

Influența tratamentului asupra variabilității ritmului sinusal post infarct miocardic

Influence of treatment on sinus rhythm variability post myocardial infarction

Dr. Valeriu TEODORESCU^{1,2}, Prof. Dr. Tiberiu NANEA^{1,2}

¹Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

²Clinica de Cardiologie, Spitalul Clinic „Prof. Dr. Theodor Burghel”, București

REZUMAT

Acest articol prezintă date din literatură și rezultate ale unor studii multicentrice, ce evidențiază modul în care acționează anumite medicamente asupra parametrilor variabilității ritmului sinusal (VRS). Există dovezi că eficiența terapeutică a unora dintre medicamentele radioactive precum glicozidele tonicardice, unele aritmice, beta-blocantele și unele blocante de calciu, se datorează direct sau indirect acțiunii asupra sistemului nervos vegetativ.

Variabilitatea ritmului sinusal reprezintă o metodă neinvazivă simplă de apreciere a prognosticului aritmic la pacienții care au suferit un infarct miocardic.

Cuvinte cheie: variabilitatea ritmului sinusal, infarct miocardic

ABSTRACT

This article presents data from the literature and the results of some multi-centre studies, emphasizing the way in which certain drugs act on the parameters of sinus rhythm variability (HRV). There is evidence that the therapeutic effectiveness of some radioactive drugs, such as tonicardiac glycosides, some antiarrhythmic drugs, beta-blockers and some calcium channel blockers are due, directly or indirectly, to the action on the vegetative nervous system.

Sinus rhythm variability, represents a simple noninvasive method to appreciate the prognosis of arrhythmia in patients who suffered a myocardial infarction.

Keywords: sinus rhythm variability, myocardial infarction

INTRODUCERE

Parametrii analizei în domeniul spectral au fost definiți astfel:

- *puterea spectrală totală* (total power): limita inferioară la 0,01 Hz și limita superioară la 0,40 Hz;

- *puterea spectrală a frecvențelor joase* (Low Frequency = LH) pragul inferior la 0,04 Hz și pragul superior la 0,14 Hz – măsurată în unități normalizate (raportul dintre puterea frecvențelor joase și puterea totală a spectrului +NU);

Adresă de corespondență:

Dr. Valeriu Teodorescu, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, Str. Dionisie Lupu nr. 37, București

E-mail: teodorescu.valeriu@gmail.com

- *puterea spectrală a frecvențelor înalte* (High Frequency = HF) pragul inferior la 0,15 Hz și pragul superior la 0,40 Hz – măsurată în unități normalizate (raportul dintre puterea frecvențelor înalte și puterea totală a spectrului +NU);
- *raportul puterilor frecvențelor joase – LF* (msec.2) și *a frecvențelor înalte – HF* (msec.2) (LF/HF).

Parametrii analizei în domeniul temporal au fost definiți:

- deviația standard a intervalelor R-R (SDNN – standard deviation of the NN interval) măsurată în milisecunde (ms);
- deviația standard a mediilor intervalelor R-R (SDANN – standard deviation of the average NN interval), măsurată în milisecunde (ms);
- derivate din diferențele dintre intervalele R-R:
 - rădăcina pătratică a intervalelor R-R (rMSSD) (root mean square of standard deviation), măsurată în milisecunde;
 - pNN50, rezultatul împărțirii NN 50 msec la numărul total de intervale R-R (măsurat în procente).

Substanțele farmacologice

Tromboliticele

Tromboliticele au cel mai mare impact asupra parametrilor VRS, deoarece restabilirea patenței coronare are numeroase efecte favorabile în infarctul de miocard acut (IMA), dintre care cel mai important este salvarea miocardului ischemic. Menținerea unei fracții de ejeție cât mai aproape de normal și a viabilității terminațiilor nervoase libere din interstițiul miocardic cu rol de receptori ai sistemului nervos vegetativ contribuie la menținerea unor reflexe vago-simpatice normale după infarct.

Primele studii care au identificat valoarea prognostică a scăderii VRS provin din perioada pre-trombolitică. Analiza retrospectivă pe 815 înregistrări Holter ale unor bolnavi incluși în studiul „Multicenter Post-Infarction Program” a identificat un subgrup cu SDNN < 50 msec, care avea risc relativ de deces de 3,4 ori mai mare decât cei cu VRS bună (1). Deoarece SDNN este considerat un indicator nespecific al funcției vegetative, aceeași bază de date a fost reanalizată ulterior folosindu-se și metoda de analiză în domeniul frecvență (2,3). Riscul relativ de deces aritmic a fost de 1,6-2,3 ori mai mare pentru parametrii din domeniul frecvență și de 1,3-2,1 ori mai mare pentru cei din domeniul timp, dacă aceștia erau anormali.

Aceeași relație între reducerea SDNN și mortalitate a fost observată la bolnavii înrolați în „Multicenter Diltiazem Post-Infarction Trial” (4), iar Farrel a arătat că reducerea indexului triunghiular al VRS este asociată cu mortalitatea cardiacă aritmică (5).

În studiul multicentric ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction), ce a inclus 1.284 de bolnavi, scăderea SDNN < 70 msec și a reflexului baroreceptor sub 3 msec/mmHg, au fost asociate cu o mortalitate aritmică la doi ani de 17% față de 2% la cei cu ambii parametri normali (6,7).

Odată cu demonstrarea importanței prognostice a VRS după infarct s-a observat efectul tromboliticelor asupra markerilor tonusului vagal. S-a demonstrat că bolnavii trombolizați au o variabilitate mai bună a ritmului cardiac concomitent cu scăderea ritmului aritmic și a mortalității (8). Analiza VRS în domeniul timp (SDNN, RMSSD, NN50) la un subgrup de 567 de pacienți incluși în studiul GISSI – 2 trombolizați cu tPA sau streptokinază a identificat un subgrup de pacienți (16-18% din întregul lot) cu mortalitate crescută (22% vs. 6%) pe durata medie de urmărire de 1.000 de zile (9).

Măsurarea SDANN, pNN50, a puterii LF, HF și calcularea raportului LF/HF pe înregistrări Holter obținute în primele 48 de ore de evoluție a IMA la un subgrup de 204 subiecți incluși în studiul GUSTO I, a avut valoare prognostică pentru mortalitatea la 30 de zile (10). Modificările precoce ale VRS au astfel utilitate predictivă pe termen mediu, constituind o metodă deosebit de utilă pentru stratificarea riscului aritmic.

Efectul benefic asupra VRS nu depinde de tipul tromboliticului utilizat.

Nu a existat nici o diferență între parametrii VRS înregistrați în primele 48 de ore după IMA în cele patru protocoale diferite de tromboliză utilizate în studiul GUSTO I (10). Aceasta subliniază că patența coronariană este elementul benefic esențial și nu medicamentul cu care aceasta se realizează. **Reocluzia** după fibrinoliza eficientă, apreciată neinvaziv prin monitorizarea continuă a supradenivelării segmentului ST, se poate însoți de o reducere marcată a parametrilor VRS (11).

Patența coronariană și parametrii VRS

Bolnavii la care artera răspunzătoare de infarct este obstruată la studiul angiografic au VRS net redusă și au potențiale ventriculare tardive față de cei la care vasul de sânge este

permeabil. Tromboliza spontană sau realizată medicamentos urmată de persistența patenței coronariene se asociază cu VRS normală (12).

Există o relație direct proporțională între gradul reperfuziei coronariene apreciată prin scorul TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) și parametrii VRS: aceștia sunt mai mari când se obține prin reperfuzie un flux TIMI 3 și mai reduși când reperfuzia este ineficace sau incompletă (TIMI 0, 1 și 2) (12,13). S-a speculat chiar că prezența unei VRS mai bune la bolnavii cu flux TIMI 3 poate fi responsabilă de supraviețuirea net superioară a acestora după IMA în comparație cu clasele TIMI 0 și 1. Bolnavii cu flux TIMI 2 au parametrii VRS asemănători cu cei cu flux TIMI 0 și 1. Prin studii ecocardiografice cu contrast intracoronarian după angioplastie primară în IMA s-a demonstrat că 70-80% din bolnavii cu flux TIMI 2 nu au și flux miocardic, în ciuda fluxului coronarian convenabil (reperfuzie coronariană satisfăcătoare fără reperfuzie miocardică). Acest fenomen a fost denumit „no reflow phenomenon”. Lipsa reperfuziei miocardice la clasa TIMI 2 este atestată și de parametrii reduși ai VRS, asemănători cu cei din clasele TIMI 0 și 1 (13). Modificările net favorabile ale deobstrucției coronariene asupra parametrilor VRS nu au sensibilitate și specificitate suficiente pentru predicția neinvazivă a obținerii reperfuziei după administrarea fibrinoliticele în IMA.

Beta-blocante

Beta-blocantele reduc mortalitatea globală pe termen lung în perioada succesivă IMA. Mecanismul principal prin care se obține acest efect benefic a fost explicat inițial numai prin diminuarea influențelor simpatice excesive asupra miocardului la unii bolnavi cu sechele de infarct.

Studiul VRS la bolnavii tratați a identificat însă o creștere a tuturor parametrilor variabilității și mai ales a puterii HF, ceea ce semnifică creșterea tonusului vagal sub tratament beta-blocant. Mecanismul prin care această clasă de medicamente crește tonusul vagal este neclar și este atribuit unor influențe nervos centrale. Ele reduc, de asemenea, influența manevrelor de stimulare simpatică asupra puterii LF, care se menține la valori constante (14).

Aceleași efecte asupra sistemului nervos vegetativ central pot explica creșterea parametrilor VRS la subiecții sănătoși la care se administrează beta-blocante. Puterea totală a spectrului crește cu 60%, atât prin creșterea puterii HF (cu până la 84%), cât și a LF în medie cu 45%. În același timp, ele abolesc variația diurnă fiziologică a puterii HF și LF.

Astfel, acțiunea benefică a beta-blocantelor nu se exprimă numai prin reducerea tonusului simpatic, ci și prin creșterea activității parasimpaticului. Efectul protector al beta-blocantelor după IMA poate fi rezultatul creșterii tonusului vagal combinat cu reducerea răspunsului adrenergic la stimuli externi diferiți.

Actualmente, se consideră că modificarea parametrilor VRS sub tratament beta-blocant poate reduce valoarea predictivă a acestui indicator de risc aritmic după infarct, odată cu ameliorarea puterii totale a spectrului și a creșterii puterii HF (15).

Rezultate contradictorii au fost furnizate de unele studii experimentale. Administrarea de beta-blocante la câini cu IMA nu a dus la creșterea VRS în perioada acută până la 30 de zile de la debut. Astfel, scăderea variabilității după infarctul experimental și-a păstrat valoarea predictivă pentru aritmiile ventriculare și la ani-

FIGURA 1. Scorul de risc TIMI (13)

Scorul de risc TIMI pentru UA/NSTEMI				
ISTORIC	PUNCTAJ	Riscul de evenimente cardiace (%) la 14 zile în TIMI 11B		
Vârsta >65 de ani		Scor de risc	Deces sau IM	Deces, IM sau revasc. urgentă
>3 factori de risc CAD (FHx, HTN, ↑ chol, DM, fumător activ)	1	0/1	3	5
CAD cunoscut (stenoză >50%)	1	2	3	8
ASA folosită în ultimele 7 zile	1	3	5	13
PREZENTARE	1	4	7	20
Angină severă recentă (≤24 h)	1	5	12	26
↑ markeri cardiaci	1	6/7	19	41
Deviație st. ≥0,5 mm	1	Criterii de admitere: UA sau NSTEMI definite ca durere ischemică în condiții de repaus în ultimele 24 de ore, cu evidențierea CAD (deviația segmentului ST sau +marker)		
SCOR DE RISC = Punctaj total (1-7)	1			

Legendă: CAD – boală coronariană; IM – infarct miocardic

malele care au primit simpatolitice (14). Câini cu recuperare rapidă a VRS după IMA au avut o evoluție și prognostic net superioare celor cu VRS scăzută la 30 de zile, indiferent de tratamentul administrat. În mod surprinzător, administrarea de beta-blocante înainte de inducerea necrozei miocardice a crescut parametrii VRS numai la animalele care au avut risc aritmic scăzut după infarct. Rezultatele acestor studii au fost infirmate de studiile clinice mari realizate cu beta-blocante în perioada post infarct la om.

Scopolamina

Scopolamina aplicată transdermic crește tonusul vagal și a fost utilizată cu justificarea oferită de studii clinice ce au evidențiat rolul protector antiaritmice al unui tonus parasimpatic crescut după IMA. Administrarea de blocante muscarinice în doze mici duce la creșterea activității vagale chiar și la indivizi sănătoși. Aplicarea percutană de plasturi cu scopolamină pentru 24 de ore crește pNN50 cu 85%, iar puterea HF crește cu 250% și cea a benzii LF cu 86%. Pentru a aprecia efectul clinic al scopolaminei administrată transdermic și beneficiul în urma intervenției vago-mimetice la 32 de indivizi sănătoși, s-au determinat parametrii VRS în domeniul timp și în cel de frecvență după 24 de ore de la începutul tratamentului (16). S-a observat o creștere importantă a tuturor parametrilor studiați, iar efectul cel mai marcat a fost observat în domeniul HF, compatibil cu efectul vagomimetic puternic al medicamentului.

Casadei (17) a administrat scopolamină transdermic începând de la patru zile după IMA și a identificat o creștere a puterii spectrului HF în timp ce puterea LF nu a fost modificată. S-a găsit concomitent o creștere a reflexului baroreceptor față de lotul de control, ca expresie a acțiunii de creștere a tonusului vagal.

Pedretti (18), folosind aceeași metodă de administrare a scopolaminei la 28 de bolnavi după IMA, a găsit o creștere semnificativă a VRS și a sensibilității baroreceptorilor față de valorile acestora din perioada imediată a necrozei miocardice. Dintre parametrii VRS, creșterea cea mai semnificativă au avut-o rMSSD și puterea totală a spectrului. Concluzia studiului a fost că scopolamina poate influența marcat indicii de disfuncție vegetativă alterați în perioada IMA, fără a face o apreciere prognostică, din cauza perioadei scurte de urmărire. Același grup de autori a demonstrat ulterior că administrarea a 25 mg de pirenzepină per os/zi are efecte similare asupra VRS cu scopolamină percutanat,

dar fără reacțiile adverse ale acesteia din urmă (18). Sensibilitatea baroreceptorilor a fost crescută de pirenzepină cu 60%, ceea ce poate constitui un beneficiu suplimentar după IMA.

Toate studiile de mai sus sunt unanime în aprecierea că scopolamina pe cale transdermică poate avea efect important ca agent vago-mimetic în unele cazuri postinfarct. Deși ea poate induce o creștere susținută a tonusului vagal, utilizarea sa clinică actuală este foarte limitată. Creșterea parametrilor VRS în domeniul vagului sub scopolamină nu a redus incidența fibrilației ventriculare, induse prin ischemie acută în unele studii experimentale (17,18). Nu s-a putut demonstra un beneficiu protector antiaritmice al scopolaminei, chiar dacă acțiunea ei vago-tonică este importantă.

Medicamentele antiaritmice

Medicamentele antiaritmice, care au efecte parasimpatice, pot avea efecte pro-aritmice și de creștere a riscului de moarte subită cardiacă. Este foarte atractiv ca, teoretic, eficacitatea unora dintre antiaritmice să fie pusă pe seama ameliorării parametrilor funcției vegetative în favoarea parasimpaticului. Din păcate, majoritatea antiaritmice administrate pe termen lung în perioada post infarct cresc mortalitatea aritmică în ciuda efectului benefic al unora asupra parametrilor VRS și asupra aritmiilor ventriculare pentru care au fost inițial prescrise. Creșterea mortalității sub tratament antiaritmice se datorește în special efectelor pro-aritmice ale acestor medicamente. Proprietățile pro-aritmice derivă din acțiunea directă asupra depolarizării și/sau repolarizării celulelor miocardice în condiții de ischemie reziduală nemanifestă clinic care favorizează procesul de reintrare și apariția de aritmii ventriculare grave. În aceste condiții, efectele benefice asupra funcției vegetative trec într-un plan secundar. În prezent, efectele vegetative ale antiaritmicelelor nu sunt considerate a avea importanță prognostică majoră în perioada post infarct.

Antiaritmicele de clasă Ia și Ic, medicamente cunoscute a avea acțiune proaritmice dacă se administrează pe termen lung după IMA, au efecte de tip atropinic indirect. Flecainida și encainida, care au crescut mortalitatea la bolnavii cu aritmii ventriculare asimptomatice după IMA în studiul CAST (19), scad semnificativ VRS. Această reducere a fost interpretată ca o diminuare importantă a activității parasimpatice. Nu au fost descrise efecte ale acestor medicamente asupra activității simpato-adrenergice.

Pentru a aprecia efectul encainidei și flecainidei comparativ cu moricizina sau placebo, Bigger a determinat parametrii VRS în domeniul timp și în cel de frecvență la sub-grupuri de bolnavi cu sechele de IM incluși în studiul CAST (19). În timp ce la grupul placebo VRS a crescut consecutiv procesul fiziologic de vindecare, la grupurile tratate cu antiaritmice, VRS a scăzut semnificativ. Loturile bolnavilor tratați cu encainidă și flecainidă au avut o reducere mai mare a puterii LF, dar ne semnificativă față de cei tratați cu moricizina. Supraviețuirea a fost mai redusă sub encainidă și flecainidă comparativ cu celelalte două grupuri. În ciuda scăderii VRS cu toate cele trei medicamente, aceasta nu a fost un fost un bun indicator al riscului de deces la un an de urmărire; parametrii VRS determinați în condiții bazale, anterior începerii tratamentului, s-au corelat foarte bine cu riscul de moarte subită cardiacă pe durata anului de la includerea în studiu.

Antiaritmicele de clasă III, care nu au efecte pro-aritmice majore decât în primele zile de la începutul administrării dependente de alungirea intervalului QT, au influențe benefice sau nu afectează VRS. Sotalolul poate crește indicii VRS, în special pe cei dependenți de tonusul vagal, ceea ce se datorează acțiunii sale beta-blocante asociate celei antiaritmice de clasă III. Administrând Sotalol la 28 de subiecți cu aritmii ventriculare severe după IMA, a căror VRS nu era corelată nici cu gradul disfuncției miocardice, nici cu severitatea aritmiei, Hohnloser a identificat o creștere importantă a RMSSD, pNN50 și puterii spectrului în domeniul HF (20). Această ameliorare a fost independentă de frecvența cardiacă medie și de efectul propriu-zis antiaritmice apreciat prin influențarea tulburării de ritm. Amiodarona nu afectează parametrii VRS.

Blocantele canalelor de calciu

Blocantele canalelor de calciu au și efecte vegetative, pe lângă cele vasodilatatoare bine cunoscute. Ele pot împiedica eliberarea noradrenalinei din terminațiile simpatică și reduc astfel activitatea adrenergică. Datele rezultate din analiza spectrală a VRS au demonstrat că diltiazemul poate scade puterea LF într-o măsură asemănătoare cu metoprololul la bolnavii cu sechele de infarct (4,5). În plus, beta-blocantul crește atât puterea totală a spectrului, cât și puterea HF, spre deosebire de diltiazem, care influențează numai LF: aceasta arată că ambele medicamente pot scădea activitatea simpatică în mod asemănător, dar blocantul de

calciu nu crește activitatea parasimpatică. Cele două medicamente au efecte adrenergice asemănătoare, dar beta-blocantul crește tonusul vagal, ceea ce poate fi un avantaj terapeutic după infarct. Spre deosebire de diltiazem, nifedipina nu reduce răspunsul simpatic la tilt-up test, ceea ce sugerează diferențe importante între blocantele de calciu din punct de vedere al activității adrenergice. Este bine cunoscută creșterea reactivă a activității simpatică după administrare de nifedipină care are efect vasodilatator direct brutal, urmată de reducerea parametrilor VRS.

Glicozidele tonicardiac

Glicozidele tonicardiac au efecte colinergice indirecte puternice și antiadrenergice slabe. Digoxina produce o creștere marcată a puterii totale a spectrului și a LF, dar mai ales a HF la indivizi sănătoși, ceea ce reflectă creșterea tonusului vagal sub tratament tonicardiac. La bolnavii cu insuficiență cardiacă, scăderea frecvenței sinusale și a raportului LF/HF se datorează aceluiași mecanism vagal de tip central. Studiul VRS în domeniul timp la bolnavii digitalizați a demonstrat același efect vagomimetic prin creșterea pNN50 și RMSSD, care se realizează în paralel cu reducerea markerilor serici de activare simpatică excesivă (21). Acțiunea de tip vagomimetic a digoxinei poate apărea de la doze terapeutice mici; dozele mari nu aduc beneficii suplimentare și au dezavantajul apariției fenomenelor toxice (22). Inotropelile pozitive de tip simpatomimetic, cum este dopamina, au efecte contrare digoxinei asupra parametrilor VRS, deși pot îmbunătăți similar funcția sistolică (21). Ameliorarea tonusului vagal sub tratament digitalic se traduce și prin creșterea sensibilității baroreceptorilor alături de acțiunea benefică asupra VRS. Efectul antiadrenergic poate avea un rol în creșterea VRS după administrarea de digoxin, având în vedere reducerea rezistenței vasculare periferice ce apare după administrarea medicamentului.

Inhibitorii enzimei de conversie

Inhibitorii enzimei de conversie (IEC) au, de asemenea, efecte colinergice, dar datele disponibile până în prezent sunt controversate. În experimente pe animale, IEC au crescut neașteptat puterea LF cu 200% până la 450%; creșterea concomitentă a puterii HF nu a fost descrisă, iar o explicație a creșterii puterii LF nu a fost furnizată. Studii clinice cu enalapril nu au evidențiat modificări ale VRS, atât în domeniul timp, cât și în cel de frecvență la indivizi sănătoși (23).

CONCLUZII

Hipertensiunea simpatică persistentă asociată cu diminuarea efectelor vagale asupra inimii după IMA favorizează apariția unor tulburări de ritm grave responsabile de moartea subită cardiacă. Influențarea parametrilor VRS după IMA cu scopul normalizării dezechilibrului vegetativ se poate face prin mai multe intervenții terapeutice. Realizarea reperfuziei miocardice în faza acută are impactul cel mai important asupra VRS, alături de numeroase alte efecte benefice. În perioada postinfarct, acțiunea cea mai favorabilă o au beta-blocantele care, pe lângă reducerea dominanței simpatică, cresc și tonusul vagal prin mecanisme centrale. Beta-blocantele

sunt, de altfel, singura clasă terapeutică care influențează dezechilibrul vegetativ post infarct și care se asociază cu ameliorarea prognosticului aritmic. Proprietăți antiadrenergice asemănătoare au blocantele de calciu din clasa diltiazemului, dar ele nu afectează activitatea parasimpatică. Manipularea directă a tonusului vagal cu scopolamină sau pirenzepină, deși duce la creșterea marcată a parametrilor VRS din domeniul parasimpatic, nu are totuși efecte protectoare antiaritmice pe termen lung. Antiaritmicele, cu excepția celor cu proprietăți beta-blocante, au efecte anticolinergice care erau incriminate în patogenia aritmiilor induse iatrogen, dar acțiunea lor pro-aritmică se exercită cel mai probabil.

BIBLIOGRAFIE

- Kleiger R.E., Miller J.P., Bigger J.T., Moss A.J.** Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.*, 1987, 59(4), 256-262.
- Bigger J.T., Fleiss J.L., Steinman R.C., Rolnitzky L.M., Kleiger R.E., Rottman J.N.** Correlations among time and frequency domain measures of heart period variability two weeks after acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.*, 1992, 69(9), 891-898.
- Bigger J.T., Fleiss J.L., Rolnitzky L.M., Kleiger R.E., Rottman J.N.** Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation*, 1992, 85(1), 164-171.
- Diltiazem comes in from the cold, *European Heart Journal* (2001) 22, 185-187
- Farrel T.G., Bashir Y., Cripps T. et al.** Risk stratification for arrhythmic events in postinfarction patients based on heart rate variability, ambulatory electrocardiographic variables and the signal-averaged electrocardiogram. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1991, 18(3), 687-697.
- Mortara A., Specchia G., La Rovere M.T. et al.** Patency of infarct related artery: effect of restoration of anterograde flow on vagal reflexes. *Circulation*, 1996, 93(6), 1114-1122.
- La Rovere M.T., Bigget J.T., Marcus F.I., Mortara A., Schwartz P.J.** Baroreflex sensitivity and heart rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet*, 1998, 351(9101), 478-484.
- Kelly P.A., Nolan J., Wilson J.I., Perrins E.J.** Preservation of autonomic function following successful with streptokinase within 12 hour of the onset of acute myocardial ischemia. *Am. J. Cardiol.*, 1997, 79(2), 203-205.
- Zuanetti G., Neilson J.M.M., Latini R. et al.** Prognostic significance of heart rate variability in post myocardial infarction patients in the fibrinolytic era: the GISSI-2 results. *Circulation*, 1996, 94(3), 432-436.
- Singh N., Mironow D., Armstrong P.W. et al.** for The GUSTO ECG Sub-study Investigators: Heart rate variability assessment early after acute myocardial infarction. Pathophysiological and prognostic correlation. *Circulation*, 1996, 93, 1388-1395.
- Pizzi C., Costa G.M., Borghi A. et al.** Effects of reperfunction and coronary reocclusion on the variability of heart rate in patients with acute myocardial infarction, *Cardiologia*, 1999, 44(2), 181-186.
- Zabel M., Kligenheben T., Hohnloser S.H.** Changes in autonomic tone following thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: assessment by analysis of heart rate variability. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 1994, 5, 211-218.
- Antman E.M., Cohen M., Peter J.L., Bernink M., McCabe C.H., Horacek T., „The TIMI Risk Score for Unstable Angina/ Non- ST Elevation MI”, *JAMA*, 2000; 284:835-842.**
- Adamson P.B., Huang M.H., Vanoli E., Foreman R.D., Schwatz P.J., Hull S.S.** Unexpected interaction between beta-adrenergic blockade and heart rate variability before and after myocardial infarction: a longitudinal study in dogs at high and low risk for sudden death. *Circulation*, 1994, 90, 976-82.
- Thayer J.F., Yamamoto S.S., Brosschot J.F.** The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors, *International Journal of Cardiology*, 2010, 141, 2, 122.
- Vybyral T., Bryg R.J., Maddens M.E. et al.** Effects of transdermal scopolamine on heart rate variability in normal subjects. *Am. J. Cardiol.*, 1990, 65(9), 604-608.
- Casadei B., Pipilis A., Sessa F., Conway J., Sleigh P.** Low doses of scopolamine increase cardiac vagal tone in the acute phase of myocardial infarction. *Circulation*, 1993, 88(2), 353-357
- Pedretti R., Colombo E., Sarzi-Braga S., Caru B.** Influence of transdermal scopolamine on cardiac simpatovagal interaction after acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.*, 1993, 72, 5, 384-392.
- Bigger J.T., Rolnitzky L.M., Steinman R.C., Fleiss J.L.** Predicting mortality after myocardial infarction from the response of RR variability to antiarrhythmic drug therapy. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1994, 23(3), 733-740.
- Hohnloser S.H., Kligenheben T., Zabel M., Just H.** Effect of sotalol on heart rate variability assessed by Holter monitoring in patients with ventricular arrhythmias. *Am. J. Cardiol.*, 1993, 72(4), 67A-71A.
- Brouwer J., Van Velhuisen D.J., Manintveld A.J. et al.** Heart rate variability in patients with mild to moderate heart failure: effects of neurohormonal modulation by digoxin and ibopamine. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1995, 26(4), 983-990.
- Slatton M.L., Irani W.N., Hall S.A. et al.** Does digoxin provide additional hemodynamic and autonomic benefit at higher doses in patients with mild to moderate heart failure and normal sinus rhythm? *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1997, 29(6), 1206-1213.
- The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors, *International Journal of Cardiology*, Vol. 141, 28 may 2010, Issue 2, Pages 122-131.