

## DOBOWA ZMIENNOŚĆ RYTMU ZATOKOWEGO SERCA JAKO WSKAŹNIK AKTYWNOŚCI AUTONOMICZNEGO UKŁADU NERWOWEGO U MĘŻCZYŹN Z ZESPOŁEM ZALEŻNOŚCI ALKOHOLOWEJ W OKRESIE ABSTYNENCJI

**Maria Kłopocka<sup>1</sup>, Jacek Budzyński<sup>1</sup>, Robert Bujak<sup>2</sup>,  
Maciej Świątkowski<sup>1</sup>, Włodzimierz Sinkiewicz<sup>2</sup>, Marcin Ziółkowski<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Klinika Gastroenterologii i Chorób Wewnętrznych,

<sup>2</sup>Klinika Alergologii i Chorób Wewnętrznych,

<sup>3</sup>Zakład Pielęgniarstwa Psychiatrycznego  
Akademii Medycznej w Bydgoszczy

### **DAILY SINUS HEART RATE VARIABILITY AS THE INDICATOR OF AUTONOMIC NEURAL SYSTEM ACTIVITY IN ALCOHOL DEPENDENT MALE PATIENTS DURING ABSTINENCE PERIOD**

**ABSTRACT** – Heart rate variability (HRV) is a cardiovascular autonomic neural system activity indicator and its decrease is a good sudden cardiac death predictor. The aim of this study was to estimate the R-R intervals of sinus heart rhythm variability no later than 3 weeks after the alcohol consumption period end and after 4 weeks of controlled alcohol abstinence in alcohol dependent male patients. **PATIENTS AND METHODS:** In 34 alcohol dependent male patients and 14 males, who denied alcohol abuse, 24-hours ceg Holter monitoring with HRV analysis was performed twice, with four weeks interval period. **RESULTS:** In alcohol dependent patients, examined no later than 3 weeks after alcohol abuse period, the following findings were made: higher mean daily heart rate and lower values of the mean R-R interval duration (MRR), lower standard deviations for all 5 minutes segments of the analysis (SDNN\_1) and lower frequency component of HRV spectrum (LF) than in control group. The percentage of differences between R-R intervals that are greater than 50ms (pNN50) in alcohol dependent males examined no later than 3 weeks after alcohol abuse period were lower than in control group with borderline statistical significance. In alcohol dependent males after 4 weeks of alcohol abstinence a significant increase of the standard deviations of all R-R intervals (SDNN) and pNN50 were observed. The standard deviation of the mean R-R intervals for all 5 minutes segments of the analysis (SDNN\_1) and LF increased, but not significantly. Moreover, after 4 weeks of abstinence, the percentage of alcohol dependent patients with prognostic HRV changes decreased. **CONCLUSION:** After 4 weeks of abstinence in alcohol dependent males, increase of vagal nerve dependent heart rate regulation parameters values was found, which may indicate a decrease of cardiovascular complications risk in these patients.

**Key words:** heart rate variability, alcohol dependence, cardiac sudden death – risk factors.

## WSTĘP

Badania przeprowadzone w ostatnich dekadach wykazały istnienie związku między aktywnością autonomicznego układu nerwowego i chorobami układu sercowo-naczyniowego (5). Wysoka aktywność układu współczulnego i/lub obniżenie aktywności nerwu błędnego pozostaje w związku przyczynowym nie tylko z występowaniem groźnych arytmii i nagłych zgonów sercowych, ale powoduje także insulinooporność, hiperlipidemię, zwiększa ciśnienie tętnicze, podstawową częstość rytmu serca, hematokryt i aktywność płytek krwi. Poprzez te mechanizmy przewaga układu sympatycznego sprzyja rozwojowi miażdżycy, przerostu mięśnia sercowego i mięśniówki naczyń. Każdy z wymienionych stanów zwiększa ryzyko wystąpienia incydentu wieńcowego i nagłego zgonu.

Użytecznym markerem aktywności obu części autonomicznego układu nerwowego wydaje się badanie zmienności rytmu zatokowego serca (heart rate variability, HRV) (5). Poza tym w ocenie wpływu układu autonomicznego na 24-godzinny elektrokardiogram wykorzystuje się badanie: sympatykotonicznych i wago-tonicznych zaburzeń rytmu serca, obniżenia odcinka ST i zmian okresu repolaryzacji.

Objawy zespołu abstynencyjnego (nerwowość, niepokój, nadpobudliwość, tachykardia, potliwość) oraz ich skuteczne łagodzenie przy pomocy  $\beta$ -blokerów wskazują na dużą aktywność współczulnego układu nerwowego w okresie po odstawieniu alkoholu. Sugeruje to zwiększone ryzyko wystąpienia powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego w tej grupie chorych.

Celem pracy była ocena zmienności odstępów R-R rytmu zatokowego serca, jako wykładnika aktywności autonomicznego układu nerwowego, u mężczyzn z zespołem zależności alkoholowej w okresie 3 tygodni po zakończeniu picia alkoholu oraz po 4 tygodniach kontrolowanej abstynencji.

### Wyjaśnienia skrótów:

1. Parametry czasowej analizy zmienności odstępów R-R zapisu ekg (HRV – heart rate variability). Wyróżnia się dwie metody:

a. Wskaźniki obliczane na podstawie analizy czasu trwania kolejnych odstępów między załamkami R rytmu zatokowego serca:

MRR – średni odstęp R-R rytmu zatokowego; (mean time of NN duration; ms);

SDNN – standardowe odchylenie od średniej wszystkich odstępów R-R (standard deviation of all NN intervals), opisuje całkowitą zmienność rytmu zatokowego;

SDNN\_I – średnia z odchyłeń standardowych odstępów między sąsiednimi załamkami R w kolejnych 5-minutowych seriach z 24-godzinnego zapisu, (the mean of standard deviations for all 5 minutes segments of the analysis);

SDANN\_I – standardowe odchylenie od średniej wartości odstępów R-R w kolejnych 5-minutowych przedziałach (standard deviation of the mean NN intervals for all 5 minutes segments of the analysis), umożliwia ocenę wolno zmieniających się składowych HRV;

b. wskaźniki obliczane na podstawie analizy różnic czasu trwania kolejnych odstępów R-R:

r-MSSD – pierwiastek kwadratowy ze średniej sumy kwadratów różnic między kolejnymi odstępami R-R kwadrat (square root of the mean sum of squares of NN intervals);

pNNS50 – odsetek odstępów R-R różniących się o ponad 50ms od poprzedzających (percentage of differences between RR intervals that are greater than 50ms);

2. Parametry analizy widmowej (częstotliwościowej) zmienności rytmu zatokowego serca (w tej metodzie, przy pomocy komputerowej analizy z wykorzystaniem szybkiej transformacji Furniera lub metody autoregresji, ocenia się naturalną zmienność rytmu serca zależną od aktywności od oddychania, wpływu baro- i chemoreceptorów, wahań ciepłoty ciała, itp.

CMW – całkowita moc widma zmienności rytmu zatokowego serca;

ULF – składowa ultrakrótkich częstotliwości (<0,0033Hz) widma;

VLF – składowa bardzo niskich częstotliwości (0,0033-0,04Hz);

LF – składowa niskich częstotliwości (0,04-0,15Hz) widma, określa zmienność modulowaną przez układ współczulny;

HF – składowa wysokich częstotliwości (0,15-0,4Hz), tu mieszczą się zmiany rytmu serca wynikające z niemiarowości oddechowej (o średniej częstotliwości 0,25Hz), zależnej od aktywności układu przywspółczulnego;

LF/HF – stosunek wartości niskich do wysokich składowych widma, określa współzależność obu typów modulacji wegetatywnej.

Na zwiększenie wpływu układu współczulnego na regulację częstości rytmu serca wskazuje: zmniejszenie wartości CMW, zwiększenie wartości LF/HF, LF.

Za wskaźniki aktywności układu przywspółczulnego (nerwu błędnego) uważane są: rMSSD, pNNS50, CMW, HF.

SDNN i LF/HF – uważane są za wskaźniki napięcia całego autonomicznego w obrębie serca, dynamicznej równowagi między dwiema częściami układu wegetatywnego.

## MATERIAŁ I METODY

Badania przeprowadzono w grupie 34 mężczyzn z zespołem zależności alkoholowej (zza). Kryteriami włączenia do grupy badanej były: płeć męska, wiek w przedziale 30-50 lat, spełnianie kryteriów ICD-10 dla rozpoznania zespołu zależności alkoholowej, picie alkoholu w okresie nie dłuższym niż 3 tygodnie przed włączeniem do badania. Grupę kontrolną stanowiło 14 mężczyzn, w przedziale wieku 30-50 lat, diagnozowanych w klinice z powodu nietypowych bólów w klatce piersiowej, którzy nie spożywali alkoholu w ciągu ostatnich 3 tygodni, a w okresie wcześniejszym pili alkohol w ilościach nie przekraczających 3 standardowych drinków tygodniowo (ilość uznana za protekcyjną wobec układu sercowo-naczyniowego). Osoby z grupy kontrolnej deklarowały utrzymywanie abstynencji alkoholowej w okresie 4 tygodni między badaniami. Wszyscy badani, zarówno mężczyźni z zza, jak i z grupy kontrolnej mieli ujemny wynik elektrokardiograficznej próby wysiłkowej na bieżni

ruchomej, nie skarżyli się na istotne dolegliwości, sugerujące występowanie schorzeń mogących mieć wpływ na zachowanie się parametrów HRV (np. nadeściśnienie tętnicze, niewydolność serca, cukrzyca, itd.). Nie przyjmowali też żadnych leków. Dane demograficzne i kliniczne badanych mężczyzn przedstawiono w tabeli 1.

U każdego z badanych przeprowadzono badanie kliniczne oraz dwukrotnie wykonano dobowe monitorowanie holterowskie i elektrokardiograficzną próbę wysiłkową na bieżni ruchomej, pierwsze przy włączeniu do badania (u mężczyzn z zza w okresie nie dłuższym niż 3 tygodnie od zakończenia spożywania alkoholu) i drugie po 4 tygodniach. Badania pacjentów z zza i z grupy kontrolnej przeprowadzono za każdym razem w tych samych warunkach, w trakcie hospitalizacji w Klinice Gastroenterologii i Chorób Wewnętrznych. W okresie 4 tygodni obserwacji mężczyźni z zza byli hospitalizowani w Oddziale Leczenia Uzależnień, Kliniki Psychiatrii AM w Bydgoszczy, gdzie kontrolowano utrzymywanie abstynencji (badanie kliniczne, badanie alkometem, biochemiczne wskaźniki nadużywania alkoholu).

Uzyskany zapis holterowski poddano analizie, oceniając średnią, maksymalną i minimalną dobową częstość serca, liczbę nieprawidłowych pobudzeń serca i pauz, a następnie usunięto z zapisu wszystkie artefakty oraz pozazatokowe pobudzenia serca. Uzyskany materiał poddano analizie czasowej i widmowej (częstotliwościowej) zmienności odstępów R-R rytmu zatokowego serca, wykorzystując program komputerowy MEDILOG (Hewlett Packard).

Całkowitą liczbę standardowych drinków wypitych w ciągu 90 i 30 dni przed wykonaniem badania (1 drink = 13,6g=1oz czystego etanolu) oraz liczbę dni picia alkoholu w tym samym okresie obliczano przy pomocy kwestionariusza WHO Timeline/IDS. Ciężkość uzależnienia od alkoholu oceniano przy pomocy skali SADD (6) i polskiej wersji Michigan Alcoholism Screening Test (MAST) (3).

Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Terenowej Komisji Etyki Badań Naukowych przy Akademii Medycznej im. L. Rydygiera w Bydgoszczy oraz pisemną zgodę pacjenta.

Uzyskane wyniki przedstawiono jako medianę oraz 95% przedział ufności (CI). Normalność rozkładu badanych parametrów zbadano przy pomocy testu W Shapiro-Wilka. Istotność różnicy wartości badanych parametrów w grupie badanej i kontrolnej oceniono przy pomocy testu U-Manna-Whitney'a, natomiast porównania ich wielkości w badaniu pierwszym i drugim dokonano przy pomocy testu kolejności par Wilcoxon. Zbadano też korelacje rang Spearmana między parametrami HRV i danymi klinicznymi. Obliczeń dokonano przy pomocy programu statystycznego STATISTICA 5,0 PL.

## WYNIKI

U badanych mężczyzn z zza, w porównaniu z grupą kontrolną, stwierdzono na początku badania istotnie wyższe wartości wskaźników głębokości uzależnienia od alkoholu (SADD, MAST) oraz ilości alkoholu spożytego w ostatnich 30 i 90 dniach przed włączeniem do badania (Tabela 1). U żadnego z badanych, zarówno z grupy pacjentów z zza, jak i z grupy kontrolnej, nie stwierdzono klinicznych, hemodyna-

TABELA 1

Kliniczne i demograficzne dane badanych pacjentów z zespołem zależności alkoholowej (zza) oraz osób z grupy kontrolnej. (przedziały ufności – -95% - 95% CI, mediana)

Dane kliniczne	Pacjenci z zza (n=34)		Grupa kontrolna (n=14)		P=
	mediana	CI	mediana	CI	
Wiek	42	36,8-43,1	45,0	39,2-46,6	0,15
SADD	26,5	23,7-29,2	1	0,3-0,98	0,0001
MAST	38,5	33,7-44,4	0	–	0,0001
Liczba dni picia w ciągu 90 dni przed włączeniem do badania	60,5	44,1-63,5	5	2,1-7,75	0,0001
Liczba standardowych drinków wypitych w ciągu 90 dni przed włączeniem do badania	722,0	671-1137	8	2,9-9,78	0,0001
Liczba standardowych drinków wypitych w ciągu 30 dni przed włączeniem do badania	217,0	168-296	0	–	0,0001

TABELA 2

Mediany i przedziały ufności (CI) parametrów czasowej i częstotliwościowej analizy zmienności rytmu zatokowego serca u mężczyzn z zza na początku badania i po 4 tygodniach jej trwania. Wyniki porównano z grupą kontrolną (K).

Parametr	Na początku badania (1) (n=34)		Po 4 tygodniach (4) (n=34)		P=		
	Mediana	-95%-95% CI	Mediana	-95%-95% CI	1vs4	1vsK1	4vsK4
HR śr. (/min)	77,5	73,1-79,5	76,0	72,0-78,6	0,35	<b>0,035</b>	<b>0,050</b>
HR min. (/min)	50,0	46,4-51,4	48,5	45,9-50,8	0,96	0,32	0,55
HR max. (/min)	120,5	126,0-138,6	133,0	127,9-142,3	0,72	<b>0,08</b>	<b>0,058</b>
D-HR (/min)	81,0	77,0-89,6	85,0	78,8-94,3	0,89	0,17	0,13
SVEB (/dobeę)	16	12,4-95,4	9,0	11,5-36,9	0,12	0,15	0,55
VEB (/dobeę)	0	-6,6-40,1	1,0	-19,5-73,2	0,39	0,63	0,54
MRR (ms)	765,15	745,9-809,6	787,1	766,9-837,0	0,14	<b>0,003</b>	<b>0,02</b>
SDNN (ms)	119,7	115,9-141,5	144,4	129,2-156,7	<b>0,042</b>	0,55	0,46
SDNN <sub>I</sub> (ms)	50,2	47,9-61,7	54,2	53,1-67,9	<b>0,058</b>	<b>0,013</b>	0,33
SDANN <sub>I</sub> (ms)	98,1	98,1-124,8	123,5	113,8-141,0	0,14	0,85	0,20
RMSSD (ms)	29,6	27,7-41,4	29,7	30,7-45,6	0,43	0,11	<b>0,07</b>
PNN50 (%)	4,5	4,4-11,6	7,1	7,2-14,4	<b>0,018</b>	<b>0,08</b>	0,27
SDNN <sub>I</sub> /MRR	0,07	0,06-0,08	0,07	0,07-0,08	<b>0,053</b>	0,12	0,53
PNN50/MRR	0,006	0,006-0,01	0,009	0,009-0,017	<b>0,014</b>	0,16	0,38
CMW (ms <sup>2</sup> )	3054,1	3034,5-4769,	3623,3	3510,1-5459,	0,38	0,21	0,32
ULF (ms <sup>2</sup> )	359,4	330,0-882,5	366,6	353,8-794,7	0,78	0,21	0,18
VLF (ms <sup>2</sup> )	1758,0	1698,0-2508,	2097,9	1988,7-2928,	0,15	0,33	0,16
LF (ms <sup>2</sup> )	615,6	612,1-1093,7	768,2	756,3-1257,8	<b>0,08</b>	<b>0,015</b>	<b>0,054</b>
HF (ms <sup>2</sup> )	213,2	216,8-518,1	299,9	283,2-607,4	0,16	0,17	0,38
LF/HF	3,0	2,4-3,4	3,0	2,4-3,4	-	0,07	0,07

Objaśnienia: (1) - wartości badanych parametrów w grupie pacjentów z zza w pierwszym badaniu, (4) – wartości badanych parametrów w grupie pacjentów z zza w drugim badaniu, po 4 tygodniach abstinencji, (K1) – wartości badanych parametrów w grupie kontrolnej w pierwszym badaniu, (K4) – wartości badanych parametrów w grupie kontrolnej po 4 tygodniach.

TABELA 2a

Mediany i przedziały ufności (CI) parametrów czasowej i częstotliwościowej analizy zmienności rytmu zatokowego serca w grupie kontrolnej w pierwszym badaniu i w wykonanym po 4 tygodniach.

parametr	Badanie pierwsze (N=14)		Po 4 tygodniach (N=14)		P=
	Mediana	-95%-95% CI	Mediana	-95%-95% CI	
HR śr. (/min)	69,5	65,1-76,3	69,5	64,5-76,2	0,69
HR min. (/min)	48,5	43,8-50,0	47,5	44,3-49,4	0,79
HR max. (/min)	120	112,5-137,2	119,0	113,7-136,6	0,89
D-HR (/min)	76	64,9-91,0	75,5	66,7-89,8	0,89
SVEB (/dobe)	7,5	-0,5-49,2	8,5	-0,3-49,4	0,72
VEB (/dobe)	0	-0,4-10,5	1,0	0,8-14,2	0,27
MRR (ms)	847,5	825,4-915,4	866,9	826,9-931,6	0,50
SDNN (ms)	128,2	110,6-153,1	136,2	112,8-155,0	0,50
SDNN_I (ms)	62,3	56,1-69,7	65,9	44,9-72,8	0,89
SDANN_I (ms)	111,5	90,2-134,8	108,5	87,9-133,3	0,89
RMSSD (ms)	35,1	30,2-47,3	52,9	33,7-63,3	0,14
pNN50 (%)	6,4	5,4-15,9	11,4	6,2-22,5	<b>0,08</b>
SDNN_I/MRR	0,07	0,07-0,08	0,08	0,06-0,08	0,43
pNN50/MRR	0,008	0,007-0,02	0,013	0,008-0,022	0,36
CMW (ms <sup>2</sup> )	4158,2	3017,5-5165,5	5163,5	3228,2-5803,8	0,14
ULF (ms <sup>2</sup> )	400,9	190,6-1045,5	557,5	291,0-1133,8	0,22
VLF (ms <sup>2</sup> )	2434,4	2145,7-2946,3	2771,5	2188,1-3278,9	0,22
LF (ms <sup>2</sup> )	1029,2	841,8-1332,2	1105,3	885,5-1484,5	<b>0,08</b>
HF (ms <sup>2</sup> )	299,6	207,0-522,1	389,6	255,6-563,0	0,14
LF/HF	4,0	2,8-4,5	4,0	2,8-4,5	-

micznych i elektrokardiograficznych cech upośledzenia rezerwy wieńcowej (próbe przerywano przy obciążeniu powyżej 10,4 MET's z powodu zmęczenia). Pacjenci z zaa w okresie 3 tygodni po zakończeniu picia alkoholu mieli istotnie większą średnią dobową częstość rytmu serca oraz niższe wartości MRR, SDNN\_I i LF w porównaniu z grupą kontrolną (Tabela 2). U mężczyzn z zaa wykazano ponadto granicznie niższą wartość maksymalnej dobowej częstości rytmu serca i pNN50 niż w grupie kontrolnej (Tabela 2). W grupie badanych mężczyzn z zaa po 4 tygodniach abstynencji obserwowano istotny wzrost wartości SDNN i pNN50, natomiast wartości SDNN\_I, stosunku pNN50 do MRR (skorygowana wartość pNN50) i LF wzrastały nieznacznie (Tabela 2).

Średnie wartości parametrów czasowej analizy zmienności odstępów R-R rytmu zatokowego serca (HRV) u badanych mężczyzn były zbliżone do wartości przyjętych za prawidłowe, natomiast całkowita moc widma HRV (CMW) oraz pasmo jej ultrakrótkich częstotliwości (ULF), tak w grupie badanej, jak i kontrolnej, miały obniżone wartości (Tabele 2, 2a, 3). U 14/34 (41%) spośród badanych pacjentów z zaa stwierdzono prognostycznie istotne (wskazujące na zagrożenie nagłym zgonem sercowym) obniżenie wartości wskaźników czasowej analizy zmienności odstępów R-R (Tabela 3). Wyniki analizy widmowej wykazywały większy rozrzut i prognostycznie istotne obniżenie wartości wskaźników analizy widmowej HRV stwierdzono,

zależnie od parametru, u 18-100% badanych mężczyzn (Tabela 3). Po 4 tygodniach abstynencji odsetek mężczyzn z prognostycznie niską wartością SDNN i pNN50 zmniejszył się, ale nieznacznie (Tabela 3).

**TABELA 3**  
**Prawidłowe wartości parametrów analizy czasowej i widmowej zmienności rytmu zatokowego serca oraz odsetek pacjentów z wartościami predykcyjnymi dla umiarkowanego zagrożenia nagłym zgonem (2, 4) w pierwszym i drugim badaniu.**

Parametr	Norma	Wartości predykcyjne umiarkowanego zagrożenia	% pacjentów z wartościami predykcyjnymi dla umiarkowanego zagrożenia 0 vs. 4 badanie
MRR (ms)			
SDNN (ms)	141±39	<100	21% vs. 14%
SDNN I (ms)			
SDANN I (ms)	127±39	<100	0
RMSSD (ms)	27±12	<15	0
PNN50 (%)		<4	41% vs. 31%
CMW (ms <sup>2</sup> )	19710±12248	<6000	79% vs. 79%
ULF (ms <sup>2</sup> )	16592±10525	<5000	100% vs. 100%
VLF (ms <sup>2</sup> )	1913±1328	<600	0% vs. 0%
LF (ms <sup>2</sup> )	913±719	<120	0% vs. 0%
HF (ms <sup>2</sup> )	291±454	<35	0% vs. 0%
LF/HF	1,5±2,0	<1,6	18% vs. 15%

Wykazano korelacje między wskaźnikami czasowej i widmowej analizy zmienności odstępów R-R rytmu zatokowego serca i danymi klinicznymi (Tabela 4).

**TABELA 4**  
**Współczynniki korelacji rang Spearmana oraz wartości współczynników p (w nawiasie poniżej) dla zmiennych korelacji między wartościami wskaźników czasowej i widmowej analizy zmienności odstępów R-R rytmu zatokowego serca uzyskanymi w pierwszym badaniu oraz danymi klinicznymi w grupie mężczyzn z zaa (n=34).**

	D-HR	rMSSD	PNN50	SDNN_I	CMW	VLF	LF	HF	LF/HF
Wiek	-0,36 (0,04)	-0,42 (0,045)	-0,53 (0,002)	-0,42 (0,017)	-0,38 (0,03)		-0,53 (0,002)	-0,54 (0,002)	
SADD									
MAST		0,46 (0,017)	0,54 (0,004)					0,44 (0,02)	-0,46 (0,02)
Drink 90									
Drink 30					-0,38 (0,05)				
Dni 90					-0,41 (0,03)	-0,39 (0,04)			

Objaśnienia: SADD – Short Alcohol Dependence Data, MAST- Michigan Alcoholism Screening Test, Drink 90 – liczba standardowych drinków wypitych w ciągu 90 dni przed rozpoczęciem badania, Drink 30 – liczba standardowych drinków wypitych w ciągu 30 dni przed rozpoczęciem badania, Dni 90 – liczba dni spożywania alkoholu w ciągu 90 dni przed rozpoczęciem badania.

## OMÓWIENIE WYNIKÓW

Dane epidemiologiczne wskazują, że osoby spożywające umiarkowane (1-2 standardowe drinki dziennie) ilości alkoholu mają mniejsze ryzyko wystąpienia incydentu wieńcowego niż abstynenci i osoby spożywające alkohol w większych ilościach (krzywa J) (4). Wiadomo też, że nadmierne spożywanie alkoholu stanowi czynnik ryzyka ciężkich komorowych zaburzeń rytmu serca oraz nagłej śmierci sercowej (5). Za jeden z predyktorów wystąpienia tych zaburzeń uważana jest obniżona zmienność rytmu zatokowego serca. W badaniach własnych (Tabela 3), w okresie do 3 tygodni od zakończenia spożywania alkoholu u 41% mężczyzn z zaa obserwowano obniżenie wartości wskaźników aktywności nerwu błędnego czasowej analizy zmienności odstępów R-R rytmu zatokowego serca (pNN50) wskazujące na umiarkowane zagrożenie nagłym zgonem sercowym. Grupę tych mężczyzn charakteryzowała też tendencja do niższych (nieznamienne) średnich wartości wskaźników aktywności nerwu błędnego (pNN50) w stosunku do grupy kontrolnej. Po 4 tygodniach abstynencji alkoholowej u badanych mężczyzn z zaa obserwowano korzystne w sensie prognostycznym zmiany aktywności autonomicznego układu nerwowego, tzn. wzrost średniej wartości wskaźników aktywności nerwu błędnego (pNN50) i zmniejszenie odsetka osób z prognostycznie niską wartością wskaźników HRV (Tabele 2-3). W tym samym czasie w grupie kontrolnej wartość pNN50 wzrastała nieznamienne (Tabela 2a).

Uzyskane wyniki są po części zgodne z danymi uzyskanymi przez autorów badających to zagadnienie wcześniej. W pracach tych analizowano albo wpływ jednorazowego przyjęcia umiarkowanej dawki alkoholu (0,7-1g/kg m.c.), albo porównywano wartości parametrów HRV u osób uzależnionych od alkoholu z grupą kontrolną. W pracach z pierwszej grupy wykazano, że spożycie umiarkowanej dawki alkoholu przez osoby zdrowe lub ze stabilną postacią duszniczą bolesną powodowało zwiększenie wartości ilorazu LF/HF (9), zwiększenie wartości składowych VLF i LF widma HRV (12), zmniejszenie wartości składowej HF widma HRV (14) lub brak zmian parametrów HRV (7, 15). Wpływ ten nie zależał od ilości jednocześnie przyjętych płynów (16). U osób uzależnionych od alkoholu stwierdzono natomiast niższe wartości składowej HF widma HRV (14) i zmniejszenie wartości rMSSD (8, 10). Wyniki tych prac wskazują, że spożywanie alkoholu powodowało zmniejszenie regulacji częstości pracy serca zależnej od nerwu błędnego oraz, rzadziej, zwiększenie udziału współczulnego układu nerwowego w tym procesie. Wykazano ponadto, że abstynencja alkoholowa po 6-8 dniach leczenia akamprozatem wiązała się, podobnie jak w naszej pracy po 4 tygodniach, ze zwiększeniem wartości wskaźników wpływu nerwu błędnego na regulację częstości pracy serca. Oznaczało to zmniejszenie ryzyka nagłego zgonu w tej grupie pacjentów (1).

W pracy wykazano ponadto (Tabela 4) ujemne korelacje między wiekiem mężczyzn z zaa i wartościami wskaźników aktywności parasympatycznego układu nerwowego w okresie po nadmiernym spożywaniu alkoholu (D-HR, rMSSD, pNN50, CMW, HF). Zmniejszanie wartości wskaźników aktywności nerwu błędnego z wiekiem jest znane z piśmiennictwa (11). Wykazano ponadto, że wartości wskaźników



głębokości uzależnienia alkoholowego (MAST) korelowały dodatnio z wartościami wskaźników aktywności parasympatycznego układu nerwowego (rMSSD, pNN50, HF) i ujemnie z parametrem określającym globalny wpływ autonomicznego układu nerwowego na regulację rytmu serca (LF/HF). Wyznaczone korelacje wskazują też na zmniejszanie się całkowitej mocy widma HRV (zmniejszanie się wpływu nerwu błędnego na regulację rytmu serca) wraz ze zwiększaniem się częstotliwości i intensywności picia alkoholu w okresie przed badaniem (dni90, drink30) (Tabela 4). Poczynione przez nas obserwacje mogą sugerować wpływ picia etanolu na autonomiczną regulację częstości rytmu serca, choć nie wykonaliśmy badania w okresie nadużywania alkoholu. Hipotezę tę mogłaby wspierać obserwacja wzrostu wartości wskaźników nerwu błędnego (pNN50) po okresie 4 tygodniowej obserwacji. Ponieważ jednak w grupie kontrolnej (mniej liczebnej) obserwowaliśmy podobną tendencję, niewykluczone, że niższe wartości SDNN i pNN50 w pierwszym badaniu mogły wynikać ze stresu związanego z hospitalizacją, pobytem w nowym miejscu, konsekwencjami nieprawidłowego wyniku badania, itd.

Uzyskane wyniki mogą mieć jednak znaczenie praktyczne. Potencjalnie występujące zmiany aktywności autonomicznego układu nerwowego w okresie abstynencji należy brać pod uwagę przy doborze leczenia farmakologicznego pacjentów z zza. Z piśmiennictwa (13) wiadomo, że u chorych z zaburzeniami lękowymi wartości wskaźników aktywności układu współczulnego wzrastają, u pacjentów z depresją zmniejszają się wartości wskaźników aktywności nerwu błędnego. Wspomniane zaburzenia psychiczne dość często występują u mężczyzn uzależnionych od alkoholu i mogą pogłębiać indukowaną alkoholem dysregulację autonomicznego układu nerwowego. Może ona być dodatkowo nasilana przyjmowaniem trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych. Jedynie selektywne inhibitory wychwytu serotoniny nie miały takiego działania.

## WNIOSKI

1. U znacznej części pacjentów uzależnionych od alkoholu w okresie do 3 tygodni od zakończenia picia obserwowano zmniejszone wartości wskaźników aktywności nerwu błędnego wskazujące na zagrożenie nagłym zgonem sercowym.

2. Czterotygodniowa abstynencja alkoholowa w badanej grupie mężczyzn wiązała się z prognostycznie korzystnym zwiększeniem udziału nerwu błędnego w regulacji częstości rytmu serca.

3. Dalszych badań wymagają zmiany wielkości parametrów analizy zmienności rytmu zatokowego serca u osób uzależnionych od alkoholu w okresie abstynencji oraz ocena ich wartości prognostycznej w przewidywaniu wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego w tej grupie chorych.

## STRESZCZENIE

Zmienność rytmu zatokowego serca (HRV) uważana jest za dobry wykładnik aktywności sercowo-naczyniowego autonomicznego układu nerwowego. Jej obniżenie

wskazuje na zagrożenie nagłym zgonem sercowym. Celem pracy była ocena zmienności odstępów R-R rytmu zatokowego serca u mężczyzn z zespołem zależności alkoholowej w okresie do 3 tygodni po zakończeniu picia alkoholu oraz po 4 tygodniach kontrolowanej abstynencji. **MATERIAŁ I METODY:** U 34 mężczyzn z zespołem zależności alkoholowej (zza) i 14 mężczyzn negujących nadmierne spożywanie alkoholu dwukrotnie, w 4 tygodniowym odstępie, wykonano 24-godzinne monitorowanie ekg metodą Holtera z analizą HRV. **WYNIKI:** U mężczyzn z zza w okresie po zaprzestaniu picia alkoholu obserwowano większą średnią dobową częstość rytmu serca, mniejsze wartości średniego odstępu między załamkami R (MRR), standardowego odchylenia od średniej wartości odstępów R-R w kolejnych 5-minutowych przedziałach analizy (SDNN\_I) i składowej niskich częstotliwości widma HRV (LF) niż w grupie kontrolnej. Także odsetek różnic między kolejnymi odstępami R-R przekraczającymi 50ms (pNN50) u mężczyzn z zza był w okresie do 3 tygodni po zakończeniu picia alkoholu niższy niż w grupie kontrolnej, ale na granicy znamienności statystycznej. W grupie badanych mężczyzn z zza po 4 tygodniach abstynencji obserwowano istotny wzrost wartości standardowego odchylenia od średniej wszystkich odstępów R-R (SDNN) i pNN50, natomiast wartości standardowego odchylenia od średniej wartości odstępów R-R w kolejnych 5-minutowych przedziałach analizy (SDNN\_I) i LF wzrastały nieznamiennie. Po 4 tygodniach abstynencji zmniejszył się też odsetek uzależnionych mężczyzn z prognostycznie istotnie obniżonymi wartościami parametrów czasowej analizy HRV. **WNIOSKI:** Po 4 tygodniach abstynencji alkoholowej u mężczyzn z zza obserwowano wzrost wartości wskaźników wpływu nerwu błędnego na regulację częstości rytmu serca, co może wskazywać na zmniejszanie się ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych w tej grupie mężczyzn.

**Słowa kluczowe:** zmienność rytmu zatokowego serca, uzależnienie od alkoholu, nagła śmierć sercowa – czynniki ryzyka.

## PIŚMIENNICTWO

1. Agelink M.W.; Lemmer W.; Malessa R.; Zeit T.; Majewski T.; Klieser E.: *Improved autonomic neurocardial balance in short-term abstinent alcoholics treated with acamprosate*. Alcohol.Alcohol., 1998; 33: 602-5.
2. Bigger J.T., Fleiss J.L., Rolnitzky L.M., Steiman R.C.: *Frequency domain measures of heart period variability to asses risk late after myocardial infarction*. Am.J.Cardiol., 1993; 21: 729-36.
3. Falicki Z., Karczewski J., Leszek W., Chrzanowski W.: *Przydatność Michigan Alcoholism Screening Test (MAST) w warunkach polskich*. Psychiatria Pol, 1986; 20: 39-42.
4. Goldberg, D.M.; Hahn, S.E. and Parkes, J.G.: *Beyond alcohol: beverage consumption and cardiovascular mortality*. Clinica Chimica Acta, 1995; 237: 155-187.
5. Heart rate variability. *Standards of measurements, physiological interpretation, and clinical use*. Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology. Eur.Heart J., 1996; 17: 354-381.

6. Jorge M.R., Masur J.: *The use of the short-form alcohol dependence data questionnaire (SADD) in Brazilian alcoholic patients*. British Journal of Addiction, 1980; 80: 301-305.
7. Kageyama T.; Nishikido N.; Honda Y.; Kurokawa Y.; Imai H.; Kobayashi T.; Kaneko T.; Kabuto M.: *Effects of obesity, current smoking status, and alcohol consumption on heart rate variability in male white-collar workers*. Int-Arch-Occup-Environ-Health. 1997; 69 (6): 447-54.
8. Koskinen P.; Virolainen J.; Kupari M.: *Acute alcohol intake decreases short-term heart rate variability in healthy subjects*. Clin.Sci.Colch., 1994; 87: 225-30.
9. Maki T.; Toivonen L.; Koskinen P.; Naveri H.; Harkonen M.; Leinonen H.: *Effect of ethanol drinking, hangover, and exercise on adrenergic activity and heart rate variability in patients with a history of alcohol-induced atrial fibrillation*. Am.J.Cardiol., 1998;82: 317-22.
10. Malpas S.C.; Whiteside E.A.; Maling T.J.: *Heart rate variability and cardiac autonomic function in men with chronic alcohol dependence*. Br.Heart.J., 1991; 65: 84-8.
11. May O.; Arildsen H.; Moller M.: *Parasympathetic function during deep breathing in the general population: relation to coronary risk factors and normal range*. J.Intern.Med.,1999; 245: 287-94.
12. Rajan I.; Murthy P.J.; Ramakrishnan A.G.; Gangadhar B.N.; Janakiramaiah N.: *Heart rate variability as an index of cue reactivity in alcoholics*. Biol.Psychiatry., 1998; 43: 544-6.
13. Rechlin T.: *Die Bedeutung von Herzfrequenzanalysen bei psychiatrischen Fragestellungen*. Fortschr.Neurol.Psychiatr., 1995; 63: 106-20.
14. Rechlin T.; Orbes I.; Weis M.; Kaschka W.P.: *Autonomic cardiac abnormalities in alcohol-dependent patients admitted to a psychiatric department*. Clin.Auton.Res., 1996 6: 119-22.
15. Rossinen J.; Sinisalo J.; Partanen J.; Nieminen M.S.; Viitasalo M.: *Effects of acute alcohol infusion on duration and dispersion of QT interval in male patients with coronary artery disease and in healthy controls*. Clin.Cardiol., 1999; 22: 591-4.
16. Sehested J.; Heringlake M.; Schmidt V.: *Neurohumoral cardiovascular responses to alcohol and their modulation by peroral fluid*. Am.J.Cardiol. 1998; 81: 761-5.