



# **ЧАСТЬ III. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ В АРИТМОЛОГИИ**





## Глава **43** ПРОГНОЗИРОВАНИЕ АРИТМИЧЕСКИХ СОБЫТИЙ В СОВРЕМЕННОЙ КАРДИОЛОГИИ

*А.Ю. Лоскутов, А.А. Шаваров, А.В. Ардашев*

### ВВЕДЕНИЕ

Бурное внедрение высоких технологий во все сферы современной жизни, в том числе и в медицину, привело в мировой практике к выделению в кардиологии отдельной специальности “аритмологии/электрофизиологии” как насущной необходимости времени. Аритмологическая служба, являясь мультидисциплинарным подразделением медицины, позволяет обеспечить комплексную высокотехнологичную помощь в лечении больных с нарушениями сердечного ритма и проводимости.

Опираясь на современные тенденции развития мировой электрофизиологии в нашей клинике была разработана методология диагностических и лечебных интервенционных процедур, пред-, интра- и послеоперационного ведения кардиологических больных, обеспечивающая достижение максимальных результатов лечения с высокой эффективностью. Наша система комплексного обследования больных аритмологического профиля, включающая оценку показателей центральной гемодинамики, анализ параметров нелинейной динамики и вариабельности сердечного ритма, а также исследование качества жизни, показала свою клиническую значимость.

Так, например, у больных, страдающих различными видами суправентрикулярных тахикардий (СВТ), вне зависимости от наличия структурной патологии сердца исходно наблюдаются признаки автономной дисфункции. Это позволяет предположить, что вегетативный дисбаланс может быть одним из основных патогенетических механизмов возникновения и/или поддержания этих тахикардий. Катетерная радиочастотная абляция (РЧА) субстрата аритмии приводит к восстановлению хаотического поведения динамической системы регуляции синусового ритма и устранению вегетативной дисфункции. В связи с этим, по нашему мнению, нарушения ритма сердца не подлежат синдромальной трактовке и должны рассматриваться в рамках отдельного самостоятельного заболевания, патогенетическим методом лечения которого является РЧА.

Подтверждением эффективности катетерных методов лечения пациентов как с СВТ, так и с желудочковыми нарушениями ритма (ЖНР) сердца неишемического генеза является обратное ремоделирование миокарда и нормализация эхокардиографических показателей, улучшение качества жизни в ходе динамического наблюдения. Кроме того, мы предприняли попытку оценить возможность предсказания рецидивов тахикардий у пациентов после РЧА СВТ и неишемических ЖНР с использованием традиционных методов вариабельности сердечного ритма (ВСР) и методов нелинейной динамики.

Таким образом, на текущий момент сложились предпосылки для унификации протокола диагностических процедур и интервенционных вмешательств у больных аритмологического профиля в рамках самостоятельной клинической специальности.

В этой главе мы хотели бы более подробно остановиться на вопросах прогнозирования аритмических событий в клинической практике.

### ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ВНЕЗАПНОЙ АРИТМИЧЕСКОЙ СМЕРТИ

Развитие внезапной сердечной смерти (ВСС) подразумевает вовлечение специфических механизмов, однако нередко клинические проявления ВСС трактуются в качестве ее эквивалента. Неоспоримо, что в большинстве случаев мгновенная смерть, например, при остром инфаркте миокарда (ИМ), обусловлена жизнеугрожающими желудочковыми тахикардиями, однако и неаритмические причины могут вызвать внезапную смерть (например, расслоение аорты, разрыв аневризмы артерии головного мозга, тампонада перикарда, массивная тромбоэмболия легочной артерии и др.). С другой стороны, смерть по своей природе может быть аритмической, но не носить внезапного характера, например, при желудочковой тахикардии (ЖТ) ухудшение гемодинамики может привести к развитию ишемического инсульта и последующих летальных осложнений.

Ключевыми моментами в определении ВСС являются ее непредсказуемость и мгновенность

развития. 24-часовое временное окно, ранее используемое для описания продолжительности летального события, впоследствии было сокращено до 1 часа из предположения, что в этот период более вероятны аритмические механизмы развития смерти. В результате в различных клинических исследованиях возникает противоречивость в определении типа летального исхода, что подчеркивается многими авторами [1–3]. Сложность для классификации представляет также незафиксированная смерть, наступающая в постели больного. Большинство авторов расценивают такие летальные исходы как аритмические, однако посмертные данные пациентов, полученные при анализе ЭКГ имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД), показали, что более чем в половине случаев смерть, классифицированная как внезапная, обусловлена не аритмиями [2, 4].

В клинических исследованиях к аритмическим событиям, как правило, относят ВСС, нефатальную фибрилляцию желудочков (ФЖ) и устойчивую ЖТ [5, 6]. Вместе с тем причиной внезапной аритмической смерти не всегда являются желудочковые тахикардии.

Следует также подчеркнуть, что частота как ВСС, так и общей смертности среди пациентов, перенесших острый ИМ, значительно снизилась в течение последних двух десятилетий [7–10]. Истинная частота аритмической смерти у пациентов, перенесших ИМ и получающих после выписки из стационаров оптимально возможную лекарственную терапию, составляет менее 2% в год [10].

### ТРАДИЦИОННЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА

Целями современной профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений является оптимизация терапевтической, экономической эффективности, а также безопасности лечения.

Оценка факторов сердечно-сосудистого риска является первым шагом в прогнозировании исходов заболевания. Шкалы оценки, предложенные Фрамингемским исследованием, исследованием PROCAM, Европейской системой SCORE, являются наиболее распространенными алгоритмами многофакторного анализа абсолютного риска в клинической кардиологии [11]. Эти алгоритмы, как правило, определяют кратко- или среднесрочный прогноз развития сердечно-сосудистых событий или смерти от них.

Клиницисты часто используют эти шкалы, так как агрессивность дальнейшей тактики лечения больного будет определяться исходной степенью риска неблагоприятных исходов [12]. У лиц группы высокого риска активная такти-

ка лечения позволяет снизить абсолютный краткосрочный риск. Для пациентов группы низкого риска определяющим является относительный риск, т.к. в отдаленном периоде времени, его повышение, как правило, трансформируется в высокий абсолютный риск. Эта последняя концепция наиболее приемлема для мужчин молодого возраста, мужчин и женщин среднего возраста.

Традиционные кардиометаболические факторы, такие как курение, артериальная гипертензия, дислипидемия, относятся к категории легкоопределяемых маркеров повышенного риска ВСС [13–15]. Однако недостаток данного подхода состоит в том, что они скорее определяют риск основного заболевания, нежели риск события, непосредственно ставшего причиной смерти [13, 14]. Использование традиционных факторов риска в эпидемиологических исследованиях, бесспорно, оправдано, поскольку активное терапевтическое воздействие способно их модифицировать и тем самым снизить частоту летальных аритмических событий. Однако низкая кумулятивная значимость этих факторов риска у больных стимулирует клиницистов и исследователей к поиску более специфичных предикторов аритмической смертности. Предикторы риска и их прогностическая ценность в отношении внезапной аритмической смертности представлены в таблице 43.1.

### ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ КЛАСС СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Как известно, снижение фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) является фактором риска ВСС, однако сами по себе патофизиологические механизмы синдрома хронической сердечной недостаточности (ХСН) могут потенцировать аритмогенез при дисфункции ЛЖ и увеличивать смертность у больных как с ишемической, так и с неишемической кардиомиопатией (КМП) вне зависимости от величины ФВ. ХСН взаимосвязана со многими факторами, предрасполагающими к развитию желудочковых тахикардий, такими как повышение концентрации циркулирующих катехоламинов, электролитные нарушения вследствие терапии диуретиками, увеличение времени реполяризации, постдеполяризация, индуцированная растяжением кардиомиоцитов, нарушение проводимости по волокнам Пуркинье. Гипонатриемия, увеличение плазменной концентрации норадреналина, уровня ренина, натрийуретического гормона как показатели нейрогормональной активации являются предикторами повышенной смертности [16]. Некоторые лекарственные препараты, уменьшая проявления ХСН, способны снизить риск ВСС [17, 18].

Таблица 43.1

**Методы оценки риска внезапной сердечной смерти от аритмических причин  
и их прогностическая значимость**

Метод	Показатель	Диагностическая ценность	Прогностическая значимость
Оценка традиционных ФР	Пожилыи возраст		
Мужской пол			
Семейный анамнез			
Курение			
Дислипидемия			
Артериальная гипертония			
Сахарный диабет II типа			
Абдоминальное ожирение	Стратификация риска	Низкая ценность в отношении риска ВСС. Определяют индивидуальный абсолютный риск сердечно-сосудистой смертности	
<i>Сократительная функция миокарда</i>			
Физикальное обследование	ФК ХСН (NYHA)	Выраженность структурной патологии сердца	Высокий ФК ХСН может являться вероятным предиктором ВСС. Высокая прогностическая ценность в отношении сердечно-сосудистой смертности
Эхокардиография	ФВ левого желудочка		Низкая ФВ является предиктором ВСС, однако, чувствительность метода невысока, т.к. большинство случаев ВСС наблюдается среди больных с сохранной ФВ
<i>Электрокардиографические параметры</i>			
Поверхностная ЭКГ	Длительность комплекса QRS	Время меж- и внутрижелудочкового проведения	Вероятный предиктор ВСС. ФР общей смертности
	Интервал QT и дисперсия интервала QT	Время суммарной электрической активации желудочков	Ограниченное число исследований
ЭКГ высокого разрешения	Сигнал-усредненная ЭКГ	Электрическая гетерогенность миокарда	Вероятный ФР ВСС
	Альтернация волны Т		Предиктор ВСС
Холтеровское мониторирование ЭКГ	Частая желудочковая экстрасистолия	Наличие переходящих триггеров	Невысокая предсказательная ценность в отношении ВСС, которая увеличивается в комбинации с другими ФР
	Неустойчивая желудочковая тахикардия		
	Устойчивая желудочковая тахикардия		Фактор высокого риска ВСС у лиц со сниженной ФВ
<i>Автономная регуляция ритма сердца</i>			
Краткосрочная ВСП	SDNN, LF	Активность регуляторных механизмов	Низкие показатели ассоциированы с повышенным риском ВСС (ограниченное число исследований)
Долгосрочная ВСП	SDNN, LF, HF, LF/HF		Не специфична в отношении ВСС, низкие показатели ассоциированы с повышенным риском общей смертности
Барорефлекторная чувствительность	Величина прироста длительности RR-интервалов после в/в введения мезатона		Низкие значения являются ФР ВСС
Турбулентность сердечного ритма	Начало турбулентности		
Наклон турбулентности		Возможный ФР ВСС	
<i>Эндокардиальное ЭФИ</i>			
Программированная желудочковая стимуляция	Индукция желудочковой тахикардии	Наличие субстрата желудочковых тахикардий	Высокая специфичность в группе больных высокого риска ВСС

*Примечание:* ФР – факторы риска; ВСС – внезапная сердечная смерть; ФК ХСН – функциональный класс хронической сердечной недостаточности; ФВ – фракция выброса; ВСП – вариабельность ритма сердца; SDNN – среднеквадратичное отклонение; LF – низкочастотный компонент спектра; HF – высокочастотный компонент спектра

Недавно проведенное исследование TOVA продемонстрировало, что III функциональный класс (ФК) ХСН по Нью-Йоркской классификации является мощным независимым предиктором эффективности ИКД-терапии [19]. Исследование SCD-HeFT, включавшее больных с ишемической и неишемической КМП, показало, что у пациентов с ХСН III ФК эффективность ИКД-терапии с целью первичной профилактики ВСС ниже, чем у пациентов с проявлениями ХСН II ФК [20]. Напротив, в исследовании DEFINITE у больных с неишемической КМП эффективность ИКД-терапии была выше при ХСН III, а не при II ФК [21]. Анализ выживаемости в подгруппах больных, перенесших ИМ, которые были участниками исследования MADIT-II, не выявил достоверных различий эффективности шоковой терапии в зависимости от выраженности проявлений ХСН [22].

Использование степени тяжести ХСН для стратификации риска ВСС у больных с систолической дисфункцией ЛЖ ограничено. Несмотря на то что общая смертность возрастает при увеличении ФК ХСН, частота ВСС все же уменьшается [16]. В исследовании MERIT-HF общая смертность в группе пациентов с проявлениями ХСН II ФК составила 5%, из них 85% умерли внезапно; в группе больных с ХСН IV ФК общая смертность была 21%, при этом доля ВСС составила только 33%.

Кроме того, применение классификации ХСН для идентификации группы пациентов с высоким риском ВСС ограничено по субъективным причинам. Так, в одном из исследований было показано, что воспроизводимость клинической оценки функционального класса ХСН двумя разными исследователями была лишь 56%, при этом только в 51% случаев она подтверждалась результатами нагрузочных тестов [23]. Другим ограничением является то, что выраженность симптомов недостаточности кровообращения значительно варьирует под влиянием проводимой терапии, внешних факторов.

Методы объективизации функционального статуса больного с ХСН, такие как пиковое потребление кислорода, тест с 6-минутной ходьбой, имеют более высокую воспроизводимость и поэтому являются более надежными критериями для стратификации риска [24, 25]. Хотя измерение показателей в ходе пробы с физической нагрузкой не менее субъективно, чем определение функционального класса ХСН, считается, что эти тесты более специфичны для определения смертности, чем клиническая классификация ХСН [26].

Таким образом, хотя наличие клинического синдрома ХСН у больных с систолической дисфункцией ЛЖ и предрасполагает к развитию

жизнеугрожающих желудочковых тахикардий, его предсказательная способность в отношении ВСС не доказана.

## ФРАКЦИЯ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

ФВ является одним из наиболее используемых показателей, оценивающих систолическую функцию ЛЖ. Погрешность измерения ФВ при радиоизотопной вентрикулоангиографии составляет  $\pm 2-6\%$  [27], при эхокардиографической оценке по методу Simpson она увеличивается до  $\pm 10\%$  [28]. Согласно большинству публикаций снижение ФВ повышает риск общей смертности и ВСС у больных с ХСН.

У больных, перенесших ИМ, хорошо изучена взаимосвязь между систолической дисфункцией ЛЖ и смертностью вследствие прогрессии ХСН и желудочковых тахикардий. По данным большинства исследований, применявших методики визуализации сердца, ФВ  $< 40\%$  является пороговой величиной, позволяющей отнести больных к группе высокого риска неблагоприятных исходов [29–31]. Прогностическое значение сниженной ФВ в отношении общей смертности и ВСС остается неизменным, несмотря на значительную модификацию подходов к лечению больных с ИМ в течение последних десятилетий [32–34]. Метаанализ результатов 20 исследований, включавших 7294 больных, перенесших ИМ, продемонстрировал, что ФВ  $< 30-40\%$  увеличивала относительный риск неблагоприятных аритмических событий в 4,3 раза (чувствительность и специфичность 59,1 и 77,8% соответственно) [35]. Вместе с тем данные исследования DINAMIT показали, что в группе больных, имевших сниженную ВСП или повышенную частоту сердечных сокращений (ЧСС) в сочетании со сниженной ФВ, ИКД-терапия не снижала общей смертности в течение 40 дней после перенесенного ИМ [36]. С течением времени, главным образом, отмечалось увеличение риска ВСС [37]. Аналогичные результаты были получены и в исследовании SAVG-Patch, в котором у группы больных, имевших патологические изменения сигнал-усредненной электрокардиограммы (СУ-ЭКГ) в сочетании с низкой ФВ и подвергшихся операции АКШ, не было отмечено положительного эффекта ИКД-терапии [38]. Полученные данные свидетельствуют о том, что сниженная ФВ в большей степени отражает риск смертности вследствие прогрессивного ухудшения сократительной функции миокарда, чем риск ВСС.

Помимо снижения ФВ ИМ приводит к появлению дисперсии рефрактерности, являющейся субстратом для формирования желудочковых тахикардий. Взаимосвязь между дисфункцией



ЛЖ и ВСС у больных с коронарной болезнью сердца была подробно изучена в когортных рандомизированных контролируемых исследованиях, сравнивавших эффективность медикаментозного лечения и ИКД-терапии. Сниженная ФВ являлась мощнейшим независимым предиктором ВСС. В исследовании MADIT было показано, что по сравнению с медикаментозным лечением ИКД-терапия снижает смертность почти в 2 раза у больных с ХСН I-III ФК, ФВ < 35% и неустойчивой формой ЖТ [39]. Последующий анализ результатов этого исследования продемонстрировал, что эффективность ИКД-терапии была наибольшей в группе больных с ФВ < 26%, особенно при наличии у них других факторов риска [40]. В исследовании MUSTT, включавшем пациентов с ФВ < 40%, было отмечено, что частота общей смертности и аритмической смертности/сердечных арестов была выше у лиц с ФВ < 30% [41]. В исследовании MADIT-II [42] у больных, перенесших ИМ с ФВ < 30%, ИКД-терапия снижала риск общей смертности на 31%, а в исследовании SCD-HeFT у больных с ишемической и дилатационной КМП, ХСН II-III ФК и ФВ < 35% – на 23% [20]. Так как ИКД-терапия направлена только на профилактику ВСС, снижение общей смертности в этих исследованиях убедительно доказывает тот факт, что у больных с умеренной и тяжелой систолической дисфункцией ЛЖ доля аритмической смертности весьма высока. Вместе с этим существует эпидемиологический парадокс: хотя суммарный риск выше в группе больных с ФВ < 35–40%, абсолютное большинство случаев ВСС наблюдается у пациентов с сохранной ФВ.

Результаты проспективных наблюдательных исследований, включавших больных с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП), показали, что предсказательная ценность ФВ в отношении неблагоприятных аритмических событий обнаруживается только при многофакторном анализе. Так, сочетание у больных низкой ФВ (< 30%) и неустойчивой ЖТ при холтеровском мониторировании (ХМ) ЭКГ увеличивало относительный риск в 8,2 раза по сравнению с лицами с ФВ < 30% и без эпизодов неустойчивой ЖТ [43]. В публикациях результатов исследований SCD-HeFT и DEFINITE сообщается, что по сравнению с данными ранее проведенных когортных исследований ежегодная общая смертность и ВСС стали ниже в результате большей приверженности больных к медикаментозной терапии [20, 21]. Опыт проведенных исследований показал, что оценка ФВ имеет большое значение для стратификации риска у больных с ИБС и ДКМП. В ряде клинических ситуаций, например у больных в раннем постинфарктном периоде, исполь-

зование ФВ в качестве специфического предиктора ВСС может быть затруднено в связи с широким спектром других причин смерти. Несмотря на то что снижение ФВ увеличивает относительный риск ВСС, большая часть случаев ВСС отмечается у больных с сохранной систолической функцией ЛЖ, что значительно снижает чувствительность методики оценки ФВ.

### ДЛИТЕЛЬНОСТЬ КОМПЛЕКСА QRS

Анализ длительности комплекса QRS на поверженной ЭКГ, отражающий время желудочковой активации и позволяющий оценить внутри- и межжелудочковое проведение и выявить блокады ножек пучка Гиса, является простой и высоковоспроизводимой методикой с коэффициентом вариации менее 5% [44]. Расширение комплекса QRS является суррогатным маркером многих структурных заболеваний сердца [45].

У 20–50% больных с ХСН отмечается расширение комплекса QRS, при этом величина его удлинения прямо пропорциональна тяжести ХСН [46]. Блокады ножек пучка Гиса обуславливают десинхронию желудочковой активации и могут являться одной из причин снижения сократительной функции миокарда. В ряде исследований было показано, что расширение комплекса QRS является достоверным маркером неблагоприятных исходов у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) и сниженной ФВ [47]. Доказано, что при удлинении комплекса QRS достоверно увеличивается смертность [45].

Замедление проведения импульсов по желудочкам, увеличивая дисперсию рефрактерных периодов, непосредственно способствует возникновению желудочковых нарушений ритма [48, 49]. Результаты исследования Coronary Artery Surgery Study продемонстрировали, что у больных с блокадами ножек пучка Гиса более выражены атеросклеротические изменения коронарных артерий, более низкая ФВ и более высокая двухлетняя смертность по сравнению с больными с нормальной длительностью комплекса QRS. Более того, было показано, что наличие блокады левой ножки пучка Гиса является независимым предиктором ВСС [50]. Итальянские исследователи в своей работе обнаружили, что у пациентов при наличии блокады левой ножки пучка Гиса была более выражена степень тяжести ХСН, выше на 35% риск ВСС в течение года наблюдения [51]. В исследовании S. Iuliano и соавт., проводивших ретроспективный анализ 669 историй болезни пациентов с ХСН различной этиологии, длительность комплекса QRS более 120 мс была независимым предиктором как общей смертности, так и ВСС, особенно в группе больных с ФВ ниже 30% [52].

В рандомизированных, контролируемых исследованиях, в которые были включены больные с высоким риском ВСС, получавшие ИКД-терапию, также изучалось влияние увеличения длительности комплекса QRS на общую и аритмическую смертность. В исследовании MADIT-II не было выявлено значительных различий в эффектах ИКД-терапии на общую и аритмическую смертность в подгруппах больных в зависимости от длительности комплекса QRS и наличия или отсутствия блокады левой ножки пучка Гиса [53]. Вместе с этим при независимом анализе данных исследования MADIT-II, проведенным центрами американских страховых компаний «Medicare» и «Medicaid», было установлено, что у больных с длительностью комплекса QRS более 120 мс эффективность ИКД-терапии была выше [54]. К аналогичным выводам пришли и после анализа результатов исследования MUSTT, в котором у пациентов с нарушением внутрижелудочкового проведения или наличием блокады левой (но не правой) ножки пучка Гиса риск сердечного ареста и общей смертности был выше на 50% вне зависимости от величины ФВ и результатов эндокардиального электрофизиологического исследования (эндоЭФИ) [55]. В противоположность этому, по данным исследования SCD-HeFT, длительность комплекса QRS не имела прогностической значимости в отношении частоты эпизодов ФЖ или ЖТ, требующих ИКД-терапии [56, 57].

В большинстве исследований, включавших пациентов с ДКМП, не было выявлено достоверной взаимосвязи между нарушением внутрижелудочкового проведения и ВСС [21, 43, 58, 59]. Исследование SCD-HeFT, в которое были включены больные с КМП ишемического и неишемического генеза, у пациентов с длительностью комплекса QRS > 120 мс в результате проведения ИКД-терапии было достигнуто более значимое снижение смертности [20].

Полученные неоднозначные данные могут отражать различия в дизайне, критериях включения в исследования. Кроме того, неизбежность ограничений подгруппового анализа требует большой осторожности в интерпретации любых полученных результатов.

Однако в целом, проведенные исследования показали, что больные с удлинённым комплексом QRS имеют более высокий риск ВСС.

### ИНТЕРВАЛ QT И ДИСПЕРСИЯ ИНТЕРВАЛА QT

Интервал QT является отражением суммарной электрической активации желудочков. Так как он укорачивается при возрастании ЧСС, обычно используют такой показатель, как кор-

ригированный интервал QT, который рассчитывается по формуле X. Базетта, имеющей определенные ограничения. В норме скорректированный интервал QT несколько короче у мужчин, чем у женщин. Величина измеренного интервала QT зависит от выбора электрокардиографических отведений и удлинения комплекса QRS, что делает оценку относительной значимости пролонгации самого интервала QT весьма проблематичной. Измерение интервала QT является высоковоспроизводимой методикой [60], однако необходимость его коррекции в зависимости от ЧСС с помощью нестрогой математической формулы ограничивает возможность популяционного сравнения результатов исследований. По результатам одних наблюдений удлинение интервала QT ассоциировалось со смертностью [61], в других исследованиях такой взаимосвязи не было выявлено [62, 63]. Во многих популяционных исследованиях была установлена взаимосвязь между длительностью интервала QT и риском сердечно-сосудистых осложнений [64, 65]. В целом удлинение интервала QT увеличивало риск ВСС, однако по результатам исследований, изучавших этот показатель как предиктор ВСС у пациентов, не имеющих синдрома удлинённого интервала QT, не удалось сделать однозначных выводов [66]. Вариабельность результатов, зависящая от того, один или несколько исследователей производили оценку, снижает воспроизводимость методики измерения интервала QT, как, впрочем, и дисперсии интервала QT.

Дисперсия интервала QT (максимальная разность между интервалами QT поверхностной ЭКГ), отражающая рефрактерность миокарда, повышает риск развития аритмий. В ранее проведенных популяционных исследованиях была продемонстрирована ее связь с повышенным риском смертности [61, 67, 68]. Вместе с этим последние исследования показали, что дисперсия интервала QT не влияет на исходы [43, 44, 69–71]. Отсутствие приемлемых физиологических параметров, взаимосвязанных с этим показателем, ставит под сомнение дальнейшее использование метода.

Предполагается, что динамические изменения интервала QT в течение регистрируемого периода времени являются маркером нестабильности реполяризации, что может способствовать возникновению нарушений ритма сердца [72–76]. В отдельных случаях соотношение QT/RR является весьма стабильным показателем [77]. В нескольких стартовавших исследованиях было показано, что появление крутого отклонения графика зависимости интервала QT от предшествующего интервала RR было связано с повышенным риском ВСС и общей смертности [72,

73]. В подисследовании MADIT-II, включавшем 476 больных, получивших ИКД-терапию с целью первичной профилактики ВСС, была обнаружена четкая связь между высокой вариабельностью интервала QT и спонтанными эпизодами ФЖ или ЖТ. При этом у 22% больных с наименьшим квартилем вариабельности интервала QT также была выше частота жизнеугрожающих ЖНР, что свидетельствовало о низком отрицательном прогностическом значении данного показателя [74].

Таким образом, результаты некоторых исследований продемонстрировали взаимосвязь между нарушениями реполяризации и повышенным риском ВСС. Вместе с этим в настоящее время не рекомендуется использование интервала QT, дисперсии и вариабельности интервала QT для стратификации риска ВСС у больных без синдрома удлиненного интервала QT.

### СИГНАЛ-УСРЕДНЕННАЯ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЯ

У пациентов, перенесших ИМ, в области рубцовой ткани отмечается замедление проведения импульсов. В большинстве случаев ИМ не приводит к трансмуральному некротизированию ткани, как правило, остаются участки жизнеспособного миокарда. Сепарация миокардиальных волокон и нарушение параллельности их расположения вследствие фиброза замедляет распространение электрических импульсов по миокарду желудочков [78]. Поздние потенциалы желудочков (ППЖ) являются низкоамплитудными сигналами, возникающими после комплекса QRS, и отражают наличие патологического субстрата, в котором может возникать однонаправленное замедление распространения волны деполяризации, что в конечном итоге может создавать условия для формирования волн ре-ентри [79]. В ряде исследований [80] регистрация ППЖ соответствовала зоне наиболее ранней активации ЖТ, однако эти данные не были подтверждены другими исследованиями [81].

Усреднение электрического сигнала, фильтруя помехи, позволяет усилить низкоамплитудные фракционированные потенциалы поверхностной ЭКГ.

Для оценки ППЖ наиболее часто определяют три временных показателя: длительность комплекса QRS, длительность низкоамплитудного сигнала и среднеквадратичную амплитуду терминальных 40 мс комплекса QRS. Замедление проведения импульсов вследствие блокады ножек пучка Гиса может затруднять регистрацию ППЖ, в связи с чем в некоторых исследованиях наличие блокады ножек пучка Гиса являлось критерием исключения [82–86]. По сообщениям

ряда исследователей, имеется четкая взаимосвязь между показателем длительности комплекса QRS, полученным при пролонгированной фильтрации сигнала и равным 114–120 мс, и неблагоприятными клиническими исходами [85, 87–89]. В крупных многоцентровых исследованиях, включавших больных с постинфарктным кардиосклерозом, длительность низкоамплитудного сигнала и среднеквадратичная амплитуда не были ассоциированы с аритмическими событиями [85].

Воспроизводимость СУЭКГ затрудняет оценку поздних потенциалов и низкочастотных резидуальных наводок [90]. Использование методики СУЭКГ не оправдано у пациентов с блокадами правой и левой ножек пучка Гиса [91].

Во многих исследованиях у больных в раннем периоде ИМ производилась оценка СУЭКГ [33, 86, 92–98]. Патологические изменения СУЭКГ в раннем периоде ИМ регистрировались у 15–35% больных, за период наблюдения от 1 года до 3 лет случаи ВСС или сердечного ареста были отмечены у 3–9% этих пациентов [33, 35, 85, 86, 99].

Известно, что увеличение длительности комплекса QRS на СУЭКГ повышает смертность и риск аритмических событий [100–102]. Так, в исследовании MUSTT взаимосвязь между изменениями СУЭКГ и аритмическими событиями оценивалась у 1268 больных, не имевших блокады ножек пучка Гиса, с ФВ менее 40% и эпизодами неустойчивой ЖТ. Среди них указания на недавно перенесенный ИМ были у 15% больных. У пациентов с удлинением комплекса QRS более 114 мс, полученным при пролонгированной фильтрации, относительный риск (ОР) аритмических событий в течение 5-летнего периода наблюдения был выше в 1,9 раз по сравнению с лицами с более низкой величиной этого показателя (95% ДИ 1,46–2,46). Также была выявлена четкая взаимосвязь между устойчивой моноили полиморфной ЖТ, индуцированной двумя экстрасимулами при программированной стимуляции, и удлинением комплекса QRS (чувствительность 46%, специфичность 57%, положительное предсказательное значение 42%, отрицательное предсказательное значение 62%).

В исследование CABG-Patch были включены больные ИБС с ФВ менее 36% и измененной СУЭКГ, которым планировалось выполнение операции аортокоронарного шунтирования (АКШ). На момент хирургической операции производилась рандомизация этих больных в группу, получавшую либо не получавшую ИКД-терапию. ИКД-терапия, хотя и снизила аритмическую смертность, не улучшила выживаемость больных [38, 103]. При этом сниженная ФВ и измененная СУЭКГ не являлись критериями высокого риска



неблагоприятного исхода у лиц, перенесших АКШ. В другом исследовании, в которое был включен 561 больной, подвергшийся АКШ, у 72% пациентов, имевших сохранную ФВ, в послеоперационном периоде патологические изменения СУЭКГ регистрировались в 27% случаев, однако это не было связано с неблагоприятным прогнозом [104].

Имеющиеся данные свидетельствуют, что изменения СУЭКГ могут быть маркерами ВСС у больных, перенесших ИМ. Учитывая высокую отрицательную предсказательную значимость этого теста, его можно рекомендовать для идентификации больных группы низкого риска ВСС.

### АЛЬТЕРНАЦИЯ ВОЛНЫ Т

Альтернация волны Т отражает процесс реполяризации на клеточном уровне и наиболее ярко проявляется при учащении ритма сердца, когда увеличивается концентрация внутриклеточного кальция [105]. Поэтому альтернация волны Т является частотнозависимым феноменом и имеет тенденцию к появлению при относительно меньшей ЧСС у пациентов с жизнеугрожающими желудочковыми аритмиями. В условиях усиления электрической гетерогенности между соседними кардиомиоцитами прослеживается прямая взаимосвязь альтернации волны Т с аритмогенезом [106]. Для реализации этой методики необходимы специальные электроды, позволяющие регистрировать микровольтную альтернацию волны Т с высокой разрешающей способностью. Так как существует необходимость достижения целевой частоты синусового ритма, значительная часть регистрируемой информации может быть не пригодна для исследования вследствие низкой ЧСС, наличия фибрилляции предсердий (ФП) или частой желудочковой экстрасистолии (ЖЭ). Воспроизводимость методики альтернации волны Т оценивается как средняя, с конкордантностью повторных исследований 65–75% [107, 108].

Существует два методических подхода, позволяющих достигнуть эффективного порога альтернации волны Т, – с помощью электрической стимуляции и физической нагрузки. Стресс-индуцированная альтернация волны Т лучше предсказывает аритмические события по сравнению со стимуляционной методикой у больных с ИБС [112]. Патологической считается альтернация волны Т  $>1,9$  мВ, возникающая при ЧСС  $<110$  уд/мин [107, 111].

В когортных исследованиях, охвативших более 100 пациентов, прогностическая ценность альтернации волны Т в отношении риска ВСС и неблагоприятных аритмических событий была сопоставима или даже выше по сравнению с другими предикторами риска, включая ФВ, СУЭКГ,

ВСП, барорефлекторную чувствительность (БРЧ), эндокардиальное электрофизиологическое тестирование [102, 109–111, 113]. Немаловажным является тот факт, что альтернация волны Т способна предсказывать аритмические события как у больных с ИБС [110, 112], так и пациентов с ДКМП [113]. Во всех исследованиях у лиц, у которых не определялась альтернация волны Т, риск ВСС был низким. Статистическая значимость альтернации может усиливаться при ее комбинировании с другими “большими” факторами риска [110].

Данные одного когортного исследования, включавшего больных с ИБС и ФВ  $<30\%$ , показали, что альтернация волны Т способна надежнее, чем длительность комплекса QRS, выделить группу пациентов, в которой ожидается хороший ответ на ИКД-терапию [114]. Так, относительный риск смерти в течение двухлетнего наблюдения был 4,8 при патологической альтернации волны Т и лишь 1,5 – при расширении комплекса QRS.

В другом многоцентровом исследовании из 549 больных с ФВ  $<30\%$ , которым измерялась альтернация волны Т, у 162 больных с положительным результатом теста частота аритмических событий (смерть или нефатальная устойчивая ЖТ) составила 12,3%, у 197 пациентов с сомнительным результатом – 17,5%, у 189 больных с отрицательным тестом – 2,5% (ОР при патологической альтернации волны Т был 6,5). При сравнении с нормальной величиной альтернации частота неблагоприятных событий была значительно выше при патологической альтернации волны Т как у больных с ишемической, так и с ДКМП (4,8% и 0%, соответственно, при нормальных значениях теста, 16,8% и 13,3%, соответственно, при патологической альтернации) [115].

Мета-анализ 19 исследований, включавший 2608 больных, продемонстрировал, что альтернация волны Т была мощным однофакторным предиктором аритмических событий у больных с ХСН ишемического (ОР 2,42; 95% ДИ 1,3–4,5) и неишемического генеза (ОР 2,67; 95% ДИ 1,50–8,96) [116].

В противоположность этому в подисследовании SCD-HeFT, в которое было включено 490 больных, не было обнаружено значимых различий в частоте аритмических событий у больных с позитивными и негативными результатами этого теста. При этом в 41% случаев альтернация волны Т расценивалась как сомнительная.

Несмотря на единую точку зрения о стратификационной роли альтернации волны Т в отношении риска ВСС, результаты опубликованных исследований в некоторых случаях лимитирова-

ны малой выборкой пациентов, относительно небольшим количеством конечных точек, использованием комбинированных конечных точек [117], отсутствием рандомизации. До сих пор остается открытым вопрос о внедрении данной методики в клиническую практику.

### **ХОЛТЕРОВСКОЕ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКОЕ МОНИТОРИРОВАНИЕ**

Холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ ЭКГ) является рутинной процедурой в клинической практике, применяемой для количественной оценки ЖНР, анализа долгосрочной ВСП и турбулентности сердечного ритма (ТСР).

Несмотря на то, что с помощью ХМ ЭКГ возможна регистрация ЖЭ и эпизодов неустойчивой ЖТ, суточная повторяемость этих аритмических событий весьма низкая [118]. Наблюдательные исследования, проведенные в 70–80-х годах прошлого столетия, показали, что частота ЖЭ более 10 в час и эпизоды неустойчивой ЖТ, регистрируемые в ходе ХМ ЭКГ, повышают смертность у больных с постинфарктным кардиосклерозом [29, 31, 119, 120]. Эктопическая активность менее 10 ЖЭ в час не связана с повышением смертности [121]. Было также продемонстрировано, что ЖЭ является независимым предиктором смертности, в то время как неустойчивая ЖТ не всегда имеет предсказательное значение [122].

В работах, анализировавших реперфузионные эффекты у лиц с острым ИМ, была подтверждена подобная взаимосвязь в группе больных, которым не проводилась тромболитическая терапия [34, 121, 123–125]. Так, в исследовании GISSI-2 [125] у больных с ИМ и частотой ЖЭ более 10 в час смертность в течение 6-месячного наблюдения была 5,5%, в то время как в группе пациентов с меньшей желудочковой эктопической активностью она составила лишь 2%. У больных, перенесших ИМ, положительное предсказательное значение ЖЭ в отношении аритмических событий и ВСС варьирует от 5 до 15%, отрицательное предсказательное значение составляет 90% и более [118].

Сочетание сниженной ФВ и ЖЭ увеличивает риск смертности. В исследовании ЕМІАТ, включавшем больных, перенесших ИМ с ФВ менее 40%, смертность была выше у лиц с частой ЖЭ по сравнению с пациентами без ЖНР (20 и 10% соответственно) [126]. У больных с ишемической КМП риск ВСС был выше при наличии ЖЭ высоких градаций и эпизодов неустойчивой ЖТ [125, 126], вместе с этим корреляция между ЖНР и сердечным арестом намного ниже по сравнению с лицами с ишемической КМП [118].

Наблюдательные исследования показали, что неустойчивая ЖТ чаще, чем количественная оценка ЖЭ, используется для стратификации риска, что, вероятно, объясняется высокой распространенностью ЖЭ в популяции. В исследовании GESICA, в котором большую часть составили больные с ишемической КМП, была продемонстрирована преобладающая частота ЖНР при ХМ ЭКГ у лиц с ХСН и ФВ < 35% [129]. В исследовании GESICA-GEMA наряду с ЖЭ неустойчивая ЖТ являлась независимым предиктором смертности [132]. Чувствительность неустойчивой ЖТ в отношении риска ВСС или общей смертности, по данным различных исследований, варьирует от 31 до 71% [118, 120, 127, 128, 131, 133]. Положительная предсказательная значимость этого показателя низкая и колеблется в пределах 20–50%, тогда как его отрицательная предсказательная значимость составляет 72–93%.

В настоящее время выполнено большое количество исследований, направленных на изучение факторов, снижающих смертность у больных с частой ЖЭ или эпизодами неустойчивой ЖТ. В двойном слепом рандомизированном исследовании CAST назначение антиаритмических препаратов ІС класса, уменьшавших частоту ЖЭ и неустойчивой ЖТ у больных, перенесших ИМ, фактически увеличило смертность в популяции [133]. Исследование CAST продемонстрировало, что маркеры риска не являются обязательной целью терапевтического воздействия. Ряд рандомизированных контролируемых исследований использовал неустойчивую ЖТ, зафиксированную при ХМ ЭКГ, в качестве критерия отбора пациентов с ИБС для эндоЭФИ с целью индукции жизнеугрожающих желудочковых тахикардий [37, 134]. В этих исследованиях в группе больных, получавших ИКД-терапию, было отмечено значительное снижение смертности (на 50–60%), однако показания к имплантации ИКД определялись на основании результатов эндоЭФИ.

Мономорфная устойчивая ЖТ у пациентов без структурной патологии сердца не увеличивает риск возникновения фатальных тахикардий [135, 141]. Напротив, спонтанное возникновение полиморфной устойчивой ЖТ увеличивает риск ВСС [141]. Гемодинамическая значимость является еще одной характеристикой тахикардии, оказывающей влияние на риск [136, 141]. Мономорфная форма устойчивой ЖТ, приводящая к развитию пресинкопе или синкопе, рассматривается как более неблагоприятный прогностический фактор по сравнению с ЖТ без нарушения гемодинамики [135, 136]. Больные с ФЖ, которая не обусловлена острыми коро-

нарными событиями или транзиторными причинами, имеют очень высокий риск ВСС [137].

Вместе с тем результаты последних исследований показали, что ЖЭ и неустойчивая ЖТ не являются независимыми прогностическими факторами у больных с ХСН высокого функционального класса [138, 139]. Распространенность ЖЭ и эпизодов неустойчивой ЖТ выше среди пациентов с тяжелой степенью ХСН по сравнению с группой лиц, у которых имеют место умеренные или незначительные проявления ХСН; однако доля больных, умирающих вследствие желудочковых тахикардий, выше в последней группе, а не в первой [140]. Эти данные наводят на мысль о том, что ЖЭ и неустойчивая ЖТ в большей мере отражают стадию ХСН, нежели служат специфическими маркерами уязвимости миокарда к фатальным тахикардиям. Поэтому тактика назначения антиаритмической терапии на длительный срок с целью профилактики ВСС не оправдана у больных с зарегистрированной ЖЭ и неустойчивой ЖТ, но без симптомов ХСН. У лиц с проявлениями ХСН наличие устойчивой ЖТ рассматривается как неблагоприятный прогностический фактор, увеличивающий риск ВСС [141].

#### **Вариабельность ритма сердца краткосрочных записей RR-интервалов**

Анализ ВСП является методом оценки сердечно-сосудистой автономной регуляции. В исследованиях, использовавших фармакологические вегетативные блокады, было продемонстрировано, что ВСП практически полностью определяется автономной модуляцией синоатриального узла (САУ). В дальнейшем в процессе изучения вегетативных реакций желудочков сердца была установлена важная роль ВСП в патогенезе ЖТ и ФЖ. Нарушения ритма сердца часто инициируются у больных с повышенной симпатической активностью и сниженным вагусным тонусом. Таким образом, предполагалось, что анализ ВСП, в особенности парасимпатических влияний на САУ, позволит выделить предикторы смертности. Спектральный анализ ВСП позволяет идентифицировать низкочастотные (0,04–0,15 Гц) и высокочастотные (0,15–0,45 Гц) периодические колебания ритма сердца [142]. Респираторная синусовая аритмия, опосредованная изменениями парасимпатического тонуса, является важной детерминантой высокочастотной составляющей ВСП. Симпатическую нервную активность, главным образом, отражает низкочастотный спектр ВСП. Значение других компонентов, а также роль ВСП в целом как у здоровых, так и у больных лиц до конца не ясна. Относительная роль ЧСС и ВСП как показателей

автономной активности и их прогностическая ценность продолжают обсуждаться [143, 144].

Краткосрочная ВСП имеет неплохую воспроизводимость у здоровых лиц, но воспроизводимость этой методики у больных с ХСН низкая [145]. Кроме того, широта взаимосвязи между парасимпатическими эффектами и краткосрочной ВСП индивидуально может колебаться в широких пределах [146]. Эти очевидные ограничения методики могут создавать трудности для дифференциации нормальных и патологических вегетативных реакций.

В исследовании ARIC, в котором было обследовано более 14,5 тыс. лиц без ИБС, в группе с наименьшим тертилем стандартного отклонения (SDNN), оцениваемого по двухминутным записям RR-интервалов, был повышен риск смерти от сердечно-сосудистых причин [147]. В другом исследовании у больных в раннем периоде ИМ не было выявлено взаимосвязи между изменениями краткосрочной ВСП и аритмическими событиями, что, вероятно, могло быть обусловлено малочисленностью выборки [148]. М. La Rovere и соавт. оценивали восьмиминутные ритмограммы у больных с ХСН в состоянии покоя при спонтанном и фиксированном темпе дыхания [149]. Анализ ВСП показал, что снижение симпатовагального индекса во время спонтанного дыхания, величина SDNN менее 15 мс и снижение низкочастотного компонента спектра (LF) при фиксированном темпе дыхания являлись предикторами аритмической смертности. При многофакторном анализе снижение LF во время пробы с фиксированным темпом дыхания было связано с достоверным увеличением аритмической смертности в 5 раз. В группе пациентов с ХСН, у которых в течение часа регистрировалось менее 86 желудочковых экстрасистол и была нормальная величина LF, частота ВСС составила всего 3%, в то время как в остальной популяции – 23%.

Таким образом, в настоящее время данные, свидетельствующие о взаимосвязи между изменениями характеристик краткосрочной ВСП и ВСС, ограничены, поэтому использование этой методики для стратификации группы пациентов с высоким риском ВСС не рекомендовано.

#### **Вариабельность ритма сердца долгосрочных записей RR-интервалов**

К настоящему моменту имеется исчерпывающая информация о возможностях временных и спектральных методов анализа ВСП по долгосрочным (суточным) записям ритмограмм, полученным при ХМ ЭКГ. Спектральный анализ сосредоточен на нескольких частотных диапазонах: ультранизкие, очень низкие, низкие и



высокие частоты, выражаемые в абсолютных или нормализованных единицах измерения [150].

Дискуссия о факторах, оказывающих влияние на каждый из диапазонов частот, до сих пор остается открытой. Оценка суточной ВСП зависит от циркадных ритмов и степени активности пациента [151]. Вследствие модуляции автономной регуляции в течение суток колебания компонентов высоко- и низкочастотного спектров носят нестационарный характер, поэтому связь этих показателей со специфическими физиологическими процессами наименее изучена. Анализ этих компонентов частотного спектра на основании кратковременных ритмограмм, регистрируемых в фиксированных условиях, позволяет избежать этой проблемы.

Несмотря на различные математические подходы, заложенные в анализе временных и спектральных показателей ВСП, между ними существует тесная взаимосвязь [152].

Многие исследования были посвящены оценке предсказательной ценности ВСП в отношении аритмической, сердечно-сосудистой и общей смертности в различных популяциях. В 1987 г. R. Kleiger и соавт. опубликовали работу, в которой сообщалось, что больные с ИМ, имеющие низкие показатели ВСП, в постинфарктном периоде имели более высокую общую смертность [153]. После этого было проведено большое количество исследований, подтвердивших это положение, причем предсказательная ценность временных и спектральных характеристик ВСП приблизительно была одинаковой. В большинстве исследований при сниженной ВСП смертность оказалась выше в группах пациентов со стенокардией напряжения высокого функционального класса, постинфарктным кардиосклерозом и ХСН. Относительный риск общей смертности увеличился в 2–3 раза, однако, по данным крупных популяционных исследований (например, Фрамингемского), повышение риска не было столь значимым. В целом показатели ВСП обладали большей предсказательной ценностью в отношении общей смертности, чем ВСС [147, 149, 152, 154, 155]. Так, в исследовании АТРАМІ было продемонстрировано, что двухлетняя выживаемость у больных, перенесших ИМ, с величиной  $SDNN > 105$  мс составила более 98%, в то время как у лиц с  $SDNN < 70$  мс выживаемость была 90% ( $p < 0,0001$ ) [156].

В исследовании DINAMIT оценивалась эффективность ИКД-терапии у 675 пациентов, перенесших ИМ и имевших низкие ФВ и ВСП [36]. В группе больных, которым были имплантированы ИКД, аритмическая смертность была

ниже, а смертность от неаритмических причин была выше по сравнению с группой лиц, не получавших ИКД-терапии. Таким образом, в этой популяции низкая ВСП скорее отражала более выраженные гемодинамические нарушения, так как причиной смерти больных, получавших адекватную ИКД-терапию, была прогрессия ХСН.

В некоторых контролируемых исследованиях параметры ВСП у больных, выживших после документированных аритмических событий, сопоставлялись с таковыми показателями группы пациентов без анамнеза жизнеугрожающих желудочковых тахикардий [157, 158]. В этих исследованиях не существует проблемы неопределенности механизмов аритмических событий, но возникают трудности в отношении сопоставления всех возможных факторов, способствующих возникновению аритмий и влияющих на измерение показателей ВСП.

Подводя итог, следует подчеркнуть, что, несмотря на существование тесной патофизиологической связи между нарушениями автономной регуляции и аритмогенезом, в настоящее время снижение ВСП является предиктором общей, а не аритмической смертности, о чем свидетельствуют данные многих исследований.

## БАРОРЕЦЕПТОРНАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ

Барорефлекторные механизмы относятся к центральному звену регуляции сердечно-сосудистой деятельности и, главным образом, осуществляют контроль симпатических и парасимпатических влияний на сердце и периферические сосуды [159]. БРЧ имеет отношение к адаптации сердечных циклов (RR-интервалов) в зависимости от колебаний артериального давления.

Существует множество методик оценки БРЧ, но наиболее применяемой в клинической практике является проба с мезатоном (фенилэфрином) [159]. В сущности, в ходе этой пробы оценка БРЧ осуществляется в течение короткого периода контролируемого изменения уровня артериального давления (АД). При этом необходима точная и одновременная регистрация ЭКГ и величины систолического АД (САД). БРЧ выражается в виде кривой регрессии, отражающей зависимость длительности RR-интервалов от величины АД. У практически здоровых лиц внутривенное введение 25–100 мг мезатона приводит к повышению уровня САД на 20 мм рт.ст. и пролонгации RR-интервалов из расчета 10 мс на каждый увеличенный 1 мм рт.ст. В оптимальных экспериментальных условиях в последовательных тестах отмечается средняя воспроизводимость методики БРЧ с коэффициентом вариации 38% [159].



Выполненные экспериментальные работы убедительно доказали наличие тесной взаимосвязи между снижением БРЧ и повышенным риском жизнеугрожающих желудочковых тахикардий [160]. В работе М. La Rovere и соавт., проспективно оценивавшей БРЧ у 78 больных, перенесших ИМ, в течение двухлетнего периода наблюдения было отмечено 7 смертей от сердечно-сосудистых причин, из них 4 были внезапными [161]. По сравнению с выжившими БРЧ была достоверно ниже у 7 умерших пациентов. Подобные данные были получены и в работах Т. Farrell и соавт. [162, 163].

Большое значение имели результаты многоцентрового проспективного исследования АТРАМ, установившие роль БРЧ в стратификации риска неблагоприятного исхода у больных, перенесших ИМ [156]. БРЧ и ВСП оценивались у 1284 пациентов с ИМ на момент выписки из клиники. В течение 21 месяца наблюдения было зарегистрировано 44 случая смерти от сердечно-сосудистых причин и 5 нефатальных сердечных арестов. Снижение ВСП (SDNN < 70 мс) или БРЧ (< 3,0 мс/мм рт.ст.) достоверно увеличивали многофакторный риск сердечно-сосудистой смертности (ОР 3,2 [95% ДИ 1,4–7,4] и 2,8 [1,2–6,2] соответственно). Величина риска пропорционально увеличивалась при дальнейшем снижении обоих показателей. Сочетание сниженной БРЧ или SDNN с низкой ФВ (< 35%) увеличивало относительный риск до 8,7 (95% ДИ 4,3–17,6) или 6,7 (3,1–14,6) соответственно по сравнению с больными с сохранной ФВ или с более высокими значениями БРЧ и ВСП. Главным выводом этого исследования стал тот факт, что у больных в раннем периоде наблюдения после ИМ оценка активности парасимпатического звена вегетативной нервной системы имеет прогностическое значение вне зависимости от величины ФВ или других факторов риска, определенных с помощью неинвазивных методик. Это в свою очередь доказывает важность оценки автономной регуляции [156].

Последующий анализ показал, что при сниженной ФВ оценка БРЧ способствовала развитию нового подхода к стратификации риска, а именно: среди больных с ФВ < 35% те, у кого была сохранена БРЧ, имели достоверно более высокую двухлетнюю выживаемость по сравнению с лицами со сниженной БРЧ. Вместе с тем несомненно, что результаты такого анализа должны быть воспроизведены в исследованиях с более представительной выборкой больных.

В одноцентровом проспективном наблюдательном исследовании MACAS [43], включавшем 263 пациента с ДКМП, находившихся на синусовом ритме, БРЧ не являлась предиктором аритмических событий, однако была продемон-

стрирована ее предсказательная ценность в отношении выживаемости больных, не вошедших в программу трансплантации сердца (ОР 1,42; 95% ДИ 0,95–2,13).

Таким образом, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что оценка БРЧ играет определенную роль в стратификации риска ВСС у больных с ИБС. Вместе с тем практическая значимость этой методики требует дальнейшего подтверждения.

## ТУРБУЛЕНТНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА

Турбулентность сердечного ритма представляет собой кратковременные колебания длины синусового сердечного цикла, следующего вслед за ЖЭ [164]. Хотя механизмы ТСП не до конца изучены, считается, что она, подобно БРЧ, отражает вагусные реакции. После ЖЭ вследствие компенсаторной паузы увеличивается время наполнения желудочков сердца, увеличивается ударный объем, происходит повышение артериального давления, через барорефлекторную дугу усиливается парасимпатическая активность и последовательно замедляется ЧСС. Парасимпатическая активация определяется двумя показателями: периодом начала возвращения ускоренной ЧСС к нормальной (начало турбулентности) и интенсивностью этого возвращения (наклоном турбулентности). Более крутой наклон турбулентности указывает на преобладание вагусного тонуса.

В исследованиях, включавших больных, перенесших ИМ, патологические изменения показателей ТСП увеличивали относительный риск ВСС [164–166]. Так, в исследовании АТРАМ при многофакторном анализе относительный риск ВСС повышался в 4 раза [167]. Схожие результаты были получены при наблюдении за пациентами с дилатационной и гипертрофической КМП, ХСН, у больных, перенесших операцию АКШ [43, 165, 167–169]. Следует подчеркнуть, что лишь немногие исследования завершены полностью.

Опубликованные данные показывают, что патологическая ТСП увеличивает риск ВСС. Необходимо дальнейшая оценка воспроизводимости данной методики.

## ЭндоЭФИ

Индукция устойчивой ЖТ при программированной электрической стимуляции является маркером высокого риска спонтанных желудочковых тахикардий [170, 171]. У больных с симптоматической устойчивой ЖТ или сердечным арестом, не обусловленными острыми коронарными событиями, индукция ЖТ в ходе эндоЭФИ увеличивает риск рецидива жизнеугрожающих

тахикардии [172–174]. Индукция устойчивой мономорфной ЖТ является более специфичным маркером риска ВСС по сравнению с инициацией полиморфной ЖТ или ФЖ [175]. ЭндоЭФИ успешно используется для стратификации группы высокого риска ВСС среди больных со сниженной ФВ и необъяснимыми синкопальными состояниями без документированных нарушений ритма сердца [176].

Результаты проведенных исследований по оценке чувствительности и специфичности эндоЭФИ ограничиваются немногочисленной выборкой пациентов [177–181]. Чувствительность и специфичность результатов эндоЭФИ выше у пациентов, перенесших ИМ, чем в группе больных с ДКМП [182]. Ограничением методики эндоЭФИ является большое количество ложноотрицательных результатов. Неиндуцибельность ЖТ не означает, что у больного отсутствует риск рецидива жизнеугрожающих аритмических событий, поэтому оценка прогноза у больных категории высокого риска ВСС не должна ограничиваться только результатами эндоЭФИ [184, 185]. Доказано, что клиническое решение о выборе интервенционной тактики лечения, подразумевающей имплантацию ИКД, у больных с высоким риском ВСС может быть принято без проведения эндоЭФИ, и эффективность ИКД-терапии в этом случае будет высокой [186].

В ранних исследованиях подавление индукции ЖТ в ходе эндоЭФИ являлось мерой эффективности антиаритмической терапии [174, 182, 186], однако результаты недавних исследований заставили усомниться в правильности этих выводов [184].

У пациентов, недавно перенесших ИМ, с синкопальными состояниями неясного генеза и без документированных желудочковых нарушений ритма сердца результаты эндоЭФИ имеют низкую предсказательную ценность [187, 188]. На основании результатов двух рандомизированных исследований проведение эндоЭФИ рекомендовано больным с ИБС, сниженной ФВ и эпизодами неустойчивой ЖТ [39, 184].

Таким образом, протокол программированной желудочковой стимуляции у больных с постинфарктным кардиосклерозом и сниженной ФВ позволяет выделить группу пациентов крайне высокого риска ВСС и определяет врачебное решение при отборе кандидатов на имплантацию ИКД.

## ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТАХИАРИТМИЙ

### Прогноз развития тахикардии у больных после кардиохирургических операций

Послеоперационные суправентрикулярные тахикардии довольно часто отмечаются у боль-

ных после оперативных вмешательств на сердце [189, 190]. ФП развивается у 10–40% больных с ИБС, перенесших операцию АКШ, и приблизительно у 65% пациентов после сочетанной операции протезирования клапанов сердца и АКШ [191–194]. Чаще всего ФП регистрируется у больных в течение 24–48 часов после оперативного вмешательства, что увеличивает длительность их госпитализации в среднем на 5 дней и влечет дополнительные материальные расходы (5000–6000 долларов на каждого больного) [189, 195–197]. Кроме того, ФП является самой частой причиной повторных госпитализаций после кардиохирургических операций [197].

Хотя пароксизмы послеоперационной ФП у больных носят относительно доброкачественный характер и, как правило, купируются самостоятельно, данная тахикардия увеличивает риск смертности как в раннем, так и в позднем послеоперационном периоде [198]. Риск тромбоэмболических осложнений у больных с послеоперационной ФП возрастает в 3 раза.

В большинстве случаев (25–80%) у больных с послеоперационной ФП спонтанное восстановление синусового ритма происходит в течение суток [199]. Однако частота пароксизмов ФП в течение 1 года наблюдения у больных после операции АКШ выше по сравнению с общей популяцией лиц моложе 70 лет [200].

Положительная предсказательная ценность хорошо известных факторов риска развития ФП в послеоперационном периоде, таких как пол, возраст, курение, предшествующий анамнез ФП, артериальная гипертензия, ХСН, перенесенный ИМ, хронические обструктивные заболевания легких, стенозирующий атеросклероз правой коронарной артерии или многосудистый характер поражения коронарного русла, увеличение размера левого предсердия (ЛП), низкий индекс массы тела, большая площадь поверхности тела, сопутствующая терапия дигоксином, к сожалению, невелика [201]. В связи с этим продолжается поиск новых предикторов послеоперационных аритмических событий.

Анализ исходных показателей краткосрочной ВСП не выявил предикторов ФП у больных после операции АКШ, хотя перед началом пароксизмов послеоперационной ФП наблюдаются изменения ВСП [202].

По результатам исследования F. Roshanali и соавт. у больных с коронарной болезнью сердца величина предсердного электромеханического интервала более 120 мс, определяемого методом тканевой доплерэхокардиографии, являлась независимым предиктором развития ФП после операции АКШ [203].

По данным ряда исследований, увеличение длительности волны Р на СУЭКГ от 122 до 155 мс, отражающее нарушение внутрисердечной проводимости, является независимым предиктором развития ФП у больных после операции АКШ [204–206]. Прогностическое значение длительности волны Р увеличивается в сочетании с оценкой ФВ. У больных ИБС с ФВ менее 40% и длительностью волны Р более 140 мс риск развития ФП в послеоперационном периоде был почти в 9 раз выше по сравнению с лицами, у которых эти показатели были в пределах нормы [207]. Чувствительность и отрицательное предсказательное значение этого метода высокие, а специфичность и положительная предсказательная ценность низкие, что ограничивает его использование в клинической практике.

Т. Nakala и соавт. трехкратно в течение 10 с осуществляли высокочастотную предсердную стимуляцию 80 больным в ходе операции АКШ [208]. Интраоперационная индукция ФП с чувствительностью 61% и специфичностью 81% предсказывала развитие этой тахикардии в послеоперационном периоде. Положительное и отрицательное предсказательные значения теста составили 63 и 79% соответственно.

Таким образом, увеличение длительности волны Р на СУЭКГ может служить предиктором возникновения ФП у больных ИБС в послеоперационном периоде. Методические аспекты интраоперационных провокационных тестов требуют дальнейшего изучения.

### Прогноз рецидивов тахикардий у больных после радиочастотной абляции

За последние десятилетия радиочастотная абляция доказала свою эффективность и безопасность, позволяя во многих случаях добиться положительных результатов лечения. С развитием новых технологий появилась возможность лечить больных даже с очень тяжелыми формами тахикардий. Основным критерием эффективного лечения больных с тахикардиями методом РЧА является отсутствие индукции тахикардии в ходе контрольного эндоЭФИ и в периоде послеоперационного наблюдения [209–212]. По сравнению с результатами лечения больных с реципрокными СВТ и ЖНР неишемического генеза эффективность катетерных методов при лечении больных с ФП более низкая, поэтому наиболее пристальное внимание исследователи уделяют выявлению предикторов рецидивов данной тахикардии именно в группе больных после изоляции легочных вен.

В исследовании В. Richter и соавт., включавшим 243 пациента с пароксизмальной и персистирующей ФП, которым была выполнена РЧ-изоляция

легочных вен с использованием как катетера Lasso, так и нефлюороскопической системы CARTO, индукция ФП была достоверным предиктором рецидива тахикардии при однофакторном [ОР 2,32; ДИ 1,56–3,47;  $p < 0,001$ ] и многофакторном (ОР 2,19; ДИ 1,46–3,27;  $p < 0,001$ ) анализе [215]. У пациентов со стимулированной индукцией ФП независимый риск рецидива ФП в течение 12-месячного послеоперационного периода наблюдения был в 2,2 раза выше, чем у лиц с отрицательным результатом контрольного эндоЭФИ.

Испанские исследователи изучали влияние ряда предоперационных показателей на риск рецидива ФП у 148 больных после РЧА [213]. Они продемонстрировали, что риск рецидива ФП возрастает с увеличением возраста, размера ЛП и конечно-систолического объема ЛЖ, при наличии у больных артериальной гипертензии (АГ) и постоянной формы ФП. Многофакторный анализ показал, что предшествующая АГ и размер ЛП являлись независимыми предикторами рецидива ФП. Аналогичные данные были получены в исследовании W. Sauer и соавт., в котором наряду с вышеуказанными факторами риска раннего рецидива ФП у 424 больных после РЧА был выделен еще один предиктор – наличие обструктивного ночного апноэ [214]. В работе S.-E. Shin и соавт., включавшей 68 больных, перенесших операцию РЧА ФП, величина объема ЛП более 34 мл/м<sup>2</sup> с чувствительностью 70% и специфичностью 91% предсказывала рецидив ФП у больных в течение 6-месячного послеоперационного наблюдения [215].

По данным S. Mainigi и соавт. очень поздние рецидивы ФП (через 1 год после РЧА) чаще наблюдались у лиц, масса тела которых превышала 90 кг [216]. У пациентов с рецидивами ФП в течение 3 месяцев после РЧА не наблюдается улучшения показателей качества жизни [217].

В проспективном исследовании А. Da Costa и соавт., в которое было включено 96 пациентов, подвергшихся РЧА типичного трепетания предсердий и не имевших указаний в анамнезе на ФП, для оценки риска раннего развития ФП анализировались 27 клинико-эхокардиографических и электрофизиологических параметров [218]. В итоге было выявлено, что лишь степень митральной регургитации являлась мощным независимым предиктором раннего послеоперационного развития ФП (чувствительность 80%, специфичность 78%, отрицательное предсказательное значение 98%).

Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что индукция ФП в ходе контрольного эндоЭФИ является наиболее значимым предиктором рецидива данной тахикардии. Необходимо проведение



крупномасштабных проспективных исследований по уточнению значимости выделенных эхокардиографических факторов для прогноза рецидивов ФП у больных после РЧА.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прогностический диапазон представленных методов, стратифицирующих риск развития аритмических событий, весьма вариабелен. Каждый подход имеет определенное научное обоснование, однако не является совершенным инструментом. Повышение предсказательной значимости отдельных анализируемых показателей может достигаться при их комбинации, однако такой подход требует дальнейшего научного обоснования. Особым аспектом прогнозирования риска является выделение тех методов, которые способны дифференцировать предикторы ВСС и общей смертности. В этом отношении из всех неинвазивных показателей выявление снижения ФВ наиболее точно позволяет разграничить эти понятия. Вместе с тем в ряде клинических ситуаций, например у больных в раннем постинфарктном периоде, анализ динамики ФВ не позволяет оценить прогноз ВСС в связи с наличием целого ряда возможных причин летального исхода. Выраженность проявлений недостаточности кровообращения вносит определенный вклад в увеличение риска ВСС, однако не является главным определяющим фактором. Так, большинство случаев ВСС отмечается у больных с умеренными проявлениями ХСН.

В связи с этим пристальное внимание исследовательского поиска предикторов неблагоприятных исходов должно быть сосредоточено на группе больных, которые, несмотря на незначительно сниженную или сохранную ФВ, имеют существенный риск внезапной аритмической смерти. Весьма перспективным представляется более широкое применение ряда методик, к числу которых можно отнести генетическое прогнозирование, модуляцию Введенского и нелинейные методы оценки ВСП.

Методика генетического прогнозирования основана на предположении о существовании наследственных детерминант, кодирующих специфический ответ на ишемию миокарда в виде запуска тахикардии [219]. Недавно проведенные эпидемиологические исследования показали, что семейный анамнез ИМ или первичного (т.е. обусловленного патологией сердца, а не травмой) сердечного ареста имеет положительное предсказательное значение в отношении первичного сердечного ареста у больных с ИБС [220, 221].

Индекс модуляции Введенского является неинвазивной методикой исследования электрической

уязвимости миокарда [222, 223]. Он позволяет с помощью спектрального анализа оценить электрокардиографические различия стимуляционных и спонтанных сегментов QRST. Результаты проспективного наблюдательного исследования НР, включавшего 329 больных, перенесших ИМ и получавших ИКД-терапию, продемонстрировали, что высокий индекс модуляции Введенского ( $>0,5$ ) является мощным предиктором аритмических событий, не зависящим от величины ФВ [224].

Существуют серьезные научные обоснования того, что ритм сердца подчиняется законам нелинейной динамики [224–229], однако клиническая апробация методик, основанных на теории хаоса, была осуществлена относительно недавно [230–236]. В исследовании Н. Huikuri и соавт., включавшем 347 пациентов старше 65 лет, среди всех анализируемых параметров нелинейный показатель вариабельности RR-интервалов был самым мощным предиктором общей смертности (ОР 7,9;  $p<0,0001$ ). В регрессионный анализ после введения поправки по полу и возрасту были включены все выявленные при проведении однофакторного анализа маркеры повышенного риска общей смертности, такие как традиционные параметры ВСП, анамнез сердечно-сосудистых заболеваний, функциональный класс стенокардии, курение, уровень холестерина, глюкозы, а также проводимое лечение. Однако лишь нелинейный показатель – степенное соотношение вариабельности RR-интервалов (ОР 1,74;  $p<0,0001$ ) – и анамнез застойной сердечной недостаточности (ОР 1,7;  $p=0,0002$ ) продемонстрировали свою значимость, причем первый обладал предсказательной ценностью именно в отношении сердечно-сосудистой смертности, но не в отношении онкологических и других причин смерти [231].

Данные других исследований, включавших больных с постинфарктным кардиосклерозом и сниженной ФВ, продемонстрировали, что такой нелинейный показатель вариабельности, как  $a_1$ -экспонента, характеризующая фрактальные свойства коротких записей RR-интервалов, обладает большей прогностической ценностью в отношении общей смертности по сравнению с традиционными параметрами ВСП [233, 234]. Т. Makikallio и соавт. в своем исследовании показали, что достоверное изменение фрактальных свойств RR-интервалов предшествует спонтанным эпизодам ФЖ, при этом не наблюдается значимых сдвигов во временных и спектральных компонентах ВСП [229]. Следует особенно подчеркнуть, что практический интерес представляет тот факт, что большинство методик нелинейного анализа не требует предваритель-



ной обработки данных, удаления экстрасистол и последующей интерполяции.

Полученные данные делают многообещающим использование методов нелинейной динамики в стратификации риска неблагоприятных исходов, однако необходимо проведение дальнейших исследований в разных популяциях для определения их клинической значимости. Некоторые современные представления нелинейной динамики в приложении к аритмологии представлены в главе 44.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Hinkle LE, Thaler HT. Clinical classification of cardiac deaths. *Circulation* 1982;65:457-64.
- Pratt CM, Greenway PS, Schoenfeld MH, Hibben ML, Reiffel JA. Exploration of the precision of classifying sudden cardiac death. Implications for the interpretation of clinical trials. *Circulation* 1996; 93:519-24.
- Narang R, Cleland JG, Erhardt L, et al. Mode of death in chronic heart failure. A request and proposition for more accurate classification. *Eur Heart J* 1996; 17:1390-1403.
- Epstein AE, Carlson MD, Fogoros RN, et al. Classification of death in antiarrhythmia trials. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:433-442.
- Hartikainen JEK, Malik M, Staunton A, 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.
- Zabel M, Klingenhoben T, Franz MR, et al. Assessment of QT dispersion for prediction of mortality or arrhythmic events after myocardial infarction. Results of a prospective, long-term follow-up study. *Circulation* 1998; 97:2543-2550.
- Multicenter Post-Infarction Research Group: Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT Jr, Moss AJ. Decrease heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59:256-262.
- Franzosi MG, Santoro E, de Vita C, et al. Ten-year follow-up of the first megatrial testing thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1998; 15:2659-2665.
- ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-4: a randomized factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995; 345:669-683.
- Andresen D, Steinbeck G, Bruggemann T, et al. Risk stratification following myocardial infarction in the thrombolytic era. A two-step strategy using noninvasive and invasive methods. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:131-138.
- Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24:987-1003.
- Califf RM, Armstrong PW, Carver JR, et al. 27th Bethesda Conference: matching the intensity of risk factor management with the hazard for coronary disease events. Task Force 5. Stratification of patients into high, medium and low risk subgroups for purposes of risk factor management. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:1007-19.
- Myerburg RJ, Kessler KM, Castellanos A. Sudden cardiac death: epidemiology, transient risk, and intervention assessment. *Ann Intern Med* 1993; 119:1187-1197.
- Myerburg RJ, Intorian A Jr, Mitrani RM, Kessler KM, Castellanos A. Frequency of sudden cardiac death and profiles of risk. *Am J Cardiol* 1997; 80:10F-19F.
- Zipes DP, Wellens HJJ. Sudden cardiac death. *Circulation* 1998; 98:2334-2351.
- Galvin JM, Ruskin JN. Ventricular tachycardia in patients with dilated cardiomyopathy. In: Zipes DP, Jalife J, editors. *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*. 4th ed. Philadelphia, PA: Saunders, 2004, p. 575-87.
- Goldberger JJ, Weinberg KM, Kadish AH. Impact of non-traditional antiarrhythmic drugs on sudden cardiac death. In: Zipes D, Jalife J, editors. *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*. 4th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders, 2004, p. 950-8.
- Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341:709-17.
- Wang W, Mittleman MA, Rich DQ, et al. TOVA Investigators. Heart failure and the risk of shocks in patients with implantable cardioverter defibrillators: results from the Triggers Of Ventricular Arrhythmias (TOVA) study. *Circulation* 2004; 109:1386-91.
- Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352:225-37.
- Kadish A, Dyer A, Daubert JP, et al. Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE) Investigators. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2004; 350:2151-8.
- Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002; 346:877-83.
- Goldman L, Hashimoto B, Cook EF, Loscalzo A. Comparative reproducibility and validity of systems for assessing cardiovascular functional class: advantages of a new specific activity scale. *Circulation* 1981; 64:1227-34.
- Meyer K, Westbrook S, Schwaibold M, et al. Short-term reproducibility of cardiopulmonary measurements during exercise testing in patients with severe chronic heart failure. *Am Heart J* 1997; 134:20-6.
- Mahon NG, Blackstone EH, Francis GS, et al. The prognostic value of estimated creatinine clearance alongside functional capacity in ambulatory patients with chronic congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:1106-13.
- Myers J, Gullestad L, Vagelos R, et al. Clinical, hemodynamic, and cardiopulmonary exercise test determinants of survival in patients referred for evaluation of heart failure. *Ann Intern Med* 1998; 129:286-93.
- Wackers FJ, Berger HJ, Johnstone DE, et al. Multiple gated cardiac blood pool imaging for left ventricular ejection fraction: validation of the technique and assessment of variability. *Am J Cardiol* 1979; 43:1159-66.
- McGowan JH, Cleland JG. Reliability of reporting left ventricular systolic function by echocardiography: a systematic review of 3 methods. *Am Heart J* 2003;146:388-97.
- Bigger JT Jr, Fleiss JL, Kleiger R, et al. The relationships among ventricular arrhythmias, left ventricular dysfunction, and mortality in the 2 years after myocardial infarction. *Circulation* 1984; 69:250-8.
- Sanz G, Castaner A, Betriu A, et al. Determinants of prognosis in survivors of myocardial infarction: a prospective clinical angiographic study. *N Engl J Med* 1982; 306:1065-70.
- The Multicenter Postinfarction Research Group. Risk stratification and survival after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1983; 309:331-6.
- Volpi A, De Vita C, Franzosi MG, et al. Determinants of 6-month mortality in survivors of myocardial infarction after thrombolysis: results of the GISSI-2 data base: the Ad hoc Working Group of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-2 Data Base. *Circulation* 1993; 88:416-29.

33. Huikuri HV, Tapanainen JM, Lindgren K, et al. Prediction of sudden cardiac death after myocardial infarction in the beta-blocking era. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:652–8.
34. McClements BM, Adgey AA. Value of signal-averaged electrocardiography, radionuclide ventriculography, Holter monitoring and clinical variables for prediction of arrhythmic events in survivors of acute infarction in the thrombolytic era. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21:1419–27.
35. Bailey JJ, Berson AS, Handelsman H, Hodges M. Utility of current risk stratification tests for predicting major arrhythmic events after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:1902–11.
36. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, et al. DINAMIT Investigators. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004; 351:2481–8.
37. Solomon SD, Zelenkofske S, McMurray JJ, et al. Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT) Investigators. Sudden death in patients with myocardial infarction and left ventricular dysfunction, heart failure, or both. *N Engl J Med* 2005; 352:2581–8.
38. Bigger JT Jr. Coronary Artery Bypass Graft (CABG) Patch Trial Investigators. Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary-artery bypass graft surgery. *N Engl J Med* 1997; 337:1569–75.
39. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. *N Engl J Med* 1996; 335:1933–40.
40. Moss AJ, Faddl Y, Zareba W, et al. Defibrillator Implantation Trial Research Group. Survival benefit with an implanted defibrillator in relation to mortality risk in chronic coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2001; 88:516–20.
41. Buxton AE, Lee KL, Hafley GE, et al. MUSTT Investigators. Relation of ejection fraction and inducible ventricular tachycardia to mode of death in patients with coronary artery disease: an analysis of patients enrolled in the Multicenter Unsustained Tachycardia Trial. *Circulation* 2002; 106:2466–72.
42. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002; 346:877–83.
43. Grimm W, Christ M, Bach J, et al. Noninvasive arrhythmia risk stratification in idiopathic dilated cardiomyopathy: results of the Marburg cardiomyopathy study. *Circulation* 2003; 108:2883–91.
44. Shamim W, Yousufuddin M, Cicoria M, et al. Incremental changes in QRS duration in serial ECGs over time identify high risk elderly patients with heart failure. *Heart* 2002; 88:47–51.
45. Park RC, Little WC, O'Rourke RA. Effect of alteration of left ventricular activation sequence on the left ventricular end-systolic pressure-volume relation in closed-chest dogs. *Circ Res* 1985; 57:706–17.
46. Nichol G, Kaul P, Huszti E, Bridges JF. Cost-effectiveness of cardiac resynchronization therapy in patients with symptomatic heart failure. *Ann Intern Med* 2004; 141:343–51.
47. Shamim W, Francis DP, Yousufuddin M, et al. Intraventricular conduction delay: a prognostic marker in chronic heart failure. *Int J Cardiol* 1999; 70:171–8.
48. Vassallo JA, Cassidy DM, Miller JM, et al. Left ventricular endocardial activation during right ventricular pacing: effect of underlying heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7:1228–33.
49. Akar FG, Spragg DD, Tunin RS, et al. Mechanisms underlying conduction slowing and arrhythmogenesis in nonischemic dilated cardiomyopathy. *Circ Res* 2004; 95:717–25.
50. Freedman RA, Alderman EL, Sheffield LT, et al. Bundle branch block in patients with chronic coronary artery disease: angiographic correlates and prognostic significance. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10:73–80.
51. Baldasseroni S, Opasich C, Gorini M, et al. Italian Network on Congestive Heart Failure Investigators. Left bundle-branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: a report from the Italian network on congestive heart failure. *Am Heart J* 2002; 143:398–405.
52. Iuliano S, Fisher SG, Karasik PE, et al. Department of Veterans Affairs Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure. QRS duration and mortality in patients with congestive heart failure. *Am Heart J* 2002; 143:1085–91.
53. Greenberg H, Case RB, Moss AJ, et al. MADIT-II Investigators. Analysis of mortality events in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT-II). *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:1459–65.
54. Centers for Medicare and Medicaid Services. National coverage determination on implantable defibrillators. Available at: <http://www.cms.hhs.gov/coverage/download/id39-5.pdf>.
55. Zimetbaum PJ, Buxton AE, Batsford W, et al. Electrocardiographic predictors of arrhythmic death and total mortality in the Multicenter Unsustained Tachycardia Trial. *Circulation* 2004; 110:766–9.
56. Buxton AE, Sweeney MO, Wathen MS, et al. PainFREE Rx II Investigators. QRS duration does not predict occurrence of ventricular tachyarrhythmias in patients with implanted cardioverter-defibrillators. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:310–6.
57. Singh JP, Hall WJ, McNitt S, et al. MADIT-II Investigators. Factors influencing appropriate firing of the implanted defibrillator for ventricular tachycardia/fibrillation: findings from the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II (MADIT-II). *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:1712–20.
58. Hofmann T, Meinertz T, Kasper W, et al. Mode of death in idiopathic dilated cardiomyopathy: a multivariate analysis of prognostic determinants. *Am Heart J* 1988; 116:1455–63.
59. Romeo F, Pelliccia F, Cianfrocca C, et al. Predictors of sudden death in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1989; 63:138–40.
60. Vaidean GD, Schroeder EB, Whitsel EA, et al. Short-term repeatability of electrocardiographic spatial T-wave axis and QT interval. *J Electrocardiol* 2005; 38:139–47.
61. Padmanabhan S, Silvet H, Amin J, Pai RG. Prognostic value of QT interval and QT dispersion in patients with left ventricular systolic dysfunction: results from a cohort of 2265 patients with an ejection fraction of  $\leq 40\%$ . *Am Heart J* 2003; 145:132–8.
62. Gang Y, Ono T, Hnatkova K, et al. ELITE II Investigators. QT dispersion has no prognostic value in patients with symptomatic heart failure: an ELITE II substudy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003; 26:394–400.
63. Brendorp B, Elming H, Jun L, et al. Diamond Study Group. QTc interval as a guide to select those patients with congestive heart failure and reduced left ventricular systolic function who will benefit from antiarrhythmic treatment with dofetilide. *Circulation* 2001; 103:1422–7.
64. Elming H, Holm E, Jun L, et al. The prognostic value of the QT interval and QT interval dispersion in all-cause and cardiac mortality and morbidity in a population of Danish citizens. *Eur Heart J* 1998; 19:1391–400.
65. Dekker JM, Crow RS, Hannan PJ, et al. ARIC Study. Heart rate-corrected QT interval prolongation predicts risk of coronary heart disease in black and white middle-aged men and women: the ARIC study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:565–71.
66. Davey P. QT interval and mortality from coronary artery disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2000; 42:359–84.
67. Pinsky DJ, Sciacca RR, Steinberg JS. QT dispersion as a marker of risk in patients awaiting heart transplantation. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29:1576–84.
68. Malik M, Batchvarov VN. Measurement, interpretation and clinical potential of QT dispersion. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:1749–66.

69. Sakabe K, Ikeda T, Sakata T, et al. Comparison of T-wave alternans and QT interval dispersion to predict ventricular tachyarrhythmia in patients with dilated cardiomyopathy and without antiarrhythmic drugs: a prospective study. *Jpn Heart J* 2001; 42:451-7.
70. Brendorp B, Elming H, Jun L, et al. DIAMOND Study Group. Danish Investigations Of Arrhythmia and Mortality On Dofetilide. Effect of dofetilide on QT dispersion and the prognostic implications of changes in QT dispersion for patients with congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2002; 4:201-6.
71. Brendorp B, Elming H, Jun L, et al. QT dispersion has no prognostic information for patients with advanced congestive heart failure and reduced left ventricular systolic function. *Circulation* 2001; 103:831-5.
72. Chevalier P, Burri H, Adeleine P, et al. Groupe d'Etude du Pronostic de l'Infarctus du Myocarde. QT dynamicity and sudden death after myocardial infarction: results of a long-term follow-up study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14:227-33.
73. Hintze U, Vach W, Burchardt H, et al. DIAMOND Study Group. QT interval dynamics predict mortality in high-risk patients after myocardial infarction. *Scand Cardiovasc J* 2002; 36:276-81.
74. Bonnemeier H, Hartmann F, Wiegand UK, et al. Course and prognostic implications of QT interval and QT interval variability after primary coronary angioplasty in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:44-50.
75. Haigney MC, Zareba W, Gentlesk PJ, et al. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II investigators. QT interval variability and spontaneous ventricular tachycardia or fibrillation in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT) II patients. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:1481-7.
76. Berger RD, Kasper EK, Baughman KL, et al. Beat-to-beat QT interval variability: novel evidence for repolarization in lability in ischemic and nonischemic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1997; 96:1557-65.
77. Batchvarov VN, Ghuran A, Smetana P, et al. QT-RR relationship in healthy subjects exhibits substantial intersubject variability and high intrasubject stability. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 282:H2356-63.
78. Gardner PI, Ursell PC, Fenoglio JJ Jr, Wit AL. Electrophysiologic and anatomic basis for fractionated electrograms recorded from healed myocardial infarcts. *Circulation* 1985; 72:596-611.
79. Goldberger AL, Rigney DR, West BJ. Fractal and chaos in human physiology. *Sci Am* 1990; 389:492-495.
80. Wiener I, Mindich B, Pitchon R. Fragmented endocardial electrical activity in patients with ventricular tachycardia: a new guide to surgical therapy. *Am Heart J* 1984; 107:86-90.
81. Cassidy DM, Vassallo JA, Buxton AE, et al. The value of catheter mapping during sinus rhythm to localize site of origin of ventricular tachycardia. *Circulation* 1984; 69:1103-10.
82. Manolis AS, Chiladakis JA, Malakos JS, et al. Abnormal signal-averaged electrocardiograms in patients with incomplete right bundle-branch block. *Clin Cardiol* 1997; 20:17-22.
83. Okin PM, Stein KM, Lippman N, et al. Performance of the signal-averaged electrocardiogram: relation to baseline QRS duration. *Am Heart J* 1995; 129:932-40.
84. Gatzoulis KA, Carlson MD, Biblo LA, et al. Time domain analysis of the signal averaged electrocardiogram in patients with a conduction defect or a bundle branch block. *Eur Heart J* 1995; 16:1912-9.
85. Savard P, Rouleau JL, Ferguson J, et al. Risk stratification after myocardial infarction using signal-averaged electrocardiographic criteria adjusted for sex, age, and myocardial infarction location. *Circulation* 1997; 96:202-13.
86. Kirchhof P, Eckardt L, Arslan O, et al. Prolonged QRS duration increases QT dispersion but does not relate to arrhythmias in survivors of acute myocardial infarction. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001; 24:789-95.
87. Reinhardt L, Makijarvi M, Fetsch T, et al. Noninvasive risk modeling after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996; 78:627-32.
88. Marques-Vidal P, Ruidavets JB, Prouteau N, et al. Prevalence of late potentials in a sample of 487 healthy, middle-aged men from southwestern France. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000; 23:888-90.
89. el-Sherif N, Denes P, Katz R, et al. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial/Signal-Averaged Electrocardiogram (CAST/SAECG) Substudy Investigators. Definition of the best prediction criteria of the time domain signal-averaged electrocardiogram for serious arrhythmic events in the postinfarction period. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25:908-14.
90. Engel TR, Pierce DL, Murphy SP. Variation in late potentials and the reproducibility of their measurement. *Prog Cardiovasc Dis* 1993; 35:247-62.
91. Goldberger JJ, Challapalli S, Waligora M, et al. Uncertainty principle of signal-averaged electrocardiography. *Circulation* 2000; 101:2909-15.
92. Reinhardt L, Makijarvi M, Fetsch T, et al. Predictive value of wavelet correlation functions of signal-averaged electrocardiogram in patients after anterior versus inferior myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:53-9.
93. Steinbigler P, Haberl R, Bruggemann T, Andresen D, Steinbeck G. Postinfarction risk assessment for sudden cardiac death using late potential analysis of the digital Holter electrocardiogram. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002; 13:1227-32.
94. Ikeda T, Sakata T, Takami M, et al. Combined assessment of T-wave alternans and late potentials used to predict arrhythmic events after myocardial infarction. A prospective study. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:722-30.
95. Touboul P, Andre-Fouet X, Leizorovicz A, et al. The Groupe d'Etude du Pronostic de l'Infarctus du Myocarde (GREPI). Risk stratification after myocardial infarction. A reappraisal in the era of thrombolysis. *Eur Heart J* 1997; 18:99-107.
96. Kawalsky DL, Garratt KN, Hammill SC, et al. Effect of infarct-related artery patency and late potentials on late mortality after acute myocardial infarction. *Mayo Clin Proc* 1997; 72:414-21.
97. Hartikainen JE, Malik M, Staunton A, 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.
98. Steinberg JS, Hochman JS, Morgan CD, et al. Effects of thrombolytic therapy administered 6 to 24 hours after myocardial infarction on the signal-averaged ECG. Results of a multicenter randomized trial. LATE Ancillary Study Investigators. Late Assessment of Thrombolytic Efficacy. *Circulation* 1994; 90:746-52.
99. Reinhardt L, Makijarvi M, Fetsch T, et al. Predictive value of wavelet correlation functions of signal-averaged electrocardiogram in patients after anterior versus inferior myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:53-9.
100. Hofmann T, Burmeister A, Meinertz T. Prognostic significance of the signal averaged electrocardiogram in patients with chronic stable coronary artery disease: analysis in the time domain and by spectral temporal mapping. *Z Kardiol* 2004; 93:32-42.
101. Gomes JA, Cain ME, Buxton AE, et al. Prediction of long-term outcomes by signal-averaged electrocardiography in patients with unsustained ventricular tachycardia, coronary artery disease, and left ventricular dysfunction. *Circulation* 2001; 104:436-41.
102. Gold MR, Bloomfield DM, Anderson KP, et al. A comparison of T-wave alternans, signal averaged electrocardiography and programmed ventricular stimulation for arrhythmia risk stratification. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:2247-53.
103. Bigger JT Jr., Whang W, Rottman JN, et al. Mechanisms of death in the CABG Patch trial: a randomized trial of



- implantable cardiac defibrillator prophylaxis in patients at high risk of death after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 1999; 99:1416–21.
104. Scharf C, Redecker H, Duru F, et al. Sudden cardiac death after coronary artery bypass grafting is not predicted by signal-averaged ECG. *Ann Thorac Surg* 2001; 72:1546–51.
  105. Walker ML, Rosenbaum DS. Repolarization alternans: implications for the mechanism and prevention of sudden cardiac death. *Cardiovasc Res* 2003; 57:599–614.
  106. Pastore JM, Girouard SD, Laurita KR, et al. Mechanism linking T-wave alternans to the genesis of cardiac fibrillation. *Circulation* 1999; 99:1385–94.
  107. Bloomfield DM, Ritvo BS, Parides MK, Kim MH. The immediate reproducibility of T wave alternans during bicycle exercise. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002; 25:1185–91.
  108. Turitto G, Mirandi AP, Pedalino RP, et al. Short-term reproducibility of T wave alternans measurement. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002; 13:641–4.
  109. Klingenheben T, Zabel M, D'Agostino RB, et al. Predictive value of T-wave alternans for arrhythmic events in patients with congestive heart failure. *Lancet* 2000; 356:651–2.
  110. Rashba EJ, Osman AF, MacMurdy K, et al. Enhanced detection of arrhythmia vulnerability using T wave alternans, left ventricular ejection fraction, and programmed ventricular stimulation: a prospective study in subjects with chronic ischemic heart disease. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004; 15:170–6.
  111. Tanno K, Ryu S, Watanabe N, et al. Microvolt T-wave alternans as a predictor of ventricular tachyarrhythmias: a prospective study using atrial pacing. *Circulation* 2004; 109:1854–8.
  112. Rashba EJ, Osman AF, MacMurdy K, et al. Exercise is superior to pacing for T wave alternans measurement in subjects with chronic coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002; 13:845–50.
  113. Hohnloser SH, Klingenheben T, Bloomfield D, et al. Usefulness of microvolt T-wave alternans for prediction of ventricular tachyarrhythmic events in patients with dilated cardiomyopathy: results from a prospective observational study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:2220–4.
  114. Bloomfield DM, Steinman RC, Namerow PB, et al. Microvolt T-wave alternans distinguishes between patients likely and patients not likely to benefit from implanted cardiac defibrillator therapy: a solution to the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT) II conundrum. *Circulation* 2004; 110:1885–9.
  115. Chow T, Kereiakes DJ, Bartone C, et al. Prognostic utility of microvolt T-wave alternans in risk stratification of patients with ischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:1820–7.
  116. Gehi AK, Stein RH, Metz LD, et al. Microvolt T-wave alternans for the risk stratification of ventricular tachyarrhythmic events: a metaanalysis. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:75–82.
  117. Lauer MS, Topol EJ. Clinical trials: multiple treatments, multiple end points, and multiple lessons. *JAMA* 2003; 289:2575–7.
  118. Crawford MH, Bernstein SJ, Deedwania PC, et al. ACC/AHA Guidelines for Ambulatory Electrocardiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the Guidelines for Ambulatory Electrocardiography). *J Am Coll Cardiol* 1999; 34:912–48.
  119. Kotler MN, Tabatznik B, Mower MM, et al. Prognostic significance of ventricular ectopic beats with respect to sudden death in the late postinfarction period. *Circulation* 1973; 47:959–66.
  120. Holmes J, Kubo SH, Cody RJ, et al. Arrhythmias in ischemic and nonischemic dilated cardiomyopathy: prediction of mortality by ambulatory electrocardiography. *Am J Cardiol* 1985; 55:146–51.
  121. Denes P, Gillis AM, Pawitan Y, et al. CAST Investigators. Prevalence, characteristics and significance of ventricular premature complexes and ventricular tachycardia detected by 24-hour continuous electrocardiographic recording in the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *Am J Cardiol* 1991; 68:887–96.
  122. Tavazzi L, Volpi A. Remarks about postinfarction prognosis in light of the experience with the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' Infarto Miocardico (GISSI) trials. *Circulation* 1997; 95:1341–5.
  123. Hohnloser SH, Franck P, Klingenheben T, et al. Open infarct artery, late potentials, and other prognostic factors in patients after acute myocardial infarction in the thrombolytic era. A prospective trial. *Circulation* 1994; 90:1747–56.
  124. Cairns JA, Connolly SJ, Roberts R, Gent M. Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial Investigators. Randomised trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarisations: CAMIAT. *Lancet* 1997; 349:675–82.
  125. Maggioni AP, Zuanetti G, Franzosi MG, et al. Prevalence and prognostic significance of ventricular arrhythmias after acute myocardial infarction in the fibrinolytic era. GISSI-2 results. *Circulation* 1993; 87:312–22.
  126. Julian DG, Camm AJ, Frangin G, et al. European Myocardial Infarct Amiodarone Trial Investigators. Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. *Lancet* 1997; 349:667–74.
  127. Kron J, Hart M, Schual-Berke S, et al. Idiopathic dilated cardiomyopathy. Role of programmed electrical stimulation and Holter monitoring in predicting those at risk of sudden death. *Chest* 1988; 93:85–90.
  128. Huang SK, Messer JV, Denes P. Significance of ventricular tachycardia in idiopathic dilated cardiomyopathy: observations in 35 patients. *Am J Cardiol* 1983; 51:507–12.
  129. Doval HC, Nul DR, Grancelli HO, et al. Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina (GESICA). Randomised trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. *Lancet* 1994; 344:493–8.
  130. Doval HC, Nul DR, Grancelli HO, et al. GEMICA Investigators. Nonsustained ventricular tachycardia in severe heart failure. Independent marker of increased mortality due to sudden death. *Circulation* 1996; 94:3198–203.
  131. Ikegawa T, Chino M, Hasegawa H, et al. Prognostic significance of 24-hour ambulatory electrocardiographic monitoring in patients with dilative cardiomyopathy: a prospective study. *Clin Cardiol* 1987; 10:78–82.
  132. Pelliccia F, Gallo P, Cianfrocca C, et al. Relation of complex ventricular arrhythmias to presenting features and prognosis in dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 1990; 29:47–54.
  133. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. The preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989; 321:406–12.
  134. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, et al. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1999; 341:1882–90.
  135. Marcus FI, Cobb LA, Edwards JE, et al. Mechanism of death and prevalence of myocardial ischemic symptoms in the terminal event after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1988; 61:8–15.
  136. Rosenbaum DS, Albrecht P, Cohen RJ. Predicting sudden cardiac death from T wave alternans of the surface electrocardiogram: promise and pitfalls. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1996; 7:1095–1111.
  137. Baum RS, Alvarez H III, Cobb LA. Survival after resuscitation from out-of-hospital ventricular fibrillation. *Circulation* 1974; 50:1231–1235.



138. Singh SN, Fisher SG, Carson PE, Fletcher RD. Prevalence and significance of nonsustained ventricular tachycardia in patients with premature ventricular contractions and heart failure treated with vasodilator therapy. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:942–947.
139. Teerlink JR, Jalaluddin M, Anderson S, et al. Ambulatory ventricular arrhythmias in patients with heart failure do not specifically predict an increased risk of sudden death. *Circulation* 2000; 101:40–46.
140. Packer M. Lack of relation between ventricular arrhythmias and sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1992; 85:Suppl I:I–50.
141. Myerburg RJ, Castellanos A, Huikuri HV. Origins, classification, and significance of ventricular arrhythmias. In: Spooner PM, Rosen MR, eds. *Foundations of cardiac arrhythmias: basic concepts and clinical approaches*. New York: Marcel Dekker, 2001:547–69.
142. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 1996; 93:1043–65.
143. Fox K, Borer JS, Camm AJ, et al. Heart Rate Working Group. Resting heart rate in cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:823–30.
144. Lahiri M, Kannankeril P, Goldberger J. Assessment of autonomic function in cardiovascular disease: physiologic basis and prognostic implications. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:1725–33.
145. Sandercock GR, Bromley PD, Brodie DA. The reliability of short-term measurements of heart rate variability. *Int J Cardiol* 2005; 103:238–47.
146. Goldberger JJ, Challapalli S, Tung R, et al. Relationship of heart rate variability to parasympathetic effect. *Circulation* 2001; 103:1977–83.
147. Dekker JM, Crow RS, Folsom AR, et al. Low heart rate variability in a 2-minute rhythm strip predicts risk of coronary heart disease and mortality from several causes: the ARIC Study. *Atherosclerosis Risk In Communities*. *Circulation* 2000; 102:1239–44.
148. Kuch B, Parvanov T, Hense HW, et al. Short-period heart rate variability in the general population as compared to patients with acute myocardial infarction from the same source population. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2004; 9:113–20.
149. La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R, et al. Short-term heart rate variability strongly predicts sudden cardiac death in chronic heart failure patients. *Circulation* 2003; 107:565–70.
150. Myers GA, Martin GJ, Magid NM, et al. Power spectral analysis of heart rate variability in sudden cardiac death: comparison to other methods. *IEEE Trans Biomed Eng* 1986; 33:1149–56.
151. Roach D, Wilson W, Ritchie D, Sheldon R. Dissection of long-range heart rate variability: controlled induction of prognostic measures by activity in the laboratory. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:2271–7.
152. Tsuji H, Venditti FJ Jr, Manders ES, et al. Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort. The Framingham heart study. *Circulation* 1994; 90:878–83.
153. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT Jr, Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59:256–62.
154. Forslund L, Bjorkander I, Ericson M, et al. Prognostic implications of autonomic function assessed by analyses of catecholamines and heart rate variability in stable angina pectoris. *Heart* 2002; 87:415–22.
155. Gerritsen J, Dekker JM, TenVoorde BJ, et al. Impaired autonomic function is associated with increased mortality, especially in subjects with diabetes, hypertension, or a history of cardiovascular disease: the Hoorn Study. *Diabetes Care* 2001; 24:1793–8.
156. La Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI, et al. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. *Lancet* 1998; 351:478–84.
157. Huikuri HV, Koistinen MJ, Yli-Mayry S, et al. Impaired low frequency oscillations of heart rate in patients with prior acute myocardial infarction and life-threatening arrhythmias. *Am J Cardiol* 1995; 76:56–60.
158. Perkiomaki JS, Huikuri HV, Koistinen JM, et al. Heart rate variability and dispersion of QT interval in patients with vulnerability to ventricular tachycardia and ventricular fibrillation after previous myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:1331–1338.
159. Eckberg DL, Sleight P. *Human Baroreflexes in Health and Disease*. Oxford, UK: Clarendon Press, 1992.
160. Schwartz PJ, La Rovere MT, Vanoli E. Autonomic nervous system and sudden cardiac death. Experimental basis and clinical observations for post-myocardial infarction risk stratification. *Circulation* 1992; 85:177–191.
161. La Rovere MT, Specchia G, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity, clinical correlates, and cardiovascular mortality among patients with a first myocardial infarction. A prospective study. *Circulation* 1988; 78:816–24.
162. Farrell TG, Paul V, Cripps TR, et al. Baroreflex sensitivity and electrophysiological correlates in patients after acute myocardial infarction. *Circulation* 1991; 83:945–52.
163. Farrell TG, Odemuyiwa O, Bashir Y, et al. Prognostic value of baroreflex sensitivity testing after acute myocardial infarction. *Br Heart J* 1992; 67:129–37.
164. Watanabe MA, Marine JE, Sheldon R, et al. Effects of ventricular premature stimulus coupling interval on blood pressure and heart rate turbulence. *Circulation* 2002; 106:325–30.
165. Kawasaki T, Azuma A, Asada S, et al. Heart rate turbulence and clinical prognosis in hypertrophic cardiomyopathy and myocardial infarction. *Circ J* 2003; 67:601–4.
166. Schmidt G, Malik M, Barthel P, et al. Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction. *Lancet* 1999; 353:1390–6.
167. Ghuran A, Reid F, La Rovere MT, et al. ATRAMI Investigators. Heart rate turbulence-based predictors of fatal and nonfatal cardiac arrest (The Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction substudy). *Am J Cardiol* 2002; 89:184–90.
168. Bonnemeier H, Wiegand UK, Friedlbinder J, et al. Reflex cardiac activity in ischemia and reperfusion: heart rate turbulence in patients undergoing direct percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Circulation* 2003; 108:958–64.
169. Davies LC, Francis DP, Ponikowski P, et al. Relation of heart rate and blood pressure turbulence following premature ventricular complexes to baroreflex sensitivity in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 2001; 87:737–42.
170. Estes NA III, Michaud G, Zipes DP, et al. Electrical alternans during rest and exercise as predictors of vulnerability to ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol* 1997; 80:1314–1318.
171. Klingenhoben T, Zabel M, D'Agostino L, et al. Predictive value of T-wave alternans for arrhythmic events in patients with congestive heart failure. *Lancet* 2000; 356:651–652.
172. Brugada P, Green M, Abdollah H, Wellens HJJ. Significance of ventricular arrhythmias initiated by programmed ventricular stimulation: the importance of the type of ventricular arrhythmia induced and the number of premature stimuli required. *Circulation* 1984; 69:87–92.
173. Wood M, Stambler B, Ellenbogen K. Recent insights in programmed electrical stimulation for the management of sustained ventricular arrhythmias. *Curr Opin Cardiol* 1994; 9:3–11.

174. Steinbeck G, Andresen D, Bach P, et al. A comparison of electrophysiologically guided antiarrhythmic drug therapy with beta-blocker therapy in patients with symptomatic, sustained ventricular tachyarrhythmias. *N Engl J Med* 1992; 327:987-992. [Erratum, *N Engl J Med* 1993; 328:71.]
175. Brebilla-Perrot B, Terrier de la Chaise A, et al. Programmed ventricular stimulation in survivors of acute myocardial infarction: long-term follow-up. *Int J Cardiol* 1995;49:55-65.
176. Mittal S, Iwai S, Stein KM, et al. Long-term outcome of patients with unexplained syncope treated with an electrophysiologic-guided approach in the implantable cardioverter-defibrillator era. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34:1082-9.
177. Ross DL, Farre J, Bar FW, et al. Comprehensive clinical electrophysiologic studies in the investigation of documented or suspected tachycardias. Time, staff, problems and costs. *Circulation* 1980; 61:1010-6.
178. Freedman RA, Swerdlow CD, Soderholm-Difatte V, et al. Prognostic significance of arrhythmia inducibility or noninducibility at initial electrophysiologic study in survivors of cardiac arrest. *Am J Cardiol* 1988; 61:578-82.
179. Wilber DJ, Garan H, Finkelstein D, et al. Out-of-hospital cardiac arrest. Use of electrophysiologic testing in the prediction of longterm outcome. *N Engl J Med* 1988; 318:19-24.
180. Kuchar DL, Rottman J, Berger E, et al. Prediction of successful suppression of sustained ventricular tachyarrhythmias by serial drug testing from data derived at the initial electrophysiologic study. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12:982-8.
181. Fromer M, Shenasa M. A critical reappraisal of serial electrophysiologic drug testing for sustained ventricular tachycardia. *Am Heart J* 1987; 114:1537-41.
182. Prystowsky EN. Electrophysiologic-electropharmacologic testing in patients with ventricular arrhythmias. *Pacing Clin Electrophysiol* 1988; 11:225-251.
183. Crandall BG, Morris CD, Cutler JE, et al. Implantable cardioverter-defibrillator therapy in survivors of out-of-hospital sudden cardiac death without inducible arrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21:1186-1192.
184. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, et al. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1999; 341:1882-1890. [Erratum, *N Engl J Med* 2000; 342:1300.]
185. Wever EF, Hauer RN, Schrijvers G, et al. Cost effectiveness of implantable defibrillator as first-choice therapy versus electrophysiologically guided, tiered strategy in postinfarct sudden death survivors: a randomized study. *Circulation* 1996; 93:489-496.
186. Eldar M, Sauve MJ, Scheinman MM. Electrophysiologic testing and follow-up of patients with aborted sudden death. *Am J Cardiol* 1987; 10:291-298.
187. Roy D, Marchand E, Theroux P, et al. Programmed ventricular stimulation in survivors of an acute myocardial infarction. *Circulation* 1985; 72:487-494.
188. Zoni-Berisso M, Molini D, Mela GS, Vecchio C. Value of programmed ventricular stimulation in predicting sudden death and sustained ventricular tachycardia in survivors of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996; 77:673-680.
189. Creswell LL, Schuessler RB, Rosenbloom M, Cox JL. Hazards of postoperative atrial arrhythmias. *Ann Thorac Surg* 1993; 56:539.
190. Michelson EL, Monganroth J, MacVaugh H. Postoperative arrhythmias after coronary artery and cardiac valvular surgery detected by long-term electrocardiographic monitoring. *Am Heart J* 1982; 104:442-448.
191. Lauer MS, Eagle KA, Buckley MJ, et al. Atrial fibrillation following coronary artery bypass surgery. *Prog Cardiovasc Dis* 1989; 31:367.
192. Aranki SF, Shaw DP, Adams DH, et al. Predictors of atrial fibrillation after coronary bypass surgery: Current trends and impact on hospital resources. *Circulation* 1996; 94:390.
193. Matthew JP, Parks R, Savino JS, et al. Atrial fibrillation following coronary artery bypass graft surgery: Predictors, outcomes and resource utilization. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *JAMA* 1996; 276:300.
194. Maisel WH, Rawn JD, Stevenson WG. Atrial fibrillation after cardiac surgery. *Ann Intern Med* 2001; 135:1061.
195. Taylor GJ, Malik SA, Colliver JA, et al. Usefulness of atrial fibrillation as a predictor of stroke after isolated coronary bypass grafting. *Am J Cardiol* 1987; 60:905.
196. Yousif H, Daives G, Oakley CM. Perioperative supraventricular arrhythmias in coronary bypass surgery. *Int J Cardiol* 1990; 26:313.
197. McKeown PP. American College of Chest Physicians guidelines for the prevention and management of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery: Introduction. *Chest* 2005; 128:6.
198. Villareal RP, Hariharan R, Liu BC, et al. Postoperative atrial fibrillation and mortality after coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:742.
199. Cochrane AD, Siddins M, Rosenfeldt FL, et al. A comparison of amiodarone and digoxin for treatment of supraventricular arrhythmias after cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 1994; 8:194.
200. Elhai M, Hadjinikolaou L, Galinanes M. Incidence and clinical consequences of atrial fibrillation within 1 year of first-time isolated coronary artery bypass surgery. *Circulation* 2003; 108:207.
201. Hakala T, Hedman A. Predicting the risk of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *Scand Cardiovasc J* 2003; 3:309-315.
202. Dimmer C, Tavernier, Gjorgov N, et al. Variations of autonomic tone preceding onset of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 1998; 82:22-25.
203. Roshanali F, Mandegar MH, Yousefnia MA, et al. Prediction of atrial fibrillation via atrial electromechanical interval after coronary artery bypass grafting. *Circulation* 2007; 116:2012-2017.
204. Steinberg JS, Zelenkofske S, Wong SC, et al. Value of the P-wave signal-averaged ECG for predicting atrial fibrillation after cardiac surgery. *Circulation* 1993; 8:2618-2622.
205. Klein M, Evans SJL, Blumberg S, et al. Use of P wave-triggered, P-wave signal-averaged electrocardiogram to predict atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *Am Heart J* 1995; 129:895-901.
206. Caravelli P, De Carlo M, Musumeci G, et al. P-wave signal-averaged electrocardiogram predicts atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2002; 7:198-203.
207. Hutchinson LA, Steinberg JS. A prospective study of atrial fibrillation after cardiac surgery: Multivariate risk analysis using P wave signal-averaged ECG and clinical variables. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 1996; 1:133.
208. Hakala T, Berg E, Hartikainen JEK, et al. Intraoperative high-rate atrial pacing test as a predictor of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 2072-2075.
209. Haissaguerre M, Sanders P, Hocini M, et al. Changes in atrial fibrillation cycle length and inducibility during catheter ablation and their relation to outcome. *Circulation* 2004; 109:3007-3013.
210. Oral H, Chugh A, Lemola K, et al. Noninducibility of atrial fibrillation as an end point of left atrial circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation: a randomized study. *Circulation* 2004;110:2797-2801.
211. Essebag V, Baldessin F, Reynolds MR, et al. Non-inducibility post-pulmonary vein isolation achieving exit block predicts freedom from atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2005; 26:2550-2555.
212. Richter B, Gwechenberger M, Filzmoser P, et al. Is inducibility of atrial fibrillation after radio frequency ablation

- really a relevant prognostic factor? *Eur Heart J* 2006; 21:2553–2559.
213. Berruezo A, Tamborero D, Mont L, et al. Pre-procedural predictors of atrial fibrillation recurrence after circumferential pulmonary vein ablation. *Eur Heart J* 2007; 7:836–841.
214. Sauer WH, McKernan ML, Lin D, et al. Clinical predictors and outcomes associated with acute return of pulmonary vein conduction during pulmonary vein isolation for treatment of atrial fibrillation. *Heart rhythm* 2006; 9:1029–1030.
215. Shin SE, Park MY, Oh WJ, et al. Left atrium volume is a predictor of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *J Am Soc Echocardiogr* 2008; 6:697–702.
216. Mainigi SK, Sauer WH, Cooper JM, et al. Incidence and predictors of very late recurrence of atrial fibrillation after ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007; 18:69–74.
217. Berkowitsch A, Greiss H, Vukajlovic D, et al. Usefulness of atrial fibrillation burden as a predictor for success of pulmonary vein isolation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005; 12:1292–301.
218. Da Costa A, Romeyer C, Mourot S, et al. Factors associated with early atrial fibrillation after ablation common atrial flutter. *Eur Heart J* 2002; 23:498–506.
219. Myerburg RJ. Sudden cardiac death: exploring the limits of our knowledge. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12:369–381.
220. Friedlander Y, Siscovick DS, Weinmann S, et al. Family history as a risk factor for primary cardiac arrest. *Circulation* 1998; 97:155–160.
221. Jouven X, Desnos M, Guerot C, Ducimetiere P. Predicting sudden death in the population: the Paris Prospective Study I. *Circulation* 1999; 99:1978–1983.
222. Elgarhi N, Kreuz J, Balta O, et al. Significance of Wenckebach Modulation testing in the evaluation of non-invasive risk stratification for ventricular tachyarrhythmia in patients with coronary artery disease and implantable cardioverter/defibrillator. *Heart* 2008; 4:402–403.
223. Harbinger medical Inc. Available at: <http://www.harbingermmedical.com/trials.htm>.
224. О. Мironyuk, А.Ю. Лоскутов. Выявление сердечных патологий посредством размерностных характеристик RR-интервалов электрокардиограмм. *Биофизика* 2006;51:144–150.
225. Loskutov A, Rybalko S, Zhuchkova E. Model of cardiac tissue as a conductive system with interacting pacemakers and refractory time. *Int. J. Bif. and Chaos* 2004;14:2457–2466.
226. Goldberger AL. Non-linear dynamics for clinicians: chaos theory, fractals and complexity at the bedside. *Lancet* 1996;347:1312–1314.
227. Makikallio TH, Ristimae T, Airaksinen KEJ, et al. Heart rate dynamics in patients with stable angina pectoris and utility of fractal and complexity measures. *Am J Cardiol* 1998;81:27–31.
228. Makikallio TH, Koistinen MJ, Tulppo MP, et al. RR interval dynamics before the spontaneous onset of ventricular fibrillation. *Am J Cardiol* 1999; 83:880–884.
229. Kennedy HL. Heart rate variability instruments from commercial manufacturers. Malik M, Camm AJ. *Heart Rate Variability*. Armonk, NY: Futura; 1995. p. 127–134.
230. Bigger JT Jr, Steinman RC, Rolnitzky LM, et al. Power law behavior of RR-interval variability in healthy middle-aged persons, patients with recent acute myocardial infarction and patients with heart transplants. *Circulation* 1996; 93:2142–2151.
231. Huikuri HV, Makikallio TH, Airaksinen KEJ, et al. Power-law relationship of heart rate variability as a predictor of mortality in the elderly. *Circulation* 1998; 97:2031–2036.
232. Ho KKL, Moody GB, Peng CK, et al. Predicting survival in heart failure cases and controls using fully automated methods for deriving nonlinear and conventional indices of heart rate dynamics. *Circulation* 1997; 96:842–848.
233. Makikallio TH, Hoiber S, Kober L, et al. Fractal analysis of heart rate dynamics as a predictor of mortality in patients with depressed left ventricular function after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1999; 83:836–839.
234. ACC position statement. Heart rate variability for risk stratification of life-threatening arrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22:948–950.
235. А.Ю. Лоскутов, А.С. Михайлов. Основы теории сложных систем. Москва: Регулярная и хаотическая динамика, 2007, 610 с.
236. Loskutov A, Mironyuk O. Time series analysis of ECG: A possibility of the initial diagnostics. *Int J Bif and Chaos* 2007; 17:3709–3713.