

Analiza parametrów częstotliwościowych zmienności rytmu serca po pomostowaniu aortalno-wieńcowym

Piotr Mazur¹, Paweł Matusik¹, Roman Pfitzner²

¹Studenckie Koło Naukowe Kardiologiczne przy Klinice Chirurgii Serca, Naczyń i Transplantologii Instytutu Kardiologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

²Opiekun pracy, Klinika Chirurgii Serca, Naczyń i Transplantologii Instytutu Kardiologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Streszczenie

Wstęp: Zmienność rytmu serca (HRV) jest uwarunkowana przez chwilowe zmiany czasu trwania kolejnych odstępów RR rytmu zatokowego. Parametry określające HRV odzwierciedlają wpływ obu składowych autonomicznego układu nerwowego na węzeł zatokowy i pozwalają na jego ilościową ocenę. Oznaczenie HRV może uwidocznic zaburzenia autonomicznej regulacji pracy serca. Celem pracy była ocena zmian wartości parametrów analizy częstotliwościowej zmienności rytmu zatokowego po pomostowaniu aortalno-wieńcowym (CABG).

Materiał i metody: Badaniem objęto grupę 19 pacjentów (średni wiek $63,3 \pm 9,8$ roku), zakwalifikowanych po raz pierwszy do operacji CABG w trybie planowym. Z badania wykluczono osoby ze świeżym epizodem wieńcowym, schorzeniami organicznymi serca oraz zaburzeniami rytmu, pacjentów po ablacji i z rozrusznikiem. Każdego badanego poddano 3-krotnemu pomiarowi HRV metodą short time measurement (ok. 5 min) aparatem typu Holter. Pierwszy pomiar wykonywano w dobie przedoperacyjnej, a kolejne w 1. i 7. dobie po operacji. Po manualnym usunięciu z zapisu artefaktów i pobudzeń dodatkowych dokonano analizy HRV. Uwzględniono parametry analizy częstotliwościowej: moc widma w zakresie bardzo niskich częstotliwości (VLF), niskich częstotliwości (LF), wysokich częstotliwości (HF) oraz iloraz LF/HF.

Wyniki: U wszystkich chorych wykazano znaczne zmniejszenie wartości parametrów VLF, LF, HF po operacji (dla wszystkich parametrów $p < 0,001$), które utrzymywało się do 7. doby (odpowiednio $p < 0,02$), choć obserwowano tendencję wzrostową od doby pooperacyjnej 1. do 7. Stwierdzono również tendencję do wzrostu LF/HF po operacji oraz wyższe wartości LF/HF w 7. dobie pooperacyjnej u mężczyzn niż u kobiet ($p < 0,01$). Obniżenie VLF w 7. dobie w stosunku do doby 1. zależało od wartości wskaźnika masy ciała ($r = -0,47$, $p = 0,043$). U chorych z dyslipidemią obserwowano istotnie niższe wartości HF przed zabiegiem ($p < 0,05$), podobnie przedoperacyjne wartości HF zależały od wieku ($r = -0,58$, $p < 0,05$).

Wnioski: Zmienność rytmu serca zmniejsza się po pomostowaniu aortalno-wieńcowym. Obniżenie wartości parametrów częstotliwościowych utrzymuje się do co najmniej 7. doby pooperacyjnej. Pacjenci z dyslipidemią i starsi mają wyjściowo mniejszą zmienność rytmu zatokowego w zakresie częstotliwości odpowiadających czynności nerwu błędnego. Po operacji występuje tendencja do przesunięcia równowagi autonomicznej na korzyść układu współczulnego. (Folia Cardiologica Excerpta 2011; 6, 1: 76–81)

Słowa kluczowe: pomostowanie aortalno-wieńcowe, zmienność rytmu serca, monitorowanie holterowskie

Wstęp

Zmiennością rytmu serca (HRV, *heart rate variability*) określa się cykliczne występowanie różnic czasu trwania kolejnych odstępów RR między prawidłowymi zespołami QRS w zapisie EKG. Istnienie tych różnic jest efektem wpływu mechanizmów regulacyjnych na układ sercowo-naczyniowy. Zalicza się tu przede wszystkim napięcie wzajemnie antagonistycznych składowych autonomicznego układu nerwowego. Pewną rolę odgrywają prawdopodobnie także czynniki humoralne [1]. Parametry HRV odzwierciedlają wpływ układu wegetatywnego na węzeł zatokowy i wzajemną relację układów współczulnego i przywspółczulnego, pozwalając ilościowo ocenić ten wpływ [1]. Zmienność rytmu serca jest także uznanym wskaźnikiem w identyfikacji neuropatii cukrzycowej [2] oraz określaniu rokowania u pacjentów po zawale serca [3–5]. Obniżenie lub brak zmienności rytmu zatokowego niezależnie wskazuje na zagrożenie wystąpienia arytmii komorowej, a nawet nagłego zgonu [6]. Zmniejszenie HRV obserwuje się w licznych stanach patologicznych, na przykład w chorobie niedokrwiennej serca [7] oraz po zabiegach operacyjnych na sercu [8]. Wśród pacjentów z chorobą wieńcową istotnie niższe wartości parametrów analizy czasowej HRV występują u chorych na cukrzycę [9]. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym dochodzi do obniżenia całkowitej zmienności rytmu serca, a także do zmniejszenia wartości parametrów zależnych od aktywności nerwu błędnego i przesunięcia równowagi współczulno-przywspółczulnej w kierunku przewagi układu sympatycznego [10].

Celem pracy było określenie stanu autonomicznej regulacji pracy serca u pacjentów, którzy przebyli pomostowanie aortalno-wieńcowe, poprzez analizę zmian wartości parametrów częstotliwościowych zmienności rytmu zatokowego we wczesnym okresie pooperacyjnym.

Material i metody

Do badania włączano chorych zakwalifikowanych po raz pierwszy do operacji pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG, *coronary artery bypass graft*) w trybie planowym. Z badania wykluczono osoby z ostrym zespołem wieńcowym, schorzeniami organicznymi serca (wady zastawkowe, tętniaki serca), tętniakami aorty, zaburzeniami rytmu (migotanie przedsionków, bloki przewodzenia), po ablacji złącza przedsionkowo-komorowego oraz z rytmem serca wymuszonym stymulacją.

Nie wyłączano pacjentów, którzy przebyli zabieg przeszłonkowej angioplastyki wieńcowej ponad miesiąc wcześniej ($n = 3$), jeżeli pozostałe kryteria zostały spełnione.

Każdą z zakwalifikowanych osób poddano 3-krotnemu pomiarowi HRV metodą *short time measurement* (ok. 5 min) aparatem typu Holter (Rozinn RZ 153+), z 7 odprowadzeniami i częstotliwością próbkowania 1024 Hz [11]. Pierwszego pomiaru dokonano w dobie przedoperacyjnej, a kolejnych w 1. i 7. dobie po operacji. Badania przeprowadzono w godzinach wieczornych, u pacjentów w spoczynku, w pozycji leżącej, przy ograniczeniu bodźców zewnętrznych. Każdorazowo po dokonaniu pomiaru zapisywano go w pamięci komputera, po czym przeprowadzono analizę zapisu z wykorzystaniem oprogramowania producenta urządzenia. Manualnie usuwano z zapisu artefakty i pobudzenia dodatkowe, a następnie analizowano HRV. Uwzględniano parametry analizy częstotliwościowej [1]: moc widma VLF (*very low frequency*) — moc widma zmienności rytmu zatokowego w zakresie bardzo niskich częstotliwości (0,003–0,04 Hz); moc widma LF (*low frequency*) — moc widma zmienności rytmu zatokowego w zakresie niskich częstotliwości (0,04–0,15 Hz); moc widma HF (*high frequency*) — moc widma zmienności rytmu zatokowego w zakresie wysokich częstotliwości (0,15–0,4 Hz). Oceniano również zachowanie parametru LF/HF.

Metody statystyczne

W celu przedstawienia wyników badania wykorzystano elementy statystyki opisowej: zakres, średnią, odchylenie standardowe oraz rozkład odsetkowy. Wyniki przeanalizowano, stosując test ANOVA Friedmana. Zweryfikowano normalność rozkładu badanych parametrów, używając testu W Shapiro-Wilka. W przypadku spełnienia warunku normalności rozkładu dla zmiennych zależnych i niezależnych zastosowano test *t*-Studenta. Gdy nie stwierdzono normalności rozkładu, używano testów nieparametrycznych: dla zmiennych powiązanych testu kolejności par Wilcoxon, dla zmiennych niepowiązanych testu Kołmogorowa-Smirnowa. W celu sprawdzenia zależności między cechami ilościowymi stosowano: przy normalności rozkładu współczynnika korelacji Pearsona, przy braku normalności — korelacji nieparametrycznych, w tym korelacji porządku rang Spearmana i korelacji tau Kendalla. Za poziom istotności statystycznej uznano $p < 0,05$. W analizie statystycznej użyto pakietu Statistica 8.0 PL.

Wyniki

Badaniem objęto grupę 19 pacjentów w wieku $63,3 \pm 9,8$ roku (w tym 6 kobiet i 13 mężczyzn) z chorobą niedokrwienną serca, przeważnie w II i III klasie według *Canadian Cardiovascular Society* (średnio: $2,4 \pm 0,51$), i średnim wskaźnikiem masy ciała (BMI, *body mass index*) wynoszącym $28 \pm 2,8$ kg/m². Nadciśnienie rozpoznano u 18 (95%) badanych, cukrzycę typu 2 u 9 (47%), dyslipidemię u 10 (53%). Dziesięć osób (53%) przeżyło w przeszłości co najmniej jeden zawał serca (powyżej 3 miesięcy przed operacją). Przedoperacyjnie frakcja wyrzutowa lewej komory wynosiła przeciętnie $52,7 \pm 12,3$ (tab. 1).

Osiemnastu pacjentów (95%) zoperowano metodą klasyczną, z użyciem krążenia pozaustrojowego (CPB, *cardio-pulmonary bypass*), u jednego z nich pomosty wszczepiono na bijącym sercu z podłączonym CPB z powodu zwapnienia aorty wstępującej, uniemożliwiającego jej zakleszczenie. Jeden chory przeżył operację pomostowania aortalno-wieńcowego na bijącym sercu bez CPB (OPCAB, *off-pump coronary artery bypass*). U operowanych klasycznie czas zakleszczenia aorty wyniósł średnio $35,2 \pm 14,2$ min, a całkowity czas CPB $70,4 \pm 23,2$ min; stosowano umiarkowaną hipotermię (28–32°C). U 11 osób (58%) wykorzystano kardioplegię krwistą ciepłą (28–32°C), u 6 (32%) krystaloidową zimną (4°C). Wykonano od 1 do 3 pomostów, średnio $2,3 \pm 0,7$. W 7 przypadkach (37%) dokonano całkowicie tętniczej rewaskularyzacji mięśnia sercowego, w 14 (74%) pomostowano gałąź międzykomorową przednią tętnicą piersiową wewnętrzną lewą. W trakcie leczenia szpitalnego u 6 (32%) osób stosowano insulinę, u 12 (63%) beta-adrenolityk (tab. 1).

Po przeprowadzeniu operacji CABG zaobserwowano obniżenie wartości parametrów częstotliwościowych analizy HRV u wszystkich chorych. Spadek w zakresie VLF, LF i HF nastąpił bezpośrednio po operacji (dla wszystkich parametrów $p < 0,001$), i utrzymywał się do 7. doby pooperacyjnej (odpowiednio $p < 0,02$), przy czym obserwowano niewielką tendencję wzrostową w 7. dobie (NS) (ryc. 1 i 2, tab. 2).

Stwierdzono nieznaczny wzrost wartości parametru LF/HF po operacji ze spadkiem w 7. dobie pooperacyjnej (NS) oraz wyższe wartości LF/HF w 7. dobie pooperacyjnej u mężczyzn ($p < 0,01$). Obniżenie VLF w 7. dobie w stosunku do doby 1. zależało od BMI ($r = -0,47$, $p = 0,043$) — u osób z większym BMI spadek VLF był mniejszy. Ponadto wyższe wartości VLF w 7. dobie pooperacyjnej korelowały dodatnio z wiekiem ($p < 0,05$). Wyka-

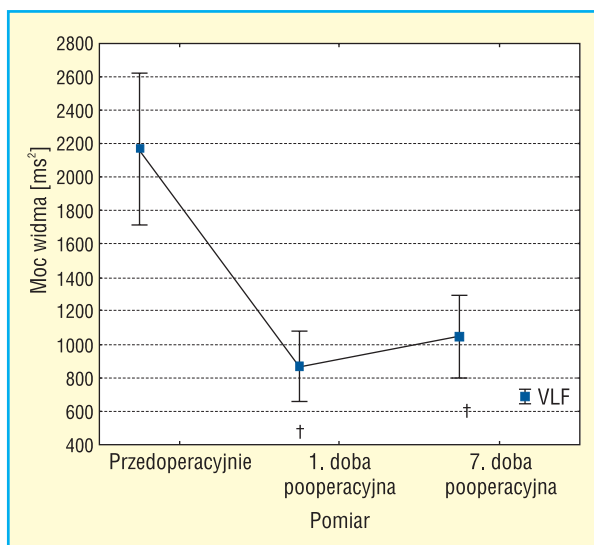
Tabela 1. Charakterystyka kliniczna badanej populacji

Wiek (lata)	63,3 ± 9,8
Płeć (kobiety/mężczyźni)	6/13
BMI [kg/m ²]	27,96 ± 2,76
Klasa NYHA	2,13 ± 0,35 (n = 15)
Klasa CCS	2,4 ± 0,51 (n = 15)
LVEF (%)	52,7 ± 12,26 (n = 17)
Rozpoznanie przedoperacyjne	
Choroba wieńcowa (n)	19 (100%)
Zawał serca w wywiadzie (n)	10 (52,6%)
Cukrzyca	9 (47,4%)
Nadciśnienie tętnicze	18 (94,7%)
Dyslipidemia	10 (52,6%)
Rodzaj operacji (n)	
CABG	18 (94,7%)
OPCAB	1 (5,3%)
Pomosty	
Liczba	2,26 ± 0,65
TAMR	7 (36,8%)
LAD (LIMA) (n)	14 (73,7%)
Czas zakleszczenia aorty [min]	35,23 ± 14,18
Czas CPB [min]	70,39 ± 23,18
Temperatura CPB	
Hipotermia	
28°C (n)	7 (36,8%)
30°C (n)	2 (10,5%)
32°C (n)	4 (21,1%)
Normotermia (n)	5 (26,3%)
Rodzaj kardioplegii	
Krwista (n)	11 (57,9%)
Krystaloidowa (n)	6 (31,6%)
Farmakoterapia	
Insulina (n)	6 (31,6%)
Beta-adrenolityk (n)	12 (63,2%)

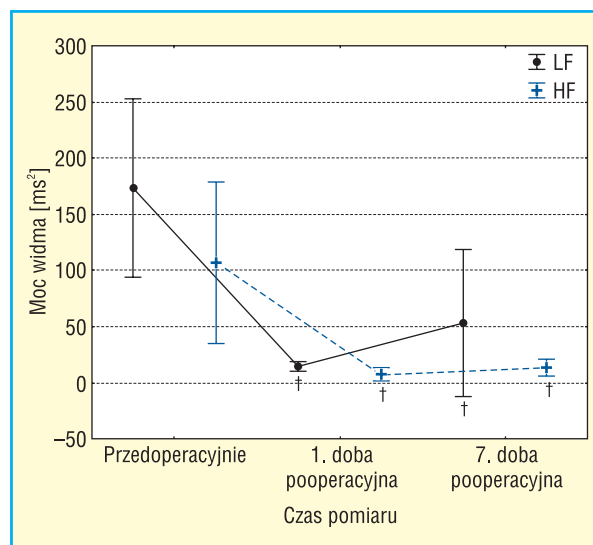
BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała; NYHA (*New York Heart Association*) — Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne; CCS (*Canadian Cardiovascular Society*) — Kanadyjskie Towarzystwo Kardiologiczne; LVEF (*left ventricle ejection fraction*) — frakcja wyrzutowa lewej komory; CABG (*coronary artery bypass grafting*) — pomostowanie aortalno-wieńcowe; OPCAB (*off-pump coronary artery bypass*) — pomostowanie aortalno-wieńcowe bez krążenia pozaustrojowego; TAMR (*total arterial myocardial revascularization*) — całkowicie tętnicza rewaskularyzacja serca; LAD (*left anterior descending*) — gałąź międzykomorowa przednia; LIMA (*left interior mammary artery*) — tętnica piersiowa wewnętrzna lewa; CPB (*cardiopulmonary bypass*) — krążenie pozaustrojowe

zono również, że przy krótszym czasie zakleszczenia aorty wartość parametru LF/HF malała, przy dłuższym wzrastała ($p < 0,01$) (ryc. 3).

Przedoperacyjnie u chorych z dyslipidemią obserwowano istotnie niższe wartości HF ($p < 0,05$),



Rycina 1. Zachowanie całkowitej mocy widma zmienności rytmu serca (HRV) i mocy widma w zakresie bardzo niskich częstotliwości (VLF) po pomostowaniu aortalno-wieńcowym (CABG)



Rycina 2. Zachowanie mocy widma zmienności rytmu serca (HRV) w zakresie niskich (LF) i wysokich (HF) częstotliwości po pomostowaniu aortalno-wieńcowym (CABG)

Tabela 2. Parametry zmienności rytmu serca (HRV) przed i po pomostowaniu aortalno-wieńcowym

Parametr	Wartość przedoperacyjna (śr. ± SEM)	Wartość w dniu CABG (śr. ± SEM)	Wartość w 7. dobie pooperacyjnej (śr. ± SEM)	p (test Friedmana)
VLF [ms ²]	2169,4 ± 218	865,2 ± 99,5280 [†]	1044,8 ± 116,4 [†]	0,00012
LF [ms ²]	173,2 ± 37,9	14,5 ± 2,2 [†]	53,4 ± 31,3 [†]	0,00005
HF [ms ²]	107,4 ± 34,2	7,3 ± 2,8 [†]	13,9 ± 3,7 [†]	0,00026
LF/HF	3,7 ± 1,04	5,6 ± 1,22	4,0 ± 0,97	NS

[†]p < 0,05 względem wartości przedoperacyjnej (test Wilcoxona lub t-Studenta)

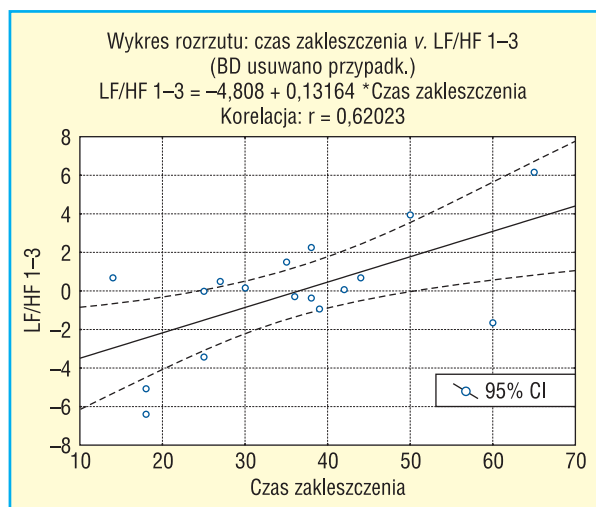
SEM (standard error of the mean) — błąd standardowy średniej; VLF (very low frequency spectrum power) — moc widma zmienności rytmu zatokowego w zakresie bardzo niskich częstotliwości; LF (low frequency spectrum power) — moc widma zmienności rytmu zatokowego w zakresie niskich częstotliwości; HF (high frequency spectrum power) — moc widma zmienności rytmu zatokowego w zakresie wysokich częstotliwości; CABG (coronary artery bypass grafting) — pomostowanie aortalno-wieńcowe; NS — nieistotne statystycznie

podobnie przedoperacyjne wartości HF były niższe u starszych osób ($r = -0,58$, $p < 0,05$).

Dyskusja

Poddanie pacjenta operacji CABG wiąże się nie tylko ze stresem związanym z samym zabiegiem, lecz również z działaniem na organizm znieczulenia ogólnego, krążenia pozaustrojowego i rozległego urazu. W takiej sytuacji dochodzi do dysregulacji wpływu układu autonomicznego na układ sercowo-naczyniowy, co przejawia się udowodnionym przez autorów niniejszej pracy obniżeniem wartości wszystkich badanych parametrów częstotliwościowych HRV. Osłabienie odpowiedzi węzła

zatokowego na stymulację współczulno-przywspółczulną jest największe bezpośrednio po operacji (na co mogą wpływać stosowane okołoperacyjnie leki, np. środki inotropowe), jednak znamieny jest fakt utrzymania się tego osłabienia co najmniej przez 7 dni. Z badań Tsuji i wsp. [5] oraz Algrý i wsp. [6] wynika, że obniżenie HRV może się wiązać ze zwiększonym ryzykiem incydentu sercowo-naczyniowego lub zgonu w tym czasie. Laitio i wsp. [12] stwierdzili występowanie obniżenia parametrów analizy częstotliwościowej HRV nawet 12 miesięcy po CABG, tymczasem w badaniu Biranda i wsp. [13] parametry te wracały do poziomu wyjściowego już po 3 miesiącach, a w badaniu Soaresa i wsp. [14] po 2 miesiącach od operacji. Cygankiewicz



Rycina 3. Korelacja między czasem zakleszczenia aorty a różnicą parametru LF/HF w dobie 7. i przedoperacyjnej. LF (*low frequency spectrum power*) — moc widma zmienności rytmu zatokowego w zakresie niskich częstotliwości; HF (*high frequency spectrum power*) — moc widma zmienności rytmu zatokowego w zakresie wysokich częstotliwości; CI (*confidence interval*) — przedział ufności

i wsp. obserwowali obniżenie HRV przez 3 miesiące od CABG, natomiast po 12 miesiącach parametry wracały do wyjściowego poziomu [15]. Sytuacja jest odmienna po przezskórnej interwencji wieńcowej — Bryniarski i wsp. wykazali znamienne wzrost parametrów czasowej zmienności rytmu zatokowego w ciągu 6 miesięcy od udrożnienia przewłokle zamkniętej tętnicy wieńcowej [16].

W niniejszym badaniu zaobserwowano także ujemną korelację przedoperacyjnej mocy widma w zakresie wysokich częstotliwości (HF) z wiekiem, co wskazuje na spadek aktywności przywspółczulnej u starszych pacjentów. Zjawisko to obserwowali już Kelliher i wsp. na modelu zwierzęcym [17]. Osłabiona reakcja na aktywność nerwu X wiąże się z ograniczeniem jego roli zapobiegającej niedokrwieniu i arytmom [18]. U pacjentów z rozpoznaną dyslipidemią wartości HF były wyjściowo niższe, co może sugerować, że u osób z podwyższonym stężeniem lipidów regulacja autonomiczna układu sercowo-naczyniowego jest pierwotnie upośledzona. Gadegbeku i wsp. stwierdzili osłabienie odruchu z baroreceptorów u osób z wysokim stężeniem lipidów [19]. Wachowiak-Baszyńska i wsp. wykazali także występowanie niższych wartości HRV u chorych z zawałem w wywiadzie w porównaniu z pacjentami z chorobą wieńcową, ale bez zawału [20]. W przedstawionym materiale różnice te nie były istotne statystycznie.

Autorzy niniejszej pracy stwierdzili ponadto, że mężczyźni reagują na zabieg większym przesunięciem równowagi autonomicznej na korzyść układu współczulnego niż kobiety, na co wskazują utrzymujące się u nich znamienne wyższe wartości LF/HF w 7. dobie. Co więcej, zauważono korelację wielkości zmiany wartości parametru LF/HF w 7. dobie pooperacyjnej w stosunku do doby przedoperacyjnej z czasem trwania zakleszczenia aorty. Pacjenci, u których aorta pozostała zakleszczona na krótki czas, reagowali wzrostem wartości ilorazu LF/HF. U chorych, u których aorta pozostawała zakleszczona dłużej, zaobserwowano spadek LF/HF, przy czym był on tym większy, im dłuższy był czas zakleszczenia (ryc. 3). Tym samym można ekstrapolować, że im dłużej aorta jest zakleszczona, tym słabsza jest reakcja węzła zatokowego na pobudzenie współczulne. Jest to zgodne z wynikami badań Biranda i wsp., którzy dowiedli istnienia ujemnej korelacji mocy widma LF i wartości ilorazu LF/HF od czasu zakleszczenia aorty [13]. Wydaje się również, że o znaczeniu zakleszczenia aorty i CPB w dysregulacji autonomicznej po CABG świadczy wynik badań Kalisnika i wsp., którzy wykazali, że po 7 dniach od operacji u pacjentów po OPCAB parametry HRV są istotnie wyższe niż u osób po klasycznym CABG [21].

Dyskusyjne pozostaje znaczenie mocy widma w zakresie bardzo niskich częstotliwości (VLF). Prawdopodobnie wartości VLF są modulowane aktywnością neurohormonalną — w tym przez układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) oraz układ termoregulacji [22]. W badanej populacji wielkość zmiany VLF w 7. dobie pooperacyjnej w stosunku do stanu sprzed zabiegu pozostawała w korelacji z BMI. Mniejszy spadek wartości VLF u pacjentów z większym BMI może sugerować, że u otyłych osób w mniejszym stopniu jest osłabiany wpływ RAA na pracę serca. Zaobserwowano także, że wielkość VLF w 7. dobie korelowała z wiekiem. U starszych pacjentów moc widma w tym zakresie była większa.

Brakuje jednoznacznych danych, które wyjaśniłyby przyczyny zmian w profilu HRV po CABG. Postuluje się udział znieczulenia ogólnego, zastosowania CPB, niedokrwienia, urazu operacyjnego, stresu okołoperacyjnego oraz rodzaju stosowanej kardiopleginy i podawanych leków (np. inotropowych). Miyazaki i wsp. dowiedli na modelu zwierzęcym, że wysokie stężenie jonów potasu, niskie pH i adenozyne mogą hamować presynaptycznie neurotransmisję, zarówno sympatyczną, jak i parasympatyczną, co jest potencjalną przyczyną odnerwienia związanego z niedokrwieniem [23]. Długo-

trwale utrzymywanie się zmian w HRV może więc wynikać z uszkodzenia zakończeń nerwowych lub samego węzła zatokowego. Istnieją także dowody na to, że komponent LF może być modulowany przez aktywność współczulną pochodzenia centralnego [24]. Niewykluczone jest, że zmiany w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, związane z mikroembolizacjami [25], długofalowo wpływają na zmienność rytmu w zakresie LF [12]. Ciekawe wydają się też wyniki badań Wu i wsp., którzy wykazali korzystny wpływ hartowania przez niedokrwienie na zachowanie parametrów HRV po CABG [26].

Wnioski

W badanej grupie chorych po operacji CABG zaobserwowano zmniejszenie HRV. Pooperacyjna wielkość spadku VLF korelowała ze współczynnikiem BMI. Zmniejszenie wartości parametrów częstotliwościowych HRV utrzymywało się do 7. doby pooperacyjnej.

Praca zdobyła Nagrodę Grand Prix podczas XXIII Ogólnopolskiej Studenckiej Konferencji Kardiologicznej, która odbyła się w dniach 15–16 maja 2009 roku w Gdańsku.

Piśmiennictwo

- Pawlak-Buś K., Kołodziejczyk-Feliksik M., Czerwiński-Mazur P. i wsp. Zmienność rytmu zatokowego — interpretacja patofizjologiczna i metodologia pomiarów. *Folia Cardiol.* 2003; 10: 719–726.
- Gang Y., Malik M. Heart rate variability analysis in general medicine. *Indian Pacing and Electrophysiology Journal* 2003; 3: 34–40.
- Kleiger R.E., Miller J.P., Bigger J.T. Jr., Moss A.J. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 1987; 59: 256–262.
- Bigger J.T. Jr., Fleiss J.L., Steinman R.C. 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.
- Tsuji H., Venditti F.J. Jr., Manders E.S. i wsp. Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1994; 90: 878–883.
- Algra A., Tijssen J.G., Roelandt J.R. i wsp. Heart rate variability from 24-hour electrocardiography and the 2-year risk for sudden death. *Circulation* 1993; 88: 180–185.
- Wachowiak-Baszyńska H., Ochotny R. Zmienność rytmu zatokowego w chorobie niedokrwiennej serca. *Folia Cardiol.* 2001; 8: 109–117.
- Bryniarski L., Kawwa J., Rajzer M. i wsp. Heart rate variability in patients after coronary artery bypass grafting—early and long term effects of cardiac rehabilitation. *Przegl. Lek.* 2002; 59: 699–702.
- Torzyńska K., Janowska-Kulińska A., Markiewicz-Grochowalska A. i wsp. Analiza zmienności rytmu serca u pacjentów ze stabilną chorobą niedokrwinną serca i cukrzycą — przydatność wskaźników falkowych. *Pol. Przegl. Kardiol.* 2009; 11: 104–109.
- Piotrowicz R., Stolarz K. Zmienność rytmu serca i jej profil dobowy u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. *Nadciśnienie Tętnicze* 1999; 3: 257–264.
- 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. *Circulation* 1996; 93: 1043–1065.
- Laitio T.T., Huikuri H.V., Koskenvuo J. i wsp. Long-term alterations of heart rate dynamics after coronary artery bypass graft surgery. *Anesth. Analg.* 2006; 102: 1026–1031.
- Birand A., Akgul F., Bozkurt A. i wsp. Serial changes of heart rate variability after coronary artery bypass surgery. *J. Clin. Basic Cardiol.* 1999; 2: 69–72.
- Soares P.P., Moreno A.M., Cravo S.L.D. i wsp. Coronary artery bypass surgery and longitudinal evaluation of the autonomic cardiovascular function. *Critical Care* 2005; 9: 124–131.
- Cygankiewicz I., Wrancik J.K., Bolinska H. i wsp. Influence of coronary artery bypass grafting on heart rate turbulence parameters. *Am. J. Cardiol.* 2004; 94: 186–189.
- Bryniarski L., Klecha A., Dragan J. i wsp. Zmienność rytmu serca po zabiegu udrożnienia przewlekle zamkniętych tętnic wieńcowych. *Pol. Przegl. Kardiol.* 2009; 11: 7–11.
- Kelliher G.J., Conahan S.T. Changes in vagal activity and response to muscarinic receptor agonists with age. *J. Gerontol.* 1980; 35: 842–849.
- Katare R.G., Ando M., Kakinuma Y. i wsp. Vagal nerve stimulation prevents reperfusion injury through inhibition of opening of mitochondrial permeability transition pore independent of the bradycardiac effect. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2009; 137: 223–231.
- Gadegbeku C.A., Dhandayuthapani A., Sadler Z.E. i wsp. Raising lipids acutely reduces baroreflex sensitivity. *Am. J. Hypertens.* 2002; 15: 479–485.
- Wachowiak-Baszyńska H., Ochotny R. Zmienność rytmu serca w chorobie niedokrwiennej serca. Część II. Parametry zmienności rytmu zatokowego a przebyty zawał serca i obecność istotnych zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych u osób ze stabilną chorobą niedokrwinną serca. *Folia Cardiol.* 2001; 3: 277–284.
- Kalisnik J.M., Avbelj V., Trobec R. i wsp. Effects of Beating-versus Arrested-Heart Revascularization on Cardiac Autonomic Regulation and Arrhythmias. *Heart Surg. Forum* 2007; 10: 279–287.
- Taylor J.A., Carr D.L., Myers C.W. i wsp. Mechanisms Underlying Very-Low-Frequency RR-Interval Oscillations In Humans. *Circulation* 1998; 98: 547–555.
- Miyazaki T., Zipes D.P. Presynaptic modulation of efferent sympathetic and vagal neurotransmission in the canine heart by hypoxia, high K⁺, low pH, and adenosine. Possible relevance to ischemia-induced denervation. *Circ. Res.* 1990; 66: 289–230.
- Montano N., Porta A., Malliani A. Evidence for central organization of cardiovascular rhythms. *Ann. NY Acad. Sci.* 2001; 940: 299–306.
- Clark R.E., Brillman J., Davis D.A. i wsp. Microemboli during coronary artery bypass grafting: Genesis and effect on outcome. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1995; 109: 249–258.
- Wu Z.K., Vikman S., Laurikka J. i wsp. Nonlinear heart rate variability in CABG patients and the preconditioning effect. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2005; 28: 109–113.