

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Rối loạn nhịp tim là dạng bệnh lý thường gặp trong các chuyên khoa, nhất là bệnh lý tim mạch. Sự xuất hiện, diễn tiến và kết thúc của rối loạn nhịp tim rất phức tạp, có thể bất ngờ như cơn rung nhĩ, nhịp nhanh kịch phát trên thất, nặng nề nhất là rung thất, vô tâm thu gây tử vong. Các công trình nghiên cứu điều tra về dịch tể cho thấy tỉ lệ phát hiện rối loạn nhịp tim chiếm khá cao. Nghiên cứu của Huỳnh Văn Minh và cộng sự năm 2002 trên cỡ mẫu 1113 người tại thành phố Huế, cho thấy tỉ lệ có rối loạn nhịp là 12.8% [2]

Đo điện tâm đồ 12 chuyển đạo thường quy, phương tiện không xâm lấn từ nhiều thập niên qua, đã giúp cho việc chẩn đoán các kiểu rối loạn nhịp, từ đó các biện pháp điều trị thích hợp được chọn lựa theo từng loại bệnh cụ thể. Tuy nhiên, trong rất nhiều trường hợp, điện tâm đồ thường quy do thời gian đo ngắn, không phát hiện ra tình trạng rối loạn nhịp trong ngày, nhất là ban đêm, là nguyên nhân gây nên đột tử do tim. Với sự tiến bộ khoa học kỹ thuật, đặc biệt trong lĩnh vực công nghệ thông tin, sự ra đời của máy theo dõi hoạt động tim trong thời gian dài liên tục, Holter điện tim do tác giả Norman J Holter phát minh và ứng dụng từ 1948 [37], đã giúp cho các nhà nghiên cứu, lâm sàng hiểu rõ hơn về sinh lý bệnh, nguyên nhân, cũng như ứng dụng trong điều trị dự phòng bệnh.

Ứng dụng trong lâm sàng nghiên cứu Holter điện tim đã được đề cập rất nhiều trong nước và trên thế giới. Ngoài việc Holter điện tim cho biết các kiểu rối loạn nhịp, mức độ xảy ra, chính xác thời gian xảy ra ngày hay đêm ..., thì Holter điện tim giúp biết được gián tiếp cơ chế gây rối loạn nhịp qua ảnh hưởng của hệ thần kinh tự chủ. Biến thiên nhịp tim với hai phương pháp phân tích theo thời gian và theo phổ tần số qua theo dõi Holter điện tim liên tục, đã giúp đánh giá tiên lượng bệnh ở bệnh nhân tim mạch.

Để hiểu rõ hơn và ứng dụng lâm sàng biến thiên nhịp tim, đặc biệt là phương pháp phân tích phổ tần số, chúng tôi làm chuyên đề này nhằm góp phần nhỏ áp dụng phương tiện không xâm lấn trong ứng dụng lâm sàng, trong chẩn đoán điều trị và tiên lượng bệnh trong lĩnh vực tim mạch tại Việt Nam.

2. TỔNG QUAN TÀI LIỆU

2.1 Lịch sử và phát triển Holter điện tim

Norman Jefferis (J) Holter là nhà Sinh Hoá sinh ngày 01-02-1914 ở Helena, Montana và mất vào ngày 21-06-1983. (hình 1) [37]

Năm 1947, Norman J Holter lần đầu tiên thử nghiệm phương pháp ghi điện não đồ liên tục. Năm 1948, chính tác giả dùng phương pháp này ghi điện tâm đồ liên tục trong 24 giờ. Máy Holter khởi đầu nặng 38 Kg, bao gồm bộ phận truyền sóng radio ECG to lớn và bình điện nặng nề (hình 2)



Hình 1 Tiến sĩ Norman J. Holter **Hình 2** Máy Holter năm 1947 (nặng 38Kg)

Tháng 7 năm 1961, Holter đã công bố đề tài ‘ Khả năng thực tế ghi điện tâm đồ liên tục thời gian dài trên người ’ với chiếc máy điện tim có thể mang trên người và ghi bằng sóng điện từ.

Vào thập niên 1990, máy Holter nhỏ và nhẹ nhàng, có thể ghi 2 -3 chuyển đạo lưỡng cực. Máy chỉ chứa một đồng hồ điện tử được phân chia rãnh ghi theo thời gian, và định dạng quy ước băng từ chạy với tốc độ 1mm/ giây. Với sự tiến bộ khoa học kỹ thuật, máy được dùng bằng kỹ thuật số, nên tín hiệu điện tim được ghi đến 1000 mẫu / giây, và cho phép tái hiện cực kỳ chính xác tín hiệu điện tim. Với bộ vi

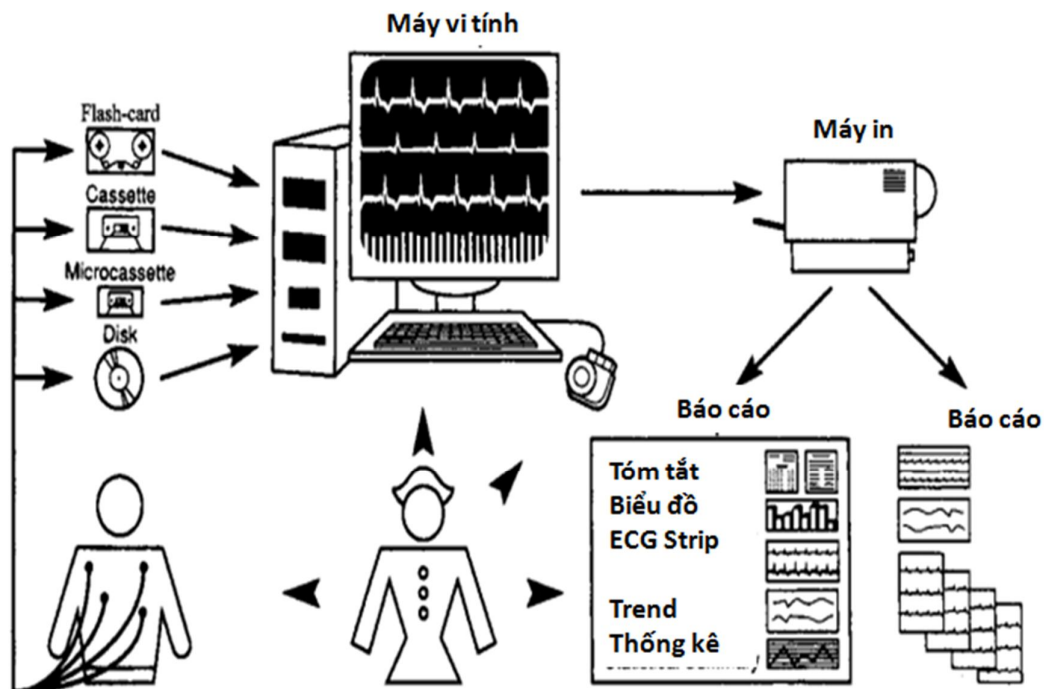
xử lý mạnh, thẻ bộ nhớ cực nhanh và mạnh, phương pháp nén không mất tín hiệu, Holter điện tim có thể tái hiện lại toàn bộ điện tim ghi được để lưu trữ, phân tích xử lý, ngay cả phân tích trực tuyến và chuyển đến trung tâm chẩn đoán.

2.2 Cấu tạo hệ thống máy Holter điện tim

Nhìn chung, một hệ thống holter điện tim hiện nay bao gồm các thành phần sau:

- Thân máy kích thước nhỏ, gọn, nhẹ
- Dây truyền dẫn tín hiệu, nối từ người mang sang máy, 5 hay 7 chuyển đạo
- Dây truyền tín hiệu tải dữ liệu từ máy ghi vào máy vi tính xử lý.
- Pin và thẻ nhớ hay băng từ dùng lưu trữ dữ liệu ghi.
- Phần mềm xử lý chương trình
- Máy vi tính, màn hình có độ phân giải cao, máy in.

Hiện nay, một số hãng trên thế giới sản xuất máy Holter truyền dẫn tín hiệu không dây, hoặc áp dụng trong máy tạo nhịp, máy phá rung cấy vào cơ thể.



Hình 3. Cấu tạo hệ thống Holter điện tim [30]

Có hai loại máy Holter điện tim:

* Holter điện tim ghi liên tục 24 – 48 giờ, nhằm phát hiện triệu chứng và biến cố điện tim trong thời gian đó. Đây là kiểu hay được sử dụng.

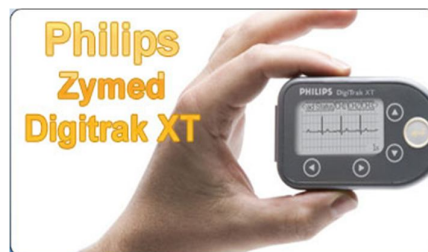
* Holter điện tim ghi cách quãng từ nhiều tuần đến nhiều tháng, áp dụng khi các biến cố tim mạch xảy ra không thường xuyên. Kỹ thuật này thường áp dụng cho bệnh nhân tại nhà hay ở những bệnh nhân có cấy máy tạo nhịp, máy phá rung vào cơ thể.

2.2.1 Kỹ thuật ghi Holter điện tim

Holter điện tim sử dụng hệ thống chuyển đạo lưỡng cực cho mỗi đạo trình (một chuyển đạo dương tính, một chuyển đạo âm tính). Trên lâm sàng thường dùng 2 kênh hay 3 kênh chuyển đạo để khảo sát điện tâm đồ.

Máy Holter của chúng tôi sử dụng bao gồm các thành phần sau:

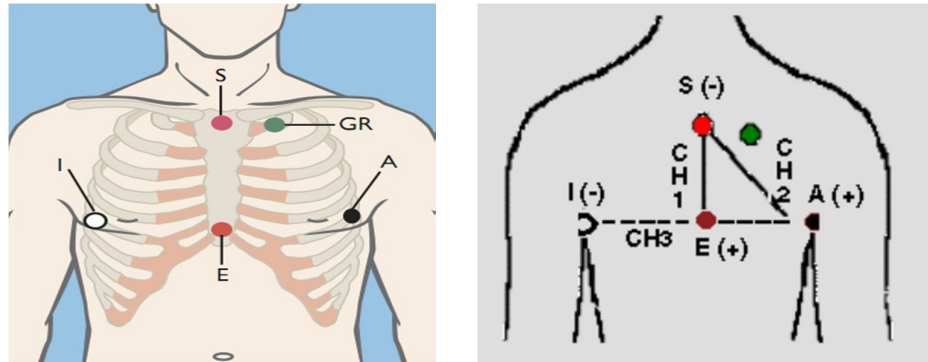
- Máy ghi Holter hiệu DigiTrak XT của hãng Philips, Mỹ sản xuất 2008.
- Đế gắn máy để truyền dữ liệu kết nối qua cổng USB (Docking USB)



Hình 4. Máy Holter điện tim 24 giờ hãng Philips

- Phần mềm xử lý Philips Zymed Holter 1810 series Version: 2.9.2, chạy trên môi trường Window XP/ Win 7/Vista, có khoá cứng (HardLock USB) gắn vào cổng USB. Phần mềm có khả năng tạo nên hình ảnh 12 chuyển đạo điện tim trong bất kỳ thời điểm nào.
- Dây 5 điện cực có 5 màu đượ quy định gắn theo chuẩn EASI

E (nâu): Khoảng gian sườn 5, giữa xương ức
A (đen): Cùng mức với 'E' ở đường nách giữa bên trái
S (đỏ): Trên xương ức chỗ giao nhau 2 xương đòn trái và phải
I (trắng): Cùng mức với 'E' và 'A', ở đường nách giữa bên phải
GND (xanh): Bất kỳ vị trí nào thuận tiện.



Hình 5. Sơ đồ vị trí gắn điện cực EASI

5 điện cực tạo nên 3 kênh

- Kênh 1: E(+) đến S(-). Tương tự V1 trên điện tim .
Kênh 2: A(+) đến S(-) Tương tự V6 trên điện tim
Kênh 3: A(+) đến I(-) Tương tự aVF trên điện tim

2.2.2 Các bước tiến hành ghi Holter điện tim

1. Chuẩn bị bệnh nhân:
 - Giải thích rõ về bệnh lý liên quan, sự tiện ích của gắn máy Holter điện tim, đồng ý hợp tác.
 - Không sử dụng điện thoại di động, không đến các vùng có điện áp cao.
 - Chuẩn bị kỹ vùng da gắn điện cực: Lau sạch da bằng cồn, cạo sạch lông nếu

có thể tăng tiếp xúc. Để tránh run cơ gây nhiễu sóng, đặt điện cực trên xương.

- Điện cực mới có từ tính và sử dụng duy nhất chỉ một lần.
- Máy có thể gắn cho bệnh nhân quanh thắt lưng có sợi dây đai điều chỉnh độ rộng, hay cho máy vào túi vải nhỏ có sợi dây mang qua cổ

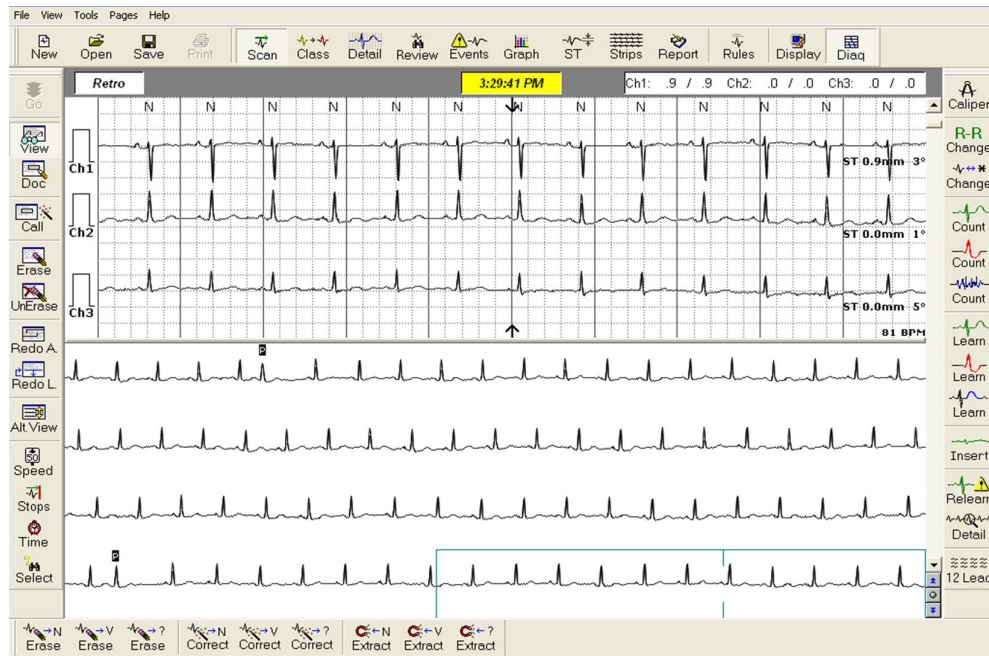
2. Chuẩn bị máy ghi

- Nối máy holter với máy vi tính và khởi động chương trình Holter. Nhập các thông tin cá nhân: tên, tuổi, giới tính, mã số nhập viện, lý do gắn máy...Sau đó ghi các dữ liệu vào máy holter.

3. Khởi động máy Holter:

- Kết nối máy với bệnh nhân qua sợi dây 5 điện cực và khởi động máy
- Kiểm tra lại các đầu dây gắn vào bệnh nhân và điều chỉnh sao cho hình ảnh điện tim rõ, không bị tín hiệu nhiễu.
- Dẫn dò bệnh nhân ghi lại nhật ký mang máy: thời gian hoạt động, thời gian nghỉ, các triệu chứng (đau ngực, khó thở, hồi hộp...)

4. Sau 24 giờ gắn máy, tháo máy ra khỏi bệnh nhân và kết nối vào máy vi tính để tải dữ liệu vào và xử lý



Hình 6. Hình ảnh phần mềm xử lý máy Holter

2.2.3 Các thông số biến thiên nhịp tim theo phổ tần số [3] [34]

- HF, ms^2 – độ lớn biến thiên nhịp tim ở dải tần số cao, nằm trong khoảng 0.15 – 0.4 Hz, độ dài chu kỳ 2.5-6 giây. Biểu hiện hoạt động thần kinh phó giao cảm trong điều hoà hô hấp.

- LF, ms^2 - độ lớn biến thiên nhịp tim ở dải tần số thấp, nằm trong khoảng 0.04 – 0.15 Hz, độ dài chu kỳ > 6 giây. Biểu hiện hoạt động thần kinh giao cảm và thần kinh phó giao cảm. Tuy vậy, khi tăng LF, người ta thường thấy sự thay đổi hoạt tính giao cảm. Vùng này cũng biểu hiện kết quả tác động của phản xạ thụ thể áp lực và quá trình điều hoà huyết áp.

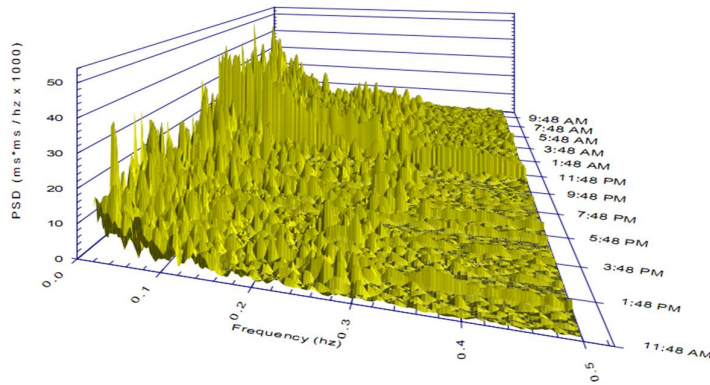
- VLF, ms^2 - độ lớn biến thiên nhịp tim ở dải tần số rất thấp, nằm trong khoảng 0.003 – 0.04 Hz, độ dài chu kỳ > 25 giây. Vùng này biểu hiện cơ chế điều hoà của thần kinh giao cảm và thần kinh phó giao cảm. lên quá trình điều hoà thân nhiệt, hệ renin – angiotensin và các yếu tố thể dịch khác.

- ULF, ms^2 - độ lớn biến thiên nhịp tim ở dải tần số cực thấp, nằm trong khoảng 0 - 0.003 Hz, độ dài chu kỳ > 5 giờ. Vùng này có lẽ biểu hiện đến mức tiêu thụ oxy trong hoạt động thể lực.

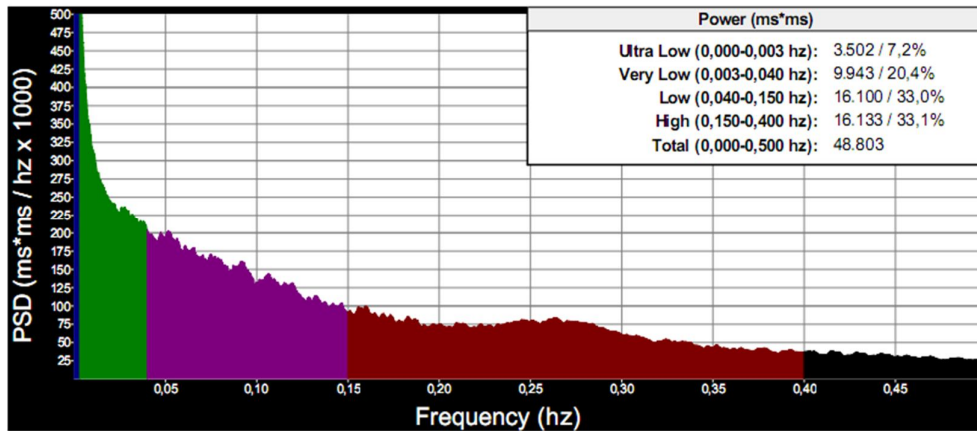
- Tỷ số LF/HF. Đặc trưng cho trương lực hoạt động thần kinh giao cảm. Độ lớn của tỷ số có giá trị trong đánh giá cân bằng hoạt động giao cảm và phó giao cảm.

TF, ms^2 – Tổng độ lớn biến thiên nhịp tim trên các dải tần số, từ 0 – 0.4Hz.

Đáp ứng của thần kinh giao cảm biểu thị ở vùng tần số thấp dưới 0.15Hz, còn thần kinh phó giao cảm biểu thị trên cả dải rộng tần số. Điều này cho thấy cả thần kinh giao cảm và thần kinh phó giao cảm cùng tạo nên dao động của nhịp tim ở dải tần số dưới 0.15Hz, còn thần kinh phó giao cảm tạo nên dao động của nhịp tim ở dải tần số trên 0.15Hz.



Hình 7 Biến thiên nhịp tim theo phổ tần số trong 5 phút



Hình 8 Biến thiên nhịp tim theo phổ tần số trong 24 giờ

2.3 Đánh giá biến thiên nhịp tim

2.3.1 Sơ lược lịch sử nghiên cứu

Tần số tim, huyết áp và nhiều biến tim mạch khác dao động từ nhịp này sang nhịp khác. Tần số tim đặc biệt bị ảnh hưởng bởi hoạt động nút xoang và các ảnh hưởng của hệ thần kinh tự chủ, nhưng các thay đổi rối loạn của tình trạng sinh lý khác cũng làm thay đổi tần số tim. Biến thiên nhịp tim được mô tả như là số lượng các dao động tần số tim liên tiếp nhau xung quanh tần số tim trung bình và phản ánh tình trạng tác động ảnh hưởng qua lại phức tạp giữa hai hệ thống thần kinh giao cảm và phó giao cảm. Biến thiên nhịp tim phản ánh tiến trình động (dynamics) nhằm để duy trì tính hằng định nội mô.

Ứng dụng lâm sàng của biến thiên nhịp tim đầu tiên bởi hai tác giả Hon EH và Lee ST vào năm 1965 [17], đã ghi nhận trước khi xảy ra suy tim thai có sự biến đổi khoảng cách giữa các nhịp kế tiếp nhau. Trong thập niên 70, tác giả Ewing và cộng sự [14] đã tìm ra một số phương pháp đơn giản tại giường phát hiện sự khác nhau thời khoảng RR trong thời gian ngắn trong chẩn đoán bệnh hệ thần kinh tự chủ ở bệnh nhân ĐTĐ týp 2. Wolf và cộng sự [44] cũng đã cho thấy có sự kết hợp giữa nhóm bệnh nhân sau nhồi máu cơ tim nguy cơ cao và sự giảm biến thiên nhịp tim vào năm 1977. Đến năm 1981, Akselrol và cộng sự [4] đã đưa vào ứng dụng phân tích phổ tần số tim để đánh giá chất lượng việc kiểm soát tim mạch.

Phương pháp phân tích theo tần số đã góp phần hiểu biết nền tảng của sự dao động các thời khoảng RR trong việc thu ghi tần số tim [31]. Tính quan trọng của biến thiên nhịp tim trong lâm sàng chỉ được thực sự ứng dụng vào thập niên 80, khi mà biến thiên nhịp tim được xác nhận là yếu tố dự đoán độc lập tử vong bệnh nhân sau nhồi máu cơ tim [7]. Với khả năng thu ghi đa kênh, thời gian 24 giờ, tần số cao, biến thiên nhịp tim đã cung cấp các thông tin có giá trị về sinh lý và bệnh lý, từ đó giúp phân loại nguy cơ bệnh chính xác.

Các công trình nghiên cứu đã đánh giá và chuẩn hoá các phương pháp, thiết bị theo dõi để có sự thống nhất trong việc chẩn đoán của Holter điện tim như: ảnh hưởng nhịp ngày đêm, thời gian thu ghi (ngắn hay dài), tình huống thử nghiệm (thay đổi tư thế, trạng thái tâm lý, hít thở sâu...), phương pháp thống kê và các chỉ số cần đánh giá theo dõi. Hai phương pháp tính toán đo đạc được ứng dụng là FFT (Fast Fourier Transform) và MEM (Maximum Entropy Method).

Vào năm 1996, hội Tim mạch Châu Âu và hội Điện sinh lý- tạo nhịp Bắc Mỹ đã xây dựng các thuật ngữ, các tiêu chuẩn đo đạc biến thiên nhịp tim, xác định các liên quan sinh bệnh học, ứng dụng lâm sàng và các nghiên cứu trong tương lai [41].

2.3.2 Khái niệm biến thiên nhịp tim

Ở người, tần số tim thay đổi từ 50 nhịp/ phút khi nghỉ ngơi đến 200 nhịp/ phút khi gắng sức tối đa, tương đương với khoảng thời gian giữa 1200 ms và 300 ms. Để xác định biến thiên nhịp tim, tín hiệu tương tự (analog) sẽ được thu ghi bằng

cách sử dụng các điện cực đặt ở ngực, để có được các phức bộ QRS có biên độ đủ và đường đẳng điện ổn định.

Biến thiên nhịp tim là sự thay đổi các khoảng R–R trên điện tim, là sự thay đổi thời khoảng một chu chuyển tim đối với một chu chuyển tim kế tiếp, được xác định qua theo dõi điện tim suốt 24 giờ, và không phải là sự thay đổi tần số tim trung bình được tính ra từ nhịp tim tối đa và nhịp tim tối thiểu. biến thiên nhịp tim là thông số không xâm nhập của hệ thần kinh tự chủ khảo sát các thay đổi tần số tim trong điều kiện sinh lý và bệnh lý.

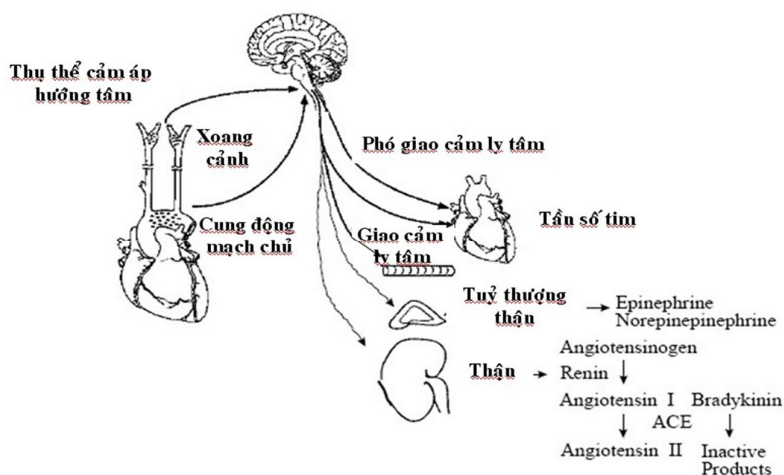
2.3.3 Cân bằng thần kinh tự chủ và biến thiên nhịp tim

Trong sinh lý bình thường, nhịp tim dao động có chu kỳ – khoảng thời gian giữa các nhịp thì thay đổi do các cơ chế điều hoà tim mạch [25]. Các yếu tố ảnh hưởng đến nhịp tim là thần kinh giao cảm và phó giao cảm, cả hai đều có tác động đối lập qua lại nhau trong điều hoà tim mạch. Sự đối lập đã mang lại tính hài hoà trong hoạt động của tim, trong sự thích nghi của hệ tuần hoàn với các thay đổi môi trường nội và ngoại sinh.

- Hệ thần kinh giao cảm phân bố ở tất cả các cấu trúc tim và tác động thông qua thụ thể Beta 1 giao cảm, từ đó làm tăng tính kích thích, dẫn truyền, co bóp và tính tự động của tim.

- Hệ thần kinh phó giao cảm phân bố ở nút xoang, nút nhĩ thất, tâm nhĩ. Khi kích thích, sẽ có tác dụng ngược lại so với tác dụng giao cảm

Mặt khác hệ renin-angiotensin-aldosterone đóng vai trò quan trọng trong điều hoà chức năng tim mạch. Ngoài hệ renin-angiotensin-aldosterone có trong tuần hoàn, còn có hệ renin-angiotensin-aldosterone tại chỗ, nhiều ở các mô tim, não, cơ trơn mạch máu và nhiều tuyến nội tiết. Có sự tác động qua lại giữa hệ renin-angiotensin-aldosterone và hệ thần kinh tự chủ trong điều hoà hoạt động tim mạch.



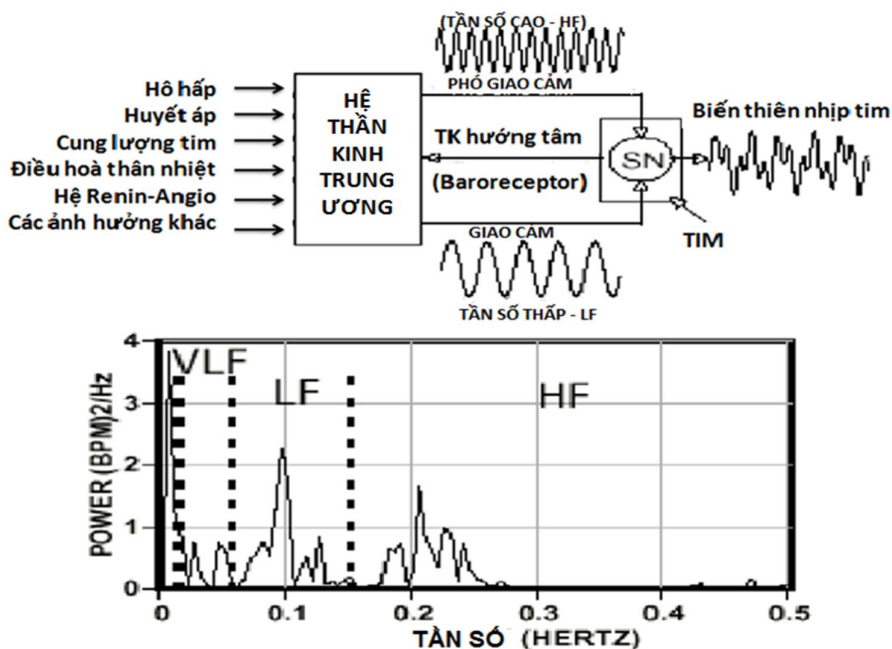
Hình 9 Sự giao thoa giữa điều hoà huyết áp qua trung gian cảm áp lực và hệ renin-angiotensin-aldosterone [8]

2.3.4 Phương pháp phân tích phổ tần số [26]

Phân tích phổ là biểu hiện toán học cơ chế sinh lý tạo ra sự biến thiên các thời khoảng R-R, kết quả cho ra các vùng tần số của biến thiên nhịp tim tương ứng với các mức độ biểu hiện hoạt động của thần kinh tự chủ. Việc chuyển từ phân tích theo thời gian sang phân tích theo phổ tần số được thực hiện bằng phép chuyển toán học, do nhà toán học người Pháp Jean-Baptiste-Joseph Fourier (1768-1830) đề xướng, cho đến nay vẫn còn được ứng dụng.

Tác giả Sayers [32] là người đầu tiên thực hiện phân tích phổ tần số tim. Phân tích phổ là phương tiện không xâm lấn, định lượng, nhạy trong đánh giá tính toàn vẹn của các hệ thống kiểm soát tim mạch. Bằng cách nhận định và đo diện tích của những đỉnh khác nhau trên toàn bộ phổ, từ đó có thể so sánh giữa các cá nhân và nhóm. Trong thời gian ghi từ 2 – 5 phút, phân tích phổ có 3 đỉnh chính và được chuyển thành các dãy sau: tần số rất thấp (VLF), tần số thấp (LF) và tần số cao (HF). Khi ghi 24 giờ, tần số rất thấp được chia thành 2 tần số nữa là tần số rất thấp (VLF) và tần số cực thấp (ULF). Akselrod và cộng sự [4] đầu tiên đã cho thấy có sự góp phần của hệ thần kinh giao cảm, thần kinh phó giao cảm và hệ renin-angiotensin đối với sự thay đổi đặc biệt về phổ tần số. Gần đây, Stauss [8] đã đưa ra bằng chứng là ULF phản ánh các thay đổi thứ phát nhịp ngày đêm, VLF bị ảnh

hưởng bởi hệ thống thể dịch và điều hoà nhiệt độ, LF nhạy với hoạt tính thần kinh giao cảm, thần kinh phó giao cảm tim, HF thì đồng vận với nhịp hô hấp.



Hình 10. Biến thiên nhịp tim theo phổ tần số và hệ thần kinh trung ương

2.3.5 Công dụng của Holter điện tim [1]

Chẩn đoán rối loạn nhịp tim. Holter điện tim dùng đánh giá bệnh nhân có triệu chứng nghi do loạn nhịp tim, dùng để quyết định xem sự than phiền của bệnh nhân có phải do loạn nhịp hay không?

- Đánh giá ngất không rõ nguyên nhân.
- Đánh giá nguy cơ và dự hậu bệnh tim mạch.
- Đánh giá điều trị loạn nhịp bằng thuốc
- Đánh giá chức năng máy tạo nhịp tim.

2.4 MỘT SỐ NGHIÊN CỨU BTNT BẰNG PHƯƠNG PHÁP PHỔ TẦN SỐ TRONG BỆNH LÝ TIM MẠCH

2.4.1 Biến thiên nhịp tim kết hợp với các yếu tố nguy cơ tim mạch

Nghiên cứu SAPALDIA (Swiss cohort study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults) dựa trên dân số 1452 đối tượng có tuổi ≥ 50 . Trong phân tích

hội quy đa biến, giới tính nữ (n=847) có 11.4% thấp hơn TF, 27.2% thấp hơn LF so với nam giới (n=847). Cứ mỗi gia tăng một đơn vị chỉ số khối cơ thể thì TP giảm 1.2%. Cứ mỗi giờ luyện tập thể dục thì HF tăng 3.6% và LF tăng 4.2%. Acid uric, CRP siêu nhạy và Non-HDL cholesterol tăng cao kết hợp với mức TF, HF và LF thấp hơn. Đối tượng huyết áp cao có LF thấp hơn 9.2% so với người bình áp và hiện nay hút thuốc có LF thấp hơn 15.5% so với người không hút thuốc [9]

Tác giả Seung-Jun Lee và cộng sự nghiên cứu sự kết hợp biến thiên nhịp tim và thang điểm nguy cơ Framingham cùng với các yếu tố ảnh hưởng trên biến thiên nhịp tim ở 323 nam giới không béo phì. Các đối tượng chia làm 3 nhóm theo thang điểm nguy cơ. Kết quả cho thấy các thông số TP (p=0.008), LF (p=0.024) và HF (p=0.003) thay đổi ngược với các nhóm nguy cơ, nghĩa là nguy cơ càng tăng thì các thành phần biến thiên nhịp tim càng giảm, hay nói cách khác có sự suy giảm thần kinh tự chủ khi yếu tố nguy cơ tim mạch gia tăng [33].

2.4.2 Biến thiên nhịp tim là yếu tố dự đoán các sự kiện tim mạch trong dân số

Các công trình nghiên cứu dựa trên dân số cho thấy biến thiên nhịp tim giảm là yếu tố dự đoán các sự kiện tim mạch trong tương lai.

Nghiên cứu ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study cohort) trên 2252 đối tượng không có bệnh mạch vành. Sau 3 năm theo dõi, kết quả cho thấy giảm biến thiên nhịp tim là yếu tố dự báo quan trọng cho sự xuất hiện mới bệnh mạch vành [11]

Cũng trong nghiên cứu ARIC trên 2359 đối tượng đã có hội chứng chuyển hoá, tuổi từ 45 đến 64, tác giả ghi nhận các rối loạn của hội chứng chuyển hoá có tác dụng xấu trên kiểm soát thần kinh tự chủ tim và giảm biến thiên nhịp tim góp phần gia tăng các sự kiện tim mạch sau đó [12]

2.4.3 Biến thiên nhịp tim và tiên lượng nhồi máu cơ tim, suy tim

Với giả thiết có rối loạn thần kinh tự chủ sau nhồi máu cơ tim ảnh hưởng đến tiên lượng, bằng phương pháp đánh giá biến thiên nhịp tim sau 10 – 12 ngày nhồi máu, tác giả Balanescu S và cộng sự nghiên cứu 463 bệnh nhân nhồi máu cơ tim, trong đó 211 bệnh nhân điều trị bằng tiêu sợi huyết hay can thiệp mạch vành qua da

nguyên phát trong vòng 12 giờ nhồi máu, 251 bệnh nhân điều trị thường quy. Tác giả ghi nhận nhóm được điều trị tái tưới máu đều có các thông số biến thiên nhịp tim cao hơn nhóm điều trị thường quy. Tỷ lệ LF/HF > 2, nhịp nhanh thất không kéo dài và phân xuất tổng máu thất trái < 40% là các biến tương quan độc lập sau 1 năm nhồi máu [6]

Tác giả Juhani O Valkama và cộng sự [21] sử dụng các thông số biến thiên nhịp tim theo phổ tần số nghiên cứu 43 bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp trong 2 giai đoạn sớm (0 – 12 giờ kể từ khi đau ngực) và 1 tuần sau nhồi máu, chia ra 2 nhóm vị trí nhồi máu thành trước có 22 bệnh nhân, thành dưới có 21 bệnh nhân. Kết quả cho thấy tất cả các thông số theo phổ tần số đều thấp hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm bệnh nhân nhồi máu cơ tim thành trước so với thành dưới ở giai đoạn sớm ($p < 0.05$), ở giai đoạn sau 1 tuần thì không có sự khác biệt giữa 2 nhóm vị trí nhồi máu. Thành phần HF thấp hơn có ý nghĩa ở giai đoạn sau 1 tuần so với giai đoạn sớm trong cả 2 nhóm vị trí nhồi máu, các thành phần còn lại không thay đổi có ý nghĩa. Phân suất tổng máu thất trái có tương quan với TF, LF, VLF ($p < 0.05$). Thành phần LF và HF thấp hơn có ý nghĩa ở bệnh nhân có nhịp nhanh thất không kéo dài so với nhóm bệnh nhân không có rối loạn nhịp thất trong giai đoạn sau 1 tuần nhồi máu.

Tác giả Stefano Guzzetti và cộng sự nghiên cứu biến thiên nhịp tim trên 330 bệnh nhân suy tim có nhịp xoang, ghi nhận nhóm bệnh nhân có các chỉ số VLF giảm $\leq 509\text{ms}^2$ ban đêm, áp lực động mạch phổi bít $\geq 18\text{mmHg}$ và phân xuất tổng máu thất trái $\leq 24\%$ thì độc lập với tử vong trong tiến trình suy tim, trong khi nhóm bệnh nhân có LF $\leq 20\%$ ban đêm và đường kính cuối tâm trương thất trái $\geq 61\text{mm}$ thì liên kết với đột tử do tim. [39].

2.4.4 Biến thiên nhịp tim và tăng huyết áp

Đã có nhiều công trình nghiên cứu về biến thiên nhịp tim trên bệnh nhân tăng huyết áp, nhìn chung các tác giả đều nhận xét thấy có sự rối loạn biến thiên nhịp tim trong giai đoạn sớm hoặc muộn của bệnh tăng huyết áp.

Trong nghiên cứu ARIC [24], với dân số 2.359 nam và nữ tuổi từ 45-64 đã cho thấy các chỉ số biến thiên nhịp tim đều giảm ở bệnh nhân có hội chứng chuyển

hoá, và chỉ số HF trung bình thấp hơn so với những bệnh nhân không có hội chứng chuyển hoá. Kết luận của nghiên cứu này đã gợi ý các rối loạn trong hội chứng chuyển hoá đều có ảnh hưởng trên hoạt động thần kinh giao cảm, và sự giảm biến thiên nhịp tim này đã góp phần làm gia tăng nguy cơ các sự kiện tim mạch sau đó.

Với giả thiết có sự rối loạn điều hoà thần kinh tự chủ trong giai đoạn sớm của tăng huyết áp, trong nghiên cứu Framingham [36] với 633 nam và 801 nữ không có tăng huyết áp, sau 4 năm theo dõi có 119 nam và 125 nữ mới khởi phát tăng huyết áp, và biến thiên nhịp tim đều giảm ở cả 2 giới bị tăng huyết áp. Ở những bệnh nhân nam không tăng huyết áp thì biến thiên nhịp tim thấp hơn có nguy cơ cao hơn trong việc xuất hiện huyết áp cao sau này.

Một công trình nghiên cứu dịch tễ trên 1436 đối tượng về ảnh hưởng của tiền tăng huyết áp và tiền sử gia đình có tăng huyết áp trên chức năng thần kinh tự chủ tim của tác giả Jin-Shang Wu và cộng sự [20], dựa vào phân tích phổ tần số, nghiên cứu cho thấy có sự mất cân bằng thần kinh tự chủ tim ở nhóm bệnh nhân tiền tăng huyết áp trong đó thành phần trương lực giao cảm gia tăng.

Mức độ huyết áp càng cao thì mức độ suy giảm chức năng thần kinh tự chủ càng giảm được chứng minh qua nghiên cứu của tác giả Mussalo, Hanna và cộng sự [29]. Nghiên cứu so sánh 2 nhóm tăng huyết áp nặng (n=34) và nhẹ (n=29) cho thấy các thành phần TF, LF và HF đều giảm nhiều hơn ở nhóm tăng huyết áp nặng. Tương tự Martini G và cộng sự [27] nghiên cứu biến thiên nhịp tim và chức năng tâm trương ở bệnh nhân tăng huyết áp giới hạn có hay không có phì đại thất trái, đã cho thấy những bệnh nhân tăng huyết áp kèm phì đại thất trái đều có biến thiên nhịp tim giảm so với nhóm không có phì đại thất trái.

2.4.5 Biến thiên nhịp tim và thuốc điều trị bệnh tim mạch

Nghiên cứu spironolactone trên các thay đổi biến thiên nhịp tim ở bệnh nhân suy tim của tác giả Zhang Yu và cộng sự trên 24 bệnh nhân suy tim [45]. Kết quả cho thấy các bệnh nhân suy tim đều có biến thiên nhịp tim giảm hơn so với đối tượng khoẻ mạnh, sau 4 tuần điều trị có sự gia tăng có ý nghĩa thống kê các thông số biến thiên nhịp tim ở nhóm suy tim có dùng spironolactone so với nhóm suy tim

điều trị thường quy, đặc biệt các thông số HF và NN. Ngoài ra hiệu quả của thuốc đạt hiệu quả lớn nhất vào buổi sáng, từ 6 giờ đến 10 giờ, không chỉ gia tăng các thông số biến thiên nhịp tim mà còn có giảm nhịp tim trong thời gian này.

Biến thiên nhịp tim cũng là phương tiện để đánh giá hiệu quả điều trị khi sử dụng thuốc hạ áp như nghiên cứu của Karas M và cộng sự [23] biến thiên nhịp tim thay đổi theo nhịp ngày đêm khác nhau khi dùng các thuốc ức chế canxi (amlodipin), ức chế men chuyển (ramipril), ức chế AT1 (telmisartan). Mặc dù tất cả đều có tác dụng hạ áp, nhưng có sự hoạt hoá giao cảm trong ngày và giảm hoạt tính phó giao cảm ban đêm đối với amlodipin, tương ứng tăng nồng độ Norepinephrine huyết tương; ramipril chỉ làm tăng hoạt tính phó giao cảm ban ngày; telmisartan làm gia tăng hoạt tính phó giao cảm cả ngày và đêm và không có thay đổi nồng độ Norepinephrine huyết tương. Tương tự tác giả Jacek Lewandowski và cộng sự so sánh hiệu quả Telmisartan và Enalapril ở 32 bệnh nhân tăng huyết áp [19], sau 4 tuần theo dõi thấy cả hai đều giảm huyết áp nhưng telmisartan làm giảm có hiệu quả hơn tính cân bằng thần kinh tự chủ so với enalapril.

Một trong những hiệu quả tốt của chẹn beta trên bệnh nhân suy tim là cải thiện rối loạn chức năng thần kinh tự chủ. Tác giả Doron Aronson và cộng sự nghiên cứu 199 bệnh nhân suy tim mất bù, tuổi trung bình 60 ± 14 năm với NYHA III (66%) và NYHA IV (34%). Kết quả là các thông số biến thiên nhịp tim đều giảm nhưng ở nhóm có dùng chẹn beta thì biến thiên nhịp tim giảm ít hơn. Các thành phần TF, ULF và HF đều cao hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm dùng chẹn beta, đồng thời trung bình số cơn rối loạn nhịp nhanh thất cũng thấp hơn có ý nghĩa ở nhóm bệnh nhân này [10]

2.4.6 Biến thiên nhịp tim liên quan chu kỳ ngày đêm và nguy cơ xuất hiện rối loạn nhịp thất, đột tử do tim

Từ vong do bệnh lý tim mạch nói chung mỗi năm vẫn cao, trong đó tình trạng đột tử do tim ước tính khoảng 500.000 trường hợp với nguyên nhân đa số là rung thất. Tác giả Singer DH và cộng sự [35] nhận thấy có sự liên quan giữa biến thiên nhịp tim thấp và đột tử do tim :

1. Bệnh nhân có nguy cơ đột tử sẽ có biến thiên nhịp tim thấp xảy ra trước khi đột tử.

2. Chức năng phó giao cảm tim bị giảm trước khi xuất hiện đột tử và các thay đổi thần kinh tự chủ góp phần phát triển tính không ổn định điện học tim các bệnh nhân này.

Có sự thay đổi ý nghĩa biến thiên nhịp tim ngay trước khi khởi phát rối loạn nhịp thất nhanh. Tác giả Huikuri và cộng sự cho thấy có sự thay đổi ý nghĩa về tần số tim, HF, LF và VLF ở bệnh nhân sau nhồi máu cơ tim có rung thất hay ngưng tim, so với nhóm chứng và nhóm bệnh nhân sau nhồi máu cơ tim không rối loạn nhịp thất [18]. Các thay đổi này xảy ra 1 giờ trước khi khởi phát rối loạn nhịp thất nhanh, và nặng hơn ở nhóm bệnh nhân nhanh thất kéo dài so với nhóm bệnh nhân nhanh thất không kéo dài. Shusterman V và cộng sự [40] cũng ghi nhận tương tự có tăng nhịp tim, giảm LF và tỉ lệ LF/HF trước khi khởi phát rung thất. Các kết quả trên gợi ý có sự thay đổi tác động qua lại giữa hai hệ thần kinh giao cảm và phó giao cảm trước khi khởi phát các rối loạn nhịp nhanh thất.

Mới đây, tác giả Tom D. J. Smilde và cộng sự nghiên cứu giá trị tiên lượng biến thiên nhịp tim và rối loạn nhịp thất trong 13 năm theo dõi bệnh nhân suy tim nhẹ đến vừa. Dân số gồm 90 bệnh nhân NYHA II (80%) và NYHA II (20%) với tuổi trung bình 60.5 ± 8 năm, phân xuất tổng máu thất trái là 0.29 ± 0.09 và 85% là nam giới. Vào thời điểm bắt đầu nghiên cứu, tất cả bệnh nhân chỉ dùng lợi tiểu, digoxin, ức chế men chuyển, còn ức chế beta thì dùng thời gian sau. Kết quả cho thấy trong các thông số biến thiên nhịp tim thì thành phần TF $> 2500\text{ms}^2$ là yếu tố nguy cơ quan trọng cho tử vong tim mạch nhưng không đột tử do tim, còn phân xuất tổng máu thất trái $< 30\%$ và ngoại tâm thu thất/giờ > 20 là yếu tố nguy cơ độc lập cho cả tử vong tim mạch và đột tử do tim [43].

2.4.7 Biến thiên nhịp tim và đánh giá chức năng máy tạo nhịp tim.

Ở bệnh nhân cấy máy tạo nhịp phá rung tự động cũng có giảm biến thiên nhịp tim trước khi rung thất xảy ra như nghiên cứu Meyerfeld và cộng sự [28]. Nghiên cứu chia các sự kiện rung thất thành hai chu kỳ < 270 ms (rung thất nhanh)

và > 270 ms (rung thất chậm). Rung thất chậm xảy ra trong giai đoạn tăng tần số tim, rung thất nhanh xảy ra trong giai đoạn tần số tim giảm. Nghiên cứu Shusterman [40] cho thấy nhóm có LF và tỉ lệ LF/HF cao ngay lúc khởi đầu, khi rung thất xảy ra thì LF giảm trước đó 2 giờ, HF thì giảm trước đó 15 phút. Trong khi nhóm có LF và tỉ lệ LF/HF thấp hơn ngay lúc khởi đầu, khi xảy ra rung thất thì LF và HF không thay đổi trước đó. Như vậy, các nghiên cứu đã cho thấy biến thiên nhịp tim đã cung cấp thông tin tương đối về dự báo rối loạn nhịp thất sẽ xảy ra trong tương lai của bệnh nhân.

2.4.8 Biến thiên nhịp tim và rung nhĩ

Vai trò của biến thiên nhịp tim trong trong rung nhĩ cũng được nhiều nghiên cứu đề cập đến. Nghiên cứu của Federico Lombardi và cộng sự [16] trên 93 bệnh nhân rung nhĩ kéo dài được chuyển về nhịp xoang bằng sốc điện và dùng cordarone điều trị. Sau 2 tuần, 25 bệnh nhân tái phát rung nhĩ đều có tỉ lệ LF/HF cao hơn nhóm không tái phát rung nhĩ có ý nghĩa thống kê (5.8 ± 6.86 vs. 1.1 ± 1.7). Trong phân tích hồi qui logistic, tỉ lệ LF/HF có ý nghĩa kết hợp với rung nhĩ tái phát (OR = 1.97, CI=1.33-2.94). Với điểm cắt ≥ 2 thì tỉ lệ LF/HF có độ nhạy là 76% và độ đặc hiệu là 90%.

Các thay đổi tương lực giao cảm và phó giao cảm trước và sau khi xảy ra rung nhĩ kịch phát không có bệnh tim cấu trúc cũng được đề cập đến. Nghiên cứu Tomita T [42] chia 2 nhóm rung nhĩ kịch phát: Nhóm N có 14 bệnh nhân rung nhĩ kịch phát ban đêm, nhóm D có 9 bệnh nhân rung nhĩ kịch phát ban ngày. Thời gian xảy ra rung nhĩ kịch phát > 30 phút và thời gian duy trì nhịp xoang trước và sau xảy ra rung nhĩ > 60 phút, thời gian trung bình xảy ra rung nhĩ kịch phát là 6.2 ± 1.2 giờ. Kết quả cho thấy:

- Nhóm N: thành phần HF và LF tăng dần trước khi xảy ra rung nhĩ và giảm có ý nghĩa thống kê sau rung nhĩ. Không có thay đổi tỉ lệ LF/HF trước và sau rung nhĩ kịch phát.
- Nhóm D: tăng có ý nghĩa tỉ lệ LF/HF trước rung nhĩ và giảm LF, tỉ lệ LF/HF sau rung nhĩ, thành phần HF không thay đổi.

2.4.9 Biến thiên nhịp tim và ngắt do vagal

Ngất là tình trạng mất ý thức tạm thời kết hợp với mất trương lực tư thế và hiện tượng này phục hồi tự nhiên. Ngất do vagal là nguyên nhân chính của ngất không giải thích được. Chậm nhịp tim và hạ huyết áp thoáng qua do rối loạn chức năng thần kinh tự chủ tim là cơ chế sinh lý bệnh chủ yếu của ngất do vagal. Tác giả Kang TS và cộng sự [22] nghiên cứu 45 bệnh nhân ngất bằng Holter điện tim 24 giờ, chia ra 2 nhóm theo kết quả nghiệm pháp bàn nghiêng dương tính hay âm tính và nhóm chứng gồm 9 người. Kết quả cho thấy tỉ lệ cân bằng giao cảm và phó giao cảm (LF/HF) có ý nghĩa cao hơn ở nhóm bệnh nhân ngất so với nhóm chứng, và các thông số LF, HF không khác nhau trong 3 nhóm. Kết quả này cũng tương tự nghiên cứu Alfonso Lagi và cộng sự trên 40 bệnh nhân ngất do vagal tái phát trong 2 năm và 20 người khỏe mạnh. Nghiên cứu đánh giá biến thiên nhịp tim vào ban đêm và nhận thấy tỉ lệ LF/HF gia tăng, các thông số trương lực vagal (RMSSD, pNN50) giảm có ý nghĩa thống kê [5].

2.5 BIẾN THIÊN NHỊP TIM THEO PHỔ TẦN SỐ NGƯỜI BÌNH THƯỜNG

2.5.1 Nghiên cứu của hội điện sinh lý Trung hoa trên 1468 người bình thường ở các lứa tuổi khác nhau [3]

KHOẢNG GIÁ TRỊ BÌNH THƯỜNG PHỔ TẦN SỐ THEO NHÓM TUỔI

		TP (ms ²)	VLF (ms ²)	LF (ms ²)	Lfnu	HF(ms ²)	Hfnu	LF/HF
< 20	Nam	3547.61-20491.35	707.1-2788.4	295.5-1700.4	3.61-38.44	719.3-4455	719.3-4455	61.56-96.39
	Nữ	888.26-2145.65	226.28-862.75	274.71-635.75	29.19-47.98	372.95-901.25	372.95-901.25	52.15-70.81
20 - 29	Nam	257.96-23494.77	110.85-16373.7	15.2-3206.38	4.49-85.71	68.7-9187.88	68.7-9187.88	14.26-97.45
	Nữ	329.43-15905.26	130.75-5934.08	16.58-2918.3	1.59-66.76	53.35-6772.58	53.35-6772.58	21.97-269.57
30 - 39	Nam	258.67-16707.48	95.66-11002.5	18.04-3025	3.2-90.21	29.45-6136	29.45-6136	4.57-6136
	Nữ	460.39-7946.16	103.89-5036.18	19.4-1193.08	3.94-78.62	69.8-4802.35	69.8-4802.35	13.16-99.12
40 - 49	Nam	153.86-12293.39	43.56-10791.2	34.85-1164.4	7.45-93.61	21.8-2622.2	21.8-2622.2	7.09-95.04
	Nữ	273.97-7069.2	71.11-4629.88	16-758.5	5.5-84.7	41.31-2862.25	41.31-2862.25	9.85-96.23
50 - 59	Nam	117.34-10181.03	46.47-9668.55	9.18-1674	4.18-84.66	18.55-3448.2	18.55-3448.2	7.69-119.82
	Nữ	153.47-5445.79	43.5-5228.44	10-844.75	2.4-72.55	29.39-1577.75	29.39-1577.75	10.46-97.6
60 - 69	Nam	151.11-7116.95	65.5-6105.08	9.53-1508	4.88-83.88	39.05-2703.08	39.05-2703.08	7.81-97.16
	Nữ	172.77-5217.42	49.1-3956.58	7.1-868.85	4.4-82.27	24.93-2733.33	24.93-2733.33	17.73-95.6
>70	Nam	2334.39-4597.27	332.2-4089.95	58.6-836.65	7.66-49.46	429.35-1333.75	429.35-1333.75	50.55-92.35

TRUNG BÌNH CỘNG GIÁ TRỊ BÌNH THƯỜNG PHỔ TẦN SỐ THEO NHÓM TUỔI

		TP (ms ²)	VLF (ms ²)	LF (ms ²)	Lfnu	HF(ms ²)	Hfnu	LF/HF
< 20	Nam	9256.56±7391.82	1900.40±990.29	259.5±1700.4	20.00±15.67	1943.4±1631.51	79.99±15.67	0.29±0.26
	Nữ	1575.26±672.37	470.68±352.49	274.71±635.75	39.94±10.27	654.96±280.43	60.91±9.89	0.70±0.27
20 - 29	Nam	4706.50±5758.62	2136.56±4417.62	15.2±3206.38	30.86±22.69	1883.77±2294.08	75.56±46.53	0.88±1.69
	Nữ	4024.06±4729.41	1236.92±1748.76	16.58±2918.3	23.86±19.19	1950.08±2189.14	92.87±100.43	0.46±0.89
30 - 39	Nam	3935.10±4420.75	2027.31±3226.92	18.04±3025	55.54±175.94	1304.73±2250.22	56.09±36.58	1.53±2.51
	Nữ	2429.26±2168.42	1443.11±2407.17	19.4±1193.08	151.85±203.03	879.79±1148.31	71.70±47.27	0.67±0.85
40 - 49	Nam	2551.80±3047.97	1742.73±2577.52	34.85±1164.4	86.02±479.52	597.92±772.50	53.04±28.30	7.45±65.97
	Nữ	2027.13±1872.49	1138.47±1490.14	16±758.5	56.81±176.54	686.99±1035.98	127.42±764.12	0.88±1.27
50 - 59	Nam	2315.39±2463.89	1760.08±2368.13	9.18±1674	43.39±26.11	520.19±882.89	54.39±33.11	1.37±1.56
	Nữ	1464.64±1453.83	937.11±1421.61	10±844.75	29.99±20.81	453.32±519.35	65.62±26.75	0.62±0.71
60 - 69	Nam	1888.05±3009.88	1208.47±2768.79	9.53±1508	31.16±21.78	550.72±711.06	68.31±28.42	2.37±12.29
	Nữ	1726.28±2994.84	752.70±1030.31	7.1±868.85	28.46±20.09	842.89±2746.16	70.84±21.46	1.14±5.16
>70	Nam	3175.9±1329.47	1796.67±2158.46	58.6±836.65	29.77±22.14	867.67±476.84	70.23±22.14	0.52±0.47

2.5.2 Huỳnh văn Minh và cộng sự qua nghiên cứu 94 đối tượng khoẻ mạnh tuổi từ 18 đến 72 chúng tôi ghi nhận các thông số biến thiên nhịp tim theo phổ tần số

HF (ms ²)	207.38±23.24	LnHF	4.87±0.10
LF (ms ²)	155.29±32.05	LnLF	4.48±4.48
VLF (ms ²)	141.93±32.25	LnVLF	4.42±0.09
ULF (ms ²)	15.52±1.23	LnULF	2.49±0.08
TF (ms ²)	2029.69±309.04	LnTF	7.19±0.09

3. KẾT LUẬN

1. Rối loạn nhịp tim là dạng triệu chứng thường gặp với các mức độ biểu hiện lâm sàng khác nhau, đơn giản hay phức tạp, gặp ở các đối tượng có hay không có bệnh tim mạch.
2. Holter điện tim là phương tiện chẩn đoán
 - Đơn giản, dễ thực hiện
 - Phương pháp chẩn đoán không xâm lấn
 - Đánh giá số lượng, mức độ và các dạng rối loạn nhịp khác nhau trên cùng bệnh nhân ở các thời điểm khác nhau, nhịp ngày đêm.
3. Biến thiên nhịp tim qua theo dõi Holter điện tim với phương pháp phân tích theo phổ tần số
 - Phương pháp chẩn đoán không xâm nhập
 - Đánh giá gián tiếp khá chính xác hoạt động hệ thần kinh tự chủ tác động lên hệ tim mạch
 - Ứng dụng trong chẩn đoán, theo dõi và tiên lượng các bệnh lý tim mạch cũng như đánh giá hiệu quả sử dụng thuốc tim mạch.
4. Cần ứng dụng Holter điện tim 24 giờ trong lâm sàng rộng rãi

TÀI LIỆU THAM KHẢO

TIẾNG VIỆT

1. Huỳnh Văn Minh (2008). Giáo trình sau đại học. Tim mạch học. Nhà xuất bản đại học Huế, trang 11-34.
2. Huỳnh Văn Minh và cộng sự (2002). Nghiên cứu tỉ lệ rối loạn nhịp tim của người trên 15 tuổi tại thành phố Huế. Kỷ yếu toàn văn các đề tài khoa học. Tạp chí tim mạch số 29. Tr 348 – 354.
3. Huỳnh Văn Minh (2009). Holter điện tâm đồ 24 giờ trong bệnh lý tim mạch. Nhà xuất bản đại học Huế.

TIẾNG ANH

4. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Barger AC, Cohen RJ (1981). Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat to beat cardiovascular control. *Science*;213:220-222.
5. Alfonso Lagi, Carlo Tamburini, Lamberto Fattorini, Simone Cencetti (2006). Autonomic control of heart rate variability in vasovagal syncope: A study of the nighttime period in 24-hour recordings. *Clinical Autonomic Research*; 9: 179-183.
6. Balanescu S, Corlan AD, Dorobantu M, Gherasim L (2004). Prognostic value of heart rate variability after acute myocardial infarction. *Med Sci Monit*, Jul;10(7):CR307-15
7. Bigger JT, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Kleiger RE, Rottman JN (1992). Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation*;85:164-171.
8. Brown AM (1980) Receptors under pressure: an update on baroreceptors. *Circ Res* 46: 1.
9. Denise Felber Dietrich¹, Christian Schindler, Joel Schwartz et al (2006). Heart rate variability in an ageing population and its association with

- lifestyle and cardiovascular risk factors: results of the SAPALDIA study. *Europace* 8,521–529.
10. Doron Aronson, Andrew J. Burger (2001). Effect of beta-blockade on heart rate variability in decompensated heart failure. *International Journal of Cardiology*; Volume 79, Issue 1, Pages 31-39.
 11. Duanping LJao, Jianwen Cai, Wayne D. Rosamond, Ralph W. Barnes et al (1997). Cardiac Autonomic Function and Incident Coronary Heart Disease: A Population-based Case-Cohort Study. *The ARIC Study. Epidemiol*; 145:696-706
 12. Duanping Liao, Richard P. Sloan, Wayne E. Cascio, Aaron R. Folsom (1998). Multiple Metabolic Syndrome Is Associated With Lower Heart Rate Variability. *The Atherosclerosis Risk in Communities Study. Diabetes Care*21:2116–2122.
 13. Duanping Liao, Mercedes Carnethon, Gregory W. Evans, Wayne E. Cascio and Gerardo Heiss (2002). Lower Heart Rate Variability Is Associated With the Development of Coronary Heart Disease in Individuals With Diabetes. *The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Diabetes* 51:3524–3531.
 14. Ewing DJ, Martin CN, Young RJ, Clarke BF (1985). The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years' experience in diabetes. *Diabetes Care.*;8:491-498.
 15. F. Buccelletti, E. Gilardi, E. Scaini, L. Galiuto, R. Persiani, A. Biondi, F. Basile, N. Gentiloni Silveri (2009). Heart rate variability and myocardial infarction: systematic literature review and metanalysis. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*; 13: 299-307.
 16. Federico Lombardi, Andrea Colombo et al (2001). Heart rate variability and early recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion. *J Am Coll Cardiol*; 37:157-162.

17. Hon EH, Lee ST (1965). Electronic evaluations of the fetal heart rate patterns preceding fetal death: further observations. *Am J Obstet Gynecol.*;87:814-826
18. Huikuri HV, Valkama JO, Airaksinen KE, et al (1993). Frequency domain measures of heart rate variability before the onset of nonsustained and sustained ventricular tachycardia in patients with coronary artery disease. *Circulation*; 87:1220–8.
19. Jacek Lewandowski , Piotr Abramczyk et al (2008). The Effect of Enalapril and Telmisartan on Clinical and Biochemical Indices of Sympathetic Activity in Hypertensive Patients. *Clinical and Experimental Hypertension*, Vol. 30, No. 5, Pages 423-432.
20. Jin-Shang Wu, Feng-Hwa Lu et al (2008). Epidemiological Study on the Effect of Pre-Hypertension and Family History of Hypertension on Cardiac Autonomic Function. *J Am Coll Cardiol*;51:1896–901.
21. Juhani O Valkama, Heikki V Huikuri, K E Juhani Airaksinen, Markku L Linnaluoto and Juha T Takkunen (1994). Determinants of frequency domain measures of heart rate variability in the acute and convalescent phases of myocardial infarction. *Cardiovascular Research*;28:1273-1276
22. Kang TS, Kim DJ, Kwon HM, Byun KH, Kim IJ, Kang SM et al (2000). Analysis of Heart Rate Variability in 24-Hour Holter monitoring of Patients with Vasovagal Syncope. *Korean Circ J. Nov*;30(11):1417-1422.
23. Karas M, Lacourcère Y, LeBlanc AR, Nadeau R, Duá B, Florescu M, Lamarre-Cliche M, Poirier L, Laroche P, de Champlain J (2005). Effect of the renin-angiotensin system or calcium channel blockade on the circadian variation of heart rate variability, blood pressure and circulating catecholamines in hypertensive patients. *J Hypertens. Jun*;23(6):1251-60.
24. Liao D, Sloan RP, Cascio WE, Folsom AR, Liese AD, Evans GW, Cai J, Sharrett AR (1998). Multiple metabolic syndrome is associated with lower

- heart rate variability. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes Care*. Dec;21(12):2116-22
25. Malik M, Camm A.J, eds (1995). *Heart rate variability*. Futura Publishing Co, Amonk, NY.
26. Malliani A, Lombardi F, Pagani M (1994). Power spectrum analysis of heart rate variability: a tool to explore neural regulatory mechanisms. *Br Heart J*;71:1-2.
27. Martini G, Rabbia F, Gastaldi L, Riva P, Sibona MP, Morra di Cella S, Chiandussi L, Veglio F (2001). Heart rate variability and left ventricular diastolic function in patients with borderline hypertension with and without left ventricular hypertrophy. *Clin Exp Hypertens* ;23(1-2):77-87.
28. Meyerfeldt U, Wessel N, Schutt H, et al (2002). Heart rate variability before the onset of ventricular tachycardia: differences between slow and fast arrhythmias. *Int J Cardiol*; 84:141-51.
29. Mussalo, Hanna; Vanninen, Esko; Ikäheimo et al (2001). Heart rate variability and its determinants in patients with severe or mild essential hypertension. *Clinical Physiology*, Volume 21, Number 5.
30. Peter R. Kowey, Dusan Z. Kocovic (2003). Ambulatory Electrocardiographic Recording. *Circulation*; 108:e31-e33.
31. Pomeranz M, Macaulay RJB, Caudill MA, Kutz I, Adam D, Gordon D, Kilborn KM, Barger AC, Shannon DC, Cohen RJ (1985), Benson M. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol.*;248:H151-H153.
32. Sayers BM (1973). Analysis of heart rate variability. *Ergonomics*, 16:17-32.
33. Seung-Jun Lee., Young-Sung Suh, Dae-Hyun Kim (2008). The Relationship of Framingham Risk Score and Heart Rate Variability in Non-obese Males. *J Korean Acad Fam Med* ;29:330-335.

34. Schiller (1995), 'AT – 10 User's guide', The Art of diagnostics, pp 1.3 – 8.
35. Singer DH, Martin GJ, Magid N, Weiss JS, Schaad JW, Kehoe R, Zheutlin T, Fintel DJ, Hsieh AM, Lesch M (1988). Low heart rate variability and sudden cardiac death. *J Electrocardiol.*;21 Suppl:S46-55. Review
36. Singh JP, Larson MG, Tsuji H, Evans JC, O'Donnell CJ, Levy D (1998). Reduced heart rate variability and new-onset hypertension: insights into pathogenesis of hypertension: the Framingham Heart Study. *Hypertension.* Aug;32(2):293-7
37. S. Serge Barold (2005). Norman J. "Jeff" Holter—"Father" of Ambulatory ECG Monitoring. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology* 14, 117–118,.
38. Stauss HM (2003). Heart rate variability. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 285: R927-R931.
39. Stefano Guzzetti, Maria Teresa La Rovere, Gian Domenico Pinna (2005). Different spectral components of 24 h heart rate variability are related to different modes of death in chronic heart failure. *European Heart Journal* 26, 357–362
40. Shusterman V, Aysin B, Gottipaty V, et al (1998). Autonomic nervous system activity and the spontaneous initiation of ventricular tachycardia. *ESVEM Investigators. Electrophysiologic Study Versus Electrocardiographic Monitoring Trial. J Am Coll Cardiol*; 32:1891–9.
41. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology (1996). Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation*;93:1043–65.
42. Tomita T, Takei M, Saikawa Y, Hanaoka T et al (1997). Role of autonomic tone in the initiation and termination of paroxysmal atrial fibrillation in patients without structural heart disease. *Circulation*; 96:1209-1216.

43. Tom D. J. Smilde, Dirk J. van Veldhuisen, Maarten P. van den Berg (2009). Prognostic value of heart rate variability and ventricular arrhythmias during 13-year follow-up in patients with mild to moderate heart failure. *Clinical Research in Cardiology*; Volume 98, Number 4.
44. Wolf MM, Varigos GA, Hunt D, Sloman JG (1978). Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. *Med J Aust*;2:52-53.
45. Zhang Yu, Liu Jie, Wang Yan-hua, Zhang Qing-yan, Gong Yuxia, Liu Na (2006). Intervention of spironolactone on heart rate variability and its circadian rhythm in patients with heart failure. *Journal of Chinese Clinical Medicine*;10;Vol.1, No.5