

Сердечно-сосудистые рефлекторные тесты после недавно перенесенного инфаркта миокарда: связь с прогнозом заболевания

Д.В. АБРАМКИН, И.С. ЯВЕЛОВ, Н.А. ГРАЦИАНСКИЙ

Центр атеросклероза и лаборатория клинической кардиологии НИИ физико-химической медицины Минздрава Российской Федерации; 119828 Москва, ул. Малая Пироговская, 1а

Simple Cardiovascular Reflex Test During Hospitalization Due to Myocardial Infarction Predicts Sudden but not Non-Sudden Cardiac Death During 2 Years Follow Up

D.V. ABRAMKIN, I.S. YAVELOV, N.A. GRATSIANSKY

Research Institute for Physicochemical Medicine; ul. Malaya Pirogovskaya, 1a, 119828 Moscow, Russia

Одним из факторов риска сердечной смерти (включая внезапную) после инфаркта миокарда (ИМ) является низкая чувствительность барорецепторов в инвазивном рефлекторном тесте с фенилэфрином. Прогностическое значение результатов более простых неинвазивных рефлекторных тестов остается малоизученным. *Цель.* Изучить значение изменений ЧСС во время приема Вальсальвы и дыхания с частотой 6 в минуту для прогноза сердечной смерти. *Материал и методы.* Прием Вальсальвы и тест с контролируемым дыханием на 4–11-е (медиана 8) сутки ИМ выполнили 188 больных (68,1% мужчины; возраст 34–75, (медиана 62) лет; 93,6% принимали β -адреноблокаторы в день тестов). Рассчитывались отношение Вальсальвы (ОВ) и разница максимальной и минимальной ЧСС во время контролируемого дыхания (Δ ЧСС). Выбор прогностически неблагоприятных значений показателей осуществлялся с помощью характеристической кривой. За 2,1 \pm 0,8 года отмечено 13 не внезапных (НВСС) и 9 внезапных (ВСС) сердечных смертей. Предикторами ВСС являлись ОВ<1,13 (отношение шансов [ОШ] 7,8; 95% доверительный интервал [ДИ] 1,6–39, $p=0,012$), Δ ЧСС<3,36 (ОШ 4,3, 95%ДИ 1,1–17, $p=0,034$), а также ИМ в анамнезе, фибрилляция желудочков в первые сутки ИМ и сердечная недостаточность в день выполнения тестов. Независимыми предикторами ВСС были ОВ<1,13 (ОШ 7,36, 95% ДИ 1,3–42, $p=0,024$), ИМ в анамнезе (ОШ 8,3, 95% ДИ 1,5–46, $p=0,015$) и фибрилляция желудочков в первые сутки ИМ (ОШ 72,3, 95% ДИ 5,1–1033, $p=0,002$). Чувствительность, специфичность, предсказуемая ценность положительного и отрицательного результатов в отношении ВСС для низких значений ОВ и Δ ЧСС составили 78, 70, 11, 98% и 56, 79, 12, 97% соответственно. Предикторами НВСС являлись ИМ и сердечная недостаточность в анамнезе, постинфарктная стенокардия, а также ЧСС \geq 91 в минуту при поступлении в стационар. Единственным независимым предиктором НВСС была ЧСС \geq 91 в минуту при поступлении в стационар (ОШ 3,8 и ДИ 1,1–13, $p=0,034$). *Заключение.* В изученной группе больных значения отношения Вальсальвы <1,13 и Δ ЧСС<3,36 при контролируемом дыхании на 4–11-е сутки ИМ были связаны с повышенным риском внезапной сердечной смерти на протяжении последующих 2 лет. Ответ ЧСС на прием Вальсальва имел большую прогностическую ценность, чем изменения ЧСС под влиянием дыхания. Результаты этих рефлекторных тестов не были связаны с риском не внезапной сердечной смерти.

Ключевые слова: инфаркт миокарда; прогноз; внезапная смерть; частота сердечных сокращений; вегетативная нервная система; функциональные пробы.

Background. Prognostic significance of heart rate (HR) response to easy to perform provocative maneuvers such as Valsalva maneuver and deep breath requires further elucidation. *Methods.* Valsalva maneuver with calculation of Valsalva ratio (VR) and deep breath test with calculation of difference between average maximal and minimal HR during first minute of test (HRD) were performed in 210 patients on days 4–11 of myocardial infarction (MI). This analysis included data from 188 patients (68.1% men, age 34–75 years, 93.6% on beta-blockers during test). *Results.* During period of follow up for 2.1 \pm 0.8 years there were 9 sudden (SD) and 13 non-sudden (non-SD) cardiac deaths. ROC-analysis allowed to determine optimal prognostic values of VR (<1.13) and HRD (<3.36) for SD. For non-SD these values could not be determined. According to univariate logistic regression analysis predictors of SD were as follows: VR<1.13 (OR 7.8, 95% CI 1.6–39.0, $p=0.012$), HRD <3.36 (OR 4.3, 95%CI 1.1–16.9, $p=0.034$), history of MI, ventricular fibrillation during first 24 h of MI, clinical heart failure (NYHA class II–III) on the day of tests. At multivariate analysis independent predictors of SD were history of MI (OR 8.3, 95% CI 1.5–46.2, $p=0.015$), ventricular fibrillation during first 24 h of MI (OR 72.3, 95% CI 5.1–1032.9, $p=0.002$) and VR <1.13 (OR 7.36, 95% CI 1.3–41.7, $p=0.024$). Univariate predictors of non-SD included history of MI, history of heart failure, HR on admission and postinfarction angina. HR on admission \geq 91 bpm was the single independent predictor of non-SD (OR 3.8, 95% CI 1.1–13.0, $p=0.034$). *Conclusion.* Valsalva ratio <1.13 on days 4–11 of MI in patients with sinus rhythm and without severe heart failure was associated with high risk of SD but not of non-SD during 2 years of follow up.

Key words: myocardial infarction; prognosis; sudden death; heart rate; autonomic nervous system; stress tests.

Kardiologia 2004;3:37–46

У больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), смертность в течение ближайшего года остается высокой и может достигать 10% и более [1–3]. При этом до 40–50% смертельных исходов наступают внезапно [4–5]. Применение ряда вмешательств, способных предупредить внезапную сердечную смерть (ВСС),

связанную с возникновением угрожающих жизни желудочковых аритмий, считается оправданным только у больных высокого риска [6–11]. Однако до настоящего времени проблема эффективного выявления подобных больных не решена. Так, несмотря на большое количество неинвазивных способов оценки риска ВСС, предсказуемая ценность их положительного результата остается недостаточно высокой и даже при использовании сочетания наиболее информативных факторов риска редко достигает 40% [12]. Неясно

также, комбинация каких факторов риска позволяет наилучшим образом предсказывать аритмическую смерть [12]. Кроме того, есть все основания полагать, что оптимальное сочетание предикторов зависит от характера неблагоприятного исхода (в частности, причины наступления смерти) [5, 7].

В ряде клинических и экспериментальных исследований выявлена связь между особенностями вегетативных влияний на деятельность синусового узла и сердечной смертью, включая ВСС, у больных, перенесших ИМ [13]. Доказано прогностическое значение оценки вариабельности ритма сердца (ВРС) при суточном мониторинговании ЭКГ и барорефлекторной чувствительности (рефлекторного теста с фенилэфрином) [14–17]. Вместе с тем широкое практическое использование этих методов затруднено, поскольку при этом требуются специальное оборудование, достаточно длительное сохранение устойчивого синусового ритма (в случаях оценки ВРС) и инвазивные манипуляции (при проведении теста с фенилэфрином) [14, 18, 19]. Вместе с тем существуют простые общедоступные методы изучения состояния вегетативной регуляции деятельности синусового узла, основанные на анализе изменений ЧСС во время неинвазивных рефлекторных тестов (прием Вальсальвы, контролируемое дыхание, переход из горизонтального положения в вертикальное и др.) [20–25]. Их значение для оценки риска неблагоприятных исходов у больных, перенесших ИМ, мало изучено. Целью исследования явилось изучение значения изменений ЧСС в ответ на прием Вальсальвы и контролируемое дыхание для оценки риска внезапной и не внезапной сердечной смерти (НВСС) у больных, недавно перенесших ИМ.

Материал и методы

Критерии включения и не включения в исследование. Включались больные с подтвержденным ИМ. Диагноз ИМ устанавливался на основании наличия как минимум двух из трех признаков: возникновения приступа боли в грудной клетке, характерной для ишемии миокарда, длительностью 15 мин и более; появления патологических зубцов Q на ЭКГ; увеличения активности общей креатинфосфокиназы в типичные сроки более чем в 2 раза выше верхней границы нормы.

К критериям не включения в исследование относили: возраст старше 75 лет, сохраняющиеся ангинозные приступы вплоть до дня выполнения тестов, синоаурикулярную или атриовентрикулярную блокады II–III степени, отсутствие синусового ритма в день проведения тестов, гипертермию, анемию (содержание гемоглобина в крови ниже 90 г/л), IV функциональный класс сердечной недостаточности (СН) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца, наличие заболеваний, существенно влияющих на прогноз и/или изменяющих ВРС (сахарный диабет, требующий применения инсулина, хронический алкоголизм, нарушения функции щитовидной железы, тяжелая дыхательная, почечная или печеночная недостаточность, злокачественные новообразования, последствия перенесенного нарушения мозгового кровообращения).

Всего в исследование включены 210 больных (характеристика больных представлена в работе [26]). Прием Вальсальвы или тест с дыханием 6 в минуту не смогли выполнить 6, другие вегетативные рефлекторные тесты — 8 больных (подробнее см. работу [26]). Кроме того, у 1 больного в последующем был выявлен тиреотоксикоз и 7 записей ЭКГ оказались некачественными. Таким образом, в окончательный анализ включены данные 188 больных.

Характеристика больных, включенных в анализ, представлена в табл. 1. Средний возраст больных составил $60,6 \pm 9,8$ года, среди них были 68% мужчин. Более половины больных имели в анамнезе стенокардию и гипертонию, 22% ранее перенесли ИМ, у 11% до настоящего ИМ имелись симптомы СН. Сахарный диабет, не требовавший применения инсулина, был выявлен в 14% случаев. Зубец Q сформировался у 83% больных, передняя локализация ИМ отмечена в 57% случаев. Тромболитическая терапия была проведена в 43% случаев (наличие подъемов сегментов ST на ЭКГ не являлось обязательным критерием включения в исследование). Аспирин и ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) в ранние сроки ИМ получали почти все больные, β -адреноблокаторы в остром периоде ИМ — 93% больных, причем у половины первое введение этих препаратов было внутривенным. У 4 больных в первые 24 ч ИМ возникла фибрилляция желудочков (ФЖ), причем в 3 случаях она была первичной и только у 1 больного аритмия развилась на фоне острой СН; тромболитическая терапия проводилась у 3 из них и во всех случаях на ЭКГ имелись признаки успешной реперфузии миокарда. Случаев ФЖ в более поздние сроки заболевания не было. Клинические проявления СН в остром периоде заболевания отмечены у 25% больных, одышка при физической нагрузке в день проведения тестов имела у 28%. Фракция выброса (ФВ) левого желудочка не превышала 40% у 39% больных. В 20% случаев течение ИМ осложнилось постинфарктной стенокардией (наличие ангинозного приступа в день проведения тестов являлось критерием исключения из исследования).

В день проведения тестов аспирин получали почти все больные, β -блокаторы — 93,1%, ингибиторы АПФ — 94,7%, дигоксин — 5,8%, нитраты — 40,2%, мочегонные препараты — 31,2%.

При анализе суточных записей ЭКГ эпизоды неустойчивой желудочковой тахикардии были выявлены у 6% больных, частая желудочковая экстрасистолия (более 10 в час) — у 11%.

Ход исследования. Исследование проведено на базе Городской клинической больницы №29 Москвы с 04.02.99 по 23.04.02. Тактика ведения больных и методика проведения рефлекторных тестов описаны ранее [26].

Вегетативные пробы выполнялись на 4–11-е сутки (медиана — на 8-е сутки) ИМ.

При выполнении приема Вальсальвы рассчитывалось отношение Вальсальвы (ОВ): отношение самого длинного интервала $R-R$ в течение 1-й минуты после окончания пробы к самому короткому интервалу $R-R$ во время пробы.

В течение 1-й минуты контролируемого дыхания с частотой 6 в минуту рассчитывались средние значе-

Таблица 1. Характеристика включенных в окончательный анализ больных и сравнение умерших от сердечных причин (СС+) и не имевших этого неблагоприятного исхода (СС-)

Показатель	Всего больных (n=188)	СС+ (n=22)	СС- (n=166)	p
Возраст, годы *	60,6±9,8	65±9,5	60±9,7	0,02
Количество мужчин	128 (67,7)	14 (63,6)	114 (68,7)	нд
В анамнезе				
ИМ	42 (22,2)	11 (50,0)	31 (18,7)	0,002
Стенокардия	100 (52,9)	17 (77,3)	83 (50,0)	0,03
СН	22 (11,7)	7 (31,8)	15 (9,0)	0,01
Гипертония	125 (66,1)	18 (81,8)	107 (64,5)	нд
Сахарный диабет	27 (14,3)	4 (18,2)	23 (13,9)	нд
Характеристика настоящего ИМ				
Появление зубца Q на ЭКГ	156 (82,5)	19 (86,4)	137 (82,5)	нд
Передняя локализация	107 (56,6)	12 (54,5)	95 (57,2)	нд
СН в остром периоде	48 (25,4)	9 (40,9)	39 (23,5)	нд
ФЖ	4 (2,1)	2 (9,1)	2 (1,2)	нд
ЧСС при поступлении	79,6±18,8	89,7±19,5	78,3±18,4	0,01
Постинфарктная стенокардия	38 (20,1)	10 (45,5)	28 (16,9)	0,004
Основные способы лечения в ранние сроки ИМ				
Аспирин	185 (97,9)	22 (100)	163 (98,2)	нд
Тромболитическая терапия	81 (42,9)	4 (18,2)	77 (46,4)	0,02
β-Блокаторы:				
внутривенно	101 (53,4)	12 (54,5)	89 (53,6)	нд
внутри	176 (93,1)	21 (95,5)	155 (93,4)	нд
Нитроглицерин внутривенно	136 (72,0)	21 (95,5)	115 (69,3)	0,02
Ингибиторы АПФ	175 (92,6)	22 (100)	153 (92,2)	нд
Сердечные гликозиды	13 (6,9%)	1 (4,5)	12 (7,2)	нд
Мочегонные препараты	96 (50,8)	15 (68,2)	81 (48,8)	нд
Состояние в день проведения тестов				
Симптомы СН	53 (28,0)	12 (54,5)	41 (24,7)	0,01
КСР, см	4,5±0,8	4,9±1,0	4,5±0,8	0,02
КДР, см	5,8±0,7	6,1±0,8	5,8±0,7	0,03
ФВ<40%	73 (38,6)	13 (59,1)	60 (36,1)	нд
Лечение в день проведения тестов				
Аспирин	187 (98,9)	22 (100)	165 (99,4)	нд
β-Блокаторы	176 (93,1)	21 (95,5)	155 (93,4)	нд
Ингибиторы АПФ	178 (94,7)	22 (100)	156 (94,0)	нд
Мочегонные препараты	59 (31,2)	10 (45,5)	49 (29,9)	нд
Сердечные гликозиды	11 (5,8)	0	11 (6,6)	нд
Нитраты	76 (40,2)	14 (63,6)	62 (37,3)	0,03
Суточное мониторирование ЭКГ*				
Неустойчивая ЖТ	11 (5,8)	3 (13,6)	8 (4,8)	нд
ЖЭ>10 в час	20 (10,6)	3 (13,6)	17 (10,2)	нд
Результаты рефлекторных тестов				
Ln ΔЧСС	1,7±0,6	1,52±0,8	1,73±0,6	нд
ОВ	1,2±0,2	1,18±0,2	1,23±0,2	нд

Примечание. Указано количество больных, в скобках — процент от их количества в группе; * — $m \pm SD$; ЖТ — желудочковая тахикардия; КСР — конечный систолический размер; КДР — конечный диастолический размер; ЖЭ — желудочковые экстрасистолы; ОВ — отношение Вальсальвы; ΔЧСС — разница ЧСС при глубоком дыхании.

ния максимальных интервалов $R-R$, соответствующих 6 фазам выдоха, и 6 минимальных интервалов $R-R$, соответствующих 6 фазам вдоха. Затем вычислялась разница между усредненными значениями максимальной и минимальной ЧСС (ΔЧСС).

ЧСС при поступлении больных в стационар оценивалась на первой из зарегистрированных ЭКГ в стандартных отведениях. Использовалась средняя продолжительность 3 последовательных интервалов $R-R$ в отведении с наилучшим качеством записи.

Эхокардиографическое исследование выполнялось на 5—16-е сутки ИМ ($9,1 \pm 2,0$; медиана — 9-е сутки) на аппарате Aloka-500. Рассчитывались конечный систолический и конечный диастолический размеры левого желудочка и его ФВ с использованием формулы L. Teicholtz.

Суточное мониторирование ЭКГ начиналось после выполнения вегетативных проб и продолжалось в среднем $23,6 \pm 1,4$ ч, включая всю ночь. Анализ записи проводился с помощью программы Astrocard (R) HOLTERSYSTEM-2F (ЗАО “Медитек”).

Наличие клинических проявлений СН в день проведения вегетативных проб констатировали в случае предъявления больными жалоб на одышку во время физической нагрузки при отсутствии других причин появления симптома.

Наблюдение за больными осуществлялось проспективно в течение как минимум 1 года и составляло в среднем $2,1 \pm 0,8$ (медиана 2,2) года. Контакт с больными или их родственниками осуществлялся по телефону каждые 3 мес наблюдения. Учитывались случаи смерти от всех причин, а также сердечной смерти, включая ВСС. Внезапной считалась естественная смерть от сердечной причины, наступившая в течение 1-го часа после появления симптомов, которой предшествовала внезапная потеря сознания, у больных, клиническое состояние которых до этого было стабильным.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи пакетов программ SPSS 10.0.5 и STATISTICA 5.5. Сравнение дискретных величин осуществлялось с использованием критерия χ^2 Пирсона с коррекцией на непрерывность; из-за небольшого числа наблюдений при сравнении дискретных величин в группе умерших больных использовался точный тест Фишера. Для сравнения средних непрерывных величин с нормальным распределением применялся групповой *t*-тест. Сравнению величин с неправильным распределением (ΔЧСС) предшествовала логарифмическая трансформация данных, что позволило применить методы параметрической статистики. Связь возможных факторов риска с летальным исходом оценивалась в модели логистической регрессии. В многофакторный регрессионный анализ включались переменные, для которых значения критерия статистической значимости при однофакторном анализе составляли менее 0,1. Многофакторный анализ выполнялся пошаговым методом. При этом первоначально выделялся признак, наиболее тесно связанный с изучаемым исходом. Последующие переменные включались только в случае, если их добавление к уже отобранному фактору демонстрировало значимость вклада на уровне $\alpha \leq 0,1$.

Выбор разделительных значений непрерывных величин осуществлялся с помощью характеристической кривой, отражающей взаимосвязь чувствительности и специфичности тестов в отношении неблагоприятного исхода при различных значениях переменной. Выбор оптимальных разделительных уровней ОВ, ΔЧСС и ЧСС при поступлении больных в стационар проводился на основании результатов однофакторного регрессионного анализа. Для этого отбирались значения с наибольшим χ^2 [27]. С учетом выявлен-

ных прогностически неблагоприятных значений ОВ, ΔЧСС и ЧСС при поступлении больных в стационар были построены кривые времени наступления неблагоприятного исхода (Каплана—Мейера) с анализом достоверности различий при помощи теста *log-rank*. Статистически значимыми считали различия при значениях двустороннего $p < 0,05$.

При дальнейшей характеристике выделенных факторов риска неблагоприятного исхода рассчитывались:

- чувствительность — доля больных с наличием фактора риска среди имевших неблагоприятный исход;
- специфичность — доля больных без фактора риска среди тех, у кого неблагоприятного исхода не было отмечено;
- предсказуемая ценность положительного результата — доля больных с неблагоприятным исходом среди имевших изучаемый фактор риска;
- предсказуемая ценность отрицательного результата — доля больных без неблагоприятного исхода среди не имевших изучаемого фактора риска.

Результаты исследования

За время наблюдения умерли 27 больных, из них 4 от рака и 1 насильственно. От сердечных причин умерли 22 человека, из них 9 внезапно. 8 из 9 ВСС наступили в первые 7 мес после ИМ, 1 — через 23 мес. При аутопсии 9 больных, умерших внезапно, в 6 случаях были выявлены рубцовые изменения миокарда, в 2 — острый ИМ, в 1 случае установлен диагноз “острая коронарная недостаточность”.

Сердечная смерть. Умершие от сердечных причин были достоверно старше, чаще имели в анамнезе ИМ, СН и стенокардию (см. табл. 1). Течение настоящего ИМ у них чаще осложнялось постинфарктной стенокардией, чем, по-видимому, объясняется более частое использование внутривенного введения нитроглицерина в остром периоде заболевания и прием нитратов вплоть до дня проведения тестов. У умерших от сердечных причин ЧСС при поступлении в стационар была достоверно выше ($89,7 \pm 19,5$ против $78,3 \pm 18,4$ в минуту соответственно; $p = 0,01$). Кроме того, в день выполнения рефлекторных тестов у них чаще выявлялись признаки СН и размеры левого желудочка были достоверно больше. По частоте регистрации желудочковых нарушений ритма во время амбулаторного мониторирования ЭКГ, а также значениям ОВ и ΔЧСС умершие и не умершие от сердечных причин значимо не различались.

Предикторы сердечной смерти, выявленные при однофакторном регрессионном анализе, представлены в табл. 2. Они включали возраст, ИМ и стенокардию в анамнезе, ЧСС при поступлении в стационар, ФЖ в остром периоде ИМ, признаки СН в анамнезе и в день выполнения тестов, постинфарктную стенокардию, а также низкую ФВ, конечный систолический и диастолический размеры левого желудочка.

Факторами, независимо связанными с риском сердечной смерти, оказались постинфарктная стенокардия, ИМ в анамнезе и ФЖ в 1-е сутки заболевания (табл. 3).

Таблица 2. Факторы, связанные с повышенным риском общей сердечной, внезапной и не внезапной сердечной смерти на протяжении 2 лет после ИМ. Результат однофакторного анализа в модели логистической регрессии

Показатель	Сердечная смерть		Не внезапная сердечная смерть		Внезапная сердечная смерть	
	ОШ (95% ДИ)	<i>p</i>	ОШ (95% ДИ)	<i>p</i>	ОШ (95% ДИ)	<i>p</i>
Возраст	1,1 (1,01; 1,12)	0,03	1,1 (1,0; 1,1)	нд	1,1 (0,97; 1,15)	нд
СН в анамнезе	4,7 (1,7; 13,3)	0,004	5,8 (1,7; 19,8)	0,01	2,3 (0,44; 11,7)	нд
Стенокардия в анамнезе	3,4 (1,2; 9,6)	0,02	2,1 (0,6; 7,0)	нд	7,6 (0,93; 61,7)	нд
ИМ в анамнезе	6,2 (2,2; 17,4)	0,01	3,3 (1,0; 10,5)	0,04	4,8 (1,2; 18,7)	0,02
ЧСС при поступлении	1,03 (1,01; 1,06)	0,01	1,04 (1,01; 1,1)	0,01	1,0 (0,98; 1,05)	нд
ФЖ	27,0 (3,2; 230,8)	0,03	0,004 (0,01; 1,9)	нд	25,3 (3,1; 206,6)	0,003
ФВ<40%	2,6 (1,03; 6,3)	0,04	1,9 (0,6; 6,0)	нд	3,3 (0,81; 13,8)	нд
КСР	1,7 (1,1; 2,7)	0,03	1,9 (1,1; 3,3)	0,03	1,3 (0,7; 2,6)	нд
КДР	1,8 (1,1; 3,2)	0,03	2,1 (1,1; 4,2)	0,03	1,3 (0,5; 3,0)	нд
Постинфарктная стенокардия	5,6 (2,0; 15,8)	0,01	3,8 (1,2; 12,2)	0,02	3,4 (0,9; 13,4)	нд
СН в день проведения тестов	3,7 (1,5; 9,1)	0,01	5,8 (1,7; 19,8)	0,01	5,6 (1,4; 23,3)	0,02
Результаты вегетативных проб						
ОВ<1,13	3,1 (0,9; 7,8)	нд	1,5 (0,5; 4,9)	нд	7,8 (1,6; 39,0)	0,01
ΔЧСС<3,36	2,2 (0,8; 5,6)	нд	1,02 (0,3; 3,9)	нд	4,7 (1,2; 18,4)	0,03
ОВ<1,13 и ΔЧСС<3,36	1,4 (0,8; 3,2)	нд	1,03 (0,7; 2,8)	нд	11,2 (2,8; 45,4)	0,01

Примечание. ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; КСР — конечный систолический размер; КДР — конечный диастолический размер; ОВ — отношение Вальсальвы; ΔЧСС — разница ЧСС при глубоком дыхании.

Таблица 3. Независимые предикторы общей сердечной, внезапной и не внезапной сердечной смерти на протяжении 2 лет после ИМ. Результат многофакторного анализа в модели логистической регрессии

Показатель	Сердечная смерть		Не внезапная сердечная смерть		Внезапная сердечная смерть	
	ОШ (95% ДИ)	<i>p</i>	ОШ (95% ДИ)	<i>p</i>	ОШ (95% ДИ)	<i>p</i>
ИМ в анамнезе	6,2 (2,2; 17,4)	0,01	—	—	8,3 (1,5; 46,2)	0,02
ЧСС при поступлении	—	—	1,04 (1,02; 1,1)	0,03	—	—
ФЖ	27,0 (3,2; 230,8)	0,03	—	72,3	(5,1; 1032,9)	0,002
Постинфарктная стенокардия	5,6 (2,0; 15,8)	0,01	—	—	—	—
ОВ<1,13	—	—	—	—	7,4 (1,3; 41,7)	0,02

Примечание. ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; ОВ — отношение Вальсальвы.

Не внезапная сердечная смерть. У умерших от сердечных причин не внезапно в сравнении с не имевшими этого неблагоприятного исхода чаще отмечались СН в анамнезе и постинфарктная стенокардия (табл. 4). ЧСС при поступлении в стационар у них была достоверно выше ($93,9 \pm 19,9$ против $78,6 \pm 18,4$ в минуту; $p=0,004$). По другим показателям, включая средние значения ОВ и ΔЧСС, статистически значимых различий между группами не было.

При однофакторном регрессионном анализе ИМ и СН в анамнезе, ЧСС при поступлении в стационар, постинфарктная стенокардия, СН в день проведения тестов и размеры левого желудочка оказались связанными с риском НВСС (см. табл. 2).

В результате многофакторного анализа только ЧСС при поступлении больных в стационар была независимо связана с риском НВСС (см. табл. 3). Оптимальным в отношении прогноза НВСС разделительным значением ЧСС являлось 91 в минуту. В группе больных с ЧСС больше 91 в минуту частота НВСС была достоверно выше, чем среди больных с ЧСС меньше 91 в минуту

(15,4% против 3,7% соответственно; $p=0,03$) и ЧСС больше 91 в минуту являлась единственным независимым предиктором этого неблагоприятного исхода (отношение шансов 3,8; 95% доверительный интервал 1,1—13,0; $p=0,03$). Кривые времени наступления неблагоприятного исхода Каплана—Мейера для больных с ЧСС меньше 91 в минуту и больше 91 в минуту представлены на рис. 1.

Внезапная сердечная смерть. Больные, умершие внезапно, достоверно чаще имели ИМ в анамнезе, ФЖ в первые сутки заболевания и симптомы СН в день проведения вегетативных проб (см. табл. 4), а также более низкие средние значения ОВ и ΔЧСС (рис. 2).

Оптимальным в отношении прогноза ВСС разделительным значением для ОВ и ΔЧСС являлись 1,13 и 3,36 соответственно. Доля больных со значениями ОВ<1,13 и ΔЧСС<3,36, а также их сочетанием была достоверно больше среди умерших внезапно (табл. 5). В группе больных с низкими значениями ОВ и ΔЧСС доля лиц, умерших внезапно, была достоверно больше (рис. 3, 4). При сочетании низких значений ОВ и

Таблица 4. Сравнение больных, умерших внезапной сердечной смертью (ВСС+) и не имевших такого исхода (ВСС-), а также больных, умерших от сердечной причины не внезапно (НВСС+) и не имевших такого исхода (НВСС-)

Показатель	ВСС- (n=179)	ВСС+ (n=9)	p	НВСС+ (n=13)	НВСС- (n=175)	p
Возраст, годы *	60,4±9,7	64,9±9,9	нд	65,1±9,7	60,3±9,7	нд
Количество мужчин	123 (68,7)	5 (55,6)	нд	9 (69,2)	119 (68,0)	нд
В анамнезе						
ИМ	37 (20,7)	5 (55,6)	0,04	6 (46,2)	36 (20,6)	нд
СН	20 (11,2)	2 (22,2)	нд	5 (38,5)	17 (9,7)	0,01
Стенокардия	92 (51,4)	8 (88,9)	нд	9 (69,2)	91 (52,0)	нд
Гипертония	118 (65,9)	7 (77,8)	нд	11 (84,6)	114 (65,1)	нд
Сахарный диабет	25 (14,0)	2 (22,2)	нд	2 (15,4)	25 (14,3)	нд
Характеристика ИМ						
Появление патологического зубца Q на ЭКГ	148(82,7)	8 (88,9)	нд	11 (84,6)	145 (82,9)	нд
Передняя локализация	101 (56,4)	6 (66,7)	нд	6 (46,2)	101 (57,7)	нд
СН в остром периоде	45 (25,1)	3 (33,3)	нд	6 (46,2)	42 (24,0)	нд
ФЖ	2 (1,1)	2 (22,2)	0,002	0	4 (2,3)	нд
ЧСС при поступлении	79,4±18,9	83,7±18,3	нд	93,9±19,9	78,6±18,4	0,004
Постинфарктная стенокардия	34 (19,0)	4 (44,4)	нд	6 (46,2)	32 (18,3)	0,03
Основные способы лечения в ранние сроки ИМ						
Аспирин	176 (98,3)	9 (100,0)	нд	13 (100)	172 (98,3)	нд
Тромболитическая терапия	79 (44,1)	2 (22,2)	нд	2 (15,4)	79 (45,1)	нд
β-Блокаторы:						
внутривенно	96 (53,6)	5 (55,6)	нд	7(53,8)	94 (53,7)	нд
внутрь	167 (93,3)	9 (100,0)	нд	12(92,3)	164 (93,7)	нд
Нитроглицерин внутривенно	127 (70,9)	9 (100,0)	нд	12 (92,3)	124 (70,9)	нд
Ингибиторы АПФ	166 (92,7)	9 (100,0)	нд	13(100)	162 (92,6)	нд
Сердечные гликозиды	13 (7,3)	0	нд	1(7,7)	12 (6,9)	нд
Мочегонные препараты	90 (50,3)	6 (66,7)	нд	9(69,2)	87 (49,7)	нд
Состояние в день проведения тестов						
Симптомы СН	47 (26,3)	6 (66,7)	0,02	6 (46,2)	47 (26,9)	нд
КСР, см	4,5±0,9	4,7±0,6	нд	5,1±1,3	4,5±0,8	нд
КДР, см	5,8±0,7	5,9±0,6	нд	6,3±1,0	5,8±0,7	нд
ФВ<40%	67 (37,4)	6 (66,7)	нд	7 (53,8)	66 (37,7)	нд
Лечение в день проведения тестов						
Аспирин	178 (99,4)	9 (100,0)	нд	13(100)	174 (99,4)	нд
β-Блокаторы	167 (93,3)	9 (100,0)	нд	12(92,3)	164 (93,7)	нд
Ингибиторы АПФ	169 (94,4)	9 (100,0)	нд	13(100)	165 (94,3)	нд
Мочегонные препараты	54 (30,5)	5 (55,6)	нд	5(38,5)	54 (31,2)	нд
Сердечные гликозиды	11 (6,1)	0	нд	0	11 (6,3)	нд
Нитраты	71 (39,7)	5 (55,6)	нд	9 (69,2)	67 (38,3)	нд
Амбулаторное мониторирование ЭКГ*						
ЖЭ>10 в час	20 (11,2)	0	нд	3 (23,1)	17 (9,7)	нд
Неустойчивая ЖТ	10 (5,6)	1 (12,5)	нд	1(7,7)	10 (5,7)	нд
Результаты рефлекторных тестов						
Lп ΔЧСС*	1,23±0,17	1,10±0,05	0,0001	1,71±0,7	1,71±0,6	нд
ОВ	1,73±0,63	1,25±1,00	0,03	1,23±0,2	1,22±0,2	нд

Примечание. Указано количество больных, в скобках — процент от их количества в группе; * — $M \pm SD$; КСР — конечный систолический размер; КДР — конечный диастолический размер; ЖЭ — желудочковые экстрасистолы; ЖТ — желудочковая тахикардия; ОВ — отношение Вальсальвы; ΔЧСС — разница ЧСС при глубоком дыхании.

ΔЧСС (отмечено в 12,2% случаев) частота ВСС составила 21,7% и достоверно превышала частоту ВСС у больных с более высокими значениями обоих показателей или с низким значением только одного из них (p для тенденции 0,006) (рис. 5).

Результаты однофакторного анализа представлены в табл. 2. С повышенным риском ВСС были достоверно связаны ИМ в анамнезе, симптомы СН в день выполнения вегетативных проб, ФЖ в первые сутки ИМ, а также значения $ОВ < 1,13$ и $ΔЧСС < 3,36$. В

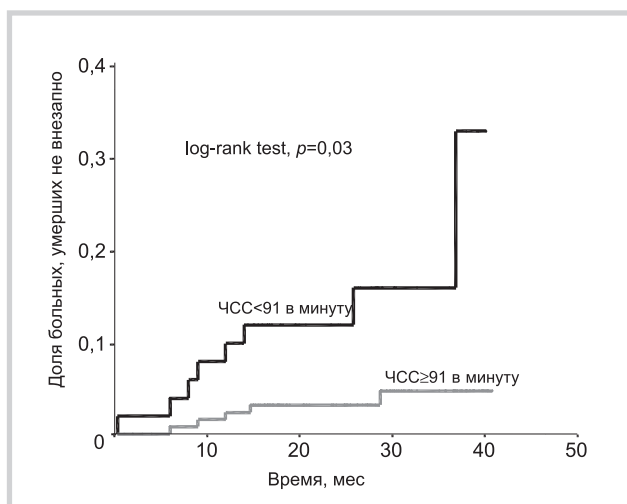


Рис. 1. Кривые Каплана—Мейера времени наступления не внезапной сердечной смерти в группах больных с ЧСС < 91 в минуту и ЧСС ≥ 91 в минуту при поступлении в стационар с острым ИМ.

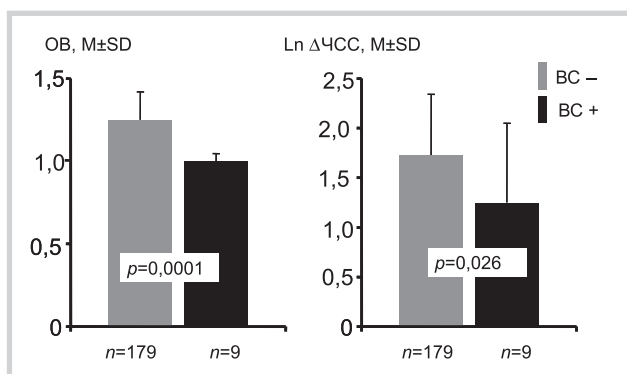


Рис. 2. Отношение Вальсальвы (ОВ) и разница ЧСС во время контролируемого дыхания (ΔЧСС) у больных, умерших внезапно (ВСС+) и не имевших такого исхода (ВСС-).

Таблица 5. Доля больных с $OB < 1,13$, $\Delta ЧСС < 3,36$, их сочетание среди больных, умерших внезапно (ВСС+) и не имевших такого исхода (ВСС-)

Показатель	ВСС- (n=179)	ВСС+ (n=9)	p
$OB < 1,13$	54 (30,9)	7 (77,8)	0,01
$\Delta ЧСС < 3,36$	37 (21,0)	5 (55,6)	0,03
$OB < 1,13$ и $\Delta ЧСС < 3,36$	18 (10,1)	5 (55,6)	0,002

Примечание. Указано количество больных, в скобках — процент от их количества в группе; ОВ — отношение Вальсальвы, ΔЧСС — разница ЧСС при глубоком дыхании.

Таблица 6. Чувствительность, специфичность и точность положительного и отрицательного результатов тестов для прогноза внезапной сердечной смерти

Показатель	Чувствительность, %	Специфичность, %	Предсказуемая точность	Предсказуемая точность
			положительного результата, %	отрицательного результата, %
$OB < 1,13$	77,8	69,1	11,5	98,4
$\Delta ЧСС < 3,36$	55,6	79,0	11,6	97,2
$OB < 1,13$ и $\Delta ЧСС < 3,36$	55,6	89,9	21,7	97,6

Примечание. ОВ — отношение Вальсальвы; ΔЧСС — разница ЧСС при глубоком дыхании.

сравнении с более высокими значениями ОВ и ΔЧСС риск ВСС при $OB < 1,13$ был выше в 7,8 раза, при $\Delta ЧСС < 3,36$ — в 4,7 раза, при сочетании низких значений этих показателей — в 11,2 раза. Кривые Каплана—Мейера с учетом прогностически неблагоприятных значений ОВ, ΔЧСС и их сочетания представлены на рис. 6.

Чувствительность, специфичность, предсказывающая ценность положительного и отрицательного результатов для низких значений ОВ, ΔЧСС представлены в табл. 6. При изолированном использовании показателей предсказывающая ценность положительного результата не достигала 12%. При учете обоих показателей предсказывающая ценность положительного результата увеличилась до 21,7% при специфичности 89,9%.

Факторами, независимо связанными с риском ВСС, были ИМ в анамнезе, ФЖ в первые сутки ИМ и $OB < 1,13$ (см. табл. 3). При учете низких значений как ОВ, так и ΔЧСС независимыми предикторами ВСС явились ФЖ в первые сутки ИМ (отношение шансов 149,5; 95% доверительный интервал 9,5—2360; $p < 0,001$), сочетание низких значений ОВ и ΔЧСС (отношение шансов 23,6; 95% доверительный интервал 3,9—141,9; $p = 0,001$) и признаки СН в день выполнения тестов (отношение шансов 8,4; 95% доверительный интервал 1,4—49,2; $p = 0,02$).

Обсуждение

Коронарная болезнь сердца служит наиболее частой причиной аритмической смерти [28]. При этом перенесенный ИМ является независимым предиктором как общей, так и внезапной смертности [12]. Несмотря на снижение общей и внезапной сердечной смертности в тромболитическую эру, их соотношение остается прежним — внезапно умирают около половины больных [29]. Риск ВСС наиболее высок в течение первых 6—12 мес после ИМ и снижается в последующие 12—24 мес [4]. Эта закономерность отмечена и у больных, включенных в настоящее исследование: 40,9% погибших от сердечных причин умерли внезапно, причем у большинства это событие произошло в первые 7 мес после начала заболевания.

Вместе с тем для выбора оптимальных способов профилактики важно иметь информацию о риске не только ВСС, но и смерти от других причин [5, 7]. Так, если в первом случае оправдано применение вмешательств, способных предупредить развитие угрожающих жизни аритмий, то у больных с низким или умеренным риском внезапной смерти такое лечение может оказаться неэффективным [30, 31] или даже

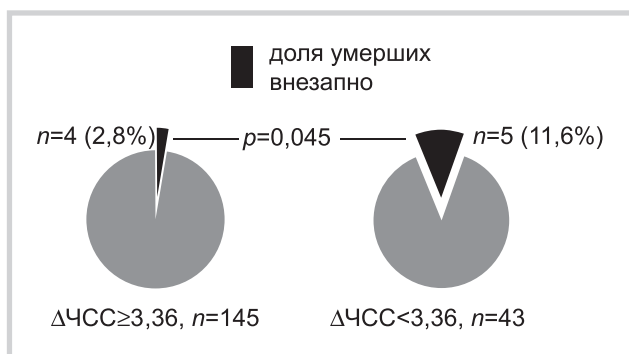


Рис. 3. Доля умерших внезапно среди больных с низкими (<math><3,36</math>) и высокими () при контролируемом дыхании.

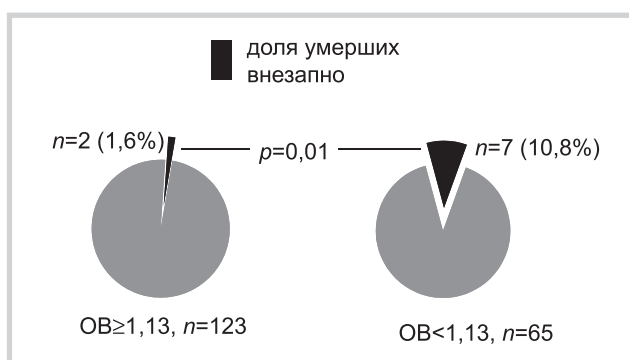


Рис. 4. Доля умерших внезапно среди больных с низкими (<math><1,13</math>) и высокими (

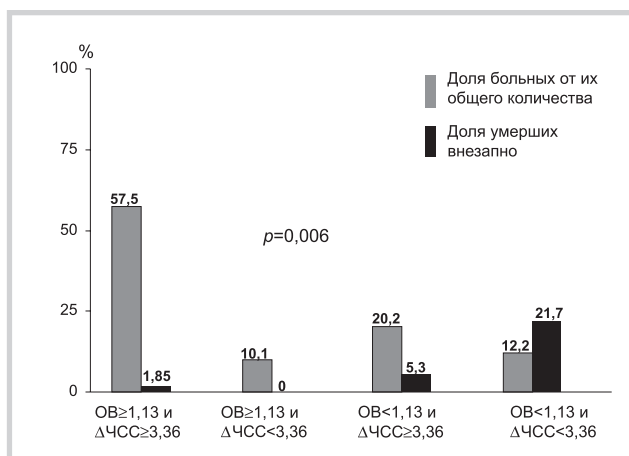


Рис. 5. Доля умерших внезапно среди больных с разным сочетанием отношения Вальсальва (ОВ) и разницы ЧСС () при контролируемом дыхании.

опасным [32]. Поэтому важно оценивать значение предполагаемых факторов риска для разных видов смерти, поскольку при выявлении предикторов общей, сердечно-сосудистой или сердечной смерти конечный результат во многом зависит от соотношения причин смерти в каждой из изучаемых популяций больных. Одним из факторов риска сердечной смерти

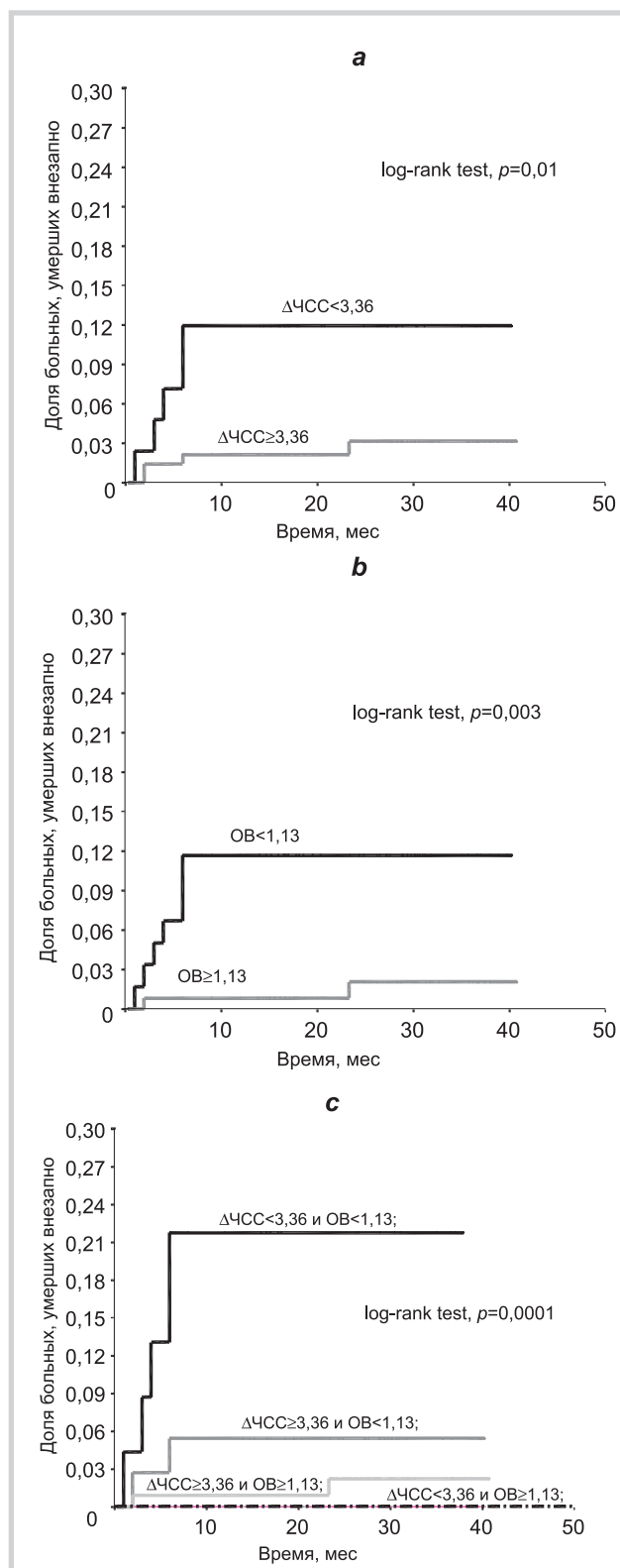


Рис. 6. Кривые Каплана—Мейера времени наступления внезапной сердечной смерти в группах больных с отношением Вальсальва (ОВ) <math><1,13</math> и \text{ОВ}<1,13</math> и \text{ОВ}<1,13</math> и

(включая ВСС) у перенесших ИМ является нарушение вегетативной регуляции деятельности синусового узла (преобладание симпатической активности над парасимпатической), предрасполагающее к возникновению тяжелых желудочковых аритмий [33]. Однако широкое использование способов ее оценки, рекомендованных для выявления больных высокого риска, ограничено сложностью методик [14, 18, 19], а значение более простых неинвазивных методов мало изучено.

Факторы риска сердечной смерти, выделенные в этом сравнительно небольшом исследовании (возраст, ИМ и стенокардия в анамнезе, признаки СН в день проведения тестов и в анамнезе, ЧСС при поступлении больных в стационар, ФЖ в остром периоде ИМ, постинфарктная стенокардия, а также низкая ФВ и размеры левого желудочка), практически те же, что получены в больших международных исследованиях. Так, мета-анализ результатов *EMIAT*, *CAMIAT*, *SWORD*, *TRACE* и *DIAMOND-MI* (2528 больных с недавно перенесенным ИМ) показал, что среди независимых предикторов смерти от любой причины на протяжении 2 лет наблюдения были возраст, ИМ и стенокардия в анамнезе, ЧСС в покое, низкая ФВ и объемы левого желудочка [6]. В крупном исследовании *GISSI-2* показано, что у больных острым ИМ с подъемами сегмента *ST* ЧСС, оцененная по ЭКГ при поступлении в стационар и при выписке, была независимым предиктором госпитальной и 6-месячной смерти [15]. Постинфарктная стенокардия как показатель неблагоприятного течения ИМ, по данным других исследований, также связана с неблагоприятным исходом заболевания [34]. Прогностическое значение первичной ФЖ при ИМ остается спорным. Так, в исследовании *MILIS* не было установлено связи первичной ФЖ с внутригоспитальной летальностью, в то время как в исследовании *GISSI-1* продемонстрировано неблагоприятное прогностическое значение первичной ФЖ для периода госпитализации, но не после выписки больного из стационара [35]. В то же время вторичная ФЖ связана с неблагоприятным прогнозом в период госпитализации, причем смертность может достигать 60% [36]. В нашем исследовании в 3 из 4 случаев возникновения ФЖ проводилась тромболитическая терапия и имелись неинвазивные признаки реперфузии миокарда. Кроме того, во всех случаях ФЖ возникала в первые часы заболевания, однако можно ли ее рассматривать как проявление реперфузионной аритмии, не ясно. Так, в мета-анализе рандомизированных исследований по сравнению эффективности тромболитизиса с плацебо частота возникновения ФЖ среди больных, подвергшихся и не подвергшихся вмешательству, достоверно не различалась [37]. Полагают, что возникновение ранних ФЖ или желудочковых тахикардий может быть следствием как реперфузии миокарда, так и развития некроза миокарда.

Предикторы не внезапной сердечной и общей сердечной смерти в целом не различались. Единственным независимым предиктором НВСС была ЧСС при поступлении больных в стационар.

С повышенным риском внезапной смерти в нашем исследовании наряду с ИМ в анамнезе, признаками

СН в день проведения тестов и ФЖ в первые сутки ИМ были связаны низкие значения отношения Вальсальва (меньше 1,13) и изменения ЧСС во время дыхания с частотой 6 в минуту (меньше 3,36). Из результатов рефлекторных тестов более тесно с риском ВСС было связано ОВ, которое в отличие от Δ ЧСС явилось независимым предиктором этого неблагоприятного исхода. Тем не менее использование обоих тестов представляется оправданным, поскольку сочетание положительных результатов двух тестов увеличивало в 2 раза предсказующую ценность положительного результата без потери специфичности, что свидетельствовало о более высоком риске неблагоприятного исхода.

Известно только одно исследование, в котором у больных с недавно перенесенным ИМ изучалось прогностическое значение изменения ЧСС в ответ на прием Вальсальва и дыхание с частотой 6 в минуту [20]. В него были включены 97 человек, пробы выполнялись на 5–8-е сутки ИМ (в нашей работе на 4–11-е сутки), длительность наблюдения составляла 2 года (в нашей работе как минимум 1 год, медиана 2,2 года). В этом исследовании было показано, что в группе больных с Δ ЧСС < 8,0 и ОВ < 1,1 смертность была достоверно выше, чем среди больных с более высокими значениями этих показателей. Следует отметить, что разделительное значение ОВ, представленное в нашей работе, практически совпадает с результатами, полученными В. Andresen и соавт., а разделительное значение Δ ЧСС отличается. При этом не совпадает и характер учитываемых неблагоприятных исходов (в исследовании В. Andresen и соавт. анализ проводился в отношении случаев смерти от всех причин, среди которых было 16 сердечных, включая 4 внезапных; в 5 случаях причины смерти не установлены).

Другие, известные в литературе разделительные значения ОВ и Δ ЧСС получены при сравнении здоровых и больных сахарным диабетом и предложены для выявления вегетативной нейропатии у больных. Так, значения ОВ $\geq 1,2$ и Δ ЧСС ≥ 15 принято считать нормальными [38]. Однако в одном из исследований было показано, что ни у 1 из 54 здоровых добровольцев Δ ЧСС не превышало 9,0, при этом у 84% больных сахарным диабетом с вегетативной нейропатией Δ ЧСС было меньше 9,0 [39]. В нашей работе не ставилась задача сравнить значения исследуемых показателей у больных с недавно перенесенным ИМ и здоровых добровольцев. Разделительные значения ОВ и Δ ЧСС были получены для прогноза внезапной смерти у больных с недавно перенесенным ИМ. Можно ли распространить полученный результат на другие клинические ситуации, неизвестно.

В настоящем исследовании подтвердилось, что факторы риска внезапной и не внезапной сердечной смерти могут не совпадать. Так, ИМ в анамнезе, ФЖ в первые 24 ч ИМ и ОВ < 1,13 были независимо связаны с ВСС, в то время как ЧСС при поступлении больных в стационар являлась единственным независимым предиктором не внезапной смерти.

Заключение

Результаты простых неинвазивных вегетативных проб, проведенных на 4–11-е сутки ИМ у больных с

синусовым ритмом без выраженной СН, имеют значение для прогноза внезапной смерти на протяжении 2 лет. Изменения ЧСС во время приема Вальсальва и дыхания с частотой 6 в минуту связаны с риском ВСС. Хотя только низкие значения отношения Вальсальва

являлись независимым предиктором этого неблагоприятного исхода, учет результатов обоих тестов позволил повысить точность прогноза. Единственным независимым предиктором НВСС в изученной популяции больных являлась ЧСС при поступлении больных в стационар.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Volpi A. et al.* Determinants of 6-month mortality in survivors of myocardial infarction after thrombolysis. Results from the GISSI-2 database. *Circulation* 1993;88:416–429.
2. *Aguirre F.V. et al.* Early and 1-year clinical outcome of patients evolving non-Q-wave versus Q-wave myocardial infarction after thrombolysis. *Circulation* 1995;91:2541–2548.
3. ISIS-4 Collaborative group. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing oral captopril, oral mononitrate and intravenous magnesium sulphate in 58050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995;345:669–685.
4. *Myerburg R.J. et al.* Sudden cardiac death: epidemiology, transient risk and intervention assessment. *Ann Int Med* 1993;11:1187–1197.
5. *Hohnloser S.H. et al.* Prevalence, characteristics and prognostic value during long-term follow-up of nonsustained ventricular tachycardia after myocardial infarction in the thrombolytic era. *Am J Coll Cardiol* 1999;33:1895–1902.
6. Amiodarone Trails Meta-Analysis Investigators. Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta analysis of individual data from 6500 in randomized trails. *Lancet* 1997;350:1417–1424.
7. Can Antiarrhythmic Drugs Survive Trails? *Am J Cardiol* 1998; 81(6A):24D–34D.
8. *Buxton A.E. et al.* A randomized study of prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trail Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:1882–1890.
9. *Moss A.J. et al.* Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trail Investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1933–1940.
10. *Moss A.J. et al.* Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trail II Investigators. *N Engl J Med* 2002;346:872–883.
11. *Huikuri H.V. et al.* Sudden death due to cardiac arrhythmias. *N Engl J Med* 2001;345:1473–1482.
12. *Priori S.G., Alotti E. et al.* Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2001;22:1374–1450.
13. *Schwartz P.J., La Rovere M.T. et al.* Autonomic nervous system and sudden cardiac death: experimental basis and clinical observations for post-myocardial infarction risk stratification. *Circulation* 1992;85:Suppl I:1-77–I-91.
14. *Kleiger R.E. et al.* Decrease heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987;59:256–262.
15. *Zuanetti G. et al.* Prognostic significance of heart rate variability in post-myocardial infarction patients in the fibrinolytic era: the GISSI-2 results. *Circulation* 1996;94:432–436.
16. *Hartikainen J.E.K., Malik M. et al.* Distinction between arrhythmic and nonarrhythmic death after acute myocardial infarction based on heart rate variability, signal-averaged electrocardiogram, ventricular arrhythmias and left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:296–304.
17. *La Rovere M.T., Bigger J.T.* 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;351:478–484.
18. *Malliani A. et al.* Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation* 1991;84:482–492.
19. *Zuanetti G. et al.* Relevance of heart rate as a prognostic factor in patients with acute myocardial infarction: insights from the GISSI-2 study. *Eur Heart J* 1998;19:Suppl F:F19–F26.
20. *Andresen D., Bruggeman B., Kaiser S.* Prognostic value of cardiovascular reflex tests in patients after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1998;24:378–388.
21. *Рябыкина Г.В., Соболев А.В.* Вариабельность ритма сердца. М: Медицина 1988;65–72.
22. *Scharpey-Schafer E.P.* Effects of Valsalva's manoeuvre in normal and failing circulation. *Br Med J* 1955;1:693–695.
23. *Ewing D.J. et al.* Autonomic mechanisms in the initial heart rate response to standing. *J Appl Physiol* 1980;49:809–814.
24. *Daniel M., Bloomfield M.D. et al.* Passive Head-Up Tilt and Actively Standing Up Produce Similar Overall Changes in Autonomic Balance. *At Heart J* 1977;134:2:316–321.
25. *Ewing D.J.* Cardiac autonomic neuropathy. In: Diabetes and Heart Disease. Ed. R.J. Jarret. Amsterdam: Elsevier 1984;99–132.
26. *Абрамкин Д.В., Явлов И.С.* Вегетативные пробы у больных, госпитализированных с острым инфарктом миокарда. Возможности выполнения, переносимость и побочные явления. *Кардиология* 2003;7: 12–15.
27. *La Rovere M.T. et al.* Short-Term Heart Rate Variability Strongly Predicts Sudden Cardiac Death in Chronic Heart Failure Patients. *Circulation* 2003;107:565–570.
28. *Kadish A.H.* Ventricular Arrhythmias. Application of noninvasive and invasive tests for risk assessment in patients with ventricular arrhythmias. *Cardiol Clin* 2000;18:2.
29. *Yap Y. et al.* Left ventricular ejection fraction in the thrombolytic era remains a powerful predictor of long-term but not short-term all cause, cardiac and arrhythmic mortality after myocardial infarction—secondary meta-analysis of 2828 patients. *Heart* 2000;83:55.
30. *Cairns J.A. et al.* Randomised trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarisations. CAMIAT. *Lancet* 1997;349:675–682.
31. *Camm A.J. et al.* The European myocardial infarct amiodarone trail (EMIAT). *Am J Cardiol* 1993;72:95F–98F.
32. Cardiac Arrhythmia Suppression Trail (CAST) Investigators. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989;321:406–412.
33. *Lown B. et al.* Neural activity and ventricular fibrillation. *N Engl J Med* 1976;294:1165–1170.
34. *Bosch X. et al.* Early postinfarction ischemia: Clinical, angiographic, and significance. *Circulation* 1987;75:988.
35. *Volpi A. et al.* One year prognosis of primary ventricular fibrillation complicating acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1989;63: 1174.
36. *Behar S. et al.* Frequency and prognostic significance of secondary ventricular fibrillation complicating acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1993;71:152.
37. *Solomon S.D. et al.* Ventricular arrhythmias in trails of thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: A meta-analysis. *Circulation* 1993;88:2575.
38. *Ewing D.J.* Cardiac autonomic neuropathy. In: Diabetes and Heart Disease. Ed. R.J. Jarret. Amsterdam: Elsevier 1984;99–132.
39. *Watkins P.J. et al.* Cardiac denervation in diabetic neuropathy. *Ann Int Med* 1980;92:304–307.

Поступила 10.10.03