

РАНИ ПРЕДИКТОРИ РИЗИКА ЗА НАСТАНАК ИЗНЕНАДНЕ СРЧАНЕ СМРТИ ПОСЛЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА: РЕЗУЛТАТИ ИСПИТИВАЊА 881 БОЛЕСНИКА

Бранислав МИЛОВАНОВИЋ¹, Мирјана КРОТИН¹, Дејана ВУКОВИЋ²,
Весна БИСЕНИЋ¹, Тијана МИРЈАНИЋ¹, Славица НИКОЛИЋ¹

¹Клиничко-болнички центар „Бежанијска коса”, Београд;

²Институт за социјалну медицину, Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Истраживања су показала да су поремећаји реполаризације леве коморе, аутономна дисфункција и поремећај систолне функције леве коморе повезани са настанком изненадне смрти после инфаркта миокарда.

Циљ рада Циљ рада је био да се испита прогностички значај најважнијих предиктора ризика током прве недеље од настанка инфаркта миокарда.

Метод У студију је укључен 881 болесник, који је надгледан од једног месеца до 57 месеци. У току прве недеље после инфаркта урађени су ЕКГ са стандардним и X, Y и Z ортогоналним одводима и векторкардиограм, одређени су QT интервал и касни потенцијали, урађена је краткотрајна спектрална анализа RR варијабилитета, нелинеарна (Poincare plot) анализа и ехокардиографски преглед срца. Анализа преживљавања је рађена применом Коксовог хазардног модела (Cox Proportional Step Wise Hazards Model). У овом моделу анализе укључене су све варијабле које су показале значајну повезаност у униваријантној анализи.

Резултати У униваријантној анализи су следећи параметри мерени првог дана били значајни предиктори смртности: мале вредности односа ниске и високе фреквенције – LF/HF ($p=0,000$), инверзија T у X одводу ($p=0,000$), висок P талас у D2 одводу ($p=0,030$) и смањена систолна функција ($p=0,000$). У мултиваријантној анализи су следећи параметри издвојени као значајни предиктори ризика: инверзија T таласа у X одводу, смањен однос LF/HF, позитивни касни потенцијали и смањена систолна функција леве коморе.

Закључак Параметри који одражавају поремећај систолне функције леве коморе са симпатовагусним дисбалансом и електричном нестабилношћу представљају кључне предикторе ризика током првих неколико дана после инфаркта миокарда.

Кључне речи: фактори ризика; инфаркт миокарда; касни потенцијали; RR варијабилитет

УВОД

Позната је чињеница да поремећај реполаризације и систолне функције после акутног инфаркта миокарда може створити супстрат за настанак вентрикуларних аритмија и изненадну смрт. Постојање овог супстрата се може утврди бележењем касних потенцијала. Многа истраживања су показала да продужење QT интервала одражава поремећај реполаризације и да је статистички повезано са већим ризиком за настанак изненадне срчане смрти и тешких аритмија [1-4]. Највеће ограничење овог параметра за прогнозу исхода инфаркта односи се на методолошке проблеме у мерењу и корекцији фреквенције рада срца [5-9].

Према резултатима многих студија, QT дисперзија, као варијација трајања QT интервала, одражава ненормалност реполаризације, али су резултати који се односе на прогностички значај контроверзни. Методолошки проблем који се односи на мерења јавља се и када их обављају људи и када се користе машине [10, 11].

Анализа морфологије T таласа, посебно петље T таласа, последњих година је ново поље интересовања, нарочито када се има у виду чињеница да су раније студије показале да се T талас и ST сегмент разликују код здравих особа и болесника с обољењима срца [12, 13].

ЦИЉ РАДА

Циљ ове студије је био да се одреди прогностички значај параметара реполаризације леве коморе, посебно морфологије T таласа и дужине QT интервала, код болесника с инфарктом миокарда и да се затим они упореде са стандардним предикторима ризика, као што су краткотрајна спектрална и нелинеарна анализа RR варијабилитета, анализом касних потенцијала и поремећајем систолне функције леве коморе.

МЕТОД РАДА

Испитан је 881 болесник који је консекутивно примљен са дијагнозом акутног инфаркта миокарда у Коронарну јединицу Клиничко-болничког центра „Бежанијска коса” у Београду од септембра 1998. до октобра 2003. године. Сви болесници су укључени у „Програм за стратификацију ризика и праћење након инфаркта миокарда”, који се изводи у Неурокардиолошкој лабораторији КБЦ „Бежанијска коса”. Време надгледања је у просеку трајало 49,7 месеци (распон од једног месеца до 57 месеци). Мера исхода у студији је био укупни морталитет. Код свих испитаника су урађени ЕКГ са векторкардиографском анализом, ЕКГ са краткотрајном и нелинеарном ана-

лизом *RR* варијабилитета и касних потенцијала и ехокардиографски преглед срца.

ЕКГ са векторкардиографском анализом

Сви болесници су прошли рутинску анализу ЕКГ у првих седам дана и векторкардиографску анализу првог дана уз коришћење комерцијалног софтвера *Cardiax* (Немачка). Анализа је укључивала:

- 12 стандардних одвода: *P*, *PQ* интервал, *QRS* комплекс, *QT* и *QTc* интервал (од првог до седмог дана);
- *X*, *Y* и *Z* ортогоналне одводе: анализу *ST* елевације и *ST* депресије, инверзије *T* таласа и присуство *Q* таласа, анализу морфологије *P* и *Q* таласа (првог дана);
- векторкардиографску анализу: анализу *QRS* и *T* петље, максималног *QRS* и *T* вектора и угла (првог дана).

ЕКГ са краткотрајном анализом *RR* варијабилитета, нелинеарних параметара и касних потенцијала

Сви болесници су прошли рутинску анализу у Коронарној јединици (првог и седмог дана) коришћењем комерцијалног софтвера (*Schiller AT-10*). Протокол испитивања је обухватио:

- анализу ЕКГ: *PQ* интервал, *QRS* комплекс, *QT* и *QTc* интервал, анализа морфологије и трајања *P* и *T* таласа, *P* дисперзије, анализа *QT* дисперзије (ручно мерење разлике између највеће и најмање вредности *QT* интервала у 12 одвода), *P* осовине, *QRS* осовине, *T* осовине (првог и седмог дана);
- анализу касних потенцијала на основу података из 12 стандардних одвода; уколико су бар два параметра од следећих били позитивни, као критеријум за присуство касних потенцијала (фреквенција од 40 до 250 Hz) узети су трајање *QRS* веће од 114 ms, трајање мале амплитуде високе фреквенције (*LAFd*) веће од 38 ms и средњи квадратни корен последњих 40 ms (*RMS-40 ms*) мањи од 20;
- анализу краткотрајног *RR* варијабилитета: са 512 *RR* интервала коришћењем сигнала типа *Hanning window* пре Фуријерове (*Fourier*) трансформације. Интерпретирани параметри су укључивали:
- *RR* тахограм: просечна вредност, просечна апсолутна девијација, медијана; све вредности су наведене као проценат просечног *RR* интервала;
- *dRR* тахограм: просечне вредности, стандардна девијација, просечна девијација, *PP50* од 50 ms између два откуцаја (број откуцаја са разликом између откуцаја који прелазе 50 ms), откуцаји *dRR* већи од 100 ms (број откуцаја са варијабилношћу која прелази 100 ms);
- дистрибуцију фреквенције: *RR* интервали у односу на просечан *RR* интервал (показано на $x=0$) и процентна девијација;
- спектар фреквенција: интервал врло ниске фреквенције (*VLF*) – 0,016-0,05 Hz, интервал ниске фреквенције (*LF*) – 0,05-0,15 Hz, интервал високе

фреквенције (*HF*) – 0,15-0,35 Hz, процентни показатељи су поређени с апсолутним вредностима;

- нелинеарну анализу (*Poincare space plot*): резултати нелинеарне *Poincare space plot* анализе су подељени према визуелној форми (цигарета, кластер, комета) и према дистрибуцији ових облика у простору (брадикардија, тахикардија и део који се односи на нормалан ритам).

Ехокардиографско испитивање

Код свих испитаника је урађен трансторахсни ехокардиографски преглед срца првих неколико дана по пријему у Коронарну јединицу, уз мерење стандардних дводимензионалних параметара. Испитаници су сврстани у две групе у зависности од вредности ејекционе фракције. Уколико је ејекциона фракција била мања од 40%, сматрало се да постоји порећај систолне функције.

Статистичка анализа

Анализа преживљавања је рађена применом Коковог хазардног модела (*Cox Proportional Step Wise Hazards Model*). У овом моделу анализе укључене су све варијабле које су показале значајну повезаност у униваријантној анализи. Резултати анализе преживљавања су приказани као релативан ризик с одговарајућим 95-постотним интервалом поверења. Криве преживљавања су конструисане Каплан-Мајеровим методом коришћењем *log-rank* теста. Анализа *ROC* је коришћена да се одреди оптимална гранична вредност за предвиђање смртног исхода. Сви статистички тестови су тумачени на нивоу значајности нулте хипотезе од 5%. Статистичка анализа је рађена коришћењем софтверског пакета *SPSS 11.5 for Windows*.

РЕЗУЛТАТИ

Од септембра 1998. до октобра 2003. године 881 болесник са потврђеним инфарктом миокарда је консекутивно примљен у Коронарну јединицу и укључен у Програм за стратификацију ризика. Сви испитаници су надгледани до пет година и укључени у истраживачки програм за надзор. Као мера исхода у студији узет је смртни исход. Од ових испитаника 145 (16,5%) је умрло током периода надгледања. Подаци о смртном исходу су добијени телефонском анкетом.

Морфолошка анализа *P* и *T* таласа (електрокардиографија, векторкардиографија)

Висока амплитуда *P* таласа у одводу *D2* (ЕКГ првог дана) била је значајан предиктор у униваријантној анализи ($p=0,030$; Табела 1). Код болесника са високим амплитудама *P* таласа забележен је већи морталитет него код болесника са нормалном морфологијом *P* таласа. Морталитет је код испитаника који су

ТАБЕЛА 1. Значајни рани предиктори mortalитета после инфаркта миокарда у униваријантној и мултиваријантној регресионој анализи Коксовим пропорционалним хазардним моделом.**TABLE 1.** Significant early predictors of mortality in univariate and multivariate Cox proportional hazard regression analysis.

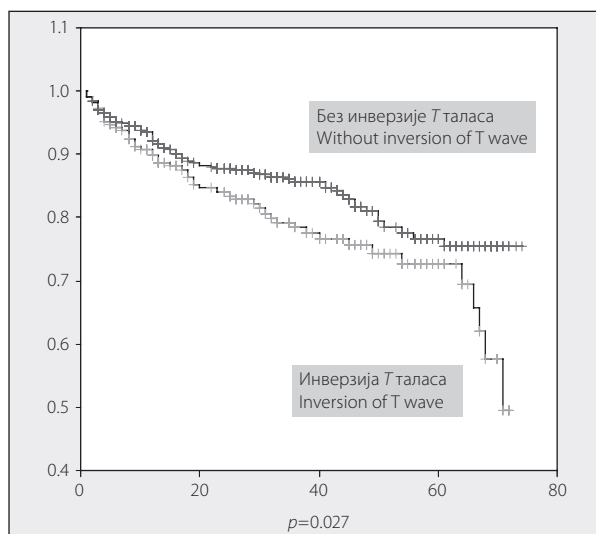
Варијабла Variable		Униваријантни предиктори Univariate predictors			Мултиваријантни предиктори Multivariate predictors		
		Релативни ризик Relative risk	95% CI	p	Релативни ризик Relative risk	95% CI	p
Морфологија P таласа (ЕКГ) P wave morphology (ECG)	Висока амплитуда P таласа (D2) High amplitude of P wave (D2)	1.2	1.020-1.463	0.030	NS	NS	NS
Морфологија T таласа (ЕКГ) – векторкардиографија T wave morphology (ECG) – vectorcardiography	Ниска амплитуда T таласа (V3) Low amplitude of T wave (V3)	1.1	1.070-1.186	0.000	NS	NS	NS
	Инверзија T таласа (X одвод) Inversion of T wave (X lead)	1.5	1.026-2.113	0.036	1.9	1.145-3.006	0.012
Краткотрајна анализа HRV Short time analysis of HRV	Доминација вагуса Domination of vagus	1.1	1.077-1.188	0.000	1.9	1.145-3.006	0.000
Касни потенцијали Late potentials	Позитивни касни потенцијали Positive late potentials	1.8	1.123-2.743	0.014	1.9	1.077-3.371	0.027
Ејекциона фракција Ejection fraction	<40%	2.4	1.614-3.507	0.000	1.8	1.028-3.238	0.040

CI – интервал поверења; NS – није статистички значајно
CI – confidence interval; NS – not statistically significant

имали високу амплитуду P таласа у D2 одводу био 6 (25%), а код испитаника код којих ова промена није забележена 126 (16,1%).

Ниска амплитуда T таласа у V3 одводу (ЕКГ првог дана) је у униваријантној анализи била значајан предиктор mortalитета ($p=0,000$; Табела 1). Mortалитет је код испитаника који су имали ниску амплитуду T таласа у V3 одводу био 111 (18,9%), а код испитаника код којих ова промена није забележена 18 (8,6%).

Инверзија T таласа у X ортогоналном одводу је био униваријантни и мултиваријантни предиктор mortalитета ($p=0,036$; $p=0,027$; Табела 1; Графикон 1). У групи испитаника са инверзијом T таласа у X ортогоналном одводу умрло је 50 болесника (22,1%), а у групи испитаника код којих ова промена није забележена умрла су 72 болесника (14,7%).

**ГРАФИКОН 1.** Каплан-Мајерова крива преживљавања у времену (месеци) у односу на постојање инверзије T таласа у X ортогоналном одводу.**GRAPH 1.** Kaplan-Meier curve of survival in time (months) in relation to presence of T wave inversion in X orthogonal lead.

Спектрална и краткотрајна варијабилност откуцаја срца и нелинеарна анализа (Poincare space plot)

Однос LF и HF спектралних компоненти мале и високе фреквенције који кореспондира са симпатовагусним балансом био је значајан униваријантни и мултиваријантни предиктор ризика ($p=0,000$; $p=0,000$; Табела 1). Mortалитет је код испитаника са доминацијом вагуса био 51 (17,9%), доминацијом симпатикуса 66 (15,9%), а код болесника с очуваним симпатовагусним балансом 8 (9,0%).

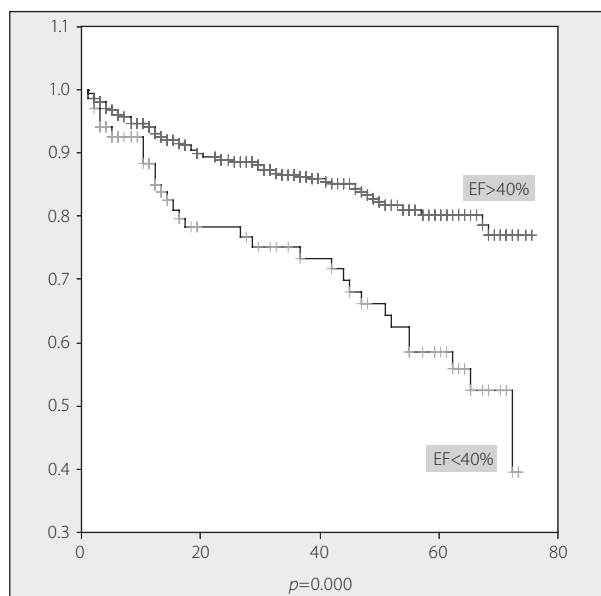
У нелинеарној анализи сви резултати су подељени у зависности од визуелне форме, као што је комета, тачка или кластер, и према дистрибуцији у простору (тахикардија, брадикардија и нормалан део). Није утврђена статистичка значајност ни за једну варијаблу.

Касни потенцијали

Касни потенцијали забележени првог дана по настанку инфаркта су били значајни униваријантни и мултиваријантни предиктори ризика ($p=0,006$; $p=0,027$; Табела 1). У групи испитаника са забележеним касним потенцијалима умрло је 26 болесника (24,3%), а у групи испитаника код којих касни потенцијали нису утврђени 75 (14,8%).

Поремећај систолне функције

Поремећај систолне функције је био значајан униваријантни и мултиваријантни предиктор ризика ($p=0,000$; $p=0,040$; Табела 1; Графикон 2). Mortалитет је у групи болесника с ејекционом фракцијом мањом од 40% био 36 (26,7%), а у групи болесника код којих није утврђена ослабљена систолна функција 92 (13,8%).



ГРАФИКОН 2. Каплан-Мајерова крива преживљавања у времену (месеци) у односу на поремећај систолне функције ($EF < 40\%$).

GRAPH 2. Kaplan-Meier curve of survival in time (months) in relation to disorder of systolic function ($EF < 40\%$).

QT интервал

Да би се оцениле ране промене у реполаризацији после инфаркта миокарда, мерен је QT интервал свакога дана током прве недеље уз примену комерцијалних софтвера *Cardiax* (Немачка) и *AT-10 Schiller*. Статистички значајна повезаност QT и QTc интервала и QT дисперзије с укупним морталитетом није забележена.

ДИСКУСИЈА

У нашем Програму за стратификацију ризика пажњу смо усмерили на анализу реполаризације леве коморе и стандардне предикторе ризика дисфункције аутономног нервног система коришћењем краткотрајног и дуготрајног RR варијабилитета и нелинеарних параметара. Анализа T морфологије, QT интервала и QT дисперзије коришћена је за процену реполаризације леве коморе, а за испитивање деполаризације преткомора анализиран је P талас. Испитивање је урађено у току прве недеље после инфаркта миокарда, у раној фази опоравка, а циљ је био да се одреди прогностички значај параметара реполаризације, посебно морфологије T таласа и QT интервала.

У неколико студија је показано да су параметри који се односе на време и учесталост променљивости фреквенције рада срца снажни униваријантни и мултиваријантни предиктори исхода акутног инфаркта миокарда [16-19]. Према нашим резултатима, мања и већа вредност односа LF и HF мереног првог дана, који кореспондира са повећаном вагусном или симпатичком активношћу после инфаркта миокарда, биле су значајан предиктор морталитета и у мултиваријантној анализи. То значи да су испитаници са поремећеним симпатовагусним балансом имали лошију прогнозу.

Мали је број података о прогностичком значају нелинеарних параметара у предвиђању изненадне срчане смрти. У неким студијама наглашена је велика прогностичка снага нелинеарних параметара у поређењу с ејекционом фракцијом леве коморе и стандардним предикторима ризика [20-24]. Према нашим подацима, коришћењем краткотрајне нелинеарне (*Poincare plot*) анализе променљивости фреквенције рада срца у Коронарној јединици у раној фази (првог и седмог дана) није уочена значајна корелација с укупним морталитетом, али је утврђена статистичка значајност, и то у мултиваријантној анализи смањене ејекционе фракције леве коморе.

Према резултатима више студија, позитивни касни потенцијали одражавају присуство супстрата за вентрикуларне аритмије, али имају малу позитивну предиктивну вредност за прогнозу, нарочито код болесника с инфарктом миокарда [25-28]. У нашем испитивању је мерено присуство касних потенцијала првог дана и седам дана после инфаркта миокарда и добијена је статистички значајна повезаност касних потенцијала забележених првог дана и укупног морталитета.

Продужење QT интервала је било повезано с изненадном срчаном смрти и вентрикуларном фибрилацијом или тешким аритмијама. Промене трајања QT интервала одражавају поремећај реполаризације леве коморе. Према резултатима неких студија, QTc интервал је такође повезан са повећаним морталитетом, али, према новим подацима, има доста проблема у стандардизацији мерења са више формула [34-37]. У нашем испитивању мерењем QT и QTc интервала није забележена статистички значајна предиктивна вредност.

Позната је чињеница да су ненормалности ST сегмента и T таласа као знак поремећаја реполаризације у вези са повећањем срчане смртности. Различити методи анализе реполаризације су развијени, али није било значајнијих проспективних студија које се односе на врсте метода. У нашој студији пажња је усмерена на испитивања првог дана после инфаркта миокарда коришћењем 12 стандардних одвода и X , Y и Z одвода за векторкардиографску анализу. Ради добијања више информација о поремећајима реполаризације, ручно су мерене амплитуде T таласа првог и седмог дана применом 12 стандардних одвода и ортогоналних X , Y и Z одвода првог дана са анализом T таласа и ST сегмента. Поређене су $ST-T$ промене после седам дана у односу на прогностички значај коришћењем 12 одвода за електрокардиографску анализу. Утврђено је да је инверзија T таласа на X ортогоналној оси првог дана у раној фази опоравка био значајан мултиваријантни предиктор морталитета. Ниска амплитуда V таласа у $V3$ одводу је била униваријантни предиктор. Висока амплитуда P таласа у $D2$ одводу првог дана од инфаркта миокарда је такође значајан униваријантни предиктор морталитета. Ови налази потврђују наш закључак да су параметри повезани са поремећајем реполаризације и деполаризације преткомора врло значајни предиктори ризика од смрти [10, 12, 13].

После анализе мултиваријантног Коксовог хазардног модела укључивањем комбинације значајних униваријантних предиктора утврдили смо да су са-

мо промене T таласа, односно инверзија у X ортогоналном одводу, смањена ејекциона фракција као параметар систолне дисфункције леве коморе, касни потенцијали и параметри спектралне анализе који кореспондирају са повећаном вагусном или симпатичком активношћу, били мултиваријантни предиктори ризика. Поставља се питање значаја и могућности примене свих предиктора у процени ризика у раној фази после настанка инфаркта миокарда или њихове евентуалне комбинације у смислу добијања моћнијег средства за откривање ризичне групе болесника. Стари познати предиктор ризика као што је поремећај систолне функције леве коморе у сваком случају је врло користан предиктор који се може одређивати у свакој коронарној јединици. Предиктори као што су променљивост фреквенције рада срца и касни потенцијали захтевају нешто бољу дијагностичку опремљеност, али и одређен степен едукације из ове области, како би се резултати адекватно проценили.

Анализа T таласа у ортогоналном X одводу се показала врло значајном и релативно једноставном с обзиром на постојање софтвера који то омогућавају у скоро свим новим електрокардиографским апаратима. Уз ејекциону фракцију леве коморе овај параметар се може препоручити као стандардни и рутински у свакој коронарној јединици, с тим да се остали наведени предиктори ризика могу користити као додатни дијагностички показатељи у зависности од методолошких могућности.

Сензитивност сваког метода је углавном била 20-30%, али ниједан предиктор кардиоваскуларног ризика није идеалан, што указује на потребу комбиновања и формирања групе тестова. Из досад објављених студија такође нема препоруке за идеалну комбинацију предиктора, највероватније због немогућности организовања оваквог истраживања из финансијских разлога. Будући да се у међувремену појавило и много нових метода који се користе у процени ризика од изненадне срчане смрти и тешких аритмија и да су студије о њиховом значају у току, време ће показати који алгоритам је најбољи.

ЗАКЉУЧАК

Према резултатима овог истраживања, код болесника с инфарктом миокарда само су предиктори ризика који одражавају поремећај систолне функције леве коморе и поремећај реполаризације са симпатовагусним дисбалансом и постојањем аритмогеног супстрата имали прогностички значај.

ЛИТЕРАТУРА

1. Molnar J, Zhang F, Weiss J, Ehlert FA, Rosenthal JE. Diurnal pattern of QTc interval: how long is prolonged? Possible relation to circadian triggers of cardiovascular events. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27(1):76-83.
2. Singh JB, Sleight P, Kados A, Hart G. QT interval dynamics and heart rate variability preceding a case of cardiac arrest. *Heart* 1997; 77(4):375-7.
3. Tavernier R, Jordaens L, Haerynck F, Derycke E, Clement DL.

- Changes in the QT interval and its adaptation to rate, assessed with continuous electrocardiographic recordings in patients with ventricular fibrillation, as compared to normal individuals without arrhythmias. *Eur Heart J* 1997; 18(6):893-5.
4. Homs E, Marti V, Offendo J, et al. Automatic measurement of corrected QT interval in Holter recordings: comparison of its dynamic behavior in patients after myocardial infarction with and without life-threatening arrhythmias. *Am Heart J* 1997; 134(2Pt 1): 181-7.
 5. Malik M. Problems of heart rate correction in assessment of drug-induced QT interval prolongation. *J Cardiovasc Electrophysiology* 2001; 12(4):441-20.
 6. Sagie A, Larson MG, Goldberg RJ, Bengtson JR, Levy D. An improved method for adjusting the QT interval for heart rate (The Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 1992; 70:797-801.
 7. Molnar J, Weiss J, Zhang F, Rosenthal JE. Evaluation of five QT correction formulas using a software-assisted method of continuous QT measurement from 24-hour Holter recordings. *J Am Coll Cardiol* 1996; 78(8):920-6.
 8. Malik M. If Dr. Bazett had had a computer... *Pacing Clin Electrophysiol* 1996; 19(11):1635-9.
 9. Gaita F, Giustetto C, Bianchi F, Riccardi R, Grossi S, Richiardi E. Short QT: A new electrocardiographic pattern related to familial sudden death. *J Am Coll Cardiol* 2003; 14(Suppl 6):818-23.
 10. Zabel M, Klingenheben T, Franz MR, Hohnloser SH. 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(25):2543-50.
 11. Pedretti RF, Catalano O, Ballardini L, de Bono DP, Radice E, Tramari R. Prognosis in myocardial infarction survivors with left ventricular dysfunction is predicted by electrocardiographic RR interval but not QT dispersion. *Int J Cardiol* 1999; 68(1):83-93.
 12. Myrtek M, Brugner G, Fichtler A. Diurnal variations of ECG parameters during 23-hour monitoring in cardiac patients with ventricular arrhythmias or ischaemic episodes. *Psychophysiology* 1990; 27(6):620-6.
 13. Zabel M, Acar B, Klingenheben T, Fraunz MR, Hohnloser SH, Malik M. Analysis of 12-lead T-wave morphology for risk stratification after myocardial infarction. *Circulation* 2000; 102(11):1252-7.
 14. Katz A, Liberty IF, Porath A, Ovsyshcher I, Prystowsky EN. A simple bedside test of 1-minute heart rate variability during deep breathing as a prognostic index after myocardial infarction. *Am Heart J* 1999; 138(1 Pt 1):32-8.
 15. Haapalahti P, Makijarvi M, Montonen J, et al. Effects of cardiovascular autonomic function tests on QT dispersion in the 12-lead electrocardiogram of healthy patients. *J Electrocardiol* 2000; 33(4): 321-7.
 16. Pedretti R, Etro MD, Laporta A, Braga SS, Caru B. Prediction of late arrhythmic events after acute myocardial infarction from combined use of noninvasive prognostic variables and inducibility of sustained monomorphic ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 1993; 71(13):1131-41.
 17. Bigger JT, Fleiss JL, Rolnitzky LM, Steinman RC. The ability of several short-term measures of RR variability to predict mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1993; 88(3):927-34.
 18. Odemuyiwa O, Poloniecki J, Malik M, et al. Temporal influences on the prediction of postinfarction mortality by heart rate variability: a comparison with the left ventricular ejection fraction. *Br Heart J* 1994; 71(6):521-7.
 19. La Rovere MT, Pinna GD, Hohnloser SH, et al. ATRAMI Investigators. Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in the identification of patients at risk for life-threatening arrhythmias: implications for clinical trials. *Circulation* 2001; 103(16):2072.
 20. Lombardi F. Chaos theory, heart rate variability and arrhythmic mortality. *Circulation* 2000; 101:8-10.
 21. 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 myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1999; 83:836-9.
 22. Huikuri HV, Makikallio TH, Peng CK, Goldberger AL, Ulrik H, Mogens M. Fractal correlation properties of RR interval dynamics and mortality in patients with depressed left ventricular function after an acute myocardial infarction. *Circulation* 2000; 101:47-53.
 23. Voss A, Kurths J, Kleiner HJ, et al. New methods for the detection of high risk patients in cardiology. *Biomed Tech Berlin* 1994; 39(6):134-43.

24. Brouwer J, Veldhuisen DJ, Man JA, et al. Prognostic value of heart rate variability during long term follow up in patients with mild to moderate heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28(11):1183-9.
25. Naccarella F, Lepera G, Rolli A. Arrhythmic risk stratification of post-myocardial infarction patients. *Curr Opin Cardiol* 2000; 15(1):1-6.
26. Garcia Garcia J, Serrano Sanchez JA, del Castillo Arrojo S, et al. Predictors of sudden death in coronary artery disease. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53(3):440-62.
27. Klingenhoben T, Credner S, Gronefeld G, Zabel M, Li Y, Hohnloser SH. Cardiac autonomic tone in risk stratification after myocardial infarction: results of a prospective long-term study of 411 consecutive patients. *Z Kardiol* 1999; 88(6):400-9.
28. 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(12):1227-32.
29. Breithardt G, Borggrefe M, Fetsch T, Bocker D, Makijarvi M, Reinhardt L. Prognosis and risk stratification after myocardial infarction. *Eur Heart J* 1995; 16(Suppl G):10-9.
30. Farrell TG, Odemuyiwa O, Bashir Y, et al. Prognostic value of baroreflex sensitivity testing after acute myocardial infarction. *Br Heart J* 1992; 67(2):129-37.
31. Odemuyiwa O, Farrell TG, Malik M, et al. Influence of age on the relation between heart rate variability, left ventricular ejection fraction, frequency of ventricular extrasystoles, and sudden death after myocardial infarction. *Br Heart J* 1992; 67(5):387-91.
32. Liu PY, Tsai WC, Lin LJ, et al. Time domain heart rate variability as a predictor of long-term prognosis after acute myocardial infarction. *J Formos Med Assoc* 2003; 102(7):474-9.
33. Dabrowski A, Kramarz E. Fused TU. Complexes as a new electrocardiographic marker of poor prognosis after myocardial infarction. *Pol Arch Med Wewen* 2002; 108(2):731-7.
34. Yi G, Guo XH, Reardon M, et al. Circadian variation of QT interval in patients with sudden cardiac death after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1998; 81(8):950-6.
35. Viitasalo M, Karjalainen J, Makijarvi M, Toivonen L. Autonomic modulation of QT intervals in post-myocardial infarction patients with and without ventricular fibrillation. *Am J Cardiol* 1998; 82(2):154-9.
36. Hintze U, Vach W, Burchardt H, Videbaek J, Moller M. DIAMIND Study Group. QT interval dynamics predict mortality in high-risk patients after myocardial infarction. *Scand Cardiovasc J* 2002; 36(5):276-81.
37. 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(3):227-33.

EARLY RISK PREDICTORS OF SUDDEN CARDIAC DEATH AFTER MYOCARDIAL INFARCTION: RESULTS OF FOLLOW UP OF 881 PATIENTS

Branislav MILOVANOVIĆ¹, Mirjana KROTIN¹, Dejana VUKOVIĆ², Vesna BIŠENIĆ¹, Tijana MIRJANIĆ¹, Slavica NIKOLIĆ¹

¹Clinical Center "Bežanijska kosa", Belgrade; ²Institute of Social Medicine, School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade

INTRODUCTION It has been shown that depolarization disorders, autonomic dysfunction, and systolic dysfunction of the left ventricle are associated with sudden cardiac death after myocardial infarction.

OBJECTIVE The objective of study was to examine the prognostic value of the most important predictors in the first week after myocardial infarction.

METHOD Study included 881 patients who were followed up from 1 to 60 months. During the first week after myocardial infarction, following examination were performed: ECG with standard leads and X, Y, Z orthogonal leads, vectorcardiogram, QT interval, late potentials, short-time spectral analysis of RR variability, nonlinear (Poincaré plot) analysis and echocardiogram.

RESULTS In univariate analysis, the following parameters measured on the first day were important predictors of sudden cardiac death: lower LF/HF ratio(<1.5) ($p=0.000$), T wave inver-

sion in X lead ($p=0.000$), high P wave in D2 lead ($p=0.030$), and diminished systolic function ($p=0.000$). In multivariate analysis, the following parameters were significant risk predictors: T wave inversion in X lead, lower LF/HF ratio, positive late potentials and the left ventricle systolic dysfunction.

CONCLUSION The parameters of the left ventricle systolic dysfunction with sympathicovagal imbalance and electric instability are the key risk predictors in the first few days after myocardial infarction.

Key words: risk factors; myocardial infarction; late potentials; RR variability

Branislav MILOVANOVIĆ
Proleterske solidarnosti 9/6, 11070 Novi Beograd
Tel.: 011 121 218
E-mail: branislav_milovanovic@rvkds.net