

Уровень симпатовагального баланса при активной ортостатической пробе – независимый предиктор внезапной смерти у больных инфарктом миокарда

Т.П. Гизатулина^{1,2}, С.В. Шалаев^{1,3}, С.В. Петрик⁴, Е.С. Петрик³

Тюменская медицинская академия¹; Областная клиническая больница²; филиал НИИ кардиологии Томского Научного Центра СО РАМН «Тюменский кардиологический центр»³; Федеральный центр санаторной реабилитации «Тараскуль»⁴. Тюмень, Россия

Sympatho-vagal balance in active orthostatic test – independent predictor of sudden death in myocardial infarction patients

T.P. Gizatulina^{1,2}, S.V. Shalaev^{1,3}, S.V. Petrik⁴, E.S. Petrik³

Tumen Medical Academy¹; Regional Clinical Hospital²; Tumen Cardiology Center, Cardiology Research Institute, Tomsk Scientific Center, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences³; Federal Center for Sanatory Rehabilitation “Tarascul”⁴. Tumen, Russia

Цель исследования. Изучить возможности спектральных показателей вариабельности ритма сердца (ВРС) при кратковременной регистрации электрокардиограммы (ЭКГ) в прогнозировании исходов у больных ИМ.

Материал и методы. В проспективное исследование сроком от 1 года до 4 лет (в среднем $22,8 \pm 11,8$ месяцев) были включены 98 пациентов с ИМ (14-21 день от начала острого периода), в возрасте от 30 до 65 лет (средний возраст $49,6 \pm 9,57$). «Конечными точками» наблюдения явились сердечная смерть (СС) и внезапная смерть (ВС). Кроме общеклинического исследования, всем больным выполнены спектральный анализ ВРС 200 последовательных интервалов RR в покое и в ходе выполнения активной ортостатической пробы (АОП) с определением общепринятых спектральных показателей: TP, VLF, LF, HF, коэффициента LF/HF.

Результаты. За время наблюдения умерли 17 больных, из них 10 внезапно. С помощью многомерного анализа пропорциональных рисков Кокса были определены 2 независимых предиктора ВС: наличие частой желудочковой экстрасистолии (ЖЭ) ≥ 1500 в сутки и уровень симпатовагального баланса LF/HF $< 4,0$ в ходе АОП. Последний значительно превосходил по чувствительности традиционный критерий ВС, наличие частой ЖЭ (80% vs 30%), но уступал в специфичности (53,2% vs 96,2%).

Заключение. Спектральный анализ ВРС короткого участка ЭКГ при выполнении АОП обладает высокими прогностическими возможностями в отношении идентификации пациентов с высоким риском развития ВС.

Ключевые слова: Инфаркт миокарда, внезапная смерть, вариабельность ритма сердца, симпатовагальный баланс.

Aim. To investigate spectral parameters of short-term heart rate variability (HRV) as predictors of clinical prognosis in patients with myocardial infarction (MI).

Material and methods. In this prospective trial, 98 patients with MI (included at day 14-21 of acute phase) were followed up for 1-4 years (mean follow-up period 22.8 ± 11.8 months). The participants were aged from 30 to 65 (mean age 49.6 ± 9.57). End-points were cardiac death (CD) and sudden death (SD). All participants, beside general clinical examination, underwent spectral HRV analysis in 200 consecutive RR intervals at rest and during active orthostatic test (AOT), with measuring standard spectral characteristics: TP, VLF, LF, HF, LF/HF ratio.

Results. During the follow-up period, 17 patients died, including 10 SD. In Cox proportionate hazards model, two independent SD predictors were determined: frequent ventricular extrasystolia (VE) (≥ 1500 per day), and sympatho-vagal balance level in AOT (LF/HF < 4.0). The latter was more sensitive than traditional SD predictor, frequent VE (80% vs 30%), but was less specific (53.2% vs 96.2%).

Conclusion. Spectral analysis of short-term HRV during AOT has substantial diagnostic potential in identifying patients with high risk of SD.

Key words: Myocardial infarction, sudden death, heart rate variability, sympatho-vagal balance.

© Коллектив авторов, 2004

Тел./факс: (3452) 20 02 66;

e-mail: shalaev@tmn.ru

Стратификация риска сердечно-сосудистой смерти у больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), продолжает оставаться актуальной проблемой современной кардиологии. Установленная ранее связь между нарушениями вегетативной регуляции сердечного ритма и сердечно-сосудистой смертностью, включая внезапную сердечную смерть [3,5,11,12,14,17], а также экспериментальные доказательства ассоциации между летальными аритмиями и вегетативным дисбалансом, способствовали развитию метода анализа вариабельности ритма сердца (ВРС) как наиболее информативного, неинвазивного способа оценки вегетативного контроля [6-8].

Несмотря на широкое распространение анализа ВРС в кардиологической практике, до настоящего времени остается малоизученной его прогностическая роль при короткой регистрации электрокардиограммы (ЭКГ) [1,2] у больных ИМ, хотя существуют работы, показывающие, что ВРС короткой записи ЭКГ коррелирует с ВРС, полученной при суточном мониторингировании ЭКГ (СМ ЭКГ), и обеспечивает аналогичной информацией о прогнозе заболевания [4].

Целью настоящего исследования явилось изучение возможностей спектрального анализа ВРС при кратковременной записи ЭКГ в прогнозировании риска смерти у больных ИМ.

Материал и методы

В исследование были включены 98 пациентов с ИМ (14-21 сутки развития заболевания) в возрасте от 30 до 65 лет (средний возраст $49,6 \pm 9,57$), в т.ч. 68 больных (69,4%) ИМ с зубцом Q (Q-ИМ); у 50 больных диагностирован ИМ передней локализации, 44 – нижней и у 4 – циркулярный ИМ; хроническая сердечная недостаточность (ХСН) по классификации Нью-йоркской ассоциации сердца (НУНА) I функционального класса (ФК) имела место у 32 пациентов, II ФК – у 48, III ФК – у 12; рецидив ИМ отмечен у 21 (21,4%), формирование аневризмы левого желудочка (ЛЖ) – у 20 (20,4%) больных, сопутствующая артериальная гипертензия (АГ) – у 48 (49%).

В дальнейшем пациенты проспективно наблюдались в течение от 1 года до 4 лет, в среднем $22,8 \pm 11,8$ месяцев. «Конечными точками» наблюдения служили сердечная смерть (СС) и внезапная смерть (ВС). К ВС относили смерть больного, наступившую в течение 1 часа от начала появления симптомов, приведших к летальному исходу.

На начальном этапе (на 14-21 сутки от начала ИМ), кроме общеклинического обследования, всем больным выполнялась одномерная и двухмерная эхокардиография (ЭхоКГ) на аппарате «Arogee RX 400» («Arogee», США) и СМ ЭКГ с использованием систем «Epicardia» («Hellige», Германия) и «Medilog Optima» («Oxford», Великобритания). ВРС анализировалась в утренние часы натощак,

обязательным условием была отмена препаратов: β -адреноблокаторов – за 2 дня, нитратов и ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) – за 12 часов до начала исследования. Спектральные характеристики ВРС получали с помощью обработки массива последовательных значений 200 интервалов RR, зарегистрированных на ЭКГ в покое и в ходе выполнения активной ортостатической пробы (АОП) путем быстрого преобразования Фурье в программе STATISTICA. Рассчитывали общепринятые абсолютные спектральные показатели [7]: TP (m^2) – общая мощность спектра в диапазоне от 0 до 0,4 Гц, VLF (m^2) – мощность в диапазоне очень низких частот (от 0,003 до 0,04 Гц), LF (m^2) – мощность в диапазоне низких частот (от 0,04 до 0,15 Гц), HF (m^2) – мощность в диапазоне высоких частот (от 0,15 до 0,4 Гц), а также относительные показатели: соотношение LF/HF, LF и HF в нормализованных единицах (LF nu и HF nu соответственно), процентный вклад каждой составляющей в TP – VLF%, LF% и HF% соответственно.

При статистической обработке результатов использовали пакеты STATISTICA 6.0 и SPSS 12.0. Данные в зависимости от типа распределения представлены в виде $M \pm SD$ либо медиан. Для изучения динамики переменных или сравнения выборок с правильным распределением использовали критерий Стьюдента; при неправильном распределении для оценки динамики переменных в одной группе применяли критерий Вилкоксона; для сравнения различных выборок – критерий Манна-Уитни. Связь независимых переменных с исходом заболевания исследовалась с помощью метода бинарной логистической регрессии. Поиск независимых предикторов СС и ВС проводился с помощью многомерного регрессионного анализа Кокса, используя алгоритм пошагового включения переменных. Анализ выживаемости осуществлялся по методу Каплана-Мейера, сравнение кривых выживаемости проводилось с помощью критерия Кокса-Ментела.

Результаты и обсуждение

На конечном этапе исследования из-за невозможности получения информации об исходе заболевания из исследования были исключены 6 больных, окончательно анализу подвергнуты результаты, полученные у 92 пациентов. За указанный период у 17 человек была зарегистрирована СС, из них в 10 случаях имела место ВС и 7 человек умерли от повторного ИМ. Пропорциональная кумулятивная выживаемость и время возникновения случаев СС продемонстрированы на рисунке 1.

При сравнении умерших и выживших больных по таким клиническим показателям, как возраст, локализация ИМ, глубина поражения миокарда, наличие Q-ИМ в анамнезе, повторного ИМ, рецидива, градации желудочковых нарушений ритма по В.Lown 1971г, статистически значимых различий не отмечено. Среди умерших была больше доля больных с формирующейся аневризмой ЛЖ ($p=0,0048$), ХСН III ФК ($p=0,01$), фракцией выброса (ФВ) $<40\%$

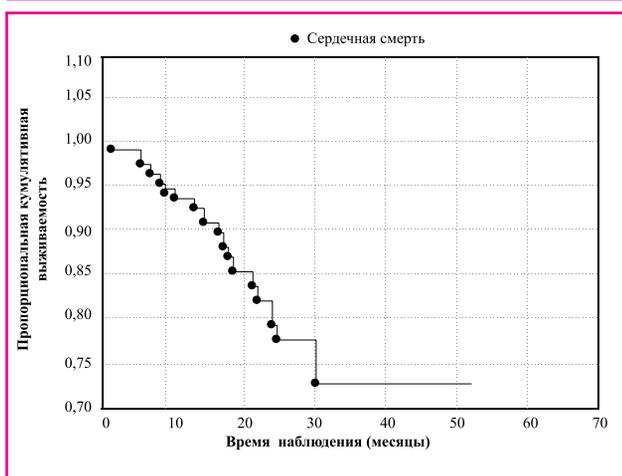


Рис. 1 Время возникновения случаев сердечной смерти.

($p=0,005$) и частой желудочковой экстрасистолой (ЖЭ) ($p=0,012$) по данным СМ ЭКГ.

При сравнительном анализе ВРС умерших и выживших отмечено отсутствие различий в покое по показателям ВРС абсолютным и относительным (таблица 1). В ходе АОП у умерших и выживших отмечались статистически значимые увеличение VLF% и снижение HF%; различия заключались в том, что у выживших пациентов статистически значимо возрастали уровни VLF, LF nu и LF/HF, при этом снижались значения HF и HF nu, в то время как среди умерших статистически значимые изменения данных показателей не отмечены. LF/HF во время АОП среди выживших был выше, чем среди умерших – 4,4 (2,7; 8,0) vs 3,0 (1,9; 4,3) ($p=0,07$). Обнаруженные различия свидетельствуют об ассоциации выраженного снижения реактивности симпатического отдела вегетативной нервной системы ВНС в ходе АОП с

Таблица 1

Сравнительная характеристика спектральных показателей ВРС в покое и при АОП у больных ИМ в зависимости от исходов ИБС

Показатели	Выжившие (n=75)		Сердечная смерть (n=17)		p
	Покой (1)	АОП (2)	Покой (3)	АОП (4)	
TP, мс ²	1037,0 (433,2; 2078,2)	1151,2 (545,0; 2299,8)	962,5 (412,8; 1505,7)	918,1 (368,4; 1988,2)	$p_{1-2}=0,64$ $p_{3-4}=0,8$
VLF, мс ²	487,0 (227,0; 981,0)	791,0 (415,0; 1545,0)	627,0 (197,0; 877,0)	604,5 (218,0; 1355,5)	$p_{1-2}=0,035$ $p_{3-4}=0,8$
LF, мс ²	276,6 (111,8; 733,6)	281,8 (97,8; 464,3)	194,0 (110,3; 425,6)	178,8 (97,5; 359,4)	$p_{1-2}=0,19$ $p_{3-4}=0,45$
HF, мс ²	153,6 (58,0; 275,9)	61,8 (21,3; 112,8)	126,2 (44,5; 228,8)	52,4 (34,1; 91,5)	$p_{1-2}=0,0000000$ $p_{3-4}=0,21$
VLF%	54,0 (43,0; 61,0)	69,0 (64,0; 78,0)	57,5 (44,5; 67,0)	73,0 (57,5; 79,0)	$p_{1-2}=0,000000$ $p_{3-4}=0,024$
LF%	31,0 (24,0; 36,0)	23,0 (17,0; 32,0)	29,5 (18,0; 38,5)	20,0 (15,5; 26,5)	$p_{1-2}=0,000019$ $p_{3-4}=0,21$
HF%	15,0 (8,00; 22,0)	5,0 (4,0; 8,0) *	12,5 (7,5; 22,0)	7,0 (5,0; 11,5)	$p_{1-2}=0,000000$ $p_{3-4}=0,0033$
LF nu	69,0 (56,0; 78,0)	81,0 (73,0; 89,0) *	62,5 (50,0; 81,0)	75,0 (65,5; 80,5)	$p_{1-2}=0,000004$ $p_{3-4}=0,45$
HF nu	31,0 (22,0; 44,0)	19,0 (11,0; 27,0) *	37,5 (19,0; 50,0)	25,0 (19,5; 34,5)	$p_{1-2}=0,000004$ $p_{3-4}=0,45$
LF/HF	2,3 (1,3; 3,6)	4,4 (2,7; 8,0) *	1,7 (1,0; 4,3)	3,0 (1,9; 4,3)	$p_{1-2}=0,000009$ $p_{3-4}=0,45$
RRNN, мс	921,2 (804,4; 998,0)	759,2 (683,1; 831,2)	904,0 (865,4; 968,0)	751,3 (711,5; 844,0)	$p_{1-2}=0,000000$ $p_{3-4}=0,00018$
SDNN, мс	33,0 (21,8; 50,1)	39,1 (26,2; 57,3)	32,9 (25,0; 45,0)	39,4 (21,7; 51,0)	$p_{1-2}=0,2$ $p_{3-4}=0,8$
Δ LF	-50,8 (-205,0; 81,6)		-26,9 (-292,1; 65,8)		$p_{1-11}=0,9$

Примечание: представлены медианы; * – $p < 0,1$, но $\geq 0,05$ между соответствующими показателями в группах; Δ LF= LF(АОП)-LF (покой); RRNN – средняя длительность всех синусовых интервалов RR; SDNN – стандартное отклонение от средней длительности всех синусовых интервалов RR; Δ – степень изменения показателя.

Предикторы СС, полученные при логистическом регрессионном анализе

Показатели	β	χ^2 (Вальда)	p	ОР (95% ДИ)
ФВ ЛЖ <40%:				
• 0 – нет	1,85	8,22	0,004	6,3 (1,89-22,4)
• 1 - да				
Аневризма ЛЖ:				
• 0 – нет	1,50	7,08	0,008	4,5 (1,5-13,6)
• 1 - есть				
Локализация ИМ:				
1 – нижний	-1,11	5,04	0,025	3,0 (1,2-8,0)
2 – передний				
3 – передне- нижний				
ХСН по NYHA:				
• ФК I - 1	0,97	5,06	0,025	2,6 (1,1-6,2)
• ФК II - 2				
• ФК III - 3				
ЖЭ ≥ 1500 в сутки:				
• 0 – нет	1,6	3,59	0,059	5,1 (0,9-28,1)
• 1 – есть				
LF/HF <4,0 в ходе АОП:				
• 0 – нет	1,32	4,46	0,035	3,73 (1,1-12,6)
• 1 – есть				

Примечание: β – коэффициент регрессии; p – показатель достоверности; χ^2 – критерий распределения качественных признаков, характеризующих частоту явления; ОР – относительный риск; 95% ДИ – 95% доверительный интервал.

неблагоприятным прогнозом ишемической болезни сердца (ИБС).

Предикторы СС и ВС определялись с помощью метода бинарной логистической регрессии путем последовательного включения различных показателей, к которым относились данные анамнеза, клинические показатели, результаты ЭхоКГ и СМ ЭКГ, а также параметры ВРС в покое и при АОП. С учетом различий ВРС в зависимости от исходов ИБС, дополнительно к обычным параметрам ВРС был введен показатель LF/HF < 4,0 при АОП. Вышеуказанные переменные выступали в качестве независимых; зависимой переменной служил исход заболевания. В результате были получены показатели, имеющие статистически значимую связь с СС: ФВ ЛЖ < 40%, формирующаяся аневризма ЛЖ, передняя локализация ИМ, ФК ХСН по NYHA, наличие ЖЭ ≥ 1500 в сутки и коэффициент LF/HF < 4,0 при АОП. Статистические характеристики предикторов СС представлены в таблице 2.

Многомерный регрессионный анализ Кокса с использованием алгоритма пошагового включения переменных идентифицировал 2 независимых предиктора СС: ФВ ЛЖ $\leq 40\%$ и ЖЭ ≥ 1500 в сутки (таблица 3).

Несмотря на то, что среди показателей ВРС не были выявлены независимые предикторы рис-

ка СС, было интересно произвести аналогичным образом поиск предикторов ВС, т.к. в литературе имеется достаточно много доказательств относительно прогностических возможностей ВРС в определении исходов ИБС [4,7,13].

Аналогично вышеизложенному, был проведен одномерный анализ с помощью метода бинарной логистической регрессии. Исследовалась связь между исходом, ВС, и теми же переменными, что и в случае с СС.

Поиск независимых предикторов производился с помощью многомерного регрессионного анализа Кокса, используя алгоритм пошагового включения переменных. На этот раз анализ обозначил 2 независимых предиктора ВС, в число которых вошли выделенные авторами показатели ВРС: наличие ЖЭ ≥ 1500 в сутки и уровень LF/HF < 4,0 при АОП. Результаты анализа представлены в таблице 4.

Независимый предиктор ВС, LF/HF < 4,0 при АОП – ассоциировался с увеличением риска наступления ВС в 4,51 раза. Он превосходил по чувствительности такой традиционный предиктор ВС, как частая ЖЭ, но уступал ей в специфичности. Влияние показателя LF/HF < 4,0 при АОП на выживаемость больных проиллюстрировано на рисунке 2.

Таким образом, в результате проспективного наблюдения за больными ИМ, вместе с

Таблица 3

Независимые предикторы СС. Результаты многомерного анализа с использованием модели пропорциональных рисков Кокса

Показатель	β	χ^2 (Вальда)	p	ОР (95% ДИ)	Ч	С
ФВ ЛЖ <40%:						
• 0 – нет	1,96	9,00	0,003	7,13 (1,9-25,7)	46,7%	89,1%
• 1 - да						
ЖЭ \geq 1500 в сутки:						
• 0 – нет	1,55	9,15	0,002	4,72 (1,7-12,9)	12,5%	96,0%
• 1 - есть						

Примечание: Ч – чувствительность; С – специфичность; ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал; β – коэффициент регрессии; χ^2 – критерий распределения качественных признаков, характеризующих частоту явления; p – показатель достоверности

подтверждением прогностической значимости традиционных предикторов неблагоприятного прогноза: ФВ ЛЖ < 40%, аневризма ЛЖ, ИМ передней локализации, частой ЖЭ \geq 1500 в сутки, среди показателей ВРС, оцененных по кратковременной записи ЭКГ, получен новый независимый предиктор ВС – коэффициент LF/HF < 4,0 в ходе выполнения АОП. Указанный предиктор значительно превосходил по чувствительности такой традиционный критерий ВС, как частая ЖЭ (80% vs 30%), но уступал ему в специфичности (53,2% vs 96,2%).

Можно сделать вывод, что ВРС при выполнении АОП обладает высокими прогностическими возможностями в отношении идентификации пациентов с высоким риском развития внезапной сердечной смерти (ВСС).

В литературе существует достаточно много подтверждений связи сниженных показателей ВРС с неблагоприятным прогнозом при ИМ [9,18]. Тем не менее, лишь в единичных исследованиях показатели ВРС проявили себя в качестве независимых предикторов СС [4] и ВС [4, 9, 16]. Возможно, это связано с тем,

что для стратификации риска применялись, в основном, показатели ВРС, полученные в результате СМ ЭКГ.

В доступной литературе отсутствуют работы, где бы в стратификации риска неблагоприятных исходов при ИМ использовался анализ ВРС во время проведения АОП; тем не менее данные, полученные в настоящем исследовании, согласуются с результатами исследования, в котором было доказано прогностическое значение циркадных изменений ВРС, отражающих состояние симпатовагального баланса [15]. Результаты исследования продемонстрировали, что, в сравнении с выжившими пациентами, циркадные вариации LF в течение дневных и ночных часов исчезали у умерших в дальнейшем больных. Утрата симпатической активностью физиологических модуляций была характерна для пациентов с плохим прогнозом.

Результаты настоящего исследования также согласуются с данными крупного исследования ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction),

Таблица 4

Независимые предикторы ВСС. Результаты многомерного анализа с использованием модели пропорциональных рисков Кокса

Показатель	β	χ^2 (Вальда)	p	ОР (95% ДИ)	Ч	С
ЖЭ \geq 1500 в сутки:						
• 0 – нет	2,22	10,24	0,001	9,21 (2,36-35,89)	30	96,3
• 1 – есть						
LF/HF <4,0 в АОП:						
• 0 – нет	1,51	3,63	0,037	4,51 (1,3-21,23)	80	53,2
• 1 - есть						

Примечание: Ч – чувствительность; С – специфичность; ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал; β – коэффициент регрессии; χ^2 – критерий распределения качественных признаков, характеризующих частоту явления; p – показатель достоверности

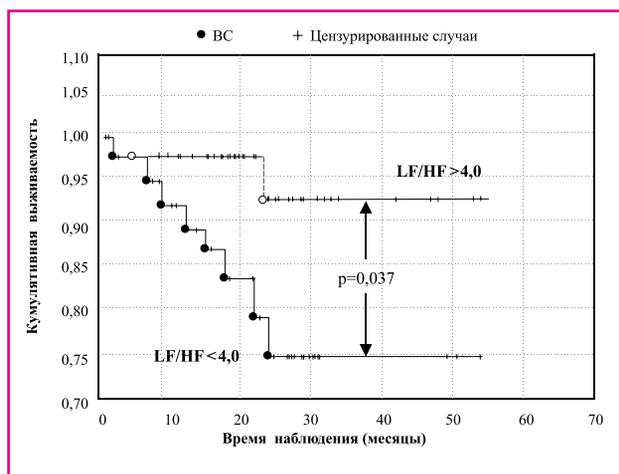


Рис. 2 Возникновение ВС в зависимости от уровня LF/HF при АОП.

доказавшего прогностическую значимость чувствительности барорефлекса (ЧБР) и

Литература

1. Явелов И.С., Грацианский Н.А., Зуйков Ю.А. Вариабельность ритма сердца при острых коронарных синдромах: значение для оценки прогноза заболевания (часть I). Кардиология 1997; 2: 61-9.
2. Явелов И.С., Грацианский Н.А., Зуйков Ю.А. Вариабельность ритма сердца при острых коронарных синдромах: значение для оценки прогноза заболевания (часть II). Кардиология 1997; 3: 74-81.
3. Bigger JT, Fleiss JL, Steinman RC, et al. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. Circulation 1992; 85: 164-71.
4. Bigger JT, Fleiss JL, Rolnitzky LM. The ability of several short-term measures of RR Variability to predict mortality after myocardial infarction. Circulation 1993; 88: 927-34.
5. Cripps TR, Malik M, Farrel TG, et al. Prognostic value of reduced heart rate variability after myocardial infarction: clinical evaluation of a new analysis method. Br Heart J 1991; 65: 14-9.
6. Ewing DJ. Noninvasive evaluation of heart rate: The time domain. Clinical autonomic disorders. Ed. P.A.Low. Boston etc: Little Brown and Co 1993; 297-315.
7. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Eur Heart J 1996; 17: 354-81.
8. Katona PG, Jih F. Respiratory sinus arrhythmia: a noninvasive measure of parasympathetic cardiac control. J Appl Physiol 1975; 39: 801-5.
9. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Moss AJ and the Multicenter Post-Infarction Research Group. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1987; 59: 256-62.
10. La Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI, et al. for the ATRAMI Investigators. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. Lancet 1998; 351: 478-84.
11. Levy MN. Neural Control of the Heart. J Cardiovasc Electrophysiol 1995; 6: 283-93.
12. Lown B, Verrier RL. Neural activity and ventricular fibrillation. N Engl J Med 1976; 294: 1165-70.
13. Malik M, Farrel T, Cripps T, et al. Heart rate variability in relation to prognosis after myocardial infarction: selection of optimal processing techniques. Eur Heart J 1989; 10: 1060-74.
14. Malik M, Camm AJ. Heart rate variability and clinical cardiology. Br Heart J 1994; 71: 3-6.
15. Pedretti RFE, Sarzi-Braga S, Lombardi F. Circadian variation of heart rate variability in patients with and without cardiac death after myocardial infarction. Abstracts of XVII-th Congress of the European Society of Cardiology. Birmingham 1996: 2056.
16. Reinhardt L, Schulte G, Makijarvi M, et al. Cox regression modeling of long- and short-term heart rate variability for prediction of cardiac deaths and arrhythmic events after myocardial infarction. Abstracts of XVIIIth Congress of the European Society of Cardiology. Stockholm 1997; 509.
17. Schwartz PJ, Priori SG. Sympathetic nervous system and cardiac arrhythmias. In: Zipes DP, Jalife J. eds. Cardiac Electrophysiology. From Cell to Bedside. Philadelphia: WB Saunders 1990; 330-43.
18. Wolf MM, Varigos GA, Hunt D, et al. Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. Med J Australia 1978; 2: 52-3.

Поступила 24/06-2004