemakers J. J., Gorgels A. P., Dubois-Arbouw W. I., van Ree J. W., Daemen M. J., Houben L. G., Wellens H. J.: Out- of- hospital cardiac arrest in the 1990's: a population- based study in the Maastricht area on incidence, characteristics and survival. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1997, 30, 1500-1505.
74. Diaz M. E., Eisner D. A., O'Neill S. C.: Depressed ryanodine receptor activity increases variability and duration of the systolic Ca^{2+} transient in rat ventricular myocytes. *Circ. Res.*, 2002, 91, 585-593.
75. Diaz M. E., O'Neill S. C., Eisner D. A.: Sarcoplasmic reticulum calcium content fluctuation is the key to cardiac alternans. *Circ. Res.*, 2004, 94, 650-656.
76. Dichtl W., Wolber T., Paoli U., Brullmann S., Stuhlinger M., Berger T., Spuller K., Strasak A., Pachinger O., Haegeli L. M., Duru F., Hintringer F.: Appropriate therapy but not inappropriate shocks predict survival in implantable cardioverter defibrillator patients. *Clin. Cardiol.*, 2011, 34, 433-436.
77. Dickstein K., Vardas P. E., Auricchio A., Bax J., Daubert J.-C., Linde C., McMurray J., Ponikowski P., Priori S. G., Sutton R., van Veldhuisen D. J.: 2010 Focused Update of ESC Guidelines in device therapy in Heart Failure. *Eur. Heart J.*, 2010, 31, 2677-2687.
78. Dilly S. G., Lab M. J.: Electrophysiological alternans and restitution during acute regional ischaemia in myocardium of anaesthetized pig. *J. Physiol.*, 1988, 402, 315-333.
79. Doval H. C., Nul D. R., Grancelli H. O., Varini S. D., Soifer S., Corrado G., Dubner S., Scapin O., Perrone S.V.: Nonsustained ventricular tachycardia in severe heart failure: independent marker of increased mortality due to sudden death: GESICA- GEMA Investigators. *Circulation*, 1996, 94, 3198-3203.
80. Driscoll D., Diccio G.: The effects of metronome breathing on the variability of autonomic activity measurements. *J. Manipulative Physiol. Ther.*, 2000, 23, 610-614.
81. Eames P. J., Potter J. F., Panerai B.: Influence of controlled breathing patterns on cerebrovascular autoregulation and cardiac baroreceptor sensitivity. *Clin. Sci.*, 2004, 106, 155-162.

82. Eckberg D.L., Sleight P.: *Human Baroreflexes in Health and Disease*. Oxford, UK: Clarendon Press, 1992.
83. Ellenbogen K. A., Mohanty P. K., Szentpetery S., Thames M. D.: Arterial baroreflex abnormalities in heart failure: reversal after orthotopic cardiac transplantation. *Circulation*, 1989, 79, 51-58.
84. Ellenbogen K. A., Levine J. H., Berger R. D., Daubert J. P., Winters S. L., Greenstein E., Shalaby A., Schaechter A., Subacius H., Kadish A.; Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE) Investigators: Are implantable cardioverter defibrillator shocks a surrogate for sudden cardiac death in patients with nonischemic cardiomyopathy? *Circulation*, 2006, 113, 776-782.
85. Emond M., Mock M. B., Davis K. B., Fisher L. D., Holmes D. R., Chaitman B. R., Kaiser G. C., Alderman E., Killip III T., and Participants in the Coronary Artery Study (CASS): Long-term Survival of Medically Treated Patients in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry. *Circulation*, 1994, 90, 2645-2657.
86. Ewing D. J., Neilson J. M. M., Shapiro C. M., Stewart J. A., Reid W.: Twenty four hour heart rate variability: effects of posture, sleep, and time of day in healthy controls and comparison with bedside tests of autonomic function in diabetic patients. *Br. Heart J.*, 1991, 65, 239-244.
87. Exner D. V., Kavanagh K. M., Slawnych M. P., Mitchell L. B., Ramadan D., Aggarwal S. G., Noulett C., van Schaik A., Mitchell R. T., Shibata M. A., Gulamhussein S., McMeekin J., Tymchak W., Schnell G., Gillis A. M., Sheldon R. S., Fick G. H., Duff H. J.: Noninvasive risk assessment early after a myocardial infarction the REFINE study. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2007, 50, 2275-2284.
88. Faber T. S., Staunton A., Hnatkova K., Camm A. J., Malik M.: Stepwise Strategy of Using Short- and Long- Term Heart Rate Variability for Risk Stratification After Myocardial Infarction. *Pacing Clin. Electrophysiol.*, 1996, 19 [Pt. II], 1845-1851.

-
89. Fahim M., Gao L., Mousa T. M., Liu D., Cornish K. G., Zucker I. H.: Abnormal Baroreflex Function is Dissociated from Central Angiotensin II Receptor Expression in Chronic Heart Failure. *Shock*, 2012, 37, 319-324.
 90. Farrell T. G., Paul V., Cripps T. R., Malik M., Bennett E. D., Ward D., Camm A. J.: Baroreflex Sensitivity and Electrophysiological Correlates in Patients After Acute Myocardial Infarction. *Circulation*, 1991, 83, 945-952.
 91. Farrell T. G., Odemuyiwa O., Bashir Y., Cripps T. R., Malik M., Ward D. E., Camm A. J.: Prognostic values of baroreflex sensitivity testing after acute myocardial infarction. *Br. Heart J.*, 1992, 67, 129-137.
 92. Fauchier L., Babuty D., Cosnay P., Autret M. L., Fauchier J.P.: Heart rate variability in idiopathic dilated cardiomyopathy characteristics and prognostic value. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1997, 30, 1009-1011.
 93. Fauchier L., Babuty D., Cosnay P., Fauchier J. P.: Prognostic Value of Heart Rate Variability for Sudden Death and Major Arrhythmic Events in Patients With Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1999, 33, 1203-1207.
 94. Fei L., Statters D. J., Anderson M. H., Malik M., Camm A. J.: Relationship Between Short-and Long-Term Measurements of Heart Rate Variability in Patients at Risk of Sudden Cardiac Death. *Pacing Clin. Electrophysiol.*, 1994, 17 [Pt. II], 2194-2200.
 95. Ferguson D. W., Abboud F. M., Mark A. L.: Selective impairment of baroreflex-mediated vasoconstrictor responses in patients with ventricular dysfunction. *Circulation*, 1984, 69, 451-460.
 96. Ferguson D. W., Berg W. J., Sanders J. S.: Clinical and hemodynamic correlates of sympathetic nerve activity in normal humans and patients with heart failure: evidence from direct microneurographic recordings. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1990, 16, 1125-1134.
 97. Ferguson D. W., Berg W. J., Roach P. J., Oren R. M., Mark A. L.: Effects of heart failure on baroreflex control of sympathetic neural activity. *Am. J. Cardiol.*, 1992, 69, 523-531.
 98. Fishman G. I., Chung S. S., DiMarco J. P., Albert C. M., Anderson M. E., Bonow R. O., Buxton A. E., Chen P.-S., Estes M., Jouven X., Kwong R., Lath-

- rop D. A., Mascette A. M., Nerbonne J. M., O'Rourke B., Page R. L., Roden D. M., Rosenbaum D. S., Sotoodehnia N., Trayanova N. A., Zheng Z.-J.: Sudden Cardiac Death Prediction and Prevention. Report From a National Heart, Lung, and Blood Institute and Heart Rhythm Society Workshop. *Circulation*, 2010, 122, 2335-2348.
99. Flapan D. F., Wright R. A., Nolan J., Neilson J. M. M., Ewing D. J.: Differing Patterns of Cardiac Parasympathetic Activity and Their Evolution in Selected Patients With a First Myocardial Infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1993, 21, 926-931.
100. Flore V., Claus P., Antoons G., Oosterhoff P., Holemans P., Vos M. A., Sipido K. R., Willems R.: Microvolt T-wave alternans and beat-to beat variability of repolarization during early postischemic remodeling in a pig heart. *Heart Rhythm*, 2011, 8, 1050-1057.
101. Flore V., Claus P., Symons R., Smith G. L., Sipido K. R., Willems R.: Can Body Surface Microvolt T- Wave Alternans Distinguish Concordant and Discordant Intracardiac Alternans? *Pacing Clin. Electrophysiol.*, 2013 [praca w druku].
102. Fox J. J., McHarg J. L., Gilmour R. F. Jr. : Ionic mechanism of electrical alternans. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2002, 282, H516-H530.
103. Francis G. S.: Development of arrhythmias in the patients with congestive heart failure: pathophysiology, prevalence and prognosis. *Am. J. Cardiol.*, 1986, 57, 3B-7B.
104. Frederiks J., Swenne C. A., Ten Voorde B. J., Honzikova N., Lever J. V., Maan A. C., Schalij M. J., Bruschke A. V.: The importance of high- frequency paced breathing in spectral baroreflex sensitivity assessment. *J. Hypertens.*, 2000, 18, 1635-1644.
105. Frennaux M. P.: Autonomic changes in patients with heart failure and in post-myocardial infarction patients. *Heart*, 2004, 90, 1248-1255.
106. Furlanello F., Galanti G., Manetti P., Capalbo A., Pucci N., Michelucci A., Marangoni D., Terrasi F., Pettinati G., Cappato R.: Microvolt T- wave Alternans as Predictor of Electrophysiological Testing Results in Professional Competitive Athletes. *Ann. Noninvasive Electrocardiol.*, 2004; 9, 201-206.

-
107. Galinier M., Pathak A., Fourcade J., Androdias C., Curnier D., Varnous S., Boveda S., Massabuau P., Fauvel M., Senard J. M., Bounhoure J. P.: Depresses low frequency power of heart rate variability as an independent predictor of sudden death in chronic heart failure. *Eur. Heart J.*, 2000, 21, 475-482.
 108. Gehi A. K., Stein R. H., Metz L. D., Gomes J. A.: Microvolt T- Wave Alternans for the Risk Stratification of Ventricular Tachyarrhythmias Events. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2005, 46, 75-82.
 109. Germano J. J., Reynolds M., Essebag V., Josephson M. E.: Frequency and causes of implantable cardioverter- defibrillator therapies: Is device therapy proarrhythmic? *Am. J. Cardiol.*, 2006, 97, 1255-1261.
 110. Gold M. R., Ip J. H., Costantini O., Poole J. E., McNulty S., Mark D. B., Lee K. L., Bardy G. H.: Role of Microvolt T- Wave Alternans in Assessment of Arrhythmia Vulnerability Among Patients With Heart Failure and Systolic Dysfunction. *Circulation*, 2008, 118, 2022-2028.
 111. Goldenberg I., Vyas A. K., Hall W. J., Moss A. J., Wang H., He H., Zareba W., McNitt S., Andrews M. L., for the MADIT- II Investigators: Risk Stratification for Primary Implantation of a Cardioverter- Defibrillator in Patients With Ischemic Left Ventricular Dysfunction. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2008, 51, 288-296.
 112. Goldhaber J. I., Xie L. H., Duong T., Motter C., Khuu K., Weiss J. N.: Action potential duration restitution and alternans in rabbit ventricular myocytes: the key role of intracellular calcium cycling. *Circ. Res.*, 2005, 96, 459-466.
 113. Gradman A., Deedwania P., Cody R., Massie B., Packer M., Pitt B., Goldstein S.: Predictors of total mortality and sudden death in mild to moderate heart failure: Captopril- Digoxin Study Group. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1989, 14, 564-570.
 114. Gribbin B. T. G., Pickering P., Sleight P., Peto R.: Effect of age and high blood pressure in baroreflex sensitivity in man. *Circ. Res.*, 1971, 29, 424-431.
 115. Grimm W., Christ M., Maisch B.: Long runs of non- sustained ventricular tachycardia on 24- hour ambulatory electrocardiogram predict major arrhythmic events in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin. Electrophysiol.*, 2005, 28, S207-S210.

116. Groh W. J., Shinn T. S., Engelstein E. E., Zipes D. P.: Amiodarone reduces the prevalence of T wave alternans in a population with ventricular tachyarrhythmias. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 1999, 10, 1335-1339.
117. Gupta A., Hoang D. D., Karliner L., Tice J. A., Heidenreich P., Wang P. J., Turakhia M.P.: Ability of microvolt T- wave alternans to modify risk assessment of ventricular tachyarrhythmic events: A meta-analysis. *Am. Heart J.*, 2012, 163, 354-364.
118. Guzzetti S., Cogliati C., Turiel M., Crema C., Lombardi F., Malliani A.: Sympathetic predominance followed by functional denervation in the progression of chronic heart failure. *Eur. Heart J.*, 1995, 16, 1100-1107.
119. Hammill S. C., Kremers M. S., Stevenson L. W., Kadish A. H., Heidenreich P. A., Lindsay B. D., Mirro M. J., Radford M. J., Wang Y., Curtis J. P., Lang C. M., Harder J. C., Brindis R. G.: Review of the registry's second year, data collected, and plans to add lead and pediatric procedures. *Heart Rhythm*, 2008, 5, 1359-1363.
120. Hartikainen J. E., Malik M., Staunton A., Poloniecki J., Camm A. J.: Distinction between arrhythmic and nonarrhythmic death after acute myocardial infarction based on heart rate variability, signal-averaged electrocardiogram, ventricular arrhythmias and left ventricular ejection fraction. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1996, 28, 296-304.
121. Haws C. W., Burgess M. J.: Effects of bilateral and unilateral stellate stimulation on canine ventricular refractory periods at sites of overlapping innervation. *Circ. Res.*, 1978, 42, 195-198.
122. Hoffmann R., von Bardeleben S., ten Cate F., Borges A. C., Kasprzak J., Firsche C., Lafitte S., Al-Saadi N., Kuntz-Hehner S., Engelhardt M., Becher H., Vanoverschelde J. L.: Assessment of systolic left ventricular function: a multi-centre comparison of cineventriculography, cardiac magnetic resonance imaging, unenhanced and contrast-enhanced echocardiography. *Eur. Heart J.*, 2005, 26, 607-616.
123. Hofmann T., Meinertz T., Kasper W., Geibel A., Zehender M., Hohnloser S., Stienen U., Treese N., Just H.: Mode of death in idiopathic dilated cardiomyo-

- pathy: a multivariate analysis of prognostic determinants. *Am. Heart J.*, 1988, 116, 1455-1463.
124. Hohnloser S. H., Klingenheben T., Li Y. G., Zabel M., Peetermans J., Cohen R. J.: T- wave alternans as a predictor of recurrent ventricular tachyarrhythmias in ICD recipients: prospective comparison with conventional risk markers. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 1998, 9, 1258-1268.
125. Hohnloser S. H., Klingenheben T., Bloomfield D., Dabbous O., Cohen R. J.: Usefulness of Microvolt T- Wave Alternans for Prediction of Ventricular Tachyarrhythmic Events in Patients With Dilated Cardiomyopathy: Results From a Prospective Observational Study. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2003, 41, 2220-2224.
126. Hohnloser S. H., Ikeda T., Bloomfield D. M., Dabbous O. H., Cohen R. J.: T-wave alternans negative coronary patients with low ejection and benefit from defibrillator implantation. *Lancet*, 2003, 362, 125-126.
127. Holmes J., Kubo S. H., Cody R. J., Kligfield P.: Arrhythmias in ischemic and nonischemic dilated cardiomyopathy: prediction of mortality by ambulatory electrocardiography. *Am. J. Cardiol.*, 1985, 55, 146-151.
128. Houle M. S., Billman G. E.: Low- frequency component of the heart rate variability spectrum: a poor marker of sympathetic activity. *Am. J. Physiol.*, 1999, 276, H215-H223.
129. Hua F., Johns D. C., Gilmour R. F. Jr.: Suppression of electrical alternans by overexpression of HERG in canine ventricular myocytes. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2004, 286: H2342- H2351.
130. Huikuri H. V., Pikkujamsa S. M., Airaksinen K. E., Ikaheimo M. J., Rantala A. O., Kauma H., Lilja M., Kesaniemi Y. A.: Sex- related differences in autonomic modulation of heart rate in middle- aged subjects. *Circulation*, 1996, 94, 122-125.
131. Huikuri H. V., Makikallio T. H., Airaksinen K. E. J., Mitrani P., Castellanos A., Myerburg R. J.: Measurement of heart rate variability: a clinical tool or a research toy? *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1999, 34, 1878-1883.
132. Huikuri H. V., Mahaux V., Bloch-Thomsen P.-E., for the CARISMA Investigators: Cardiac Arrhythmias and Risk Stratification After Myocardial Infarc-

- tion: Results of the CARISMA Pilot Study. *Pacing Clin. Electrophysiol.*, 2003, 26 [pt. II], 416-419.
133. Hull S. S., Evans A. R., Vanoli E., Adamson P. B., Stramba-Badiale M., Albert D. E., Foreman R. D., Schwartz P. J.: Heart Rate Variability Before and After Myocardial Infarction in Conscious Dogs at High and Low Risk of Sudden Death. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1990, 16, 978-985.
134. Huser J., Wang Y. G., Sheehan K. A., Cifuentes F., Lipsius S. L., Blatter L. A.: Functional coupling between glycolysis and excitation-contraction coupling underlies alternans in cat heart cells. *J. Physiol. (Lond.)*, 2000, 524, 795-806.
135. Hynes B. J., Luck J. C., Wolbrette D. L., Boehmer J., Naccarelli G. V.: Arrhythmias in Patients with Heart Failure. *Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med.*, 2002, 4, 467-485.
136. Ikeda T., Saito H., Tanno K., Shimizu H., Watanabe J., Ohnishi Y., Kasamaki Y., Ozawa Y.: T-Wave Alternans as a Predictor for Sudden Cardiac Death After Myocardial Infarction. *Am. J. Cardiol.*, 2002, 89, 79-82.
137. Inama G., Pedrinazzi C., Durin O., Nanetti M., Donato G., Pizzi R., Assenelli D.: Microvolt T-Wave Alternans for Risk Stratification in Athletes with Ventricular Arrhythmias: Correlation with Programmed Ventricular Stimulation. *Ann. Noninvasive Electrocardiol.*, 2008, 13, 14-21.
138. Iuliano S., Fisher S. G., Karasik P. E., Fletcher R. D., Singh S. N.: Department of Veterans Affairs Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure. QRS duration and mortality in patients with congestive heart failure. *Am. Heart J.* 2002, 143, 1085-1091.
139. Jackson C. E., Myles R. C., Tsolalis I. K., Dalzell J. R., Spooner R. J., Rodgers J. R., Bezlyak V., Greenlaw N., Ford I., Cobbe S. M., Petrie M. C., McMurray J. J.: Profile of microvolt T-wave alternans testing in 1003 patients hospitalized with heart failure. *Eur. J. Heart Fail.*, 2012, 14, 377-386.
140. Jackson C. E., Myles R. C., Tsolalis I. K., Dalzell J. R., Rocchiccioli J. P., Rodgers J. R., Spooner R. J., Greenlaw N., Ford I., Gardner R. S., Cobbe S. M., Petrie M. C., McMurray J. J. V.: Spectral microvolt T-wave alternans testing has no prognostic value in patients recently hospitalized with decompen-

- sated heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* [Advance Access, 2013] doi: 10.1093/eurjhf/hft085.
141. Johansen A., Mickley H., Junker A., Moller M.: Prognostic Significance and Long- term Natural History of Heart Rate Variability in Survivors of First Myocardial Infarction. *Ann. Noninvasive Electrocardiol.*, 1999, 4, 391-396.
 142. Jordan P. N., Christini D. J.: Action potential morphology influences intracellular calcium handling stability and the occurrence of alternans. *Biophys. J.*, 2006, 90, 672-680.
 143. Joyal M., Feldman R. L., Pepine C. J.: ST-segment alternans during percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am. J. Cardiol.* 1984, 54, 915-916.
 144. Juilliere Y., Barbier G., Feldmann L., Grentzinger A., Danchin N., Cherrier F.: Additional predictive value of both left and right ventricular ejection fractions on long- term survival in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur. Heart J.* 1997, 18, 276-280.
 145. Kamphius H. C., de Leeuw J. R., Derksen R., Hauer R. N., Winnubst J. A.: Implantable cardioverter defibrillator recipients: quality of life in recipients with and without ICD shock delivery: a prospective study. *Europace*, 2003, 5, 381-389.
 146. Kaplan E. L., Meier P.: Nonparametric estimation from incomplete estimations. *J. Am. Stat.*, 1958, 53, 457-481.
 147. Kaufman E. S., Bloomfield D. M., Steinman R. C., Namerow R. B., Costantini O., Cohen R. J., Bigger J. T. Jr.: "Indeterminate" Microvolt T- Wave Alternans Tests Predict High Risk of Death or Sustained Ventricular Arrhythmias in Patients With Left Ventricular Dysfunction. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2006, 48, 1399-1404.
 148. Kearney M. T., Fox K. A. A., Lee A. J., Prescott R. J., Shah A. M., Batin P. D., Baig W., Lindsay S., Callahah T. S., Shell W. E., Eckberg D. L., Zaman A. G., Williams S., Neilson J. M., Nolan J.: Predicting death due to progressive heart failure in patients with mild – to – moderate chronic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol* 2002, 40, 1801-1808.
 149. Kearney M. T., Fox K. A. A., Lee A. J., Brooksby W. P., Shah A. M., Flapan A., Prescott R. J., Andrews R., Batin P. D., Eckberg D. L., Gall N., Zaman A.

- G., Lindsay H. S., Nolan J.: Predicting sudden death in patients with mild to moderate chronic heart failure. *Heart*, 2004, 90, 1137-1143.
150. Kelly M. J., Thompson P. L., Quinlan M. F.: Prognostic significance of left ventricular ejection fraction after acute myocardial infarction. A bedside radio-nuclide study. *Br. Heart J.* 1985, 53, 16-24.
151. Keogh A. M., Baron D. W., Hickie J. B.: Prognostic guides in patients with idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy assessed for cardiac transplantation. *Am. J. Cardiol.*, 1990, 65, 903-908.
152. Kessler K. M., Castellanos A.: Sudden cardiac death: structure, function, and time- dependence of risk. *Circulation*, 1992, 85 (Suppl.), I2-I10.
153. Kienzle M. G., Ferguson D. W., Birkett C. L., Myers G. A., Berg W. J., Mariano J.: Clinical, hemodynamical and sympathetic neural correlates of heart rate variability in congestive heart failure. *Am. J. Cardiol.* 1992, 69, 761-767.
154. Kleiger O., Miller J. P., Bigger J. T., Moss A. J.: Decreased Heart Rate Variability and its Association with Increased Mortality After Myocardial Infarction. *Am. J. Cardiol.*, 1987, 59, 256-262.
155. Kleiger R. E., Bosner M. S., Rottman J. N. Time- domaine measurements of heart rate variability. *J. Ambulat. Monit.*, 1993, 6, 1-4.
156. Klein R. C., Raitt M. H., Wilkoff B. L., Beckman K. J., Coromilas J., Wyse D. G., Friedman P. L., Martins J. B., Epstein A. E., Hallstrom A. P., Ledingham R. B., Belco K. M., Greene H. L., AVID Investigators.: Analysis of implantable cardioverter defibrillator therapy in the Antiarrhythmic Versus Implantable Defibrillators (AVID) Trial. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 2003, 14, 940-948.
157. Klingenheben T., Gronefeld G., Li Y.-G., Hohnloser S. H.: Effect of Metoprolol and *d, l*- Sotalol on Microvolt- Level T- Wave Alternant. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2001, 38, 2013-2019.
158. Kockskamper J., Zima A. V., Blatter L. A.: Modulation of sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} release by glycolysis in cat atrial myocytes. *J. Physiol.*, 2005, 564, 697-714.

-
159. Koller M. T., Schaer B., Wolbers M., Sticherling C., Bucher H. C., Osswald S.: Death without prior appropriate implantable cardioverter-defibrillator therapy: a competing risk study. *Circulation*, 2008, 117, 1918-1926.
160. Kolman B. S., Verrier R. L., Lown B.: The effect of vagus nerve stimulation upon vulnerability of the canine ventricle: Role of the sympathetic-parasympathetic interactions. *Circulation*, 1976, 52, 578-585.
161. Kovach J. A., Nearing B. D., Verrier R. L.: Angerlike behavioral state potentiates myocardial ischemia-induced T-wave alternans in canines. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2001, 37, 1719-1725.
162. Kraaier K., Verhorst P. M., van der Palen J., van Dessel P. H., Wilde A. A., Scholten M. F.: Microvolt T-wave alternans during exercise and pacing are not comparable. *Europace*, 2009, 11, 1375-1380.
163. Kron J., Herre J., Renfro E. G., Rizo-Patron C., Raitt M., Halperin B., Gold M., Goldner B., Wathen M., Wilkoff B., Olarte A., Yao Q.: Lead- and device-related complications in the antiarrhythmic versus implantable defibrillators trial. *Am. Heart J.*, 2001, 141, 92-98.
164. Laitinen T., Hartikainen J., Niskanen L., Geelen G., Lansimies E.: Age and gender dependency of baroreflex sensitivity in healthy subjects. *J. Appl. Physiol.*, 1998, 84, 576-583.
165. Landolina M., Mantica M., Pessano P., Manfredini R., Foresti A., Schwartz P. J., De Ferrari G. M.: Impaired baroreflex sensitivity is correlated with hemodynamic deterioration of sustained ventricular tachycardia. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1997, 29, 568-575.
166. Lang R. M., Badano L. P., Tsang W., Adams D. H., Agricola E., Buck T., Faletra F. F., Franke A., Hung J., de Isla L. P., Kamp O., Kasprzak J. D., Lancellotti P., Marwick T. H., McCulloch M. L., Monaghan M. J., Nihoyannopoulos P., Pandian N. G., Pellikka P. A., Pepi M., Roberson D. A., Shernan S. K., Shirali G. S., Sugeng L., ten Cate F. J., Vannan M. A., Zamorano J. L., Zoghbi W. A.: EAE/ASE Recommendations for Image Acquisition and Display Using Three-Dimensional Echocardiography. *Eur. Heart J.-Cardiovasc. Imaging*, 2012, 13, 1-46.

167. La Rovere M. T., Specchia G., Mortara A., Schwartz P.: Baroreflex Sensitivity, Clinical Correlates, and Cardiovascular Mortality Among Patients With a First Myocardial Infarction. *Circulation*, 1988, 78, 816-824.
168. La Rovere M. T., Bigger J. T., Marcus F. I., Mortara A., Schwartz P., for the ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators.: Baroreflex sensitivity and heart - rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. *Lancet*, 1998, 351, 478-484.
169. La Rovere M. T., Pinna G. D., Hohnloser S. H., Marcus F. I., Mortara A., Nohara R., Bigger J. T. Jr., Camm A. J., Schwartz P. J., ATRAMI Investigators.: Baroreflex sensitivity and heart rate variability in the identification of patients at risk for life- threatening arrhythmias: implications for clinical trials. *Circulation*, 2001, 81, 1959-1966
170. La Rovere M. T., Pinna G. D., Maestri R., Mortara A., Capomolla S., Febo O., Ferrari R., Franchini M., Gnemmi M., Opasich C., Riccardi P. G., Traversi E., Cobelli F.: Short-term heart rate variability strongly predicts sudden cardiac death in chronic heart failure patients. *Circulation*, 2003, 107, 565-570.
171. La Rovere M. T., Pinna G. D., Maestri R., Robbi E., Caporotondi A., Guazzotti G., Sleight P., Febo O.: Prognostic Implications of Baroreflex Sensitivity in Heart Failure Patients in the Beta-Blocking Era. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2009, 53, 193-199.
172. La Rovere M. T., Maestri R., Robbi E., Caporotondi A., Guazzotti G., Febo O., Pinna G.D.: Comparison of the prognostic values of invasive and noninvasive assessments of baroreflex sensitivity in heart failure. *J. Hypertens.*, 2011, 29, 1546-1552.
173. La Rovere M. T., Pinna G. D., Maestri R., Barlera S., Bernardinangeli M., Veniani M., Nicolosi G. L., Marchioli R., Tavazzi L., for the GISSI- HF Investigators.: Autonomic markers and cardiovascular and arrhythmic events in heart failure patients: still a place in prognostication? Data from the GISSI-HF trial. *Eur. J. Heart Fail.*, 2012, 14, 1410-1419.
174. Lipman R. D., Salisbury J. K., Taylor J. A.: Spontaneous Indices Are Inconsistent With Arterial Baroreflex Gain. *Hypertension*, 2003, 42, 481-487.

-
175. Lishner M., Akselrod S., Avi V. M., Oz O., Divon M., Ravid M.: Spectral analysis of heart rate fluctuations. A non- invasive, sensitive method for the early diagnosis of autonomic neuropathy in diabetes mellitus. *J. Auton. Nerv. Syst.*, 1987, 19, 119-125.
176. Lloyd-Jones D., Adams R. J., Brown T. M., Carnethon M., Dai S., De Simone G., Ferguson T. B., Ford E., Furie K., Gillespie C., Go A., Greenlund K., Haase N., Hailpern S., Ho P. M., Howard V., Kissela B., Kittner S., Lackland D., Lisabeth L., Marelli A., McDermott M. M., Meigs J., Mozaffarian D., Mussolino M., Nichol G., Rofer V. L., Rosamond W., Sacco R., Sorlie P., Stafford R., Thom T., Wassenthil-Smoller S., Wong N. D., Wylie-Rosett J.: American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 2010, 121, e46-e215.
177. Lombardi F.: Chaos Theory, Heart Rate Variability, and Arrhythmic Mortality. *Circulation*, 2000, 101, 8-10.
178. Magagnin V., Bassani T., Bari V., Turiel M., Maestri R., Pinna G. D., Porta A.: Non-stationarities significantly distort short- term spectral, symbolic and entropy heart rate variability indices. *Physiol. Meas.*, 2011, 32, 1775-1786.
179. Maestri R., Pinna G. D.: POLYAN: a computer program for polyparametric analysis of cardio- respiratory variability signals. *Comput. Methods Programs Biomed.*, 1998, 56, 37-48.
180. Maestri R., Raczak G., Danilowicz-Szymanowicz L., Torunski A., Sukiennik A., Kubica J., La Rovere M. T., Pinna G. D.: Reliability of heart rate variability measurements in patients with a history of myocardial infarction. *Clin. Sci.*, 2010, 118, 195-201.
181. Makikallio T. H., Huikuri H. V., Hintze U., Videbek J., Mitrani R. D., Castellanos A., Myerburg R. J., Moller M., for the DIAMOND Study Group: Fractal Analysis and Time-and Frequency-Domain Measures of Heart Rate Variability as Predictors of Mortality in Patients With Heart Failure. *Am. J. Cardiol.* 2001, 87, 178-182.
182. Makikallio T. H., Barthel P., Schneider R., Bauer A., Tapanainen J. M., Tulppo M. P., Schmidt G., Huikuri H. V.: Prediction of sudden cardiac death after

- acute myocardial infarction: role of Holter monitoring in the modern treatment era. *Eur. Heart J.*, 2005, 26, 762-769.
183. Malik M.: *Clinical guide to cardiac autonomic tests*. Kluwer: Academic Publishers, 1998.
184. Malik M., Camm A. J., Janse M. J., Julian D. G., Frangin G. A., Schwartz P. J., on behalf of the EMIAT Investigators: Depressed Heart Rate Variability Identifies Postinfarction Patients Who Might Benefit From Prophylactic Treatment With Amiodarone. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000, 35,1263-1275.
185. Marin-Neto J. A., Pintya A. O., Gallo L. Jr., Maciel B. C.: Abnormal baroreflex control of heart rate in decompensated congestive heart failure and reversal after compensation. *Am. J. Cardiol.*, 1991, 67, 604-610.
186. Mark D. B., Anstrom K. J., Sun J. L., Clapp-Channing N. E., Tsiatis A. A., Davidson-Ray L., Lee K. L., Bardy G. H.: Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial Investigators. Quality of life with defibrillator therapy or amiodarone in heart failure. *N. Eng. J. Med.*, 2008, 359, 999-1008.
187. Martins J. B.: Autonomic control of ventricular tachycardia: sympathetic neural influence on spontaneous tachycardia 24 hours after coronary occlusion. *Circulation*, 1985, 72, 933-942.
188. Matlock D. D., Nowels C. T., Masoudi F. A., Sauer W. H., Bekelman D. B., Main D. S., Kutner J. S.: Patient and Cardiologist Perception on Decision Making for Implantable Cardioverter- Defibrillators: A Qualitative Study. *Pac. Clin. Electrophysiol.*, 2011, 34, 1634-1644.
189. McMurray J. J. V., Adamopoulos S., Anker S. D., Auricchio A., Bohm M., Dickstein K., Falk V., Filippatos G., Fonseca C., Gomez-Sanchez M. A., Jaarsma T., Kober L., Lip G. Y. H., Maggioni A. P., Parkhomenko A., Pieske B. M., Popescu B. A., Ronnevik P. K., Rutten F. H., Schwitter J., Seferovic P., Stepinski J., Trindade P. T., Voors A. A., Zannad F., Zeiher A.: ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur. Heart J.*, 2012, 33, 1787-1847.
190. Meinertz T., Hofmann T., Kasper W., Treese N., Bechtold N., Stienen U., Pop T., Leitner E. R., Andresen D., Meyer J.: Significance of ventricular arrhythmias in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.*, 1984, 53, 902-907.

-
191. Merchant F. M., Zheng H., Ikeda T., Pedretti R., Salerno-Uriarte J. A., Chow T., Chan P. S., Bartone C., Hohnloser S. H., Dohen R. J., Armoundas A. A.: Clinical Utility of Microvolt T-wave alternans testing in Identifying patients at high or low risk of sudden cardiac death. *Heart Rhythm*, 2012, 9, 1256-1264.
 192. Merchant F. M., Raczak G., Daniłowicz-Szymanowicz L., Maury P., Molon G., Calo L., Piancastelli M., Marangoni D., Erciyes D., Pedretti R. F. E., Salerno-Uriarte J. A., Caravati F., Ikeda T., Cohen R. J., Armoundas A. A.: Microvolt T-wave alternans testing and risk of death in patients with and without ICDs. *Heart Rhythm*, 2013, 10, S471.
 193. MERIT-HF Study Group: Effect of metoprolol CR/ XL in chronic heart failure: metoprolol CR/ XL randomized intervention trial in congestive heart failure (MERIT- HF). *Lancet*, 1999, 353, 2001-2007.
 194. Minkinen M., Kahonen M., Viik J., Nikus K., Lehtimäki T., Lehtinen R., Koobi T., Turjanmaa V., Kaiser W., Verrier R. L., Nieminen T.: Enhanced predictive power of quantitative TWA during routine exercise testing in the Finnish Cardiovascular Study. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 2009, 20, 408-415.
 195. Moak J. P., Goldstein D. S., Eldadah B. A., Saleem A., Holmes C., Pechnik S., Sharabi Y.: Supine low-frequency Power of heart rate variability reflects baroreflex function, not cardiac sympathetic innervation. *Heart Rhythm*, 2007, 4, 1523-1529.
 196. Mortara A., La Rovere M. T., Pinna G. D., Parziale P., Maestri R., Capomolla S., Opasich C., Cobelli F., Tavazzi L.: Depressed arterial baroreflex sensitivity and not reduced heart rate variability identifies patients with chronic heart failure and nonsustained ventricular tachycardia: the effect of high ventricular filling pressure. *Am. Heart J.*, 1997, 134, 879-888.
 197. Mortara A., La Rovere M. T., Pinna G. D., Prpa A., Maestri R., Febo O., Pozzoli M., Opasich C., Tavazzi L.: Arterial Baroreflex Modulation of Heart Rate in Chronic Heart Failure. Clinical and Hemodynamic Correlates and Prognostic Implications. *Circulation*, 1997, 96, 3450-3458.
 198. Moss A. J., Zareba W., Hall W. J., Klein H., Wilber D. J., Cannom D. S., Daubert J. P., Higgins S. L., Brown M. W., Andrews M. L.: For the Multicen-

- ter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic Implantation of a Defibrillator in Patients with Myocardial Infarction and Reduced Ejection Fraction. *N. Engl. J. Med.* 2002, 346, 877-890.
199. Muller J. E., Ludmer P. L., Willich S. N., Tofler G. H., Aylmer G., Klangos I., Stone P. H.: Circadian variation in the frequency of sudden cardiac death. *Circulation*, 1987, 75, 131-138.
200. Murata M., Harada M., Shimizu A., Kubo M., Mitani R., Dairaki Y., Matsumoto T., Matsuzaki M.: Effect of Long-Term Beta-Blocker Therapy on Microvolt-Level T-Wave Alternans in Association With Improvement of the Cardiac Sympathetic Nervous System and Systolic Function in Patients With Non-Ischemic Heart Disease. *Circ. J.*, 2003, 67, 821-825.
201. Myerburg R. J., Kessler K. M., Castellanos A.: Sudden cardiac death: structure, function, and time-dependence of risk. *Circulation*, 1992, 85 (Suppl.), I2-I10.
202. Nearing B. D., Oesterle S. N., Verrier R. L.: Quantification of ischaemia induced vulnerability by precordial T-wave alternans analysis in dog and human. *Cardiovasc. Res.*, 1994, 28, 1440-1449.
203. Nichol G., Thomas E., Callaway C. W., Hedges J., Powell J. L., Aufderheide T. P., Rea T., Lowe R., Brown T., Dreyer J., Davis D., Idris A., Stiell I.: Regional variation in out- of- hospital cardiac arrest incidence and outcome. *JAMA*, 2008, 300, 1423-1431.
204. Nieminen T., Verrier R. L., Nikus K., Viik J., Lehtinen R., Lehtimäki T., Kaiser W., Kahonen M.: Pattern of crescendo TWA may disclose the underlying cardiac pathology. *J. Electrocardiol.*, 2010, 43, 449-451.
205. Nolan J., Batin P. D., Andrews R., Lindsay S. J., Brooksby P., Mullen M., Baig W., Flapan A. D., Prescott R. J., Neilson J. M., Cowley A. J., Fox K. A.: 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, 1510-1516.
206. Noyes K., Corona E., Zwanziger J., Hall W. J., Zhao H., Wang H., Moss A. J., Dick A. W.: Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II. Health-related quality of life consequences of implantable cardioverter defibrillators: Results from MADIT II. *Med. Care*, 2007, 45, 377-385.

-
207. Ocena efektywności leczenia przy pomocy wszczepialnych kardiowerterów-defibrylatorów serca w prewencji pierwotnej i wtórnej nagłej śmierci sercowej w warunkach polskich. Narodowy program profilaktyki i leczenia chorób układu sercowo- naczyniowego na lata 2003-2005.
208. Oren R. M., Roach P. J., Schobel H. P., Berg W. J., Ferguson D. W.: Sympathetic responses of patients with congestive heart failure to cold pressor. *Am. J. Cardiol.*, 1991, 67, 993-1001.
209. Packer M.: Lack of relation between ventricular arrhythmias and sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation*, 1992, 85, I50-I56.
210. Packer D. L., Prutkin J. M., Hellkamp A. S., Mitchell L. B., Bernstein R. C., Wood F., Boehmer J. P., Carlson M. D., Frantz R. P., McNulty S. E., Rogers J. G., Anderson J., Johnson G. W., Walsh M. N., Poole J. E., Mark D. B., Lee K. L., Bardy G. H.: Impact of implantable cardioverter- defibrillator, amiodarone, and placebo on the mode of death in stable patients with heart failure: analysis from the sudden cardiac death in heart failure trial. *Circulation*, 2009, 120, 2170-2176.
211. Pagani M., Somers V., Furlan R., Dell'Orto S., Conway J., Baselli G., Cerutti S., Sleight P., Malliani A.: Changes in autonomic regulation induced by physical training in mild hypertension. *Hypertension*, 1988, 12, 600-610.
212. Parati G., Frattola A., Di Rienzo M., Castiglioni P., Pedotti A., Mancia G.: Effects of aging on 24- h dynamic baroreceptor control of heart rate in ambulant subjects. *Am. J. Physiol.*, 1995, 268, H1606-H1612.
213. Parati G., Rienzo M., Bartinieri G., Pomidossi G., Casadei R., Groppelli A., Pedotti A., Zanchetti A., Mancia G.: Evaluation of the Baroreceptor Heart Rate Reflex by 24-Hour Intra arterial Blood Pressure Monitoring in Humans. *Hypertension*, 1988, 12, 214-222.
214. Pastore J. M., Girouard S. D., Laurita K. R., Akar F. G., Rosenbaum D. S.: Mechanism Linking T-Wave Alternans to the Genesis of Cardiac Fibrillation. *Circulation*, 1999, 99, 1385-1394.
215. Pastore J. M., Rosenbaum D. S.: Role of structural barriers in the mechanism of alternans- induced reentry. *Circ. Res.*, 2000, 87, 1157-1163.

216. Penaz J.: Photoelectric measurement of blood pressure, volume and flow in the finger. Digest of the International Conference on Medicine and Biological Engineering. Dresden, 1973, 104.
217. Perkiomaki J. S., Hamekoski S., Junttila M. J., Jokinen V., Tapanainen J., Huikuri H. V.: Predictors of Long-Term Risk for Heart Failure Hospitalization after Acute Myocardial Infarction. *Ann. Noninvasive Electrocardiol.*, 2010, 15, 250-258.
218. Perkiomaki J. S., Thomsen P.-E. B., Kiviniemi A. M. , Messier M. D., Huikuri H. V., for the CARISMA study investigators: Risk factors of self-terminating and perpetuating ventricular tachyarrhythmias in post-infarction patients with moderately depressed left ventricular function, a CARISMA sub-analysis. *Eurpace*, 2011, 13, 1604-1611.
219. Piha S. J.: Autonomic responses to the Valsalva manoeuvre in healthy subjects. *Clinical Physiol.*, 1995, 15, 339- 347.
220. Pinna G. D., Maestri R.: Reliability of transfer function estimates in cardiovascular variability analysis. *Med. Biol. Eng. Comput.*, 2001, 39, 338-347.
221. Pinna G. D., Maestri R.: New criteria for estimating baroreflex sensitivity using the transfer function method. *Med. Biol. Eng. Comput.*, 2002, 40, 79-84.
222. Pinna G. D., Maestri R., Raczak G., La Rovere M. T.: Measuring baroreflex sensitivity from gain function between arterial pressure and heart period. *Clin. Sci.*, 2002, 103, 81-88.
223. Pinna G. D., Maestri R., Capomolla S., Febo O., Robbi E., Cobelli F., La Rovere M.T.: Applicability and Clinical Relevance of the Transfer Function Method in the Assessment of Baroreflex Sensitivity in Heart Failure Patients. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2005, 46, 1314-1321.
224. Pinna G. D., Maestri R., La Rovere M. T., Gobbi E., Fanfulla F.: Effect of paced breathing on ventilatory and cardiovascular variability parameters during short-term investigation of autonomic function. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2006, 290, H424-H433.
225. Pinna G. D., Maestri R., La Rovere M. T., Gobbi E., Fanfulla F.: Effect of paced breathing on ventilator and cardiovascular variability parameters during

- short- term investigations of autonomic function. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2006, 290, H424-H433.
226. Pinna G. D.: Assessing baroreflex sensitivity by the transfer function method: What are we really measuring? *J. Appl. Physiol.* 2007, 102, 1310-1311.
227. Pinna G. D., Maestri R., Torunski A., Danilowicz-Szymanowicz L., Szwoch M., La Rovere M. T., Raczak G.: Heart rate variability measures: a fresh look at reliability. *Clin. Sci.*, 2007, 113, 131-140.
228. Piotrowicz R.: Zmienność rytmu serca. Piotrowicz R. (red.). Via Medica, Gdańsk, 1995.
229. Pitzalis M. V., Mastropasqua F., Passantino A., Massari F., Ligurgo L., Forleo C., Balducci C., Lombardi F., Rizzon P.: Comparison between noninvasive indices of baroreceptor sensitivity and phenylephrine method in post- myocardial infarction patients. *Circulation*, 1998, 97, 1362-1367.
230. Pitzalis M. V., Mastropasqua F., Massari F., Passantino A., Luzzi G., Ligurgo L., Colombo R., Biasco M. G., Rizzon P.: Different Trends of Changes in Heart Rate Variability in Patients with Anterior and Inferior Acute Myocardial Infarction. *Pacing Clin. Electrophysiol.*, 1998, 21, 1230-1238.
231. Pomeranz B., Macaulay R. J. B., Caudill M. A., Kutz I., Adam D., Gordon D., Kilborn K. M., Barger A. C., Shannon D. C., Cohen R. J., Benson H.: Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am. J. Physiol.*, 1985, 248, H151-H153.
232. Ponikowski P., Piepoli M., Amadi A. A., Chua T. P., Harrington D., Volterrani M., Colombo R., Mazzuero G., Giordano A., Coats A. J. S.: Reproducibility of heart rate variability measures in patients with chronic heart failure. *Clin. Science*, 1996, 91, 391-398.
233. Ponikowski A., Anker S. D., Chua T. P., Szelemej R., Piepoli M., Adamopoulos S., Webb-Peploe K., Harrington D., Banasiak W., Wrabec K., Coats A. J.: Depressed heart rate variability as an independent predictor of death in chronic congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.*, 1997, 79, 1645-1650.
234. Powell B. D., Saxon L. A., Boehmer J. P., Day J. D., Gilliam F. R., Heidenreich P. A., Jones P. W., Rousseau M. J., Hayes D. L.: Survival after Shock

- Therapy in ICD and CRT- D Recipients According to Rhythm Shocked: ALTITUDE Survival by Rhythm Study. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2013 [praca w druku].
235. Raczak G, Daniłowicz L.: Wartość próby Valsalvy w ocenie wrażliwości baroreceptorów tętnicznych u chorych po zawale serca. *ESS*, 1998, 5, 27-32.
236. Raczak G., Daniłowicz L., Derejko P., Szwoch M., Kubica J., Świątecka G.: Wrażliwość baroreceptorów tętnicznych u osób zdrowych. *Folia Cardiol.*, 2000, 7, 341-346.
237. Raczak G., Pinna G.D., Maestri R., Lubiński A., Daniłowicz-Szymanowicz L., Szwoch M., Derejko P., Zienciuk A., Kempa M., Królak T., La Rovere M.T.: Assessment of baroreflex sensitivity using phenylephrine test for prediction of haemodynamic tolerance of inducible ventricular tachycardia after myocardial infarction. *Kardiol. Pol.*, 2001; 54, 177-186.
238. Raczak G., La Rovere M. T., Pinna G. D., Maestri R., Swiatecka G.: Assessment of baroreflex sensitivity in patients with preserved and impaired left ventricular function by means of the Valsalva manoeuvre and the phenylephrine test. *Clin. Science*, 2001, 100, 33-41.
239. Raczak G., Daniłowicz L., Figura-Chmielewska M., Kubica J., Szwoch M., Buda P.: Porównanie spektralnych metod oceny wrażliwości baroreceptorów tętnicznych i testu fenylefrynowego u chorych po zawale serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca. *Folia Cardiol.*, 2002, 9, 387-395.
240. Rahman F., Pechnik S., Gross D., Sewell L. T., Goldstein D. S.: LF Power Reflects Baroreflex Function, Not Cardiac Sympathetic Innervation. *Clin. Auton. Res.*, 2011, 21, 133-141.
241. Rashba E. J., Cooklin M., MacMurdy K., Kavesh N., Kirk M., Sarang S., Peters R. W., Shorofsky S. R., Gold M. R.: Effects of selective autonomic blockade on T-wave alternans in humans. *Circulation*, 2002, 105, 837-842.
242. Rashba E. J., Osman A. F., MacMurdy K., Kirk M. M., Sarang S., Peters R. W., Shorofsky S. R., Gold M. R.: Exercise is superior for T-wave alternans measurement in subjects with chronic coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 2002, 13, 845-850.

-
243. Rashba E. J., Osman A. F., Macmurdy K., Kirk M. M., Sarang S. E., Peters R. W., Shorofsky S. R., Gold M. R.: Enhanced Detection of Arrhythmia Vulnerability Using T Wave Alternans, Left Ventricular Ejection Fraction, and Programmed Ventricular Stimulation: A Prospective Study in Subjects with Chronic Ischemic Heart Disease. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 2004, 15, 170-176.
244. Robbe H. W. J., Mulder L. J. M., Ruddle H., Langewitz W. A., Veldman J. B., Mulder G.: Assessment of baroreceptor reflex sensitivity by means of spectral analysis. *Hypertension*, 1987, 10, 538-543.
245. Rouleau J., Shenasa M., de Champlain J., Nadeau R.: Predictors of survival and sudden death in patients with stable severe congestive heart failure due to ischemic and nonischemic causes: a prospective long term study of 200 patients. *Can. J. Cardiol.*, 1990, 6, 453-460.
246. Rozanski J. J., Kleinfeld M.: Alternans of the ST segment of T wave. A sign of electrical instability in Prinzmetal's angina. *Pacing Clin. Electrophysiol.*, 1982, 5, 359-365.
247. Salerno-Uriarte J. A., De Ferrari G. M., Klersy C., Pedretti R. F. E., Tritto M., Sallusti L., Libero L., Pettinati G., Molon G., Curnis A., Occhetta E., Morandi F., Ferrero P., Accardi F., for the ALPHA Study Group Investigators: Prognostic Value of T-Wave Alternans in Patients With Heart Failure Due to Nonischemic Cardiomyopathy. Results of the ALPHA Study. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2007, 50, 1896-1904.
248. Sarzi-Braga S., Vaninetti R., Laporta A., Picozzi A., Pedretti R. F.: T wave alternans is a predictor of death in patients with congestive heart failure. *Int. J. Cardiol.*, 2004, 93, 31-38.
249. Saul J. P., Arai Z., Berger R. D., Lillz L. S., Cilucci W. S., Cohen R. J.: Assessment of autonomic regulation in chronic congestive heart failure by heart rate spectra analysis. *Am. J. Cardiol.*, 1988, 61, 1292-1299.
250. Schaer B. A., Osswald S., Di Valentino M., Soliman O. I., Sticherling C., ten Cate F. J., Jordaens L., Theuns D. A.: Close connection between improvement in left ventricular function by cardiac resynchronization therapy and the inci-

- dence of arrhythmias in cardiac resynchronization therapy- defibrillator patients. *Eur. J. Heart Fail.*, 2010, 12, 1325-1332.
251. Schwartz P. J., Snebold N. G., Brown A. M.: Effects of unilateral cardiac sympathetic denervation on the ventricular fibrillation threshold. *Am. J. Cardiol.*, 1976, 37, 1034-1040.
252. Schwartz P. J., Billman G. E., Stone H. L.: Autonomic mechanism in ventricular fibrillation induced by myocardial ischaemia during exercise in dogs with healed myocardial infarction. *Circulation*, 1984, 69, 790-800.
253. Schwartz P. J., Vanoli E., Stramba-Badiale M., De Ferrari G. M., Billman G. E., Foreman R. D.: Autonomic Mechanisms and Sudden Death. New Insights From Analysis of Baroreceptor Reflex in Cincious Dogs With and Without a Myocardial Infarction. *Circulation*, 1988, 78, 969-979.
254. Schwartz P. J., Zaza A., Pala M., Locati E., Beria G., Zanchetti A.: Baroreflex sensitivity and Its Evolution During the First Year After Myocardial Infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1988, 12, 629-636.
255. Shan S. A., Kambur T., Chan C., Herrington D. M., Liu K., Shah S. J.: Relation of Short-Term Heart Rate Variability to Incident Heart Failure (from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *Am. J. Cardiol.*, 2013 [praca w druku].
256. Shizuta S., Ando K., Nobuyoshi M., Ikeda T., Yoshino H., Hiramatsu S., Kazatani Y., Yamashiro K., Okajima K., Kajiya T., Kobayashi Y., Kato T., Fujii S., Mitsudo K., Inoue K., Ito H., Haruna Y., Doi T., Nishio Y., Ozasa N., Nishiyama K., Kita T., Morimoto T., Kimura T.: For the PREVENT- SCD Investigators. *Clin. Res. Cardiol.*, 2012, 101, 89-99.
257. Singh S. N., Fisher S. G., Carson P. E., Fletcher R. D.: Prevalence and significance of nonsustained ventricular tachykardia in patients with premature ventricular contractions and heart failure treated with vasodilatator therapy. Department of Veterans Affairs CHF STAT Investigators. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1998, 32, 942-947.
258. Sleight P., La Rovere M. T., Mortara A., Pinna G., Maestri R., Leuzzi S., Bianchini B., Tavazzi L., Bernardi L.: Physiology and pathophysiology of heart rate and blood pressure variability in humans: is Power spectra analysis largely an index of baroreflex gain? *Clin. Sci.*, 1995, 88, 103-109.

-
259. Smilde T. D., van Veldhuisen D. J., van den Berg M. P.: Prognostic value of heart rate variability and ventricular arrhythmias during 13- year follow- up in patients with mild to moderate heart failure. *Clin. Res. Cardiol.*, 2009, 98, 233-239.
260. Smith S. A., Stallard T. J., Salih M. M., Littler W. A.: Can sinoaortic baroreceptor heart rate reflex sensitivity be determined from phase IV of the Valsalva manoeuvre? *Cardiovasc. Res.*, 1987, 21, 422-427.
261. Solomon S. D., Anavekar N., Skali H., McMurray J. J. V., Swedberg K., Yusuf S., Granger C. B., Michelson E. L., Wang D., Pocock S., Pfeffer M. A., for the Candesartan in Heart Failure Reduction in Mortality (CHARM) Investigators.: Influence of ejection fraction on cardiovascular outcomes in a broad spectrum of heart failure patients. *Circulation*, 2005, 112, 3738-3744.
262. Stecker E. C., Vickers C., Waltz J., Socoteanu C., John B. T., Mariani R., McAnulty J. H., Gunson K., Jui J., Chugh S. S.: Population-based analysis of sudden cardiac death with and without left ventricular systolic dysfunction: two- year findings from the Oregon Sudden Unexpected Death Study. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2006, 47, 1161-1166.
263. Steptoe A., Fieldman G., Evans O., Perry L.: Cardiovascular risk and responsiveness to mental stress: the influence of age, gender and roks factors. *J. Cardiovasc. Res.*, 1996, 3, 383-393.
264. Sweeney M. O., Ruetz L. L., Belk P., Mullen T. J., Johnson J. W., Sheldon T. Bradycardia pacing-induced short-long- short sequences at the onset of ventricular tachyarrhythmias: A possible mechanism of proarrhythmia? *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2007, 50, 614-622.
265. Szabo B. M., van Veldhuisen D. J., Crijns H. J., Wiesfeld A. C., Hillege H. L., Lie K. I.: Value of ambulatory electrocardiographic monitoring to identify increased risk of sudden death in patients with left ventricular dysfunction and heart failure. *Eur. Heart J.*, 1994, 15, 928-933.
266. Szabo B. M., Van Veldhuisen D. J., Brouwer J., Haaksma J., Lie K. I.: Relation between severity of disease and impairment of heart rate variability parameters in patients with chronic congestive heart failure secondary to coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.*, 1995, 76, 713-716.

-
267. Szabo B. M., Ven Veldhuisen D. J., van der Veer N., Brouwer J., De Graeff P. A., Crijns H. J. G. M.: Prognostic Value of Heart Rate Variability in Chronic Congestive Heart Failure Secondary to Idiopathic or Ischemic Dilated Cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.*, 1997, 79, 978-980.
268. Tabrizi F., Englund A., Rosenqvist M., Wallentin L., Stenstrans U.: Influence of left bundle branch block on long-term mortality in a population with heart failure. *Eur. Heart J.*, 2007, 28, 2449-2455.
269. Tapanainen J. M., Still A.-M., Airaksinen K. E. J., Huikuri H. V.: Prognostic Significance of Risk Stratifiers of Mortality, Including T Wave Alternans, After Acute Myocardial Infarction: Results of a Prospective Follow-Up Study. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 2001, 12, 645-652.
270. Teerlink J. R., Jalaluddin M., Anderson S., Kukin M. L., Eichhorn E. J., Francis G., Packer M., Massie B. M.: Ambulatory ventricular arrhythmias in patients with heart failure do not specifically predict an increased risk of sudden death. PROMISE (Prospective Randomized Milrinone Survival Evaluation) Investigators. *Circulation*, 2000, 101, 40-46.
271. Thames M. D., Kinugawa T., Smith M. L., Dibner-Dunlap M. E.: Abnormalities of baroreflex control in heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1993, 22A, 56A-60A.
272. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators: A comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near fatal ventricular arrhythmias. *N. Engl. J. Med.*, 1997; 337, 1576-1583.
273. The Consensus Trial Study Group. Effects of Enalapril on Mortality in Severe Congestive Heart Failure. *N. Eng. J. Med.*, 1987, 316, 1429-1435.
274. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N. Eng. J. Med.*, 1992, 327, 685-691.
275. Quinones M. A., Greenberg B. H., Kopelen H. A., Koilpillai C., Limacher M. C., Shindler D. M., Shelton B. J., Weiner D. H., for the SOLVD Investigators: Echocardiographic Predictors of Clinical Outcome in Patients With Left Ven-

- tricular Dysfunction Enrolled in the SOLVD Registry and Trials: Significance of Left Ventricular Hypertrophy. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2000, 35, 1237-1244.
276. Vaillancourt C., Stiell I. G.: Cardiac arrest care and emergency medical services in Canada. *Can. J. Cardiol.* 2004, 20, 1081-1090.
277. Van de Borne P., Montano N., Pagani M., Oren R., Somers V. K.: Absence of low frequency variability of sympathetic nerve activity in severe heart failure. *Circulation*, 1997, 95, 1449-1454.
278. Van de Vooren H., Gademan M. G., Swenne C. A., TenVoorde B. J., Schalij M. J., Van de Wall E. E.: Baroreflex sensitivity, blood pressure buffering, and resonance: What are the links? Computer simulation of healthy subjects and heart failure patients. *J. Appl. Physiol.*, 2007, 102, 1348-1356.
279. Van Hoogenyze D., Weinstein N., Martin G. J., Weiss J. S., Schaad J. W., Sahyouni N., Fintel D., Remme W. J., Singer D. H.: Reproducibility and Relation to Mean Heart Rate of Heart Rate Variability in Normal Subjects and in Patients with Congestive Heart Failure Secondary to Coronary Artery Disease. *Am. J. Cardiol.*, 1991, 68, 1668-1676.
280. Vanoli E., De Ferrari G. M., Stramba-Badiale M., Hull S. S., Foreman R. D., Schwartz P. J.: Vagal Stimulation and Prevention of Sudden Death in Conscious Dogs With a Healed Myocardial Infarction. *Circulation*, 1991, 68, 1471-1481.
281. Van Rees J. B., Borleffs C. J., de Bie M. K., Stijnen T., van Erven L., Bax J. J., Schalij M. J. L.: Inappropriate implantable cardioverter- defibrillator shocks: incidence, predictors, and impact on mortality. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2011, 57, 556-562.
282. Venetucci L. A., Trafford A. W., Eisner D. A.: Increasing ryanodine receptor open probability alone does not produce arrhythmogenic calcium waves: threshold sarcoplasmic reticulum calcium content is required. *Circ. Res.*, 2007, 100, 105-111.
283. Verrier R. L., Klingenhoben T., Malik M., El-Sherif N., Exner D. V., Hohnloser S. H., Ikeda T., Martinez J. P., Narayan S. M., Nieminen T., Rosenbaum D. S.: Microvolt T- wave alternans/ Physiological Basis, Methods of Measurement, and Clinical Utility- Consensus Guideline by International Society for

- Holter and Noninvasive Electrocardiology. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011, 58, 1309-1324.
284. Verrier R. L., Nearing B., Chanem R. N., Olson R. E., Garberich R. F., Katsiyiannis W. T., Gornick C. C., Tang C. Y., Henry T. D.: Elevated T- Wave Alternans Predicts Nonsustained Ventricular Tachycardia in Association with Percutaneous Coronary Intervention in ST- Segment Elevation Myocardial Infarction (STEMI) Patients. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 2013, 24, 658-663.
285. Von Olshausen K., Schafer A., Mehmel H. C., Schwartz F., Senges J., Kubler W.: Ventricular arrhythmias in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Br. Heart J.*, 1984, 51, 195-201.
286. Voss A., Hnatkova K., Wessel N., Kurths J., Sander A., Schirdewan A., Camm A. J., Malik M.: Multiparametric Analysis of Heart Rate Variability Used for Risk Stratification Among Survivors of Acute Myocardial Infarction. *Pacing Cardiovasc. Electrophysiol.*, 1998, 21, 186-192.
287. Vybiral T., Bryg R. J., Maddens M. E., Boden W.: Effects of Passive Tilt on Sympathetic and Parasympathetic components of Heart Rate Variability in Normal Subjects. *Am. J. Cardiol.*, 1989, 63, 1117-1120.
288. Wang W., Chen J.-S., Zucker I. H.: Carotid sinus baroreceptor sensitivity in experimental heart failure. *Circulation*, 1990, 81, 1959-1966.
289. Wang N. C., Maggioni A. P., Konstam M. A., Zannad F., Krasa H. B., Burnett J. C., Grienfeld L., Swedberg K., Udelson J. E., Cook T., Travel B., Zimmer C., Orlandi C., Ghegiade M., for the Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study With Tolvaptan (EVEREST) Investigators.: Clinical implications of QRS duration in patients hospitalized with worsening heart failure and reduced left ventricular ejection fraction. *JAMA*, 2008, 299, 2656- 2666.
290. Wang Y. P., Kuo T. B., Lai C. T., Lee G. S., Yang C. C.: Effects of breathing frequency on baroreflex effectiveness index and spontaneous baroreflex sensitivity derived by sequence analysis. *J. Hypertens.*, 2012, 30, 2151-2158.
291. Watkins L. L., Grossman P., Sherwood A.: Noninvasive assessment of baroreflex control in borderline hypertension. Comparison with the phenylephrine method. *Hypertension*, 1996, 628, 238-243.

-
292. White C. W.: Abnormalities in baroreflex control of heart rate in canine heart failure. *Am. J. Physiol.*, 1981, 240, H793-H799.
293. Wita K., Filipecki A., Szydło K. et al.: Prediction of long-term outcome after primary percutaneous coronary intervention for acute anterior myocardial infarction. *Kardiol. Pol.*, 2010, 68, 4, 393-400.
294. Wolf M. W., Varigos G. A., Hunt D., Sloman J. G.: Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. *Med. J. Australia*, 1978, 2, 52-53.
295. Wong M., Staszewsky L., Latini R., Barlera S., Glazer R., Aknay N., Hester A., Anand I., Cohn J. N.: Severity of Left Remodeling Defines Outcomes and Response to Therapy in Heart Failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004, 43, 2022-2027.
296. Wood M. A., Stambler B. S., Damiano R. J., Greenway P., Ellenbogen K. A.: Lessons learned from data logging in a multicenter clinical trial using a late-generation implantable cardioverter-defibrillator. The Guardian ATP 4210 Multicenter Investigators Group. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1994, 24, 1692-1699.
297. Zacks E. S., Morin D. P., Ageno S., Janik M., Mauer A. C., Markowitz S. M., Mittal S., Iwai S., Shan B. K., Lerman B. B., Stein K. M.: Effect of oral β -blocker therapy on microvolt T-wave alternans and electrophysiology testing in patients with ischemic cardiomyopathy. *Am. Heart J.*, 2007, 153, 392-397.
298. Zaręba W.: Noninvasive electrocardiography and outcome in MADIT II patients. Dane z prezentacji podczas sesji North American Society of Pacing and Electrophysiology Annual Scientific Sessions, San Diego, Calif., 8-11 maja, 2002.
299. Zipes D., Camm A. J., Borggrefe M., Buxton A. E., Chaitman B., Fromer M., Gregoratos G., Klein G., Moss A. J., Myerburg R. J., Priori S. G., Quinones M. A., Roden D. M., Silka M. J., Tracy C., Smith S. C. Jr., Jacobs A. K., Adams C. D., Antman E. M., Anderson J. L., Hunt S. A., Halperin J. L., Nishimura R., Ornato J. P., Page R. L., Riegel B., Priori S. G., Blanc J. J., Budaj A., Camm A. J., Dean V., Deckers J. W., Despres C., Dickstein K., Lekakis J., McGregor K., Metra M., Morais J., Osterspey A., Tamargo J. L., Zamorano J. L.: ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular

- arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Europace*, 2006, 8, 746-837.
300. Zhou S.-X., Lei J., Fang C., Zhang Y.-L., Wang J.-F.: Ventricular electrophysiology in congestive heart failure and its correlation with heart rate variability and baroreflex sensitivity: a canine model study. *Europace*, 2009, 11, 245-251.
301. Zwanziger J., Hall W. J., Dick A. W., Zhao H., Mushlin A. I., Hahn R. M., Wang H., Andrews M. L., Mooney C., Wang H., Moss A. J.: The Cost Effectiveness of Implantable Cardioverter-Defibrillators. Results From the Multi-center Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT)-II. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2006, 47, 2310-2318.
302. Yi G., Goldman J. H., Keeling P. J., Reardon M., McKenna W. J., Malik M.: Heart rate variability in idiopathic dilated cardiomyopathy: relation to disease severity and prognosis. *Heart*, 1997, 77, 108-114.

8. STRESZCZENIE

Zgodnie z aktualnymi rekomendacjami każdy pacjent z dysfunkcją skurczową lewej komory serca (LVEF \leq 35%) powinien mieć implantowany ICD w ramach profilaktyki pierwotnej SCD. Zalecenie to prowadzi do powstania ciągle narastających kolejek osób zakwalifikowanych i oczekujących na ten zabieg. Poza wspólnym dla wszystkich chorych zakresem obniżonej LVEF grupa ta jest bardzo zróżnicowana względem ryzyka złośliwych arytmii komorowych. W związku z czym ważną z klinicznego punktu widzenia wydaje się racjonalizacja takich kolejek poprzez wyłonienie osób o najniższym stopniu ryzyka SCD, mogących bezpiecznie oczekiwać na ten zabieg, ustępując miejsce pozostałym, bardziej zagrożonym chorym. W niniejszej pracy podjęto próbę znalezienia parametrów o maksymalnej wartości prognostycznej wyniku ujemnego, jak również opracowania ich wartości granicznych mogących służyć realizacji tego zadania. Temat ten nigdy dotąd nie był omawiany w piśmiennictwie, a dotychczasowe badania skoncentrowane były głównie na wyłonieniu chorych o największym ryzyku SCD, co przy akceptacji obniżonej wartości LVEF jako jedyne i wystarczającego parametru kwalifikującego chorych do implantacji ICD straciło na znaczeniu.

W pracy postawiono następujące cele:

1. Ocena przydatności badania MTWA w ustaleniu kolejności zabiegów implantacji ICD w grupie chorych z dysfunkcją skurczową lewej komory serca, zakwalifikowanych do wszczęcia tego urządzenia w ramach profilaktyki pierwotnej SCD poprzez wyłonienie osób o relatywnie niewielkim stopniu ryzyka złośliwych arytmii komorowych mogących bezpiecznie oczekiwać na taki zabieg.
2. Ocena miejsca nowych nieinwazyjnych testów BRS w tym zakresie wraz z opracowaniem wartości granicznych o maksymalnej negatywnej wartości prognostycznej.
3. Ocena roli wybranych wskaźników krótkookresowej HRV w tym zakresie.
4. Opracowanie wraz z określeniem negatywnej wartości prognostycznej łącznej analizy parametrów diagnostycznych zwiększających szansę, że pacjent zakwalifikowany do kolejki osób o stosunkowo niewielkim ryzyku SCD, to zna-

czy kolejki wolniejszej, może bezpiecznie oczekiwać na zabieg implantacji ICD.

Badaniami objęto grupę 161 chorych z $LVEF \leq 35\%$, zakwalifikowanych do implantacji ICD w ramach profilaktyki pierwotnej SCD, leczonych zgodnie z aktualnymi standardami uwzględniającymi szerokie stosowanie beta-adrenolityków, z pominięciem osób z epizodami VT/VF w wywiadzie. Każdy pacjent miał wykonane następujące badania: 12-odprowadzeniowy zapis EKG (z oceną szerokości zespołu QRS), testy BRS (uwzględniające ocenę nieinwazyjnych wskaźników BRS_RI oraz BRS_WBA) i HRV w oparciu o 8-minutowe rejestracje skurczowego ciśnienia krwi i długości cyklu serca (w czasie oddechu spontanicznego oraz oddechu sterowanego głosem z taśmy o częstotliwości 0,25 Hz), 24-godzinną rejestrację EKG metodą Holtera (z oceną liczby VPCs i nsVT), test MTWA (za pomocą analitycznej metody spektralnej) podczas próby wysiłkowej na bieżni. Wszystkie powyższe badania przeprowadzone były w trakcie przewlekłej farmakoterapii chorych. Za pierwszorzędowy punkt końcowy (EVENT_1) uznawano epizody SCD, spontaniczne VT/VF, wysokonapięciowe interwencję ICD z powodu arytmii komorowej. Do drugorzędowego punktu końcowego (EVENT_2) zaliczano wszystkie zgony z przyczyn kardiologicznych, spontaniczne VT/VF, wysokonapięciowe interwencję ICD z powodu arytmii komorowej. Okres obserwacji całej badanej grupy chorych wyniósł 26 miesięcy (przedział międzykwartyłowy 19-29 miesięcy), w czasie którego wystąpiło 20 incydentów EVENT_1 oraz 31 incydentów EVENT_2.

W odniesieniu do badania MTWA stwierdzono 100% wartość prognostyczną wyniku ujemnego dla zdarzenia EVENT_1 w 12-miesięcznej obserwacji. Wynik taki stwierdzono u 42 badanych. W 24-miesięcznej obserwacji wartość prognostyczna wyniku ujemnego dla EVENT_1 stanowiła 97,62%, a dla incydentu EVENT_2 w 12- i 24-miesięcznej obserwacji odpowiednio 97,62% i 95,24%.

Optymalne wartości progowe BRS i HRV determinujące grupy chorych o wysokim i niskim stopniu ryzyka wystąpienia incydentów końcowych wyniosły: dla rejestracji w czasie oddechu spontanicznego $BRS_WBA = 3,4$ ms/mmHg, $BRS_RI = 3,6$ ms/mmHg, dla LFnu = 23, w czasie oddechu sterowanego głosem z taśmy (0,25 Hz) LFnu = 20. Stwierdzono niezależny wpływ powyższych wskaźników na intensywność zdarzeń końcowych EVENT_1 oraz EVENT_2, jednak negatywna wartość prognostyczna dla

tych wartości stanowiła poniżej 100% wynosząc od 89,23% do 98,92%. W celu zwiększenia wartości prognostycznej wyniku ujemnego wyznaczono dodatkowo wartości graniczne implikujące niskie ryzyko incydentów dla wskazanych parametrów. Wyniosły one: dla rejestracji w czasie oddechu spontanicznego BRS_WBA > 6,0 ms/mmHg, BRS_RI > 15,9 ms/mmHg, LFnu > 73, w czasie oddechu sterowanego głosem z taśmy LFnu > 59. Wartość BRS_WBA > 6 ms/mmHg cechowała się 100% NPV zarówno dla 12-, jak i 24-miesięcznej obserwacji przy jednocześnie największej ilości osób, dla których stwierdzono te wartości progowe (45 osób). Wskaźnik BRS_RI > 15,9 ms/mmHg, pomimo 100% negatywnej wartości prognostycznej, wyłaniał tylko 10 osób, co najpewniej wynikało z dużej ilości wyników niediagnostycznych na skutek niespełnienia warunku odpowiedniej koherencji pomiędzy sygnałami skurczowego ciśnienia krwi i częstości rytmu serca,

W celu dokonania kompleksowej oceny badanych pacjentów zwiększającej szansę, że pacjent zakwalifikowany do kolejki osób o niższym ryzyku SCD, to znaczy kolejki wolniejszej, może bezpiecznie oczekiwać na implantację ICD, podjęto próbę łączenia kilku wskaźników w zestawy. Maksymalną negatywną wartość prognostyczną (100%) w 12- i 24-miesięcznej obserwacji stwierdzono dla zestawu składającego się z testu MTWA oraz BRS_WBA (przy wartości granicznej $\geq 3,4$ ms/mmHg) oraz MTWA z LFnu (przy wartości granicznej ≥ 20 ocenianej w czasie oddechu sterowanego głosem z taśmy). Zestaw składający się z MTWA oraz BRS_WBA pozwalał jednocześnie na identyfikację największej ilości osób wolnych od zdarzeń w okresie obserwacji (30 osób). W odniesieniu do zestawu składającego się z MTWA oraz LFnu liczba ta była mniejsza i wynosiła 25 osób.

Na podstawie przeprowadzonych analiz sformułowano następujące wnioski:

1. W grupie chorych z dysfunkcją skurczową lewej komory serca, leczonych według aktualnych standardów postępowania, z uwzględnieniem szerokiego stosowania beta-adrenolityków, z pominięciem osób po przebytych już epizodzie złośliwej arytmii komorowej, wartość prognostyczna wyniku ujemnego badania MTWA wyniosła 100% w 12-miesięcznej obserwacji. W związku z powyższym badanie to można uznać za przydatne w ustaleniu kolejności zabiegów implantacji ICD w tak zdefiniowanej grupie chorych, gdyż pozwala wyłonić osoby o relatywnie niewielkim ryzyku złośliwych arytmii komorowych, mogące bezpiecznie oczekiwać na zabieg w tym okresie.

2. Wykazano przydatność oceny BRS za pomocą metody Robbego w przewidywaniu złośliwych arytmii komorowych. Jednak istotny odsetek wyników niediagnostycznych spowodowany zbyt niską koherencją pomiędzy sygnałami skurczowego ciśnienia krwi i długości cyklu serca znacznie ogranicza potencjalną przydatność kliniczną tego parametru. Natomiast nowo opracowany wskaźnik BRS_WBA, przy analizie którego uwzględnia się wszystkie punkty sygnałów skurczowego ciśnienia krwi i długości cyklu serca bez względu na wielkość koherencji, pozbawiony jest niedogodności związanej z wskaźnikiem Robbego, zapewniając wysoką diagnostyczność tej metody. Wielkość BRS_WBA powyżej 6 ms/mmHg wiązała się ze 100% negatywną wartością prognostyczną dla 12 i 24 miesięcy obserwacji.

3. Wykazano przydatność wskaźnika LFnu krótkookresowej analizy HRV w wyłonieniu chorych o relatywnie niewielkim ryzyku złośliwych arytmii komorowych, aczkolwiek negatywna wartość prognostyczna tego parametru była mniejsza, niż wskaźnika BRS_WBA.

4. Łączna analiza testu MTWA oraz wskaźnika BRS_WBA może zwiększyć szanse, że pacjent zakwalifikowany do kolejki osób o niższym ryzyku SCD, to znaczy kolejki wolniejszej, może bezpiecznie oczekiwać na zabieg implantacji ICD. Test MTWA posiada 100% negatywną wartość prognostyczną w 12-miesięcznym okresie oczekiwania. Dodatkowe stwierdzenie u takich osób wartości $BRS_WBA \geq 3,4$ ms/mmHg wydłuża bezpieczny okres do 24 miesięcy. Godnym polecenia jest również połączenie oceny testu MTWA z wskaźnikiem LFnu krótkookresowej HRV mierzonej w czasie oddechu sterowanego głosem z taśmy (0,25 Hz), jednak zestaw taki wyłaniał mniejszą liczbę osób o minimalnym ryzyku incydentów końcowych.

9. SUMMARY

According to the current recommendations, each patient with left ventricular systolic dysfunction ($LVEF \leq 35\%$) should have an ICD implanted for the primary prevention of SCD. This recommendation results in continuously growing waiting lists of patients who have been qualified for and are awaiting the procedure. While reduced LVEF is a feature shared by all the patients in this group, the risk of malignant ventricular arrhythmias varies widely. It therefore seems important from the clinical point of view to improve the waiting lists by identifying patients at the lowest risk of SCD who can safely wait for the procedure, while higher-risk patients undergo the procedure before them. In the dissertation research, it has attempted to find parameters that would be characterised by maximum negative predictive value and to determine the threshold values of these parameters that would serve the above purpose. This topic has never been discussed in the literature in a comprehensive manner before and all the previous studies were aimed at identifying patients at the highest risk of SCD, which has become less significant given the acceptance of the fact that reduced LVEF is the only and sufficient parameter that qualifies patients for ICD implantation.

The aims of the dissertation research were as follows:

1. To determine whether MTWA testing could be useful in establishing the order of ICD implantation procedures in a group of patients with left ventricular systolic dysfunction who have been qualified for ICD implantation for the primary prevention of SCD by identifying patients at a relatively low risk of malignant ventricular arrhythmias who can safely wait for the procedure.
2. To determine whether the novel non-invasive BRS testing could be useful in this context with the establishing threshold values with the highest negative predictive value.
3. To determine whether the short-term HRV parameters could be useful in this context.
4. To determine the diagnostic parameters whose combined analysis could increase the likelihood that a patient qualified for a waiting list for patients at a lower risk of SCD, i.e. for a waiting list with longer waiting times, can safely await ICD implantation.

The dissertation research included 161 patients with LVEF $\leq 35\%$ qualified for ICD implantation for the primary prevention of SCD and managed in accordance with the current recommendations that take into account the wide use of beta-blockers. Patients with a history of an VT/VF episode were excluded. Each patient underwent the following study procedures: 12-lead ECG (including QRS width), BRS testing (including non-invasive BRS parameters: BRS_RI and BRS_WBA), HRV assessment based on 8-minute recordings of systolic blood pressure and heart period (during spontaneous respiration and during breathing paced by a taped voice at a frequency of 0.25 Hz), 24-hour ECG monitoring (including the number of VPCs and nsVT), an MTWA test (using the analytical spectral method) during an exercise stress test on a treadmill. All these assessments were performed in patients receiving long-term drug treatment. The primary endpoint events included SCD, spontaneous VT/VF, high-voltage ICD interventions for ventricular arrhythmia with a rapid heart rate. The secondary endpoint events included cardiovascular deaths, spontaneous VT/VF, high-voltage ICD interventions for ventricular arrhythmia with a rapid heart rate. The median follow-up was 26 months (interquartile range: 19-29 months), during which 20 primary endpoint events and 31 secondary endpoint events occurred.

MTWA testing showed an NPV of 100% for a primary endpoint event for 12 months of follow-up. This result was observed in 42 patients. The NPV for a primary endpoint event for 24 months of follow-up was 97.62%. The NPV for a secondary endpoint event for 12 and 24 months of follow-up were 97.62% and 95.24%, respectively.

The optimal threshold values for BRS and HRV that divided the patients into the group at a high risk of endpoint events and the group at a low risk of endpoint events were: during spontaneous respiration BRS_WBA = 3.4 ms/mmHg, BRS_RI = 3.6 ms/mmHg, LFnu = 23, during paced breathing LFnu = 20. The above parameters independently affected the intensity of the primary and secondary endpoint events, although NPV for these values was below 100% ranging from 89.23% to 98.92%. In order to increase NPV additional threshold values for these parameters were determined. These values were: during spontaneous respiration BRS_WBA > 6.0 ms/mmHg, BRS_RI > 15.9 ms/mmHg, LFnu > 73, during paced breathing (0.25 Hz) LFnu > 59. BRS_WBA > 6 ms/mmHg was characterised by an NPV of 100% for both 12 and 24 months of follow-up with the greatest number of patients meeting these threshold values

(45 patients). BRS_{RI}, due to the large number of non-diagnostic results related to the low level of coherence between the signals of systolic blood pressure and heart period, identified a mere 10 patients despite being characterised by an NPV of 100%.

In order to perform a comprehensive assessment of the patients I analysed various combinations of the parameters. A maximum NPV (100%) for 12 and 24 months of follow-up was obtained for the combination of MTWA with BRS_{WBA} (at a threshold value ≥ 3.4 ms/mm Hg) and for the combination of MTWA with LFnu during paced breathing (at a threshold value ≥ 20 mmhe combination of MTWA with BRS_{WBA} allowed to identify the greatest number of patients free from events during the follow-up (30 patients). With the combination of MTWA with LFnu, this number was lower (25 patients).

The analyses performed in the dissertation research allowed to draw the following conclusions:

1. In the group of patients with left ventricular systolic dysfunction receiving standard treatment, including a wide use of beta-blockers, excluding patients with a history of malignant ventricular arrhythmia, the negative prognostic value of MTWA is 100% over 12 months of observation. MTWA may therefore be considered useful in determining the order of ICD implantation procedures in this group of patients by identifying patients at a relatively low risk of malignant ventricular arrhythmias who can safely await the procedure for this period.
2. The usefulness of BRS assessment using the Robbe method for predicting malignant ventricular arrhythmias was been demonstrated. However, the significant percentage of non-diagnostic results caused by an excessively low coherence between the signals of systolic blood pressure and cardiac cycle length considerably limits the potential clinical usefulness of this parameter. On the other hand, the recently developed parameter, BRS_{WBA}, whose analysis takes into account all signal points of systolic blood pressure and cardiac cycle length irrespective of the magnitude of coherence, is devoid of the inconvenience associated with the Robbe parameter and ensures a high diagnostic value of the method. BRS_{WBA} above 6 ms/mm Hg was associated with a negative prognostic value of 100% for 24 months of observation.

3. The research has shown the usefulness of LFnu determined in short-term analysis of HRV, for the differentiation of patients who experienced endpoint events during the follow-up. The negative prognostic value of this parameter was, however, lower than that of BRS_WBA.
4. A combined analysis of MTWA and BRS_WBA may increase the likelihood that a patient qualified for the waiting list of patients at a lower risk of SCD, i.e. the waiting list with longer waiting times, can safely await the ICD implantation procedure. The MTWA test is characterised by a negative prognostic value of 100% for 12 months of waiting and if BRS_WBA is found to be at least 3.4 ms/mmHg, the waiting time increases to 24 months. It is also recommendable to combine MTWA with LFnu of short-term HRV during paced breathing (0.25 Hz), although such combination identifies a lower number of patients at a minimal risk.