

ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА В ОЦЕНКЕ КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ И ПРОГНОЗА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Ю.А. Васюк, Е.Н. Ющук, Е.Ю. Шупенина, М.К. Серова

Московский государственный медико-стоматологический университет

Вариабельность сердечного ритма в оценке клиничко-функционального состояния и прогноза при хронической сердечной недостаточности

Ю.А. Васюк, Е.Ю. Шупенина, Е.Н. Ющук, М.К. Серова

Московский государственный медико-стоматологический университет

Представлена методика оценки variability сердечного ритма у здоровых людей и больных хронической сердечной недостаточностью. Показано прогностическое значение показателей временного и спектрального анализа. Описано влияние основных препаратов, применяемых для лечения хронической сердечной недостаточности, на variability сердечного ритма.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, variability сердечного ритма, прогноз

РФК 2006; 2: 61-66

Heart rate variability in assessment of clinical status, functional conditions and prognosis in heart failure

Y.A. Vasyuk, E.Y. Shupenina, E.N. Yuschuk, M.K. Serova

Moscow State University of Medicine and Stomatology

Data about heart rate variability analysis in healthy people and patients with chronic heart failure are reviewed. Prognostic value of time-domain and spectral measures is mentioned. Influence of standard therapy on heart rate variability is described.

Key words: chronic heart failure, heart rate variability, prognosis

Rational Pharmacother. Cardiol. 2006; 2: 61-66

В настоящее время по данным статистики распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) среди населения большинства стран мира составляет 1-3 % у лиц до 70 лет и увеличивается до 10% у лиц старше 70 лет. Ежегодно диагностируется около 1 млн. новых случаев ХСН [1]. Исследования, проведенные в различных странах мира, показали, что приблизительно 6,5 млн. человек в Европе, 5 млн. в США и 2,4 млн. в Японии страдают ХСН [2]. В России не менее 3-3,5 млн. человек имеют сниженную насосную функцию левого желудочка (ЛЖ) и явные симптомы декомпенсации [3].

По данным статистики 35-40% больных ХСН погибает в первый год с момента постановки диагноза, через 5 лет смертность достигает 75%. Несмотря на современные методы лечения, ХСН продолжает распространяться, ухудшая социально-экономические аспекты жизни пациентов, ограничивая их физические возможности, снижая их эмоциональное восприятие жизни. Таким образом, выработка эффективных подходов к диагностике, лечению и прогнозированию развития ХСН является одним из самых актуальных вопросов современной кардиологии [4].

Современная модель патогенеза ХСН рассматривает данное состояние прежде всего как патологию нейрогуморальных механизмов регуляции кровообращения. Принято считать, что нарушение насосной

функции сердца при ХСН и уменьшение сердечного выброса, приводящее к снижению артериального давления (АД), вызывает активацию симпатической нервной системы (СНС), в результате чего развиваются тахикардия и периферическая вазоконстрикция [5]. Первоначальное повышение активности СНС при ХСН имеет компенсаторный характер, поскольку оно способствует повышению сердечного выброса и перераспределяет регионарный кровоток в сторону сердца и скелетной мускулатуры. При этом почечная вазоконстрикция приводит к задержке натрия и воды, что улучшает перфузию жизненно важных органов. Однако дальнейшее повышение активности СНС характеризуется целым комплексом неблагоприятных последствий в виде повышения потребности миокарда в кислороде, усиления ишемии и нарушений ритма сердца, а также прямых эффектов на кардиомиоциты (ремоделирование, гипертрофия, апоптоз и некроз кардиомиоцитов) [6].

Наиболее простым показателем влияния вегетативной нервной системы (ВНС) на сердечную деятельность является частота сердечных сокращений (ЧСС) в течение суток. Для оценки циркадной динамики ЧСС используется несколько методов, в том числе расчет циркадного индекса (ЦИ) как отношения средней дневной ЧСС к средней ночной [7].

В исследованиях Н. Molgnart и J. Staessen [8], в ко-

торые были включены, соответственно, 140 и 6975 здоровых человек, ЦИ составил 1,24-1,42. Для больных с кардиоваскулярной патологией характерно снижение ЦИ. При этом самые низкие значения ЦИ отмечаются у больных ХСН.

По данным исследования G. Casolo [9] и соавт., ЦИ больных III функциональным классом (ФК) ХСН, погибших от прогрессирования заболевания, в сравнении с выжившими составил в среднем 1,03 против 1,09 в аналогичном исследовании T. Iliou и соавт. [7] 1,05 против 1,19. Полученные данные свидетельствуют о поражении интракардиального нервного аппарата и прогрессировании вегетативной денервации сердца.

Более полное представление о влиянии ВНС на сердечную деятельность дает методика определения variability сердечного ритма (BCP). Под термином «variability сердечного ритма» принято понимать изменчивость длительности нормальных интервалов RR [10].

Существует несколько уровней регуляции сердечного ритма. Первый уровень (внутрисистемный) обеспечивает гомеостаз в кардиореспираторной системе (систему кровообращения и дыхания можно рассматривать как единую функциональную систему). Ведущую роль здесь играют вазомоторный и дыхательный центры, оказывающие стимулирующее или угнетающее влияние на сердце через волокна симпатических и парасимпатических нервов. Именно на этом уровне происходит регуляция колебаний длительности нормальных RR интервалов, связанных с дыханием - так называемой дыхательной аритмии [11].

Второй уровень (межсистемный) обеспечивает равновесие различных систем организма между собой под контролем высших вегетативных центров, в том числе гипоталамо-гипофизарной системы. Третий (центральный) уровень регуляции обеспечивает организацию взаимодействия организма с внешней средой (адаптацию организма к внешним воздействиям). К нему относится центральная нервная система, включая корковые механизмы регуляции. На втором и третьем уровнях осуществляется регуляция недыхательной синусовой аритмии, которая представляет собой колебания сердечного ритма с периодами выше 6-7 с. Различают медленные (недыхательные) волны 1-го, 2-го и более высоких порядков. Медленные волны 1-го порядка коррелируют с аналогичными волнами АД. Назначение недыхательных волн более высокого порядка до конца не изучено [12].

Таким образом, BCP отражает сложную картину разнообразных управляющих влияний на систему кровообращения с интерференцией периодических компонентов разной частоты и амплитуды, с нелинейным характером взаимодействия разных уровней

управления [13].

Для количественной оценки колебаний длительности интервалов RR используется временной и спектральный (частотный) метод анализа BCP. В основе временного анализа лежат статистические программы обсчета значений выделенного количества RR интервалов с последующей физиологической и клинической интерпретацией полученных данных. Показатели SDNN и SDANN отражают следующие друг за другом (последовательные) интервалы RR на основании вычисления стандартного отклонения значений интервалов [10].

Сущность показателей rMSSD и pNN50 состоит в оценке степени различия соседних интервалов RR. При отсутствии колебаний соседних интервалов (так называемый «вкопанный» ритм, возможный при вегетативной денервации сердца) эти показатели стремятся к нулю. Оба показателя отражают влияние парасимпатической нервной системы. Увеличение параметров временного анализа BCP связано с усилением парасимпатических влияний на сердце, а снижение с активацией симпатического тонуса [13].

По данным исследования K. Umetani, K. Singer и соавт. [14], у 102 здоровых человек в возрасте от 30 до 60 лет показатель SDNN составил в среднем 120-150 мс, SDANN 115-140 мс, rMSSD 25-40 мс, pNN50 7-18%. Верхние и нижние границы значений показателей временного анализа BCP у здоровых людей 30 лет в этом же исследовании составили SDNN 86-237 мс, SDANN 73-223 мс, rMSSD 18-74 мс, pNN50 2-68%.

Для больных ХСН характерно снижение показателей временного анализа [7]. Так, в исследовании UK-Heart [15] были включены 433 пациента с ХСН I-III ФК, средний возраст $62 \pm 9,6$ лет, средняя фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) составила $41 \pm 17\%$. Отмечалось снижение показателя SDNN в зависимости от степени тяжести ХСН, кроме того, с уменьшением значения SDNN возрастал риск смерти от прогрессирования заболевания. Среди больных, имевших SDNN <100 мс, за 1-й год наблюдения умерли 5,5%, при SDNN от 50 до 100 мс умерли 12,7% больных, в группе больных, имевших SDNN <50 мс, умерли 51,4%. У выживших больных SDNN составил $116,6 \pm 39,3$ мс, тогда как у умерших - $93,4 \pm 48,1$ мс. Показатель rMSSD у выживших больных составил 22 ± 12 мс, у умерших - 19 ± 8 мс, что свидетельствовало о снижении парасимпатического влияния на сердце по мере прогрессирования ХСН.

В исследовании M. Galiner [16] была проанализирована выживаемость 190 пациентов с ХСН II-IV ФК (ФВ ЛЖ <45). Было установлено, что у пациентов с SDNN <67 мс 3 летняя смертность составила 55,9%, а

у пациентов с $SDNN > 67$ мс – 30,6%.

Математический анализ ритма сердца позволяет не только определить значения статистических показателей ВСР, но и представить их в графическом виде, с построением определенных графиков и фигур. На этом принципе основаны геометрические методы анализа ритма сердца, относящиеся к методам временного анализа [12].

Основным методом геометрического анализа является построение и анализ гистограммы сердечного ритма. Принцип ее построения заключается в объединении в отдельных разрядах (полигонах) всех одинаковых RR интервалов в анализируемой выборке и представлении полученных данных в графическом виде. По графику гистограммы можно определить наиболее часто встречающуюся длительность интервала RR (моду), значение максимальных и минимальных интервалов RR, разницу между ними [7]. В отечественной литературе разница между максимальным и минимальным значением интервала RR обозначается как вариационный размах и отражает активность парасимпатической нервной системы [12]. В зарубежной литературе термину «вариационный размах» соответствует показатель триангулярной интерполяции NN интервалов (TINN). По графику гистограммы вычисляется триангулярный индекс (HRVti), равный отношению общего числа интервалов RR к количеству интервалов модального полигона [17].

По данным Т. Farrell и соавт. [18], триангулярный индекс ВСР коррелирует с показателем SDNN ($r = 0,84$) и характеризует общую ВСР, тогда как TINN коррелирует с показателями rMSSD и pNN50 ($r = 0,76$) и отражает активность парасимпатического звена ВНС.

Одним из наиболее наглядных геометрических методов оценки ВСР является корреляционная ритмография (в зарубежной литературе построение скатерограммы). По данным исследования D. Ramaekers и соавт. [19], в которое было включено 276 здоровых человек в возрасте от 30 до 60 лет, кометовидная форма скатерограммы встречается в 96% случаев и считается нормальной.

В исследование D. Bonaduce, M. Petretta [20] было включено 97 пациентов с $FV < 40\%$, средний возраст 55 ± 13 лет. У 57 (59%) пациентов ХСН была вызвана ишемической болезнью сердца (ИБС), у 40 (41%) – идиопатической дилатационной кардиомиопатией. 56 (58%) пациентов имели ХСН II ФК, 41 (42%) пациентов имели ХСН III-IV ФК. У пациентов с ХСН II ФК средние значения SDNN, rMSSD и pNN50 составили, соответственно, 124 ± 38 мс, 65 ± 31 мс и 14 ± 13 мс, в 75% случаев скатерограмма имела патологическую (complex) форму. У пациентов с ХСН III-IV ФК средние значения SDNN, rMSSD и pNN50 составили, соот-

ветственно, 98 ± 38 мс, 45 ± 27 мс и 10 ± 4 мс, патологическая форма скатерограммы встречалась в 80% случаев. Среди умерших больных (33%) патологическая скатерограмма встречалась в 81% случаев, тогда как у выживших – в 55% случаев.

При обследовании 21 пациента с ХСН III ФК J. Woo и соавт. [21] выявили корреляцию между количеством патологических (complex) форм скатерограммы и уровнем норадреналина (НА) в плазме крови ($r = 0,67$). Полученные данные свидетельствовали о том, что изменение формы скатерограммы зависит от активности СНС.

В настоящее время широкое распространение получили спектральные методы анализа ВСР. Анализ спектральной плотности мощности колебаний дает информацию о распределении мощности в зависимости от частоты колебаний. Применение спектрального анализа позволяет количественно оценить различные частотные составляющие колебаний ритма сердца и наглядно графически представить соотношения разных компонентов сердечного ритма, отражающих активность определенных звеньев регуляторного механизма [11].

Высокочастотный (дыхательный) компонент спектра (HF) отражает активность парасимпатического звена ВНС. При проведении вагусных проб мощность высокочастотного диапазона повышается [7].

В основе низкочастотного (вазомоторного) компонента спектра (LF) лежит активность вазомоторного центра и СНС. Мощность низкочастотного диапазона увеличивается у здоровых людей при умеренной физической нагрузке, умственном напряжении [12].

В исследовании D. Bonaduce, M. Petretta [20] 97 больным ХСН II-IV ФК было проведено суточное мониторирование ЭКГ с оценкой ВСР и вычислением корреляций между показателями спектрального и временного методов анализа. Корреляция между HF и rMSSD составила 0,72, между HF и pNN50 – 0,68, LF и SDNN – 0,85 ($p < 0,01$).

Баланс симпатического и парасимпатического звеньев ВНС оценивается с помощью отношения низкочастотного компонента к высокочастотному (LF/HF) [10].

Физиологическое значение колебаний в очень низкочастотном диапазоне (VLF) изучено недостаточно. Некоторые зарубежные авторы считают, что в основе VLF компонента лежит активность СНС, однако в данном случае речь идет о более сложных влияниях со стороны надсегментарного уровня регуляции, поскольку амплитуда VLF тесно связана с психоэмоциональным напряжением и функциональным состоянием коры головного мозга [17].

В исследовании А.Н. Флейшмана [22] при прове-

дении функциональных проб (гипервентиляция, счет в уме и др.) отмечалось изменение мощности в VLF диапазоне, что по мнению автора, является чувствительным индикатором наличия энергодифицитного состояния в организме (гипоксия, метаболические нарушения) и отражает связь автономных (сегментарных) уровней регуляции кровообращения с надсегментарными, в том числе гипоталамо-гипофизарным и корковым уровнем.

В исследовании A. Mortara, P. Sleight [23] у больных ХСН II-IV ФК отмечалась связь между показателем мощности VLF и степенью одышки.

В исследование J.P. Saul было включено 25 больных с ХСН III-IV ФК, в контрольную группу - 21 здоровый человек. У больных ХСН III-IV ФК отмечалось снижение всех спектральных показателей по сравнению с контрольной группой, особенно в диапазоне $>0,04$ Гц (VLF диапазон), вплоть до исчезновения данного компонента спектра, что объяснялось автором как уменьшение влияния ВНС на сердце у этой категории больных.

В последние годы большое внимание уделяется прогностическому значению показателей ВСР. Так, в исследовании M. Galinier, A. Pathak [16] и соавт. были включены 190 больных с ХСН, средний возраст 61 ± 12 лет; из них 109 (57,4%) с ХСН II ФК, 81 (42,6%) с ХСН III-IV ФК. Всем больным проводили суточное мониторирование ЭКГ с оценкой ВСР. За 3 года наблюдения умерли 55 пациентов, из них 21 - внезапно. Смертность за 3 года составила 38,9%. При сравнении показателей ВСР выживших и умерших больных отмечалось достоверное снижение SDNN с $91,3 \pm 36,1$ мс до $69,3 \pm 31,7$ мс; снижение SDANN с $81,1 \pm 33,9$ мс до 61 ± 27 мс ($p < 0,001$); уменьшение общей мощности спектра, особенно в ночной период с $6,3 \pm 1,2$ до $5,7 \pm 1,3$ ($p < 0,0015$); а также уменьшение низкочастотного компонента спектра (LF), особенно в ночное время с $4,1 \pm 1,2$ до $3,7 \pm 1,2$ ($p < 0,0016$). Наиболее информативными для оценки прогноза течения ХСН оказались показатели SDNN, SDANN, TP и LF в ночное время. Так, среди больных, имевших SDNN < 67 мс, смертность за 3 года составила 55,9% в сравнении с 30,6% у больных, имевших SDNN > 67 мс ($p < 0,0001$), причем снижение SDNN было связано с повышением риска внезапной сердечной смерти. Среди больных с LF в ночное время $< 3,3$ смертность за 3 года составила 33% в сравнении с 14,6% среди больных с LF $> 3,3$ ($p < 0,007$). Снижение LF в ночное время было связано с повышением риска смерти от прогрессирования ХСН и, по мнению авторов, свидетельствовало о снижении вегетативного влияния на сердце.

Прогностическое значение SDNN подтверждается в исследовании P. Ponikowski и соавт. [24], в которое

было включено 102 пациента с ИБС и ХСН. Снижение SDNN < 100 мс стало независимым предиктором смерти от прогрессирования ХСН.

В исследовании D. Bonaduce, M. Petretta [20] при анализе ВСР у 32 больных, умерших от прогрессирования ХСН, по сравнению с 65 выжившими больными отмечалось достоверное снижение всех спектральных показателей, особенно LF/HF с $1,85 \pm 0,53$ до $1,3 \pm 0,2$ ($p < 0,01$), что объяснялось снижением влияния СНС на сердечную деятельность. Кроме того, отмечалась связь LF/HF с конечным систолическим объемом (КСО) ЛЖ ($r = 0,52$; $p < 0,0001$).

В последние годы изучается связь между показателями ВСР и видами смерти при ХСН. Так, в исследовании St. Guzzeti, M.T. La Rovere и соавт. [25] было включено 330 больных ХСН, средний возраст 54 ± 5 лет. За 3 года наблюдения умерли 108 пациентов, из них 79 (24%) - от прогрессирования ХСН, 29 (9%) - внезапно. Снижение мощности в VLF диапазоне < 509 мс в ночное время наряду со сниженной ФВ ЛЖ ($< 24\%$) и повышенным давлением в легочной артерии (ЛА) (> 18 мм.рт.ст.) стало прогностически значимым показателем ВСР в отношении смерти от прогрессирующей ХСН. При этом за 3 года смертность среди больных, не имевших ни одного фактора риска, составила 7%, среди больных, имевших 1 фактор риска, - 20%, 2 фактора - 32% и 3 фактора риска - 44%. Снижение мощности в LF диапазоне в ночное время < 20 мс, наряду с увеличением КСО ЛЖ > 61 мм, оказалось прогностически значимым показателем ВСР в отношении внезапной сердечной смерти. Так, за 3 года смертность среди больных с 2 факторами риска составила 21%, в сравнении с 8% среди больных, не имевших ни одного фактора риска. Полученные данные свидетельствовали о снижении симпатического влияния на сердце на поздних стадиях ХСН.

В последние годы во многих исследованиях оценивали изменения показателей ВСР под влиянием основных препаратов, применяемых для лечения ХСН, в том числе в-блокаторов.

В работе Ю.Н. Беленкова и В.Ю. Мареева [26] отмечено достоверное увеличение SDNN с $98,3 \pm 39,1$ до $119 \pm 51,6$ мс у пациентов с ХСН II-III ФК, принимавших карведилол в течение 6 мес. Увеличение SDNN на 40% от исходного уровня, по мнению авторов, свидетельствует о положительном влиянии препарата на общую ВСР.

В исследовании E.C. Keeley и соавт. [27] участвовало 43 пациента с постинфарктным кардиосклерозом 28 из них принимали метопролол в течение года. В группе метопролола отмечалось достоверное увеличение rMSSD с 20 ± 11 до 24 ± 9 мс и pNN50 с $3,6 \pm 6$ до $5,5 \pm 6\%$, что свидетельствует о повышении

активности парасимпатической нервной системы (ПНС) под влиянием данного препарата.

Данные о влиянии ингибиторов АПФ на ВСР противоречивы. В исследовании Y.H. Zhang и соавт. [28] у 12 пациентов с начальной и умеренной ХСН, принимавших эналаприл в течение 6 мес, отмечалось увеличение SDNN с 119 ± 13 до 148 ± 15 мс, rMSSD с 17 ± 8 до 21 ± 8 мс и pNN50 с $1,1 \pm 2,1$ до $2,8 \pm 2,9\%$. По мнению авторов, эналаприл положительно влияет на общую ВСР за счет воздействия на ПНС.

Однако в работе Ю.Н. Беленкова и В.Ю. Мареева [26] у пациентов с ХСН II-III ФК, принимавших эналаприл в течение 6 мес, показатели общей ВСР, такие как SDNN и SDANN, практически не изменились. Прирост SDNN к концу лечения составил всего 3,5% от исходного уровня, значения SDANN остались прежними.

Данные немногочисленных исследований свидетельствуют об отсутствии какого-либо значительного влияния тиазидных и петлевых диуретиков, а также сердечных гликозидов на временные и спектральные показатели ВСР.

Исследования последних лет свидетельствуют о наличии метаболических нарушений в кардиомиоцитах при ХСН. Для оптимизации энергетических процессов и предотвращения неблагоприятных воздействий на функции кардиомиоцитов применяют миокардиальные цитопротекторы, в частности триметазидин (предуктал МВ).

Влияние предуктала МВ на ВСР у больных с ХСН изучено недостаточно. Так, в исследовании M.S. Ulgen и др. [29] наблюдался 31 пациент после Q-образующего инфаркта миокарда (ИМ) на фоне стандартного лечения с добавлением предуктала. При этом отмечалось увеличение показателей, отражающих парасимпатическую активность (rMSSD, pNN50) и снижение показателя LF/HF.

В работе И. Давиташвили, Ж.Д. Кобалавы и др. [30] оценивалось действие предуктала МВ на параметры ВСР у больных острым ИМ. Отмечалось повышение показателей ВСР в группе больных, получавших предуктал МВ. В частности, увеличились значения SDNN и HRVti, отражающие общую ВСР, и значения rMSSD, pNN50, HF, отражающие влияние ПНС.

Также отмечалось снижение показателя LF/HF, что указывает на снижение симпатической активации по отношению к парасимпатической. Это, в свою очередь, снижает вероятность таких осложнений, как внезапная смерть и угрожающие жизни аритмии. Кроме того, между группами больных, получавших и не получавших предуктал МВ, прослеживалось явное отличие в клиническом течении заболевания. В группе предуктала МВ умерло 2% пациентов, по сравнению с 12% в группе контроля. В группе предуктала МВ у 16% больных развилась угрожающая аритмия, для купирования которой понадобилось неотложное медикаментозное вмешательство, по сравнению с 32% в контрольной группе. Исходя из этого, авторы делают вывод, что включение предуктала МВ в лечение больных острым ИМ улучшает параметры ВСР, достоверно снижает смертность и вероятность развития угрожающих жизни аритмий.

Таким образом, между тяжестью ХСН и ВСР существует выраженная взаимосвязь. Так, для больных ХСН I-II ФК (mild heart failure) характерно умеренное снижение общей ВСР за счет угнетения парасимпатического звена ВНС и повышения активности СНС. Для больных ХСН III-IV ФК (severe heart failure) характерно выраженное снижение общей ВСР за счет развития вегетативной денервации сердца, что проявляется значительным уменьшением всех показателей ВСР и нормализацией вагосимпатического баланса. Нарушение влияния ВНС на сердечную деятельность подтверждается снижением циркадного индекса и отсутствием колебаний ЧСС в течение суток. Однако остается недостаточно изученным значение циркадной динамики временных и спектральных показателей ВСР, их прогностическое значение при оценке течения заболевания и различных причин смертности при ХСН. Данные различных исследований свидетельствуют о положительном влиянии в-блокаторов и миокардиального цитопротектора предуктала МВ на общую ВСР за счет повышения активности ПНС, тогда как влияние других препаратов, применяемых при ХСН (ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, сердечные гликозиды), изучено недостаточно.

Литература

1. Breithardt G. Foreword. Eur. Heart J. 2002;4:1-2
2. McMurray J.J.V., Stewart S. Epidemiology, aetiology and prognosis of heart failure. Heart. 2000;83:596-602
3. Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т. и соавт. Эпидемиология и прогноз хронической сердечной недостаточности. Русский медицинский журнал 1999;2:51-56
4. Беленков Ю.Н. Классификация хронической сердечной недостаточности. Сердечная недостаточность 2001;6:249-251
5. Лопатин Ю.М. Симпатико-адреналовая система при сердечной недостаточности: роль в патогенезе, возможности коррекции. Сердечная недостаточность 2002;1:20-21
6. Ferrari R., Ceconi C. Neuroendocrine activation in left ventricular dysfunction. Eur.Heart J. 1998;19:1423-1424
7. Макаров Л.М. Холтеровское мониторирование. М.: Медпрактика-М, 2003:65-115
8. Staessen L., Bieniaszewski L. Nosturnal blood pressure fall on ambulatory monitoring in a large international database. Hypertension. 1997;1:30-39
9. Casolo G., Balli E., Taddei T. Decreased spontaneous heart rate variability in congestive heart failure. Amer. J.Cardiol. 1989;15:1162-1167
10. Дабровски А., Дабровски Б., Пиотрович П. Суточное мониторирование ЭКГ. М.: Медпрактика, 1998:208с.
11. Иванов Г.Г. Вариабельность сердечного ритма. «Современная электрокардиография: новые возможности и области применения в клинике» Сб. науч. трудов. М., 2000:24-27
12. Баевский Р.М. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем: Метод. рек. М., 2002:487-513
13. Михайлов В.М. Вариабельность сердечного ритма. Опыт практического применения. Иваново, 2000:200с.
14. Umetani K., Singer D. 24 hour time domain heart rate variability and heart rate: relation to age and gender over nine decades. JACC. 1999;31:593-601
15. Nolan J., Batin P.D., Andrews R. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure. Circulation. 1998;98:1510-1516
16. Galinier M., Pathak A., Fourcade J. Depressed low frequency power of heart rate variability as an independent predictor of sudden death in chronic heart failure. Eur.Heart J. 2000;6:475-482
17. Bigger T.J., Fleiss J.L., Steinman R.C. Heart rate variability in healthy middle-aged persons compared with patients with chronic coronary heart disease or recent acute myocardial infarction. Circulation 1995; 21: 245-311
18. Goldberg J., Kadish A. Influence of sympathetic and parasympathetic maneuvers on heart rate variability. In: Noninvasive Electrocardiology. Clinical Aspects of Holter Monitoring. Moss A., Stern S. 1997: 207-223
19. Ramaekers D., Ector H., Aubert A. Heart rate variability and heart rate in healthy volunteers. Eur. Heart J. 1998;19:1334-1341
20. Bonaduce D., Petretta M., Marciano F. Independent and incremental prognostic value of heart rate variability in patients with heart failure. Amer. Heart J. 1999;8:138-145
21. Woo M.A., Stevenson W.G. Patterns of beat-to-beat heart rate variability in advanced heart failure. Amer. J. Cardiol. 1992;123:704-710
22. Флейшман А.Н. Медленные колебания гемодинамики. Новосибирск, 1999:264 с.
23. Mortara A., Sleight P., Pinna G.D. Abnormal awake respiratory patterns are common in chronic heart failure and may prevent evaluation of autonomic tone by measures of heart rate variability. Circulation. 1997;96:246-252
24. Ponikowski P., Anker S.D., Chua T.P. Depressed heart rate variability as an independent predictor of death in chronic congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. JACC. 1997;79:1645-1650
25. Guzzetti S., La Rovere M.T., Pinna G.D. Different spectral components of 24 h heart rate variability are related to different modes of death in chronic heart failure. Eur.Heart J. 2004;26:357-362
26. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Скворцов А.А. Эналаприл против карведилола. Сравнительное рандомизированное исследование у больных с хронической сердечной недостаточностью (ЭК-СТАЗ). Сердечная недостаточность 2001;2:23-25
27. Keeley E.C., Page R.L., Lange R.A. Influence of metoprolol on heart rate variability in survivors of remote myocardial infarction. Am.J.Cardiol. 1996;77:557-560
28. Zhang Y.H., Song Y.C., Zhu J. Effects of enalapril on heart rate variability in patients with congestive heart failure. Am. J. Cardiol. 1995;76:1045-1048
29. Ulgen M.S., Akdemir O., Toprac N. The effects of trimetazidine on heart rate variability and signal average electrocardiography in early period of acute myocardial infarction. Int. J. Cardiol. 2001;7:255-262
30. Давиташвили И.М., Кобалава Ж.Д., Климиашвили А. Действие препарата предуктал на параметры вариабельности ритма сердца у больных с инфарктом миокарда. Материалы Всероссийского научно-практического семинара «Современные возможности холтеровского мониторирования». Санкт-Петербург, 25-29 мая 2000 г. 12с.