

## Ocena parametrów zmienności rytmu serca u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w podgrupach wyróżnionych pod względem wieku

### Assessment of heart rate variability parameters in the age subgroups of patients with arterial hypertension

Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa, Polska

Adres do korespondencji: Małgorzata Maciorowska, Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych, Wojskowy Instytut Medyczny, ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa, tel.: +48 261 816 372, e-mail: mmaciorowska@wim.mil.pl

#### Streszczenie

Wiek jest jednym z głównych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. Zarówno starzenie się organizmu, jak i nadciśnienie tętnicze wiążą się z postępującą dysfunkcją autonomicznego układu nerwowego, co może być jednym z mechanizmów wzrostu ryzyka sercowo-naczyniowego. Celem pracy była ocena parametrów zmienności rytmu serca u chorych z nadciśnieniem tętniczym w podgrupach wyróżnionych pod względem wieku. U 139 chorych z nieleczonym nadciśnieniem tętniczym (średni wiek  $45,2 \pm 10,5$  roku, mężczyźni – 69%) dokonano porównania parametrów zmienności rytmu serca w podgrupach wyróżnionych pod względem wieku:  $\geq 45$  lat ( $n = 72$ ) i  $< 45$  lat ( $n = 67$ ). Przeprowadzono analizę czasową parametrów zmienności rytmu serca w 24-godzinnym EKG metodą Holtera (SDNN, rMSSD, pNN50), odpowiednio dla całej doby, dnia i nocy, oraz analizę spektralną (LF, HF, TP, stosunek LF/HF). W grupie pacjentów  $\geq 45$  lat w porównaniu z osobami młodszymi zaobserwowano niższe wskaźniki SDNN, rMSSD, pNN50, TP, a także HF z okresu nocy. Uzyskane wyniki potwierdzają, że u chorych z nadciśnieniem tętniczym dojrzały wiek wiąże się z przesunięciem równowagi autonomicznej w kierunku aktywności współczulnej, co może się przekładać na dodatkowo wyższe ryzyko sercowo-naczyniowe.

**Słowa kluczowe:** starzenie się, zmienność rytmu serca, dysfunkcja układu autonomicznego

#### Abstract

Age is one of the main known risk factors for cardiovascular diseases. The ageing of the body and arterial hypertension are associated with progressive dysfunction of the autonomic nervous system, which may be one of the mechanisms underlying an increased cardiovascular risk. The aim of the paper was to assess heart rate variability parameters in the age subgroups of patients with arterial hypertension. The heart rate variability parameters were compared in a total of 139 patients with untreated arterial hypertension (mean age  $45.2 \pm 10.5$  years, men – 69% of the study group) in the following subgroups distinguished by age:  $\geq 45$  years ( $n = 72$ ) and  $< 45$  years ( $n = 67$ ). A temporal analysis of the heart rate variability parameters in 24-hour Holter ECG (SDNN, rMSSD, pNN50) was conducted for 24 hours, and for the day and night periods. In addition, a spectral analysis (LF, HF, TP, LF/HF ratio) was performed. The recorded values of SDNN, rMSSD, pNN50, TP as well as night-time HF were lower in the group of patients aged  $\geq 45$  years compared to the younger group. The results confirm that in patients with arterial hypertension older age is associated with a shift of the autonomic balance towards sympathetic activity, which may translate into an additional increase in cardiovascular risk.

**Keywords:** ageing, heart rate variability, autonomic dysfunction

## WSTĘP

S tarzenie się jest wieloczynnikowym procesem, charakteryzującym się stopniowymi zmianami na poziomie molekularnym, komórkowym i tkankowym, z udziałem wielu patomechanizmów, takich jak stres oksydacyjny, ogólnoustrojowy stan zapalny, dysfunkcja mitochondriów, deregulacja autofagii, skracanie telomerów i zaburzenia metabolizmu<sup>(1-4)</sup>. Dla przyspieszenia wyżej wymienionych procesów nie bez znaczenia pozostaje również wieloletni wpływ czynników środowiskowych, takich jak palenie tytoniu, zanieczyszczenie środowiska, nieprawidłowa dieta i siedzący tryb życia<sup>(2)</sup>. Efektami mogą być postępujące pogorszenie funkcji serca oraz przebudowa naczyń, a co za tym idzie – przyspieszenie rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego, które stanowią wiodącą przyczynę śmiertelności na całym świecie<sup>(1,3-5)</sup>. Wraz z wiekiem dochodzi do przerostu miokardium, dysfunkcji rozkurczowej lewej komory oraz upośledzenia funkcji skurczowej lewej komory przy wysiłku fizycznym, zjawisk obserwowanych również w przebiegu nadciśnienia tętniczego (NT)<sup>(4,6)</sup>. Ponadto liczne prace wskazują na postępującą u starszych osób dysfunkcję autonomicznego układu nerwowego (AUN), co także przekłada się na wzrost ryzyka śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych<sup>(7-9)</sup>.

Celem pracy była ocena parametrów zmienności rytmu serca jako pośrednich wykładników balansu AUN u chorych z NT, w podgrupach wyróżnionych pod względem wieku.

## MATERIAŁ

Analizie poddano dane chorych zrekrutowanych do projektu statutowego o akronimie FINEPATH, realizowanego w Klinice Kardiologii i Chorób Wewnętrznych Wojskowego Instytutu Medycznego w latach 2011–2014. Do tego badania włączono 144 chorych z nieleczonym NT definiowanym jako podwyższone wartości ciśnienia tętniczego (*blood pressure*, BP) –  $\geq 140/90$  mm Hg – od przynajmniej 3 miesięcy. Podstawową charakterystykę badanych przedstawiono w jednej z wcześniejszych publikacji zespołu autorów<sup>(10)</sup>. Było to badanie prospektywne, randomizowane i kontrolowane, którego główny cel stanowiła ocena nowego sposobu leczenia chorych z NT. Jako kryteria wyłączenia przyjęto: 1) potwierdzone wtórne NT; 2) potwierdzoną przewlekłą niewydolność nerek [współczynnik przesączania kłębuszkowego szacowany wg wzoru MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) – *estimated glomerular filtration rate*, eGFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>]; 3) inne ciężkie choroby współistniejące (skurczowa niewydolność serca, kardiomiopatie, istotne zaburzenia rytmu serca, istotna wada zastawkowa, przewlekła obturacyjna choroba płuc, wcześniej wykryta cukrzyca, polineuropatia, choroby naczyń obwodowych); 4) wiek  $< 18$  lat oraz  $> 75$  lat; 5) wskaźnik masy ciała (*body mass index*, BMI)  $> 40$  kg/m<sup>2</sup>; 6) choroby psychiczne uniemożliwiające pełną współpracę z badanym; 7) rytm serca inny niż zatokowy (w tym m.in. stała

stymulacja serca). Protokół badania został zatwierdzony przez Komisję Bioetyki Wojskowego Instytutu Medycznego (zgoda nr 21/WIM/2011), a każdy uczestnik wyraził pisemną zgodę na udział w badaniu. Projekt został zarejestrowany w bazie ClinicalTrials.gov (NCT01996085).

## METODY

### Badanie podmiotowe i przedmiotowe

Badanie podmiotowe i przedmiotowe przeprowadzono ze szczególnym uwzględnieniem czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, takich jak wiek, płeć, gabietowy pomiar średniego skurczowego (*systolic blood pressure*, SBP [mm Hg]) i rozkurczowego ciśnienia tętniczego (*diastolic blood pressure*, DBP [mm Hg]), nikotynizm, wywiad rodzinny schorzeń układu sercowo-naczyniowego, BMI [kg/m<sup>2</sup>]. U każdego pacjenta oznaczono stężenia: glukozy na czczo [mg/dl], kreatyniny [mg/dl], cholesterolu frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości (*high-density lipoproteins*, HDL [mg/dl]) i frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (*low-density lipoproteins*, LDL [mg/dl]) oraz triglicerydów [mg/dl], a także eGFR szacowany wg wzoru MDRD [ml/min/1,73 m<sup>2</sup>].

### 24-godzinna rejestracja elektrokardiogramu metodą Holtera

U wszystkich pacjentów wykonano rejestrację 24-godzinnych zapisów elektrokardiograficznych (EKG) metodą Holtera z wykorzystaniem 3-kanalowych rejestratorów cyfrowych LifeCard CF (Del Mar Reynolds Medical – Spacelabs Healthcare, Stany Zjednoczone) z oceną obecności zaburzeń rytmu serca, minimalnej, średniej i maksymalnej częstości rytmu serca (*heart rate*, HR) oraz zmienności rytmu serca (*heart rate variability*, HRV). Analizę parametrów czasowych i częstotliwościowych HRV przeprowadzono z użyciem systemu Impresario Symphony Holter Analyzer (Del Mar Reynolds Medical – Spacelabs Healthcare Ltd., UK). Wstępne opracowanie zapisu EKG obejmowało skorygowanie pobudzeń źle sklasyfikowanych, eliminację artefaktów, analizę arytmii i zmian odcinka ST. Analizie poddane zostały tylko odstępny RR pomiędzy prawidłowymi zespołami QRS. Odstępy RR przed pobudzeniem dodatkowym i po nim nie były brane pod uwagę. W rozszerzonej analizie nie uwzględniano zapisów zawierających  $> 300$  pobudzeń dodatkowych oraz artefaktów.

### Analiza czasowa zmienności rytmu serca

W analizie czasowej wykonywanej automatycznie uwzględniono parametry HRV z okresu dnia (*zmienna\_dzień*), nocy (*zmienna\_noc*) oraz całej doby (*zmienna\_24h*). Analiza czasowa HRV dostarcza głównie danych ilościowych, określając, jak duża jest zmienność. Do oceny całkowitej HRV użyto parametru SDNN (*standard deviation of the average of NN intervals*, odchylenie standardowe

od średniej ze wszystkich odstępów RR [ms]), a do oceny składowej przywspółczulnej AUN – parametrów rMSSD (*square root of the mean of the sum of the squares of differences between adjacent NN intervals*, pierwiastek kwadratowy ze średniej sumy kwadratów różnic między kolejnymi odstępami RR [ms]) i pNN50 (*percentage of NN50*, odsetek różnic między kolejnymi odstępami RR przekraczający 50 ms [%])<sup>(11)</sup>.

### Analiza częstotliwościowa

Analiza częstotliwościowa HRV była wykonywana za pomocą szybkiej transformacji Fouriera (*fast Fourier transform*, FFT). Z uzyskanego całkowitego widma częstotliwości do analizy użyto znormalizowanych wartości składowej o niskiej częstotliwości (*low frequency*, LF), składowej o wysokiej częstotliwości (*high frequency*, HF) oraz całkowitej mocy widma (*total power*, TP), a także wskaźnika LF/HF. Przeprowadzono analizę częstotliwościową dla każdej godziny z całej doby. Następnie uwzględniono średnią z dnia i nocy oraz współczynnik dzień/noc. Składowa HF uznawana jest za wskaźnik układu parasympatycznego. Na wartości LF mają wpływ zarówno nerw błędny, jak i układ sympatyczny. Wzajemne relacje składowych LF i HF (wskaźnik LF/HF) odzwierciedlają równowagę współczulno-przywspółczulną<sup>(11)</sup>.

### Analiza statystyczna

Analizę statystyczną przeprowadzono przy użyciu Statistica 12.0 (StatSoft Inc.). Rozkład i normalność danych oceniono wzrokowo oraz za pomocą testu Kołmogorowa–Smirnowa. Zmienne ciągłe przedstawiono jako średnie  $\pm$  odchylenie standardowe (*standard deviation*, SD), a zmienne katgoriczne – jako wartości bezwzględne i względne (procenty). Analizę porównawczą wykonano dla 2 podgrup wyróżnionych na podstawie mediany wieku (45 lat):  $\geq 45$  lat i  $< 45$  lat. Wykorzystano test *t*-Studenta dla zmiennych o rozkładzie normalnym oraz test *U* Manna–Whitneya dla danych o rozkładzie innym niż normalny. W ocenie efektu leczenia zastosowano test rangowanych znaków Wilcoxon. Wartość  $p < 0,05$  uznano za istotną statystycznie.

## WYNIKI

Spośród 144 pacjentów włączonych do badania FINEPATH badanie holterowskie umożliwiające analizę HRV wykonano u 139 osób.

### Charakterystyka podstawowa

W badanej grupie 69% stanowili mężczyźni. Średni wiek wyniósł  $45,2 \pm 10,5$  roku, średnia HR –  $73,4 \pm 10,7$  1/min, średnie ciśnienie tętnicze –  $141,2 \pm 13,1/90,2 \pm 9,3$  mm Hg. Ponad połowa (58,3%) osób spełniła kryteria zespołu metabolicznego (ZM) (tab. 1, 2).

Parametr	Średnia $\pm$ SD/n (%)
Wiek [lata]	45,18 $\pm$ 10,54
Wiek >45 lat	72 (51,8)
Mężczyźni	96 (69)
HR [1/min]	73,4 $\pm$ 10,7
OSBP [mm Hg]	141,2 $\pm$ 13,1
ODBP [mm Hg]	90,2 $\pm$ 9,3
ZM IDF	81 (58,3)
Kreatynina [mg/dl]	0,83 $\pm$ 0,16
eGFR [ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ]	99,9 $\pm$ 18,4
Glukoza [mg/dl]	98,6 $\pm$ 11,2
HDL [mg/dl]	57,8 $\pm$ 18,5
LDL [mg/dl]	144,3 $\pm$ 34,6
TG [mg/dl]	155,2 $\pm$ 76,8
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	29,1 $\pm$ 4,2

**BMI** – *body mass index*, wskaźnik masy ciała; **eGFR** – *estimated glomerular filtration rate*, szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego; **HDL** – *high-density lipoproteins*, lipoproteiny o wysokiej gęstości; **HR** – *heart rate*, częstość rytmu serca; **LDL** – *low-density lipoproteins*, lipoproteiny o niskiej gęstości; **ODBP** – *office diastolic blood pressure*, gabinetowy pomiar rozkurczowego ciśnienia tętniczego; **OSBP** – *office systolic blood pressure*, gabinetowy pomiar skurczowego ciśnienia tętniczego; **SD** – *standard deviation*, odchylenie standardowe; **TG** – *triglycerids*; **ZM IDF** – zespół metaboliczny według kryteriów International Diabetes Foundation.

Tab. 1. Podstawowe dane kliniczne (cała grupa)

Parametr	Średnia $\pm$ SD
SDNN_24h [ms]	140,8 $\pm$ 36,6
SDNN_dzień [ms]	114,4 $\pm$ 30,0
SDNN_noc [ms]	92,6 $\pm$ 28,4
rMSSD_24h [ms]	34,6 $\pm$ 14,3
rMSSD_dzień [ms]	29,7 $\pm$ 11,7
rMSSD_noc [ms]	44,4 $\pm$ 22,0
pNN50_24h [%]	8,6 $\pm$ 8,0
pNN50_dzień [%]	5,9 $\pm$ 6,3
pNN50_noc [%]	15,8 $\pm$ 14,5
LF/HF_dzień [–]	4,1 $\pm$ 3,2
LF/HF_noc [–]	2,5 $\pm$ 2,3
LF_dzień [n.u.]	70,5 $\pm$ 13,34
LF_noc [n.u.]	58,5 $\pm$ 18,0
HF_dzień [n.u.]	23,5 $\pm$ 10,9
HF_noc [n.u.]	35,3 $\pm$ 16,8

**HF** – *high frequency*, składowa o wysokiej częstotliwości; **LF** – *low frequency*, składowa o niskiej częstotliwości; **n.u.** – *normalised units*, jednostki znormalizowane; **pNN50** – *percentage of NN50*, odsetek różnic między kolejnymi odstępami RR przekraczający 50 ms [%]; **rMSSD** – *square root of the mean of the sum of the squares of differences between adjacent NN intervals*, pierwiastek kwadratowy ze średniej sumy kwadratów różnic między kolejnymi odstępami RR [ms]; **SD** – *standard deviation*, odchylenie standardowe; **SDNN** – *standard deviation of the average of NN intervals*, odchylenie standardowe od średniej ze wszystkich odstępów RR [ms].

Tab. 2. Parametry zmienności rytmu serca (cała grupa)

### Porównanie wyjściowych wartości HRV

W grupie pacjentów powyżej 45. roku życia w porównaniu z osobami młodszymi zaobserwowano niższe wskaźniki SDNN, rMSSD, pNN50 oraz TP w całym okresie

Parametr	Wiek $\geq 45$ lat (n = 72)	Wiek $< 45$ lat (n = 67)	p
Wiek [lata]	53,3 $\pm$ 6,3	36,5 $\pm$ 6,5	0,0000
HR [1/min]	73,6 $\pm$ 10,1	73,1 $\pm$ 38,2	0,4710
OSBP [mm Hg]	141,6 $\pm$ 12,9	140,8 $\pm$ 13,4	0,559
ODBP [mm Hg]	89,4 $\pm$ 8,9	91,1 $\pm$ 9,7	0,396
SDNN_ cała doba [ms]	133,4 $\pm$ 33,6	148,8 $\pm$ 38,2	0,013
SDNN_ dzień [ms]	109,8 $\pm$ 28,6	119,4 $\pm$ 30,8	0,031
SDNN_ noc [ms]	86,1 $\pm$ 24,7	99,5 $\pm$ 30,6	0,011
rMSSD_ cała doba [ms]	29,9 $\pm$ 9,8	39,6 $\pm$ 16,5	0,0001
rMSSD_ dzień [ms]	26,0 $\pm$ 7,7	33,7 $\pm$ 13,8	0,0003
rMSSD_ noc [ms]	37,8 $\pm$ 16,4	51,5 $\pm$ 25,1	0,0001
pNN50_ cała doba [%]	5,8 $\pm$ 5,2	11,5 $\pm$ 9,4	<0,0001
pNN50_ dzień [%]	3,8 $\pm$ 3,6	8,1 $\pm$ 7,6	0,0001
pNN50_ noc [%]	11,5 $\pm$ 11,3	20,5 $\pm$ 16,2	0,0001
LF/HF_ dzień [-]	4,5 $\pm$ 3,6	3,8 $\pm$ 2,6	0,228
LF/HF_ noc [-]	2,7 $\pm$ 2,4	2,3 $\pm$ 2,3	0,105
LF_ dzień [n.u.]	70,9 $\pm$ 13,4	70,0 $\pm$ 13,3	0,721
LF_ noc [n.u.]	59,9 $\pm$ 18,3	57,0 $\pm$ 17,7	0,280
HF_ dzień [n.u.]	21,7 $\pm$ 9,7	25,4 $\pm$ 11,9	0,108
HF_ noc [n.u.]	32,9 $\pm$ 16,2	38,0 $\pm$ 17,2	0,046
TP_ dzień [ms <sup>2</sup> ]	2369,6 $\pm$ 2098,6	3680,3 $\pm$ 2778,0	0,0001
TP_ noc [ms <sup>2</sup> ]	2470,2 $\pm$ 1821,9	3673,1 $\pm$ 3100,6	0,022

**HF** – high frequency, składowa o wysokiej częstotliwości; **HR** – heart rate, częstość rytmu serca; **LF** – low frequency, składowa o niskiej częstotliwości; **n.u.** – normalised units, jednostki znormalizowane; **ODBP** – office diastolic blood pressure, gabinetowy pomiar rozkurczowego ciśnienia tętniczego; **OSBP** – office systolic blood pressure, gabinetowy pomiar skurczowego ciśnienia tętniczego; **pNN50** – percentage of NN50, odsetek różnic między kolejnymi odstępami RR przekraczający 50 ms [%]; **rMSSD** – square root of the mean of the sum of the squares of differences between adjacent NN intervals, pierwiastek kwadratowy ze średniej sumy kwadratów różnic między kolejnymi odstępami RR [ms]; **SDNN** – standard deviation of the average of NN intervals, odchylenie standardowe od średniej ze wszystkich odstępów RR [ms]; **TP** – total power, całkowita moc widma [ms<sup>2</sup>].

Tab. 3. Porównanie parametrów HRV w podgrupach wyróżnionych pod względem wieku

pomiarowym, a ponadto HF z okresu nocy (tab. 3), przy porównywalnych dla obu grup częstości rytmu i wartości ciśnienia tętniczego.

## OMÓWIENIE

Wyniki niniejszej pracy wskazują na postępującą wraz z wiekiem zmianę profilu aktywności AUN u chorych z NT. W porównaniu z chorymi młodszymi pacjenci powyżej 45. roku życia prezentowali cechy przesunięcia równowagi autonomicznej w kierunku układu współczulnego. Uzyskane wyniki w analizie parametrów HRV są zgodne z danymi dostępnymi w piśmiennictwie, które, mimo różnic w zastosowanej metodycy, potwierdzają postępujące z wiekiem obniżenie parametrów HRV<sup>(12–17)</sup>. Ten efekt sumuje się najpewniej z obniżeniem HRV związanej z NT *per se*<sup>(18–20)</sup>.

Wyniki dotyczące dodatkowego wpływu NT na postępującą dysfunkcję AUN u osób starszych nie są jednak spójne. Niemieccy badacze w pracy z 2003 roku wykazali istotny statystycznie spadek wszystkich parametrów HRV

ocenianych w 24-godzinny EKG metodą Holtera oraz ich silną negatywną korelację z wiekiem ( $p < 0,001$ )<sup>(12)</sup>. Do podobnych wniosków doszli Fukusaki i wsp.<sup>(13)</sup>. W brazylijskiej pracy z 2016 roku przebadano zaś 1743 osoby w wieku 40–100 lat, które podzielono na 5 grup wiekowych. Wykazano liniowy, związany z wiekiem spadek parametrów SDNN, SDANN (*standard deviation of the averages of NN intervals in 5-min segments of the entire recording*, odchylenie standardowe od średniej wartości RR w kolejnych 5-minutowych przedziałach) i SDNN-index (*mean of the standard deviations of the averages of NN intervals in all 5-min segments of the entire recording*, średnia z odchyłeń standardowych od średniej wartości RR we wszystkich 5-minutowych przedziałach), przy czym u kobiet wskaźniki były niższe niż u mężczyzn ( $p < 0,001$ ). Wykres wartości parametrów rMSSD i pNN50 przyjmował kształt litery U, z najniższym punktem w wieku 60–69 lat. Najniższe wartości wszystkich zmiennych uzyskano w grupie chorych z cukrzycą insulinoniezależną. Nie stwierdzono wpływu na badane zmienne zarówno NT, jak i dyslipidemii<sup>(14)</sup>. Abhishekh i wsp. w indyjskiej pracy z 2013 roku badali wpływ wieku i płci na regulację AUN u 189 zdrowych ochotników. Stwierdzili negatywną korelację parametrów SDNN, rMSSD i TP z wiekiem (SDNN:  $r = -0,444$ ,  $p < 0,01$ ; rMSSD:  $r = -0,552$ ,  $p < 0,01$ ; TP:  $r = -0,474$ ,  $p < 0,01$ ). Podobnie w analizie spektralnej z wiekiem korelowały parametr HF ( $r = -0,167$ ,  $p = 0,02$ ) oraz wskaźnik LF/HF ( $r = 0,19$ ,  $p < 0,01$ ), co sugerowało relatywny wzrost aktywności układu współczulnego wraz z wiekiem. Poza tym w analizie wieloczynnikowej wykazano istotną statystycznie redukcję LF ( $\beta = -6,64$ ;  $p < 0,01$ ), podczas gdy HF wykazywała tendencję wzrostową ( $\beta = 4,47$ ;  $p = 0,053$ )<sup>(15)</sup>. De Andrade i wsp., porównując parametry HRV u aktywnych fizycznie, zdrowych osób w wieku  $> 65$  lat i ich rówieśników z NT, wykazały niższe wartości parametrów HRV w tej drugiej grupie (istotność statystyczną osiągnięto dla parametrów SDNN:  $p = 0,030$  i HF:  $p = 0,002$ )<sup>(16)</sup>. W badaniu ARIC ( $n = 11\,061$  osób w wieku 45–54 lat) niższa HRV u osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym ( $n = 7099$ ) wiązała się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju NT w ciągu 9 lat obserwacji<sup>(17)</sup>. Porównując jednak osoby normotensyjne z chorującymi już wyjściowo na NT, stwierdzono, że NT nie wpływa na zmianę HRV związaną ze starzeniem, a co więcej, różnice między tymi grupami się zacierają. Na tej podstawie wysunięto wniosek, że AUN jest zaangażowany w rozwój NT, natomiast różnice w autonomicznym profilu osób z NT i prawidłowym ciśnieniem tętniczym nie narastają w czasie<sup>(17)</sup>. Należy podkreślić, że zaletami niniejszej pracy były jednorodność badanej grupy i brak istotnych obciążeń innych niż NT. Ograniczyło to potencjalny wpływ schorzeń współistniejących na zależność AUN od wieku. Szczególnie istotnym aspektem jest również wyeliminowanie wpływu farmakoterapii poprzez dobór do badania osób z NT nieleczonym.

## OGRANICZENIA

Ograniczeniem pracy jest mała liczebność badanej grupy, a co się z tym wiąże – liczebność wyłonionych podgrup. Uzyskane wyniki wymagają potwierdzenia w większej grupie, najlepiej w odniesieniu do osób zdrowych. W dyskusji należy wziąć pod uwagę trudność w porównywaniu poszczególnych prac ze względu na różnice w protokołach badań oraz długości analizowanych zapisów elektrokardiograficznych.

## WNIOSKI

Uzyskane wyniki potwierdzają, że u chorych z NT dojrzały wiek wiąże się z przesunięciem równowagi autonomicznej w kierunku aktywności współczulnej, co może się przekładać na dodatkowo wyższe ryzyko sercowo-naczyniowe.

### Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

### Źródło finansowania

Projekt FINEPATH był finansowany ze środków statutowych WIM (grant nr 148/WIM).

### Podziękowania

Autorzy dziękują zespołowi Kliniki Kardiologii i Chorób Wewnętrznych zaangażowanemu w rekrutację pacjentów oraz gromadzenie danych do analizy.

### Piśmiennictwo

- de Almeida AJPO, Ribeiro TP, de Medeiros IA: Aging: molecular pathways and implications on the cardiovascular system. *Oxid Med Cell Longev* 2017; 2017: 7941563.
- Constantino S, Paneni F, Cosentino F: Ageing, metabolism and cardiovascular disease. *J Physiol* 2016; 594: 2061–2073.
- Chiao YA, Rabinovitch PS: The aging heart. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2015; 5: a025148.
- Lakatta EG, Levy D: Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: part II: the aging heart in health: links to heart disease. *Circulation* 2003; 107: 346–354.
- Roth GA, Johnson C, Abajobir A et al.: Global, regional, and national burden of cardiovascular diseases for 10 causes, 1990 to 2015. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 1–25.
- Lakatta EG: So! What's aging? Is cardiovascular aging a disease? *J Mol Cell Cardiol* 2015; 83: 1–13.
- Tsuji H, Larson MG, Venditti FJ et al.: Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. *Circulation* 1996; 94: 2850–2855.
- Thayer JF, Yamamoto SS, Brosschot JF: The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. *Int J Cardiol* 2010; 141: 122–131.
- Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT Jr et al.: Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59: 256–262.
- Krzesiński P, Gielerak G, Stanczyk A et al.: The effect of hemodynamically-guided hypotensive therapy in one-year observation: randomized, prospective and controlled trial (FINEPATH study). *Cardiol J* 2016; 23: 132–140.
- Heart rate variability. Standards of measurement, 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.
- Bonnemeier H, Richardt G, Potratz J: Circadian profile of cardiac autonomic nervous modulation in healthy subjects: differing effects of aging and gender on heart rate variability. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14: 791–799.
- Fukusaki C, Kawakubo K, Yamamoto Y: Assessment of the primary effect of aging on heart rate variability in humans. *Clin Auton Res* 2000; 10: 123–130.
- Almeida-Santos MA, Barreto-Filho JA, Oliveira JML et al.: Aging, heart rate variability and patterns of autonomic regulation of the heart. *Arch Gerontol Geriatr* 2016; 63: 1–8.
- Abhishekh HA, Nisarga P, Kisan R et al.: Influence of age and gender on autonomic regulation of heart. *J Clin Monit Comput* 2013; 27: 259–264.
- de Andrade PE, do Amaral JAT, da Silva Paiva L et al.: Reduction of heart rate variability in hypertensive elderly. *Blood Press* 2017; 26: 350–358.
- Schroeder EB, Liao D, Chambless LE: Hypertension, blood pressure, and heart rate variability: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Hypertension* 2003; 42: 1106–1111.
- Kilit C, Paşali Kilit T, Onrat E: Autonomic modulation in hypertension without hypertrophy. *Acta Cardiol* 2015; 70: 721–727.
- Lucini D, Mela GS, Malliani A et al.: Impairment in cardiac autonomic regulation preceding arterial hypertension in humans: insights from spectral analysis of beat-by-beat cardiovascular variability. *Circulation* 2002; 106: 2673–2679.
- Huikuri HV, Ylitalo A, Pikkujämsä SM et al.: Heart rate variability in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1996; 77: 1073–1077.