

Значение вариабельности сердечного ритма в оценке состояния больных ИБС при выполнении процедуры баллонной ангиопластики и/или стентирования коронарных артерий

Е.Я. Парнес^{1*}, Р.И. Стрюк*, Д.Г. Иоселиани**

* Московский государственный медико-стоматологический университет

** Научно-практический центр интервенционной кардиоангиологии

Москва, Российская Федерация

Одной из проблем стентирования артериальных сосудов является развитие in-stent стеноза (1-3), который, по данным разных авторов, наблюдается в 10-50 % случаев (1-3). По мнению некоторых исследователей, при обострении заболевания, к примеру при нестабильной стенокардии, прогноз в плане развития in-stent стеноза значительно хуже, чем у больных со стабильным течением ИБС (4-6). Возможно, это зависит от морфологического субстрата, лежащего в основе заболевания, в частности от состояния стенозирующих атеросклеротических бляшек в коронарных артериях. Существуют работы, в которых показано, что наличие именно мягкой бляшки определяет неутешительный прогноз в плане развития in-stent стеноза (6). Однако in-stent стеноз развивается и у больных стабильной стенокардией. Безусловно, риск развития этого осложнения зависит также от локализации стеноза, диаметра сосуда, протяженности стента и его характеристик. В связи с этим актуальна проблема поиска методов, позволяющих перед процедурой стентирования выделить пациентов с высоким риском развития этого осложнения, выявляя факторы риска развития in-stent стеноза в каждом отдельном случае.

Одним из методов, позволяющих оценивать прогноз больных ИБС, является вариабельность сердечного ритма (ВСР) (7). Известно, что показатели ВСР у больных нестабильной стенокардией ниже, чем у больных стабильной стенокардией (8, 9). Проведенное нами ранее исследование показало, что уровень продукции информационной РНК провоспалительных цитокинов в лимфоцитах периферической крови больных стабильной стенокардией имеет обратную зависимость с показателями ВСР (10). Это подтверждает мысль о том, что у части больных с клиникой стабильной стенокардии патофизиологические механизмы больше соответствуют нестабильной стенокардии. Здесь же следует отметить, что у больных стабильной стенокардией примерно в 40 % случаев встречаются мягкие бляшки (11), а у 26 % отмечались бессимптомные разрывы бляшек (12), что может частично объяснить риск развития

in-stent стеноза у больных стабильной стенокардией.

В связи с вышесказанным мы решили изучить прогностическое значение показателей ВСР для развития in-stent стеноза после успешной баллонной ангиопластики и стентирования коронарной артерии. Статей, посвященных изучению ВСР у больных после баллонной ангиопластики сосудов сердца, оказалось очень мало (13-17), а работ по изучению ВСР после стентирования венечных артерий мы не нашли вообще. Кроме того, на модели повреждения интимы коронарного сосуда, которая происходит во время лечебной процедуры, мы ставили целью изучить механизмы, участвующие в снижении ВСР у больных с острым коронарным синдромом.

Материалы и методы

Обследовано 104 пациента мужского пола в возрасте $51,4 \pm 9,2$ года, из них 20 пациентов были с нестабильной стенокардией, а 84 — со стабильным течением заболевания (табл. 1). В исследование не были включены больные с сердечной недо-

Таблица 1. Клиническая характеристика больных ИБС (n = 104)

Показатель		Абс
Артериальная гипертензия	Есть	76
	Нет	28
Курение	Курит	37
	Курил	43
	Не курил	24
Ожирение	Андроидное	21
	Гиноидное	20
	Нет	63
Алкоголь	Злоупотребление	23
	Умеренное потребление	62
	Не употребляют	19
Стенокардия	Нестабильная	20
	Стабильная	79
	Отсутствует	5
Перенесенный инфаркт миокарда	Передний	31
	Нижний	39
	Не было	34
Фракция выброса	Меньше 40 %	3
	40-60 %	42
	Больше 60 %	58
Кол-во стенозов	3 и более	35
	2	32
	1	37
Кровоток по максимально пораженной коронарной артерии (TIMI)	0	39
	1	10
	2-3	55

¹ Е.Я. Парнес.
e-mail: parnes@pochta.ru
Тел.: (095) 125-04-47.
Статья получена 4 апреля 2005 г.
Принята в печать 8 июня 2005 г.

статочностью, нарушением сердечного ритма, сахарным диабетом, с обострением хронических заболеваний или с явлениями декомпенсации, при наличии онкологических, эндокринных заболеваний, острого воспалительного заболевания. Группой контроля служили 20 практически здоровых человек. Транскатетерная баллонная ангиопластика (ТЛАП) выполнена 9 пациентам, стентирование — 53. 42 больным ИБС была проведена только диагностическая селективная коронарография. Все диагностические и лечебные эндоваскулярные процедуры выполнялись днем, с 10 до 13 часов. Для исключения влияния особенностей хирургической техники на ВСР стентирование проводилось одним хирургом (Д.Г. Иоселиани). Терапия больных была однотипна: бета-адреноблокаторы, аспирин, при необходимости — нитраты, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента. При выполнении ангиопластики и/или стентирования к терапии добавлялся гепарин и тиклид.

Больным ИБС за сутки до и в день процедуры (всего 48 часов) проводили мониторинг ЭКГ (прибор Cardiotens-01, Meditex, Венгрия) с расчетом временных (SDNN, SDNN index, r-MSSD, SDANN, pNN 50 %, триангулярный индекс) и спектральных показателей ВСР (программа Medibase 1.54). Спектральные показатели ВСР рассчитывали методом быстрого преобразования Фурье. При использовании спектрального анализа изучали мощность высокочастотного воздействия на ритм сердца — high frequency (HF) с частотой 0,15-0,40 Гц, свидетельствующей о влиянии парасимпатической нервной системы, мощность высокочастотного воздействия на ритм сердца — low frequency (LF) с частотой 0,04-0,15 Гц, отражающей преимущественное влияние симпатической нервной системы. Кроме того, определяли общую мощность воздействия на ритм сердца и LF/HF — показатель, отражающий баланс симпатического влияния на ритм сердца (9). Анализировали ВСР за 24 часа, а также за день и за ночь, на вторые сутки анализировали период после проведения процеду-

ры (период до 22 часов) и ночью (с 22 до 8 часов утра).

24 пациентам повторно через 6 мес. после успешной ТЛАП и/или стентирования была проведена селективная коронарография. В отдаленные сроки особое внимание уделяли таким вопросам, как развитие инфаркта миокарда или острого коронарного синдрома, возникновение in-stent стеноза, значимое прогрессирование стенозирующего атеросклероза. Все эти осложнения в дальнейшем будут упоминаться как конечные точки.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы Microsoft Excel 2000, SPSS 10,0 for Windows. Непараметрическую статистику проводили с помощью критериев Mann-Whitney, Kruskal Wallis, Wilcoxon. Результаты представлены в виде среднего и стандартного отклонения (M + SD).

Результаты исследования и обсуждение

1. Исходные показатели ВСР в зависимости от состояния больных ИБС.

Изучение исходных значений ВСР у обследованных больных ИБС подтвердило данные разных исследователей о том, что у больных нестабильной стенокардией показатели ВСР достоверно ниже, чем у больных стабильной стенокардией (10, 11). Однако при тщательном анализе группы больных стабильной стенокардией были выделены 17 больных, у которых параметры ВСР практически соответствовали таковым у больных нестабильной стенокардией, что позволило сформировать их в отдельную группу. Таким образом, мы созданы 3 группы больных ИБС: 1-я группа — стабильная стенокардия (n = 67 человек), 2-я группа — нестабильная стенокардия (n = 20 человек), 3-я группа — больные с клиникой стабильной стенокардии, но с параметрами ВСР, соответствующими нестабильной стенокардии (n = 17). По критерию Kruskal Wallis группы больных ИБС не отличались по возрасту, наличию артериальной гипертензии, перенесенному инфаркту миокарда, выраженности гипертрофии левого

Таблица 2. Показатели ВСР у больных со стабильным течением ИБС, нестабильной стенокардией, стабильной стенокардией с ВСР, соответствующей нестабильной стенокардии и у здоровых людей

Показатели	Больные со стабильной ИБС (n = 67)	Больные с нестабильной стенокардией (n = 20)	Больные со стабильной ИБС с ВСР, как при нестабильной (n = 17)	Здоровые (n = 20)	Kruskal Wallis Test p =
Возраст	50,6±9,2	51,1±8,5	55,8±9,0*	40,7±8,8**	0,0001
SDNN мс (за сутки)	143,8±31,4	109,5±24,9*	108,1±19,3**	178,4±36,9*	1,4E-07
SDNNindex мс (за сутки)	66,0±14,9	42,8±13,8**	41,7±5,4**	75,1±15,5*	2,6E-10
Триангулярный индекс (за сутки)	37,1±9,2	26,8±8,0**	28,2±4,7**	46,7±8,4**	5,6E-09
LF мс ² (за сутки)	941,3±687,4	339,4±168,6**	320,9±107,7**	1402±669*	3,5E-11
HF мс ² (за сутки)	368,9±310,9	137,1±68,0**	137,0±57,4**	487,2±210*	6,5E-08
LF / HF (за сутки)	3,3±1,7	2,7±1,3	2,5±0,7*	3,4±1,6	0,061
Общая мощность мс ² (за сутки)	3924±2102	1738±873**	1962±537**	4827±1956*	1,4E-10
LF мс ² (день)	824,3±631,9	352,9±189,7**	277,7±119,8**	1209±579*	4,9E-10
HF мс ² (день)	301,7±310,7	124,3±81,2*	101,6±45,1**	351±173*	8,2E-07
LF мс ² (ночь)	1112,2±836,0	286,4±129,1**	371,6±198,3**	1834±1002*	7,6E-11
HF мс ² (ночь)	472,4±409,2	145,1±46,2**	179,8±94,8**	733±412*	3,5E-08

* p < 0,05.

** p < 0,001 (Mann-Whitney U тест) — при сравнении с группой больных стабильной стенокардией.

желудочка, фракции выброса левого желудочка, количеству и степени стенозирования венечных артерий.

При сравнении этих групп по показателям BCP было установлено, что больше всего они отличались по временному показателю SDNNindex и по спектральному LF, особенно в ночное время (табл. 2). Мы не установили какого-либо значимого значения показателя LF/HF, отражающего симпатовагусный баланс.

Как видно из рисунка 1, у здоровых людей и больных стабильной стенокардией спектральные показатели BCP достоверно повышались во время сна, тогда как в других группах они не только не повышались, но и у больных с нестабильной стенокардией низкочастотное влияние на ритм сердца даже снижалось, хотя и недостоверно. Таким образом, первый этап исследования показал, что BCP у больных ИБС определяется в первую очередь характером течения заболевания. Исследование также позволило сделать вывод, что группа больных со стабильной стенокардией неоднородна, так как у части больных данные BCP соответствуют данным у больных с нестабильной стенокардией.

Учитывая, что сравниваемые группы больных ИБС в большей степени отличались по спектральным показателям, мы сочли целесообразным изучить влияние эндоваскулярной процедуры на

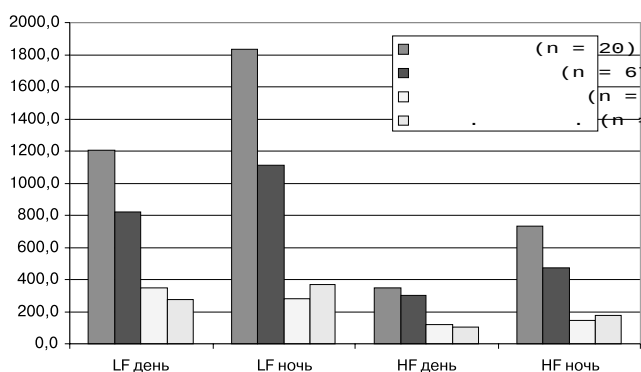


Рис. 1. Спектральные показатели BCP у здоровых людей и больных ИБС.

* Критерий Wilcoxon $p < 0,05$.

BCP по изменениям показателей LF и HF.

2. Динамика показателей BCP после ангиопластики и/или стентирования.

С целью определения возможного влияния разрыва интимы коронарного сосуда при ТЛАП/стентировании на показатели BCP мы изучили спектральные показатели до и после проведения процедуры в группе больных стабильной стенокардией. В 1-ю группу вошли 23 больных, которым было выполнено стентирование/ангиопластика при поражении сосуда с кровотоком в нем TIMI 2-3, во 2-ю группу — 15 больных, которым было выполнено стентирование при наличии окклюзии коронарного сосуда. Для сравнительной оценки были созданы еще две группы больных, которым была выполнена только диагностическая селективная коронарография. В одну

из них, а следовательно, в 3-ю группу вошли пациенты со стенозирующим поражением сосудов и кровотоком TIMI 2-3. Она состояла из 14 больных. И 4-ю группу составили 15 больных с полной окклюзией венечных артерий. Динамика спектральных показателей BCP до и после проведения коронарографии в последних двух группах больных ИБС оказалась аналогичной, что позволило объединить этих больных в одну группу. Исследование показало, что проведение стентирования больным со стабильной стенокардией с TIMI 2-3 приводит к достоверно резкому (критерий Wilcoxon) снижению показателя LF днем после процедуры относительно предшествующего дня ($p = 0,04$); LF ночью после процедуры относительно предшествующей ночи ($p = 0,0012$); HF ночью после процедуры относительно предшествующей ночи ($p = 0,0022$). Важно отметить, что у этих больных ночью спектральные показатели стали меньше, чем днем. Таким образом, BCP больных стабильной стенокардией после ТЛАП/стентирования стала схожей с BCP больных нестабильной стенокардией. У больных со стабильной стенокардией и окклюзированной венечной артерией после процедуры восстановление кровотока в нем также отмечалось снижение спектральных показателей. Однако достоверно снизился (по критерию Wilcoxon) только показатель LF днем после процедуры относительно предшествующего дня ($p = 0,046$). Остальные спектральные показатели снизились в дневное и ночное время на уровне тенденции ($p = 0,11$), то есть менее значимо, чем у больных с TIMI 2-3. Возможно, это связано с тем, что восстановление антеградного кровотока в результате эндоваскулярной процедуры и, тем самым, существенное улучшение перфузии миокарда этой области частично нивелировало негативное влияние, обусловленное разрывом интимы.

У больных ИБС, которым была сделана только селективная коронарография, снижение спектральных показателей BCP было очень незначительным и недостоверным (критерий Wilcoxon $p = 0,34$). Важно обратить внимание на то, что ночью спектральные показатели BCP в этой группе больных сохранялись более высокими, чем днем, то есть такими же, как и до процедуры. Таким образом, введение контраст-

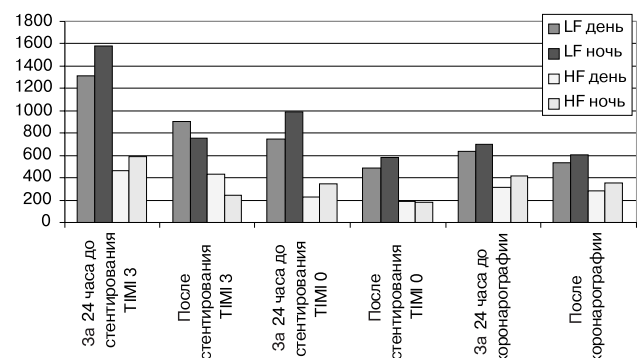


Рис. 2. Спектральные показатели BCP за 24 часа до и после стентирования/коронарографии у больных со стабильной стенокардией.

* Критерий Wilcoxon $p < 0,05$.

ного вещества, облучение, строгий постельный режим после процедуры не оказывали существенного влияния на показатели ВСР, и объяснить снижение ВСР после процедуры этими факторами нельзя. Следовательно, только манипуляция, сопровождающаяся разрывом бляшки в коронарной артерии, приводит к тому, что спектральные показатели ВСР, которые до манипуляции у больных ИБС со стабильной стенокардией были близки к норме, стали аналогичны таковым у больных с нестабильной стенокардией.

Проведение стентирования у больных нестабильной стенокардией с кровотоком TIMI 2-3, так же как у больных с клиникой стабильной стенокардией, у которых показатели ВСР соответствовали таковым при нестабильной стенокардии, не изменило достоверно спектральные показатели ВСР. Более того, они даже имели тенденцию к повышению (рис. 3), что, по всей вероятности, также обусловлено улучшением перфузии миокарда за счет восстановления полноценного кровотока в сосуде.

3. Значение показателей ВСР в прогнозе отдаленных результатов эндоваскулярных процедур.

Конечные точки выявлены у 14 из 24 повторно обследованных больных (у 3 после ТЛАП и у 11

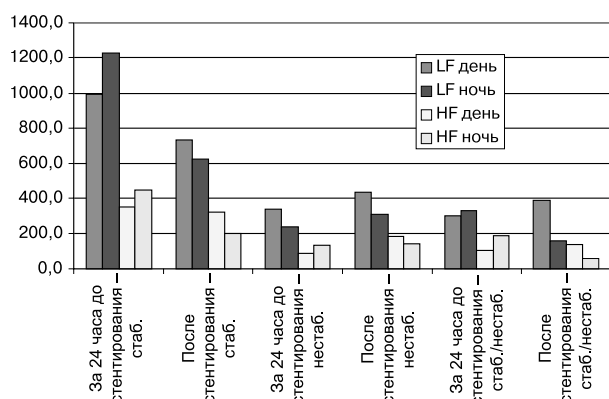


Рис. 3. Спектральные показатели ВСР за 24 часа до и после стентирования (TIMI 3) у больных со стабильной, нестабильной и стабильно-нестабильной стенокардией.

* Критерий Wilcoxon $p < 0,05$.

после стентирования). У оставшихся 10 больных (1 — после ТЛАП и 9 — после стентирования) в отдаленном периоде не наблюдали каких-либо серьезных осложнений заболевания — конечных точек. В группе больных с наличием конечных точек использовали Angio Stent у одного, Multilink tetra — у трех, R-stent evolution — у двух, BiodivYsio OC — у двух, BxSonic — у пяти больных. В группе больных, не имевших развития конечных точек, использовали Multilink tetra — у одного, Chopin — у одного, AVE S7 — у одного, Cypher — у трех, BxSonic — у пяти больных. Важно отметить, что использованные в обеих группах стенты в целом существенно не различались между собой по основным характеристикам. Правда, стенты Cypher покрыты антибиотиком рапамицином, препятствующим пролиферации неоинтимы.

Из повторно обследованных у 4 больных при

выполнении стентирования была нестабильная стенокардия. У всех этих больных были выявлены конечные точки: у троих in-stent стеноз (с развитием инфаркта миокарда у одного больного) и у одного — выраженное прогрессирование стенозирования коронарной артерии.

Изначальный анализ показал, что появление конечных точек не было характерным только для нестабильной стенокардии, так как они возникли и у 9 больных с клиникой стабильной стенокардии. Но более тщательный анализ показал, что среди девяти больных со стабильной стенокардией были пациенты, у которых ВСР была такая же, как при нестабильной стенокардии, что послужило основанием для формирования отдельной группы. В результате повторного анализа, с учетом сказанного, группы стали достоверно отличаться (критерий Kruskal Wallis $p = 0,007$) по риску возникновения конечных точек (рис. 4).

Выявив существенную связь показателей ВСР с возникновением конечных точек, мы нашли (рис. 5), что вероятность возникновения рестеноза и прогрессирования атеросклероза в значительной степени зависит от исходного показателя LF. У больных с низкими показателями ВСР, особенно LF днем (менее 600 мс²), как при нестабильной, так и

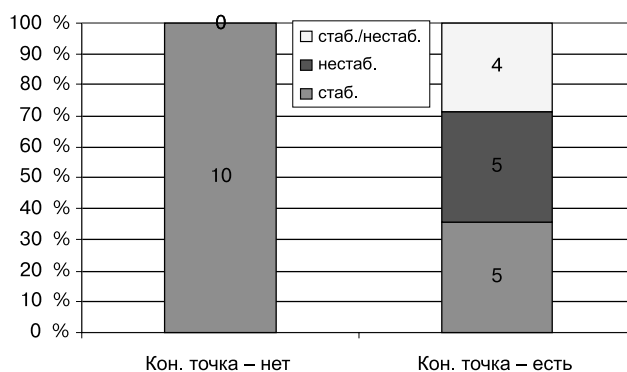


Рис. 4. Развитие конечных точек после стентирования у больных со стабильной стенокардией, нестабильной стенокардией и больных с клиникой стабильной стенокардии, у которых ВСР соответствовала нестабильной стенокардии.

(Тест Kruskal Wallis $p = 0,007$)

при стабильной стенокардии конечные точки развились в 12 из 14 случаев.

В работах, посвященных изучению ВСР после ангиопластики (13-17), повторное определение па-

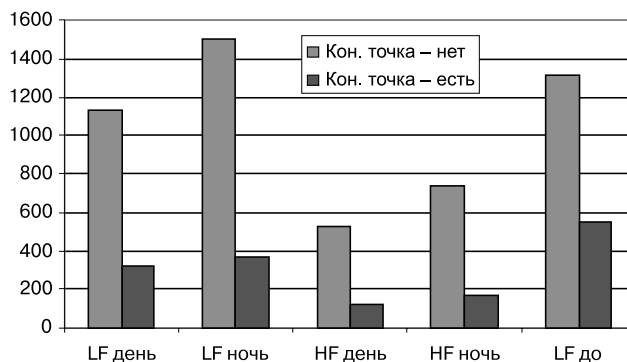


Рис. 5. Исходные спектральные показатели ВСР у больных ИБС, у которых прослежены конечные точки

* Критерий Mann-Whitney $p < 0,05$

раметров ВСП проводилось, как правило, сразу после ТЛАП (13, 17), через 3-5 дней (15, 16), через 1 месяц (13, 14, 17) и через 6 месяцев (14, 15) после процедуры. Выводы, сделанные в этих исследованиях, таковы: непосредственно сразу после ТЛАП ВСП снижается (15, 17). При этом фракция выброса и количество пораженных коронарных артерий не влияют на изменение ВСП после ТЛАП (15). Однако через 2 недели после успешной ТЛАП параметры ВСП начинали возрастать, в основном, в результате частичного восстановления высокочастотного компонента ВСП (14-17). На основании полученных данных в отношении динамики ВСП авторы пришли к выводу, что ишемия является одной из причин снижения ВСП, но она не единственная (14).

Работ, посвященных анализу причин снижения ВСП во время ТЛАП, мы не обнаружили. Правда, есть сообщение, в котором предполагается, что раздувание баллона внутри коронарной артерии может вызвать стимуляцию вагуса в результате активации барорецептора (18), но тогда показатели ВСП должны были бы возрасти. Предполагают также, что причиной снижения ВСП у больных ИБС может быть вовлечение кардиокардиального рефлекса, который возникает в результате несинхронного сокращения расположенных рядом участков миокарда (19). Однако, если бы этот механизм был основным или ведущим, мы должны были бы получить однонаправленные изменения ВСП после ТЛАП у больных как стабильной, так и нестабильной стенокардией. Постепенное восстановление ВСП после ТЛАП может указывать на то, что требуется время для завершения процесса в коронарных артериях, вызванных ТЛАП и негативно влияющих на ВСП. В результате даже после успешной ТЛАП на какое-то время нивелируется положительное влияние восстановленного кровотока на регуляцию ритма сердца. И только после завершения этого негативного влияния начинает проявляться положительное влияние улучшенного кровоснабжения миокарда на ВСП.

Полученные в результате проведенного нами исследования данные можно объяснить следующим образом: несмотря на значительное улучшение кровоснабжения миокарда, которое наступает после успешной ТЛАП или стентирования коронарной артерии, воспалительная реакция (20), возникшая в ответ на разрыв бляшки и повреждение интимы, имплантацию стента в этом сосуде, является достаточной для снижения показателей ВСП.

В отличие от больных со стабильной стенокардией у больных с нестабильной стенокардией дополнительное повреждение интимы при ТЛАП или стентировании, у которых уже имелся воспалительный процесс в месте разрыва бляшки или формирующейся мягкой бляшки (21), не приводит к дополнительному снижению показателей ВСП. Более того, у них показатели ВСП имели тенденцию к улучшению, что, вероятнее всего, было связано с улуч-

шением кровоснабжения миокарда в результате эндоваскулярной процедуры.

Таким образом, наше исследование показало, что снижение показателей ВСП у больных с клинико-электрофизиологическими признаками нестабильного течения ИБС в большой степени обусловлено воспалительным процессом в интимае сосудов. Среди больных со стабильным течением ИБС имеются такие, которые по показателям ВСП и по исходу ангиопластики и стентирования аналогичны больным нестабильной стенокардией, что, вероятнее всего, обусловлено наличием в коронарных артериях мягких бляшек и воспалительным процессом в них.

Возможно, у больных с низкими показателями ВСП целесообразно проводить внутрисосудистое ультразвуковое исследование, которое во многом будет способствовать решению поставленных вопросов.

Результаты нашей работы позволяют сделать вывод о целесообразности выполнения больным перед эндоваскулярными процедурами исследования показателей ВСП с целью определения прогноза результата манипуляции. При выявлении у пациентов низких значений (менее 600 мс²) мощности низкочастотного влияния на ритм сердца в дневное время (показатель LF) их следует рассекать как больных с признаками нестабильной стенокардии. Возможно, проблема рестеноза у этих больных будет решена при применении стентов с покрытием рапамицином (стенты типа Cypher), назначением статинов в более высоких дозах.

Список литературы

1. Faxon D.L., Williams D.O., Yeh W. et al. Improved in-hospital outcome with expanded use of coronary stents: results from the NHLBI dynamic registry. J.Am.Coll. Cardiol., 1999, 33, SupplA, 91A.
2. Беленков Ю.Н., Батыралиев Е.А., Першуков И.В. Инвазивная кардиология: фокус на рестеноз. Часть I. //Кардиология, 2002, № 8, с. 50-56.
3. Hoffman R., Mintz G.S. Coronary in-stent restenosis — predictors, treatment and prevention. Eur. Heart J., 21, 1739-49.
4. Ron J.G. Peters, MD; Wouter E.M. et al. Prediction of Restenosis After Coronary Balloon Angioplasty. Circulation, 1997, 95, 2254-2261.
5. Ярлыкова Е.И., Кучкина Н.В., Воробьева Е.И., Иоселиани Д.Г. С-реактивный белок как возможный ранний прогностический маркер стенозирования протезов коронарных артерий. //Кардиология, 2002, № 2, с.11-13.
6. Sahara M, Kirigaya H, Oikawa Y, et al. Soft plaque detected on intravascular ultrasound is the strongest predictor of in-stent restenosis: an intravascular ultrasound study. Eur. Heart J., 2004, Nov 25 (22), 2026-33.
7. 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

8. Huang J., Sopher S.M., Leatham E. et al. Heart rate variability depression in patients with unstable angina. *Am. Heart J.*, 1995, 130 (4), 772-9.
9. Lanza G.A., Pedrotti P., Rebuzzi A.G. et al. Usefulness of the addition of heart rate variability to Holter monitoring in predicting in-hospital cardiac events in patients with unstable angina pectoris. *Am. J. Cardiol.*, 1997, 80 (3), 263-7.
10. Хитрый А.В., Давыдова М.П., Парнес Е.Я. с соавт. Корреляция между показателями вариабельности сердечного ритма и уровнем экспрессии цитокинов в лимфоцитах периферической крови у больных стабильной стенокардией. *Клин. геронтология*, 2004, 9, 48.
11. Hodgson J.M., Reddy K.G., Suneja R. et al. Intracoronary ultrasound imaging: correlation of plaque morphology with angiography, clinical syndrome and procedural results in patients undergoing coronary angioplasty. *J.Am.Coll.Cardiol.*, 1993, Jan., 21 (1), 35-44.
12. Ge J., Chirillo F., Schwedtmann J. et al. Screening of ruptured plaques in patients with coronary artery disease by intravascular ultrasound. *Heart*, 1999, 81, 621-627.
13. Tseng C.D., Wang T.L., Lin J.L. et al. The cause-effect relationship of sympathovagal activity and the outcome of percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Jpn. Heart J.*, 1996, Jul, 37 (4), 455-62.
14. Wennerblom B., Lurje L., Solem J., et al. Reduced heart rate variability in ischemic heart disease is only partially caused by ischemia. An HRV study before and after PTCA. *Cardiology*, 2000, 94 (3), 146-51.
15. Osterhues H.H., Kochs M., Hombach V. Time-dependent changes of heart rate variability after percutaneous transluminal angioplasty. *Am. Heart J.*, 1998, May; 135(5Pt1), 755-61.
16. Szydio K., Trusz-Gluza M., Drzewiecki J. et al. Correlation of heart rate variability parameters and QT interval in patients after PTCA of infarct related coronary artery as an indicator of improved autonomic regulation. *Pacing Clin. Electrophysiol.*, 1998, Nov, 21 (11 Pt 2), 2407-10.
17. Kanadasi M., Kudaiberdieva G., Birand A. Effect of the final coronary arterial diameter after coronary angioplasty on heart rate variability responses. *Ann. Noninvasive Electrocardiol.*, 2002, Apr, 7 (2), 106-13.
18. Manfrini O., Morgagni G., Pizzi C. et al. Changes in autonomic nervous system activity: spontaneous versus balloon-induced myocardial ischemia. *Eur. Heart J.*, 2004, Sep, 25 (17), 1502-8.
19. Malliani A., Schwartz P.J., Zanchetti A. A sympathetic reflex elicited by experimental coronary occlusion. *Am. J. Physiol.*, 1969, 217, 703-9.
20. Azar R.R., McKay R.G., Kierman F.J. et al. Coronary angioplasty induces a systemic inflammatory response. *Am. J. Cardiol.*, 1997, 80, 1476-1478.
21. Moreno P., Falk E., Palacios I.F. et al. Macrophage infiltration in acute coronary syndromes: implications for plaque rupture. *Circulation*, 1995, 90, 775-778.