

Zmienność rytmu zatokowego w rocznej obserwacji u chorych z zawałem serca powikłanym wstrząsem kardiogenym leczonych inwazyjnie

Beata Średniawa, Agata Musialik-Łydka, Piotr Chodór,
Piotr Jarski, Irena Młynarczyk i Stanisław Pasyk

I Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii Śląskiej Akademii Medycznej,
Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrze

Praca zrealizowana w ramach programu zamawianego przez Ministerstwo Zdrowia i Opieki Społecznej
„Wstrząs kardiogeny w przebiegu ostrego zawału serca: porównanie skuteczności leczenia inwazyjnego
z leczeniem zachowawczym” (nr grantu 6065/97).

Heart rate variability 1-year follow-up by patients with myocardial infarction complicated cardiogenic shock

Introduction: *Decreased heart rate variability (HRV) is regarded after myocardial infarction (MI) as a risk factor for sudden cardiac death. Patients with MI complicated by cardiogenic shock (CS) have high mortality rate, which decreases revascularization.*

The aim of the study: *to assess HRV in patients treated by revascularization due to acute myocardial infarction, obtained before discharge, and HRV healthy subjects, and comparison HRV parameters assessed before discharge and after one year in those who survived 1-year follow-up.*

Material and methods: *We investigated 28 patients (10 female, 18 male; aged 53.3 ± 9.8 years) with acute MI complicated by CS and 25 healthy subjects. 27 patients survived 1-year follow-up (MICS+ group) and 1 patient died in third month of observation. In all patients after admission urgent revascularization was performed (26 PTCA, 2 CABG). HRV time domain analysis was performed: in all patients mean at 16th day MI, in MICS+ group after one year and in healthy subjects.*

Results: *All HRV parameters in 16th day of MI were significantly lower than in healthy subjects. In MICS+ group HRV significantly increased after one year (SDNN: 70.9 ± 23.6 ms vs. 119.3 ± 33.6 ms; $p < 0.001$) and parameters: rMMSD and pNN50 did not differ statistically from their values in healthy subjects. In that time any significant differences in EF values were not observed: $42.9\% \pm 7.2\%$ vs. $41.8\% \pm 8.6\%$; $p = 0,6$.*

Adres do korespondencji: Dr med. Beata Średniawa
I Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii ŚIAM
Śląskie Centrum Chorób Serca
ul. Szpitalna 2, 41–800 Zabrze
Nadesłano: 28.07.2001 r. Przyjęto do druku: 16.11.2001 r.

Conclusions: *In investigated patients with MI complicated by CS decreased HRV parameters in the end of hospitalization increased significantly after one year. It could be connected with urgent revascularization, which was performed during in-hospital stay.* (Folia Cardiol. 2002; 9: 45–50)

heart rate variability, myocardial infarction, cardiogenic shock

Wstęp

Zmienność rytmu zatokowego (HRV, *heart rate variability*) odzwierciedla stan czynnościowy układu autonomicznego serca; obniżona jest uznany czynnikiem niepomyślnego rokowania po przebytych zawałach serca (MI, *myocardial infarction*) [1, 2]. Upośledzona HRV jest obecnie uważana za niezależny czynnik ryzyka nagłego zgonu sercowego u chorych z przebytych MI [3]. Jej parametry ulegają dynamicznym zmianom w przebiegu zarówno fazy ostrej zawału, jak i w okresie odległym. W 1992 roku Casolo wykazał korzystny wpływ leczenia trombolitycznego na parametry HRV [3]. Od tego czasu w innych badaniach potwierdzono te wyniki [4, 5]. Przedmiotem niniejszych badań HRV chorych w MI stała się grupa pacjentów leczonych z powodu ostrego MI powikłanego wstrząsem kardiogennym (CS, *cardiogenic shock*). Chorzy ci są szczególnie zagrożeni zgonem sercowym, zarówno w okresie wewnątrzszpitalnym jak i odległym. Ryzyko to istotnie zmniejsza się u osób leczonych poprzez rewaskularyzację [6, 7].

Celem pracy była ocena parametrów HRV u chorych leczonych poprzez rewaskularyzację z powodu ostrego MI powikłanego CS, oznaczonych pod koniec hospitalizacji, w odniesieniu do osób zdrowych, a także porównanie parametrów HRV uzyskanych pod koniec hospitalizacji i po roku w grupie chorych, którzy przeżyli.

Materiał i metody

Badaniem objęto 28 chorych (10 kobiet, 18 mężczyzn, śr. wiek $53,3 \pm 9,8$ lat — grupa badana), z ostrym MI i CS, z których 27 przeżyło rok obserwacji (grupa MICS+), a 1 osoba (4%) zmarła w 3. miesiącu obserwacji w przebiegu ponownego MI, powikłanego niewydolnością serca. U 16 chorych (57%) wystąpił zawał ściany przedniej, u 12 (43%) ściany dolnej. Tętnicą odpowiedzialną za MI był pień lewej tętnicy wieńcowej u 4 chorych (14%), gałąź międzykomorowa przednia lewej tętnicy wieńcowej — u 12 chorych (42%), prawa tętnica wieńcowa — u 8 chorych (30%) i u 4 chorych (14%) — gałąź okalająca lewej tętnicy wieńcowej. W wykonanej koronarografii u 9 pacjentów (32%) stwierdzono chorobę 1-naczyniową, u 9 (32%) — 2-naczyniową,

a u 10 (36%) — 3-naczyniową. U wszystkich chorych w trybie natychmiastowym po przyjęciu do szpitala przeprowadzono skuteczną rewaskularyzację, w tym u 26 osób wykonano zabieg angioplastyki wieńcowej (PTCA, *percutaneous transluminal coronary angioplasty*), a u 2 chorych operację przęsłowania aortalno-wieńcowego (CABG, *coronary artery bypass-graft*). Wśród 26 chorych, u których wykonano zabieg PTCA (pierwotny PTCA lub po leczeniu trombolitycznym) u 22 chorych uzyskano przepływ TIMI 3° i u 4 chorych TIMI 2° w zakresie tętnicy dozawałowej.

Średnia maksymalna wartość kinazy kreatynowej (CPK) wynosiła 4794 ± 3114 IU/l. W badanej grupie u 11 (39%) chorych występowało w wywiadzie nadciśnienie tętnicze, u 7 (25%) chorych cukrzyca typu 2, zaś 6 (21%) pacjentów uprzednio przeżyło zawał serca. W okresie poszpitalnym wszystkich chorych leczono nitrataми, β -adrenolitykami, inhibitorami konwertazy angiotensyny i kwasem acetylosalicylowym, ponadto 8 chorych (29%) — diuretykami, a 2 (7%) — glikozydami naparstnicy.

Frację wyrzutową (EF, *ejection fraction*) lewej komory oceniano ultrasonokardiograficznie u wszystkich chorych pod koniec hospitalizacji oraz po roku u tych, którzy przeżyli.

Grupę kontrolną stanowiło 25 osób zdrowych (9 kobiet, 16 mężczyzn; średni wiek $51,2 \pm 8,6$ lat).

Parametry HRV oceniano przy użyciu 24-godzinnego monitorowania EKG metodą Holtera u wszystkich chorych z grupy badanej pod koniec hospitalizacji (śr. 16. doba MI), a następnie po roku u tych, którzy przeżyli oraz w grupie kontrolnej. W ocenie HRV posłużono się parametrami analizy czasowej (*time domain*). Analizowano parametry obliczane na podstawie średniego czasu trwania odstępów R–R rytmu zatokowego: SDNN, SDANN *index*, SDNN *index* oraz wyliczane z różnic w czasie trwania kolejnych odstępów R–R rytmu zatokowego: rMSSD i pNN50. Wskaźnik SDNN obrazuje całkowitą zmienność rytmu zatokowego, podczas gdy parametry rMSSD i pNN50 są uważane za wyraz oddziaływania układu parasympatycznego na węzeł zatokowy [8, 9].

W analizie statystycznej posługiwano się przy porównywaniu zmiennych niepowiązanych testem *t*-Studenta, a w przypadku zmiennych powiązanych testem *t* dla par danych. W przypadku niejednorod-

ných wariacji stosowano test *t*-Studenta z separowanymi oszacowaniami wariacji. Aby ocenić zależność, wyznaczano współczynnik korelacji liniowej (*r*). Przyjęto poziom istotności $p < 0,05$.

Wyniki

W całej grupie badanej wskaźnik SDNN oceniany pod koniec hospitalizacji wynosił $71,9 \pm 23,8$ ms i był istotnie niższy niż u osób zdrowych, u których miał wartość $148,9 \pm 19,9$ ms ($p < 0,001$).

Podobne zależności dotyczyły pozostałych wskaźników HRV (tab. 1).

U chorych, którzy przeżyli 1 rok (grupa MICS+) w 16. dobie MI wskaźnik SDNN wynosił $70,9 \pm 23,6$ ms, a po roku jego wartość istotnie wzrosła do $119,3 \pm 33,6$ ms ($p < 0,01$). Podobnie istotnie wzrosły w rocznej obserwacji pozostałe parametry HRV w tej grupie chorych (tab. 2).

Porównując parametry HRV uzyskane po roku u chorych, którzy przeżyli 1 rok, stwierdzono, że SDNN, SDANN *index*, SDNN *index* istotnie różniły się od wskaźników osób zdrowych ($p < 0,001$ dla wszystkich wymienionych wskaźników), natomiast rMSSD i pNN50 nie różniły się znacząco od wartości tych parametrów u osób zdrowych.

Porównanie średnich wartości EF u chorych, którzy przeżyli 1 rok, wykazało, że nie było istotnej różnicy pomiędzy wielkością EF badaną pod

koniec hospitalizacji i po roku: odpowiednio $42,9\% \pm 7,2\%$ vs. $41,8\% \pm 8,6\%$; $p = 0,6$.

Spośród badanej grupy chorych u 9 osób (32%) z maksymalnymi wartościami CPK < 2500 IU/l stwierdzono obecność istotnej dodatniej korelacji między wskaźnikiem SDNN a wartościami EF oznaczanymi pod koniec hospitalizacji ($r = 0,68$; $p = 0,02$) oraz między wskaźnikiem SDNN *index* a EF ($r = 0,75$; $p = 0,01$). Natomiast po roku jedynie wskaźnik SDNN *index* korelował z EF ($r = 0,78$; $p = 0,01$). U 19 chorych (68%) z maksymalnymi wartościami CPK > 2500 IU/l nie zaobserwowano korelacji między EF lewej komory a parametrami HRV.

Analizując HRV w zależności od elektrokardiograficznej lokalizacji MI, stwierdzono istotnie wyższe wartości SDNN *index*, rMSSD oraz pNN50 oceniane rok po MI u chorych z zawałem ściany dolnej w porównaniu z chorymi, którzy przeżyli MI ściany przedniej. Wyniki przedstawiono w tabeli 3.

Dyskusja

W badanej przez autorów grupie chorych z ostrym MI powikłanym CS, leczonych poprzez natychmiastową skuteczną rewaskularyzację, wykazano, że obniżone pod koniec hospitalizacji parametry HRV istotnie wzrosły po roku, a wskaźniki odzwierciedlające wpływ układu parasympatycznego

Tabela 1. Porównanie parametrów HRV u chorych z zawałem serca powikłanym wstrząsem kardiogenym uzyskanych pod koniec hospitalizacji do parametrów HRV u osób zdrowych

Table 1. Comparison HRV parameters in patients with MI complicated by cardiogenic shock assessed in the end of in-hospital stay and HRV parameters in healthy subjects

Grupa	SDNN [ms]	SDANNi [ms]	SDNNi [ms]	rMSSD [ms]	pNN50
Badana	$71,9 \pm 23,8$	$65,8 \pm 21,3$	$29,9 \pm 10,1$	$19,6 \pm 7,5$	$2,8\% \pm 3,6\%$
Kontrolna	$148,9 \pm 19,9$	$138,8 \pm 7,5$	$57,3 \pm 7,5$	$29,2 \pm 6,2$	$7,9\% \pm 5,0\%$
p	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$

Tabela 2. Porównanie parametrów HRV u chorych, którzy przeżyli w rocznej obserwacji uzyskanych pod koniec hospitalizacji do parametrów HRV po roku

Table 2. Comparison HRV parameters in survivors assessed in the end of in-hospital stay and 1-year follow-up

Grupa MICS+	SDNN [ms]	SDANNi [ms]	SDNNi [ms]	rMSSD [ms]	pNN50
16. doba zawału serca	$70,9 \pm 23,6$	$64,9 \pm 21,1$	$29,6 \pm 10,1$	$19,3 \pm 7,4$	$2,7\% \pm 3,6\%$
1 rok po zawale serca	$119,3 \pm 33,6$	$109,1 \pm 30,6$	$44,3 \pm 16,1$	$26,0 \pm 9,3$	$6,8\% \pm 6,9\%$
p	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$

Tabela 3. Porównanie wskaźników HRV rok po zawale serca w zależności od elektrokardiograficznej lokalizacji zawału serca**Table 3.** Comparison HRV parameters 1 year after MI according to electrocardiographic localization of MI

Lokalizacja zawału serca	SDNN [ms]	SDANNi [ms]	SDNNi [ms]	rMSSD [ms]	pNN50
Ściana przednia	114,2 ± 34,3	106,5 ± 30,9	35,5 ± 14,7	21,5 ± 5,8	4,2% ± 3,5%
Ściana dolna	122,3 ± 31,9	114,4 ± 30,2	51,5 ± 12,1	31,9 ± 7,8	10,0% ± 7,1%
p	NS	NS	< 0,005	< 0,001	< 0,02

na węzeł zatokowy znormalizowały się. Natomiast nie zmieniła się istotnie w tym okresie EF lewej komory. Ponadto EF korelowała ze wskaźnikiem SDNN jedynie u chorych z mniejszym obszarem MI ocenianym enzymatycznie. Wszystkich chorych poddano skutecznej rewaskularyzacji i dlatego fakt korzystnych zmian HRV w rocznej obserwacji przy równoczesnym braku poprawy EF autorzy wiążą z wczesnym udrożnieniem tętnicy dozawałowej.

Chorzy z MI powikłanym CS stanowią grupę o największym zagrożeniu zgonem sercowym zarówno we wczesnym, jak i poszpitalnym okresie choroby. W ostatnich latach rozwoju inwazyjnego leczenia zawału wykazano, że wczesna rewaskularyzacja u tych chorych zmniejsza śmiertelność wewnątrzszpitalną, a także w okresie 6-miesięcznej obserwacji [10, 11].

W badaniach HRV jako czynnika prognostycznego po MI udowodniono, że skuteczna rewaskularyzacja wpływa korzystnie na parametry HRV już w 1. dobie zawału [12]. Wykazano, że reperfuzja wywołuje dwufazowy efekt na HRV. W pierwszych godzinach MI dochodzi do obniżania się wartości parametrów, a następnie do ich stopniowego wzrostu [13]. Ponadto opisano wpływ czasu do udrożnienia tętnicy wieńcowej na HRV. Wyższe parametry HRV stwierdzono u chorych, u których czas do udrożnienia naczynia był krótszy niż u osób z późniejszą reperfuzją [14]. W innych badaniach wykazano także w okresie odległym zawału wyższe wartości HRV u chorych z drożną tętnicą dozawałową niż zamkniętą [5, 15]. Wobec przedstawionych danych z piśmiennictwa, również u badanych przez autorów chorych z MI powikłanym CS, korzystne zmiany parametrów HRV w jego przebiegu można wiązać z drożnością tętnicy dozawałowej, ponieważ u 92% chorych za pomocą PTCA i u 8% za pomocą CABG przeprowadzono przy przyjęciu do szpitala skuteczną rewaskularyzację. Należy również podkreślić, że w badanej przez autorów grupie pacjentów w okresie szpitalnym obserwowano jedynie 4-procentową śmier-

telność. Prawdopodobnie jednym z czynników świadczących o zmniejszeniu ryzyka zgonu sercowego u najbardziej zagrożonych chorych, tj. ze wstrząsem wkląającym MI, był właśnie korzystny wpływ natychmiastowej rewaskularyzacji na HRV. Biorąc pod uwagę, że HRV odzwierciedla złożone mechanizmy wpływające na funkcję układu autonomicznego serca, a w MI obserwuje się istotną aktywację adrenergiczną przy obniżonej funkcji układu parasympatycznego, właśnie poprawa parametrów HRV po skutecznej rewaskularyzacji może świadczyć o jej korzystnym wpływie na dysregulację autonomiczną. W ostatnich latach wykazano, że poprawa przepływu w tętnicy dozawałowej skraca czas reinerwacji po zawale do 6 miesięcy [16, 17]. W niniejszych badaniach u chorych nawet z najcięższą postacią MI, lecz leczonych inwazyjnie, po roku obserwowano parametry świadczące o oddziaływaniu układu parasympatycznego takie, jak u osób zdrowych. Dla porównania, badania przeprowadzane przez autorów wcześniej, lecz u chorych leczonych zachowawczo, wykazały utrzymywanie się obniżonych parametrów HRV nawet rok po MI [18]. U pacjentów z przebytym MI obniżona HRV wiąże się z występowaniem częstoskurczów komorowych [19]. Zachowana aktywność parasympatyczna serca przy wzmoczonej aktywacji adrenergicznej jest uważana za mechanizm odpowiedzialny za większą stabilność elektryczną serca [20]. Badania autorów potwierdzają, że jak najwcześniejsze udrożnienie tętnicy wieńcowej poprzez złożone mechanizmy wpływające na czynność autonomiczną serca wpływa korzystnie na zmniejszenie czynników ryzyka nagłego zgonu sercowego.

Wnioski

U badanych chorych z MI powikłanym CS obserwowano poprawę HRV rok po zawale, co można u nich wiązać z przeprowadzoną w okresie wewnątrzszpitalnym natychmiastową skuteczną rewaskularyzacją.

Streszczenie

Zmienność rytmu zatokowego w zawale serca ze wstrząsem kardiogenym

Wstęp: Obniżona zmienność rytmu zatokowego (HRV) jest czynnikiem ryzyka nagłego zgonu sercowego po przebytych zawale serca (MI). Chorzy z MI powikłanym wstrząsem kardiogenym (CS) są grupą o szczególnie wysokim ryzyku, które ulega zmniejszeniu pod wpływem leczenia poprzez rewaskularyzację.

Cel pracy: Ocena HRV u chorych leczonych poprzez rewaskularyzację z powodu ostrego MI powikłanego CS, na podstawie parametrów oznaczonych pod koniec hospitalizacji, i HRV u osób zdrowych, a także porównanie parametrów HRV uzyskanych pod koniec hospitalizacji i po roku w grupie chorych, którzy przeżyli.

Materiał i metody: Badaniem objęto 28 chorych (10 kobiet, 18 mężczyzn, śr. wiek $53,3 \pm 9,8$ lat — grupa badana) z ostrym MI powikłanym CS, z których 27 przeżyło rok obserwacji (grupa MICS+), a 1 osoba zmarła w 3. miesiącu obserwacji, oraz 25 osób zdrowych. U wszystkich chorych natychmiast po przyjęciu do szpitala przeprowadzono skuteczną rewaskularyzację (u 26 PTCA i u 2 CABG). Oceniono parametry analizy czasowej HRV: u wszystkich chorych średnio w 16. dobie MI, w grupie MICS+ po roku oraz u osób zdrowych.

Wyniki: Wszystkie parametry HRV w 16. dobie MI były istotnie niższe niż u osób zdrowych ($p < 0,001$). W grupie MICS+ istotnie wzrosły po roku (SDNN: $70,9 \pm 23,6$ vs. $119,3 \pm 33,6$ ms; $p < 0,001$), a parametry rMSSD i pNN50 nie różniły się znamienne od ich wartości u osób zdrowych. Istotnym zmianom w tym okresie nie uległa wielkość frakcji wyrzutowej — $42,9 \pm 7,2$ vs. $41,8 \pm 8,6\%$; $p = 0,6$.

Wnioski: U badanych chorych z MI powikłanym CS obniżone parametry HRV pod koniec hospitalizacji istotnie wzrosły po roku, co można wiązać z przeprowadzoną natychmiastową skuteczną rewaskularyzacją w okresie wewnątrzszpitalnym. (Folia Cardiol. 2002; 9: 45–50)

zmienność rytmu zatokowego, zawał serca, wstrząs kardiogeny

Piśmiennictwo

1. Kleiger R.E., Miller J.P., Bigger J.T., Moss A.J., and the Multicenter-Postinfarction Research Group. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 1987; 59: 256–262.
2. Quintana M., Storck N., Lindbland L.E., Lindvall K., Ericson M. Heart rate variability as a means of assessing prognosis after acute myocardial infarction. A 3-year follow-up study. *Eur. Heart J.* 1997; 18: 789–797.
3. Casolo G.C., Stroder P., Signorini C., Calzolari F., Zucchini M., Balli i wsp. Heart rate variability during acute phase of myocardial infarction. *Circulation* 1992; 85: 2073–2079.
4. Zuanetti G., Neilson J.M., Latini R., Santoro E., Maggioni A.P., Ewing D.J. i wsp. Prognostic significance of heart rate variability in post-myocardial infarction patients in fibrinolytic era. The GISSI-2 Results. *Circulation* 1999; 94: 432–436.
5. Singh N., Mironov D., Armstrong P.W., Ross A.M., Langer A., for the GUSTO ECG Substudy Investigators. Heart rate variability assessment early after acute myocardial infarction. *Circulation* 1996; 93: 1388–1395.
6. Holmes D.J., Berger P.B., Hochman J.S., Granger C.B., Thompson T.D. Califf R.M. i wsp. Cardiogenic shock in patients with acute ischemic syndromes with and without ST-segment elevation. *Circulation* 1999; 100: 2067–2073.
7. Hasadi D., Califf R.M., Thompson T.D., Hochman J.S., Ochman E.M., Pfisterer M. i wsp. Predictors of cardiogenic shock after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 35: 136–143.
8. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. *Eur. Heart J.* 1996; 17: 354–381.
9. Średniawa B., Musialik-Łydka A., Herdyńska-Wąs M., Pasyk S. Metody oceny i znaczenie kliniczne zmien-

- ności rytmu zatokowego. *Pol. Merk. Lek.* 1999; 7: 283–288.
10. Hochman J.S., Sleeper L.A., Godfrey E., McKinlay S.M., Sanborn J.C., LeJemtel T. i wsp. Should we emergently revascularize occluded coronaries for cardiogenic shock: An international randomized trial of emergency PTCA/CABG — trial design. *Am. Heart J.* 1999; 137: 313–321.
 11. Edep M.E., Brown D. Effect of early revascularization on mortality from cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction in California. *Am. J. Cardiol.* 2000; 85: 1185–1188.
 12. Kelly P.A., Nolan J., Wilson J.I., Perrins J.E. Preservation of autonomic function following successful reperfusion with streptokinase within 12 hours of the onset of myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 1992; 69: 532–536.
 13. Luria M.H., Sapoznikov D., Gilon D., Zahger D., Weinstein J.M., Weiss A.T. i wsp. Early heart rate variability alterations after acute myocardial infarction. *Am. Heart J.* 1993; 125: 676–681.
 14. Bonnemeier H., Hartmann F., Wiegand U.K.H., Irmer C., Kurz T., Tolg R. i wsp. Heart rate variability in patients with myocardial infarction undergoing primary angioplasty. *Am. J. Cardiol.* 2000; 85: 815–820.
 15. Odemuyiwa O., Jordaan P., Malik M., Farrel T., Stautton A., Poloniecki J. i wsp. Autonomic correlates of late infarct artery patency after first myocardial infarction. *Am. Heart J.* 1993; 125: 1597–1600.
 16. Zipes D.P. Influence of myocardial ischemia and infarction on autonomic innervation of heart. *Circulation* 1990; 82: 1095–1105.
 17. Fallen E.L., Coates G., Nahmias C., Chirakal R., Beanlands R., Lindi W. i wsp. Recovery rates of regional sympathetic reinnervation and myocardial blood flow after acute myocardial infarction. *Am. Heart J.* 1999; 137: 863–869.
 18. Bigger J.T., Fleiss J.L., Steinman R.C., Rolnitzky L.M., Schneider W.J., Phyllis K. i wsp. RR variability in healthy, middle-aged persons compared with patients with chronic coronary heart disease or recent acute myocardial infarction. *Circulation* 1995; 91: 1936–1943.
 19. Huikiuri H.V., Seppanen T., Koistinen M.J., Airaksinen J., Ikaheimo M.J., Castellanos A. i wsp. Abnormalities in beat-to-beat dynamics of heart rate before spontaneous onset of life-threatening ventricular tachyarrhythmias in patients with prior myocardial infarction. *Circulation* 1996; 93: 1836–1844.
 20. Marchant B., Stevenson R., Vaishnav S., Wilkinson P., Ranjadayalan K., Timmis A.D. Influence of the autonomic nervous system on circadian patterns of myocardial ischaemia: comparison of stable angina with the early postinfarction period. *Br. Heart J.* 1994; 71: 329–333.