

INFORMATION

Variabilité de la fréquence cardiaque : un marqueur de risque cardiométabolique en santé publique

MOTS-CLÉS : RYTHME CARDIAQUE. TECHNIQUES DE DIAGNOSTIC CARDIOVASCULAIRE. SANTÉ PUBLIQUE

Heart rate variability: a cardiometabolic risk marker with public health implications

KEY-WORDS (Index medicus): HEART RATE. DIAGNOSTIC TECHNIQUES, CARDIOVASCULAR. PUBLIC HEALTH

Jean MARSAC *

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.

RÉSUMÉ

La Variabilité de la Fréquence cardiaque (VFC) est une mesure pratique, non-invasive et reproductible de la fonction du système nerveux autonome. Bien que le cœur soit relativement stable, les temps entre deux battements cardiaques (R-R) peuvent être très différents. La VFC est la variation dans le temps de ces battements cardiaques consécutifs. La VFC est censée correspondre à l'équilibre entre les influences sympathique et parasympathique sur le rythme intrinsèque du nœud sino-auriculaire. La VFC est liée au mode de vie, à l'activité physique, aux habitudes alimentaires, au rythme du sommeil et au tabagisme. La diminution de la VFC est associée aux risques d'événements cardiaques chez les adultes ; elle est un facteur prédictif de l'hypertension artérielle. Une VFC diminuée est liée à un risque accru de décès et elle pourrait avoir une valeur prédictive pour l'espérance de vie et la santé. Les changements de la VFC dus à des facteurs de style de vie précèdent le développement de troubles cardiovasculaires. La mesure des composants de la VFC est d'un grand intérêt dans la pratique médicale et pour les experts en santé publique, pour prédire et évaluer les risques d'événements cardiométaboliques liés à un mode de vie souvent inadéquat.

SUMMARY

Heart rate variability (HRV) is a noninvasive, practical and reproducible measure of autonomic nervous system function. Although the heart is reasonably stable, the time

* Hôpital Cochin, Pépinière Santé, 29 rue du Faubourg Saint Jacques — 75014 Paris.

Tirés à part : Professeur Jean MARSAC, 11 rue Alphonse de Neuville, 75017 Paris.

Article reçu le 15 juin 2012, accepté le 15 octobre 2012

between two beats (R-R) can be very different. HRV is the time variation between two consecutive heartbeats. HRV is believed to correspond to the balance between the sympathetic and parasympathic influences on the intrinsic rhythm of the sinoatrial node. HRV is influenced by lifestyle factors, including physical activity, eating habits, sleep pattern, and smoking. In adults, decreased HRV is associated with a higher risk of cardiac events, including death, and is a predictor of hypertension. HRV may also have predictive value for life expectancy and health. HRV changes due to lifestyle factors precede the onset of cardiovascular disorders. Measurement of HRV and its components is of major interest for medical practitioners and public health specialists, in order to predict and evaluate the risk of cardiometabolic events related to lifestyle factors.

INTRODUCTION

Le rythme cardiaque n'évolue pas d'une manière constante au cours du temps. Il existe une fluctuation des intervalles de temps séparant deux battements autour d'une valeur moyenne que l'on appelle la Variabilité de la Fréquence Cardiaque (VFC) (Task Force of the European Society of Pacing and Electrophysiology, 1996) [29].

Cette variabilité est due au mode de contrôle du rythme cardiaque, influencée et modifiée par un système hormonal et par le système nerveux végétatif. Ainsi la fréquence cardiaque est la résultante de deux composantes : une activité sympathique cardio-accélétratrice d'une part, et une activité parasympathique cardio-décélétratrice, d'autre part. Ces deux composantes sont antagonistes et fonctionnent simultanément.

Ainsi, parmi la multitude de méthodes pour évaluer l'activité du système nerveux végétatif, il est possible de mesurer la variabilité des intervalles R-R de la fréquence cardiaque.

Cette variabilité est une mesure relativement aisée, et constitue un excellent marqueur diagnostique et pronostique, prédictif d'un bon nombre de conditions pathologiques, notamment pour évaluer les risques cardiométaboliques. Une revue critique de l'utilité en pratique médicale, à ce jour, est nécessaire, précisant les conditions de son usage et les travaux cliniques complémentaires souhaitables.

Définition de la VFC

La VFC est la fluctuation du rythme cardiaque au cours du temps entre deux battements consécutifs, et dépend essentiellement de la régulation extrinsèque de la fréquence cardiaque.

Alors que la fréquence cardiaque peut être stable, le temps entre deux battements cardiaques peut être très différent et sa valeur informative est plus importante.

La VFC reflète la capacité d'adaptation du cœur au changement, pour détecter et répondre rapidement à des stimuli non prévisibles. La VFC est considérée comme

TABLEAU 1. — Études utilisant la VFC dans les maladies cardiaques [3]

Auteurs	Année	Maladie	Conclusion
Carnethon <i>et al.</i>	2002	CAD	VFC peut être utilisée pour identifier les déséquilibrés neuro-végétatifs chez les adultes sains
Menezes <i>et al.</i>	2004	AH	VFC diminuée chez les patients hypertendus par rapport à ceux normotendus
Terathongkum <i>et al.</i>	2004	AH	VFC diminuée, facteur prédictif indépendant de l'hypertension artérielle chez les patients
Bittencourt <i>et al.</i>	2005	HC	Augmentation significative de la modulation parasympathique lors de la respiration contrôlée (tilt test)
Pecyna	2006	AMI	VFC diminuée en post infarctus
Carney <i>et al.</i>	2007	CAD	Corrélation entre facteurs inflammatoires et VFC chez des patients coronariens
Karas <i>et al.</i>	2008	AH	Réduction de la composante sympathique (LF) dans l'hypertension de sujets âgés
Larosa <i>et al.</i>	2008	AMI	VFC diminuée au cours de l'infarctus du myocarde

AMI : infarctus du myocarde aigu ; CAD : maladie coronarienne ; AH : hypertension artérielle ; HC : cardiomyopathie hypertrophique ; VFC : variabilité de la fréquence cardiaque.

un signal, reflet de l'activité du système nerveux autonome, et son analyse constitue une méthode non invasive, reproductible et utile d'investigation clinique pour évaluer l'état du cœur et du système neuro-végétatif, responsable de la régulation de l'activité cardiaque.

Le système neuro-végétatif fonctionne de façon autonome. Il est composé de deux sous-systèmes ayant des actions très différenciées, les systèmes parasympathique et sympathique. Le système parasympathique est globalement sédatif, dirige l'homéostasie, active la restauration des réserves d'énergie dans l'organisme ainsi que la reconstruction cellulaire. Il fait baisser la fréquence cardiaque par l'action du nerf vague sur le cœur. Il est en relation avec la ventilation et la fréquence respiratoire. Le système sympathique est globalement stimulant et activateur, dirige le catabolisme et active la dégradation des substrats énergétiques pour produire de l'énergie. Il augmente la fréquence cardiaque ainsi que la force de contraction myocardique. Il contribue à réguler la pression artérielle et les résistances vasculaires périphériques.

La VFC a été étudiée sur des individus sains de vingt à soixante-dix ans. On observe une décroissance avec l'âge, et une variation plus importante chez les femmes que chez les hommes [27].

La valeur de la VFC est influencée par des facteurs physiologiques tels que la maturation du système sympathique. On observe, par exemple, une évolution du système sympathique avec l'âge, qui pourrait être l'une des raisons de la modification de la VFC. En effet, on observe une forte VFC chez les nouveaux-nés qui diminue rapidement pendant l'enfance entre cinq et dix ans.

Cette décroissance peut être atténuée par une pratique sportive régulière.

Analyse de la VFC

L'activité des systèmes sympathique et parasympathique, et la balance sympatho-vagale peuvent être évaluées par des indices temporels et fréquentiels caractérisant la variabilité cardiaque.

La VFC est notamment étudiée par deux méthodes d'analyse, basées sur le temps ou la fréquence.

L'analyse basée sur le temps utilise une méthode géométrique ou statistique pour étudier la fluctuation cyclique des intervalles R-R et la déviation standard des intervalles R-R normalisés successifs (SDNN). C'est une méthode qui permet un calcul facile de la variabilité mais fournit des informations moins détaillées que l'analyse spectrale.

L'analyse basée sur la fréquence mesure la fluctuation cyclique des intervalles R-R en effectuant une analyse spectrale par transformée de Fourier, en utilisant des logiciels comme Nevrokard (Nevrokard® HRV, Medistar, Ljubljana, Slovenia) ou Kubios (Kubios®, Finland).

Cette méthode d'analyse quantifie l'énergie spectrale en déterminant l'aire sous la courbe, mesurée en ms^2 [28], pour une fréquence donnée.

Elle permet de distinguer la bande des basses fréquences (LF = 0.04 à 0,15Hz) qui est principalement le reflet de l'activité sympathique [1, 20], et la bande des hautes fréquences (HF = 0.15 à 0.50Hz) qui est un indicateur de l'activité parasympathique [20].

Le rapport normalisé de ces indices spectraux (LF/(LF+HF)) est utilisé pour évaluer la balance sympatho-vagale.

Mesure de la VFC

Le rythme cardiaque augmente à l'inspiration et diminue à l'expiration, l'activité parasympathique étant diminuée pendant l'inspiration. La fluctuation de ce rythme caractérise la VFC.

On peut ainsi sur un sujet, soit en réalisant un électrocardiogramme, soit en utilisant un cardiofréquencemètre d'une précision suffisante, Suunto T6 (Suunto®, Finland), évaluer la VFC en mesurant tout d'abord chaque intervalle R-R, l'analyse de la variabilité de la fréquence se fera ensuite par un traitement mathématique des données.

La méthode dite de « tilt test actif » de mesure de l'énergie spectrale à partir de l'analyse de la variabilité de la fréquence cardiaque est une méthode de référence [25].

La mesure de l'activité neuro-végétative, à partir de la VFC, est toujours réalisée dans des conditions standardisées, notamment, le matin à jeun. Le test de recueil des données de la fréquence cardiaque dure quinze minutes : l'enregistrement des intervalles R-R dure huit minutes en situation de repos en décubitus, et sept minutes en orthostatisme.

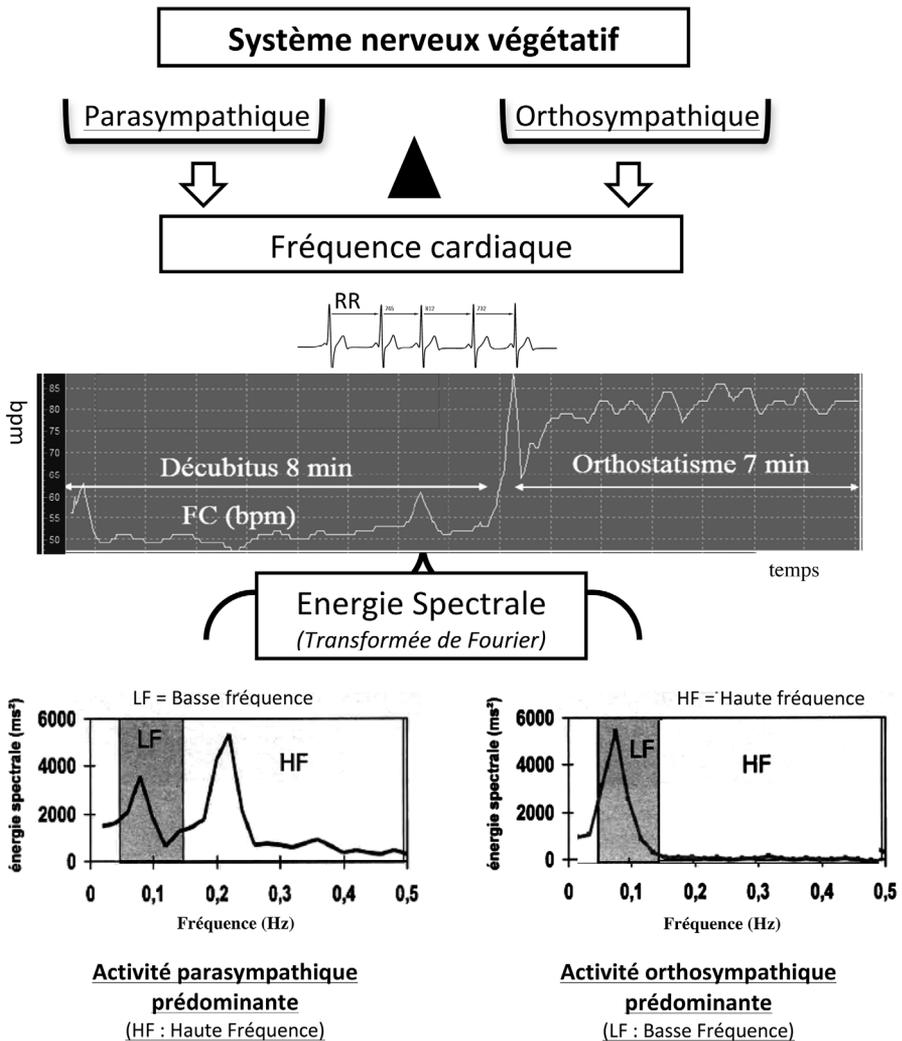


FIGURE 1. —L'équilibre neuro-végétatif

Les mesures sur des périodes plus longues, jusqu'à vingt-quatre heures, ne modifient pas significativement les valeurs des composantes HF et LF de la puissance spectrale.

Risques médicaux associés à la VFC

La VFC peut être un indicateur utile pour le diagnostic et le suivi évolutif de multiples pathologies chez l'homme, comme le démontrent de nombreuses études.

Une diminution de la VFC est souvent considérée comme un indice de gravité clinique, tandis qu'à l'inverse une augmentation de la VFC peut signifier un pronostic plus favorable.

L'importance de cet indicateur, notamment dans les pathologies cardiaques et métaboliques ainsi que les facteurs de risque associés à ces pathologies (hypertension artérielle, stress, troubles du sommeil, fatigue) est mise en évidence dans de nombreuses publications.

Affections cardiovasculaires [24]

Maladies coronariennes

Plusieurs travaux indiquent qu'une baisse de la VFC est associée au risque de pathologies cardiovasculaires et coronariennes, d'hypertension et d'insuffisance cardiaque [10].

Une prédominance d'activité sympathique avec réduction du contrôle para-sympathique a été trouvée chez des patients souffrant d'infarctus du myocarde en phase aiguë.

Dans l'infarctus du myocarde, surtout si associé à une insuffisance cardiaque, on observe un lien entre le taux de mortalité et la baisse de la VFC, véritable prédicteur de mort subite [3].

La baisse de la VFC, dans les semaines suivant un infarctus du myocarde, avec une fonction ventriculaire gauche préservée ou modérément altérée, peut prédire le risque de troubles du rythme graves pouvant conduire à la mort subite. Dans ce contexte, l'intérêt de la VFC pour l'indication de la pause d'un défibrillateur implantable est à confirmer [19].

Une méta-analyse de trente-trois études contrôlées a conclu à l'existence d'une augmentation significative de la VFC chez les sujets traités (médications, traitement comportemental et exercice adapté) par rapport au groupe contrôle [17]. Le suivi de la VFC peut être intéressant pour la conduite des programmes de prévention secondaire de risques cardiaques évolutifs.

La fiabilité et l'utilité de la VFC comme indicateur du diagnostic et pronostic des affections cardiovasculaires et coronariennes sont largement argumentés.

Hypertension artérielle (HTA)

Une baisse de la VFC peut permettre une détection précoce d'une HTA essentielle.

Chez plus de trois cents patients souffrant d'une HTA essentielle (stade I à III), il a été noté une baisse significative de la VFC, associée à une chute de l'activité parasympathique, notamment chez les hypertendus souffrant d'une hypertrophie ventriculaire gauche [4].

Il existe une corrélation négative significative entre l'ensemble des paramètres de la VFC et l'allongement du segment QTc, nécessitant une confirmation de l'intérêt du

Tableau 2. — Indications pour la mesure de la VFC pour l'évaluation des risques évolutifs cardiaques *

Classe I	<ul style="list-style-type: none">• Aucun patient
Classe II	<ul style="list-style-type: none">• Post infarctus du myocarde avec dysfonctionnement du VG• Insuffisance cardiaque congestive• Cardiomyopathie hypertrophique idiopathique
Classe III	<ul style="list-style-type: none">• Post infarctus du myocarde avec fonction VG normale• Diabète — Evaluation d'une neuropathie diabétique• Troubles du rythme cardiaque (fibrillation auriculaire)

* extrait des recommandations ACC/AHA, Bernstein SJ et al. [2]

suivi de ces deux marqueurs pour prédire les risques d'arythmie sévère et de mort subite [14].

Il existe une corrélation entre la diminution de la pression artérielle et l'augmentation de la VFC, qui s'avère être un paramètre d'intérêt pour le suivi d'une HTA, avec ou sans traitement antihypertenseur [23].

Affections métaboliques

Surpoids et obésité [16]

On trouve plusieurs études montrant une diminution de la VFC chez les adolescents obèses. Il existe des études plus spécifiques chez l'adulte. On observe en effet dans une population de 35 individus à fort Index de Masse Corporelle (IMC), sans diabète, des modifications de la VFC. Les valeurs de la HF (composante parasympathique) chez les individus ayant un IMC > 20 kg/m²) sont significativement plus grandes que chez les personnes normales.

Diabète [13]

La VFC et l'activité cardiaque parasympathique sont diminuées dans le diabète [33]. Plusieurs études ont démontré, dès 1973, que dans la neuropathie diabétique, cette diminution de la VFC peut précéder l'apparition de signes cliniques, avant que les troubles fonctionnels apparaissent.

Insuffisance rénale chronique [9]

Chez des patients présentant une maladie rénale chronique en attente de dialyse, on observe une VFC réduite indiquant un trouble de la fonction autonome. La normalisation du taux d'hémoglobine augmente la VFC, sans pour autant atteindre la VFC d'un sujet sain.

Contextes morbides et facteurs de risques

Apnée du sommeil

Les oscillations de la balance sympatho-vagale sont couplées à celles de l'activité électroencéphalographique, en particulier aux ondes delta (0.5-4.0 Hz) qui reflètent

la profondeur du sommeil. Ces résultats suggèrent l'existence d'interactions entre la régulation centrale du système nerveux autonome et les états de vigilance [18].

On peut se servir de la VFC pour détecter l'importance d'une apnée du sommeil. Plus l'apnée du sommeil est importante, plus le ratio LF/HF est élevé. Dans une étude réalisée chez cent soixante-seize individus, les patients avec une apnée du sommeil modérée à sévère, présentent un intervalle R-R significativement plus faible, sur une population masculine importante [18].

Stress

La présence d'un stress tel que le passage d'un examen [15], une confrontation éprouvante ou une épreuve pénible, peut induire à court terme une modification de la VFC. Il est donc possible de mesurer la réaction au stress dans une population en se fondant principalement sur les données de la VFC.

Plusieurs études montrent une baisse immédiate de la VFC en cas d'exposition à un stress. Ces travaux montrent qu'un individu soumis à un travail stressant au quotidien (efforts importants, récompense faible) présente une baisse de la VFC durant le travail, tout au long de la semaine [32].

Une seconde étude réalisée pendant vingt-quatre heures sur un grand groupe de travailleurs montre une diminution de la VFC directement proportionnelle au stress ressenti [8]. L'auteur de cette étude suggère qu'il existe un lien entre travail stressant, maladies cardiovasculaires et système nerveux autonome, confirmée par l'étude INTERHEART, conduite dans cinquante-deux pays.

On peut donc utiliser la VFC comme indicateur d'un stress au travail, et éventuellement en tirer des conclusions quant aux risques cardiaques et métaboliques pour le patient. C'est un marqueur intéressant pour l'entreprise, car il permet de suivre les employés lors de phases stressantes dans leur travail.

La VFC est considérée comme un excellent indicateur pronostique dans une grande variété de conditions cliniques, et l'entraînement sportif permet de modifier cet indicateur, en réduisant certains facteurs responsables de désordres pathologies. Des études complémentaires sont nécessaires pour confirmer l'intérêt à long terme de ce type d'entraînement physique.

Fatigue [28]

Deux études, réalisées dans le monde de l'entreprise, montrent clairement l'association entre le type et l'intensité de la fatigue et les modifications de la VFC.

La mesure de la VFC permet de préciser le type de fatigue ressentie par un individu.

Pour des plaintes modérées exprimées, le ratio LF/HF pendant le repos ne diffère pas de manière significative pour des journées plus ou moins longues. Par contre, en cas de plaintes plus importantes, on observe un lien significatif entre la modification de la VFC, et les symptômes observés.

Cette association n'est donc pas liée à la quantité de travail, mais aux symptômes perçus par le patient. On pourrait supposer que l'épuisement est lié à un dysfonctionnement du système nerveux autonome.

Dépendances [21]

Les études montrent que les fumeurs ont une activité sympathique augmentée, et une réduction de l'activité vagale. La cigarette diminue donc la VFC. L'un des mécanismes d'action passe par le système nerveux autonome. On observe chez les nouveaux-nés, ayant été exposés à une forte dose de nicotine, une diminution de VFC ainsi que chez les personnes fortement exposées.

De même, l'ingestion d'alcool provoque une réduction de la VFC, notamment chez les personnes dépendantes.

CONCLUSION

Intérêt médical

L'étude de la VFC permet une évaluation indirecte de l'activité du système neuro-végétatif, chez les sujets sains comme chez les patients souffrant notamment de pathologies cardiovasculaires et métaboliques.

L'intérêt de la VFC a été démontré dans la typologie du stress, de la fatigue et des malaises ainsi que dans l'analyse de la récupération des sportifs. La VFC est un marqueur utile en prévention primaire, particulièrement pour les sujets présentant un profil de risque, lié à leurs antécédents personnels et familiaux et/ou à un mode de vie inadapté.

Dans le contexte des maladies professionnelles, ce marqueur permet d'analyser le stress induit et ses conséquences, en relation avec l'intensité du travail, la pression sur le résultat, les voyages, les horaires décalés et la pollution.

Un court enregistrement ambulatoire périodique de la VFC permet de détecter, le plus précocement possible, les déséquilibres neuro-végétatifs chez des sujets prédisposés aux risques cardiovasculaires et métaboliques. Ainsi la VFC s'inscrit dans la panoplie des paramètres diagnostiques, des marqueurs pronostiques et des indicateurs de suivi évolutif.

Des études complémentaires sont nécessaires pour enrichir les connaissances sur les relations entre la VFC et les dérèglements physiologiques, la physiopathologie des maladies, notamment cardiométaboliques et l'action des thérapeutiques.

D'autres études prospectives longitudinales doivent permettre de préciser la sensibilité, la spécificité et la valeur prédictive de la VFC dans les actions de prévention primaire et secondaire.

Il faut enfin travailler encore sur l'ergonomie des outils et la facilité d'usage pour les professionnels de santé.

Mesures thérapeutiques

Dans le domaine des affections cardiométaboliques, les médicaments se sont avérés utiles et efficaces pour normaliser de façon durable les paramètres vasculaires (antihypertenseurs), cardiaques (cardioprotecteurs, vasodilatateurs, etc.) et métaboliques (antidiabétiques, hypocholestérolémiants, etc.).

Les compléments indispensables à la prescription médicale sont dominés par l'exercice physique régulier, la gestion du stress, la rééducation des comportements alimentaires et la lutte contre les addictions comme le tabac.

Ces recommandations concernant le style de vie sont primordiales en matière de prévention primaire ou secondaire et font l'objet de directives officielles et de campagnes d'éducation pour la santé.

Des mesures complémentaires comme des techniques de massage, de relaxation, des compléments alimentaires, peuvent contribuer utilement à corriger les déséquilibres de la balance neuro-végétative dans ses composantes orthosympathique et parasympathique, tels qu'exprimés dans la VFC.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] AKSELROD S., GORDON D., UBEL A., SHANNON D., BARGER C., COHEN R. — Power spectrum analysis of heart rate fluctuation : a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science*, 1981, 213(4504), 220-222.
- [2] BERNSTEIN S.J., DEEDWANIA P.C., DIMARCO J.P., FERICK K.J., GARSON A., GREEN L.A., *et al.* — ACC/AHA Guidelines for ambulatory electrocardiography. *Journal of the American College of Cardiology*, 1999, 34(3), 912-948.
- [3] BILLMAN G.E. — Heart rate variability — a historical perspective. *Frontier in physiology*, 2011, 2, 1-13.
- [4] BUL'CHENKO A.V. — Heart rate variability changes in patients with hypertension and its prognostic value. *Lik. Sprava*, 2011, (5-6), 41-5.
- [5] CARVALHO T.D., PASTRE C.M., DE GODY M.F., FERREIRA C., PITTA B.O., DE ABREU L.C., *et al.* — Fractal correlation property of heart rate variability in chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of COPD*, 2011, 6, 23-28.
- [6] CHEEMA B.S., MARSHALL P.W., CHANGE D., COLAGIURI B., MACHLISS B. — Effect of an office worksite-based yoga program on heart rate variability: a randomized controlled trial. *BMC Public Health*, 2011, 11, 1-5.
- [7] CHRISTENSEN J.H. — Omega-3 polyunsaturated fatty acids and heart rate variability. *Frontiers in Physiology*, 2011, 2, 1-9.
- [8] CLAYS E., DE BACQUER D., CRASSET V., KITTEL F., DE SMET P., KORNITZER M., *et al.* — The perception of work stressors is related to reduced parasympathetic activity. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 2011, 84(2), 185-191.
- [9] FURULAND H., LINDE T., ENGLUND A., WIKSTRÖM B. — Heart rate variability is decreased in chronic kidney disease but may improve with hemoglobin normalization. *Journal of Nephrology*, 2008, 21(1), 45-52.

- [10] KUDAIBERDIEVA G., GÖRENEK B., TIMURALP B. — Heart rate variability as a predictor of sudden cardiac death. *Analou. Kardiyol. Derg.*, 2007, 7 suppl 1, 68-70.
- [11] LI Z., SNIEDER H., SU S., DING X., THAYER J.F., TREIBER F.A., *et al.* — A longitudinal study in youth of heart rate variability at rest and in response to stress. *International Journal of Psychophysiology*, 2009, 73(3), 212-217.
- [12] MARQUES A.H., SILVERMAN M.N., STERNBERG E.M. — Evaluation of stress systems by applying noninvasive methodologies : measurements of neuroimmune biomarkers in the sweat, heart rate variability and salivary cortisol. *Neuroimmunomodulation*, 2010, 17(3), 205-208.
- [13] MARTIN J., PAQUETTE C., MARCEAU S., HOULD F.S., LEBEL S., SIMARD S., *et al.* — Impact of orlistat-induced weight loss on diastolic function and heart rate variability in severely obese subjects with diabetes. *Journal of Obesity*, 2011, 1-8.
- [14] MAULE S., RABBIA F., PERNI V., TOSELLO F., BISBOCC D., MULATERO P., *et al.* — Prolonged QT interval and reduced heart rate variability in patients with uncomplicated essential hypertension. *Hypertension Research*, 2008, 31(11), 2003-10.
- [15] MELILLO P., BRACALE M., PECCHIA L. — Nonlinear Heart Rate Variability features for real-life stress detection. Case study : students under stress due to university examination. *Biomedical Engineering Online*, 2011, 7,10-96.
- [16] MOLFINO A., FIORENTINI A., TUBANI L., MARTUSCELLI M., ROSSI FANELLI F., LAVIANO A. — Body mass index is related to autonomic nervous system activity as measured by heart rate variability. *European Journal of Clinical Nutrition*, 2009, 63(10), 1263-1265.
- [17] NOLAN R.P., JONG P., BARRY-BIANCHI S.M., TANAKA T.H., FLORAS J.S. — Effects of drug, biobehavioral and exercise therapies on heart rate variability in coronary artery disease : a systematic review. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*, 2008, 15(4), 386-396.
- [18] PARK D.H., SHIN C.J., HONG S.C., YU J., RYU S.H., KIM E.J., *et al.* — Correlation between the severity of obstructive sleep apnea and heart rate variability indices. *Journal of Korean Medical Science*, 2008, 23(2), 226-231.
- [19] PERKIÖMÄKI J.S. — Heart Rate Variability and Non-Linear Dynamics in Risk Stratification. *Frontiers in Physiology*, 2011, 2, 81.
- [20] POMERANZ B., MACAULAY R., CAUDILL M., KUTZ I., ADAM D., GORDON D., *et al.* — Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *American Journal of Physiology*, 1985, 248, H151-H153.
- [21] RAJENDRA ACHARYA U., JOSEPH K.P., KANNATHAL N., LIM C.M., SURI J.S. — Heart rate variability — A review. *Medical and Biological Engineering and Computing*, 2006, 44, 1031-1051.
- [22] RAMIREZ-VILLEGAS J.F., LAM-ESPINOSA E., RAMIREZ-MORENO D.F., CALVO-ECHVERRY P.C., AGREDO-RODRIGUEZ W. — Heart rate variability dynamics for the prognosis of cardiovascular risk. *PLoS ONE*, 2011, 6(2), 1-15.
- [23] RIABYKINA G.V., CHAZOVA I.E., MYCHKA V.B., SHUTOVA L.I., SHISHOVA T.V., LIUTIKOVA L.N., *et al.* — Heart rate variability dynamics during treatment of arterial hypertension. *Kardiologiya*, 2008, 48(7), 18-24.
- [24] ROUTLEDGE F.S., CAMPBELL T.S., MCFETRIDGE-DURDLE J.A., BACON S.L. — Improvements in heart rate variability with exercise therapy. *Canadian Journal of Cardiology*, 2010, 26(6), 303-312.
- [25] SCHMITT L., HELLARD P., MILLET G.P., ROELS B., RICHALET J.P., FOUILLOT J.P. — Heart rate variability and performance at two different altitudes in well-trained swimmers. *International Journal of Sport Medicine*, 2006, 27(3), 226-231.
- [26] SPAAK J., TOMLINSON G., MCGOWAN C.L., SOLEAS G.J., MORRIS B.L., PICTON P., *et al.* — Dose-related effects of red wine and alcohol on heart rate variability. *American Journal of Physiology — Heart and Circulatory Physiology*, 2010, 298, H2226-H2231.

- [27] STEIN PK, BARZILAY JI, CHAVES PHM, DOMITROVICH PP, GOTTDIENER JS. — Heart rate variability and its changes over 5 years in older adults. *Age and Ageing*, 2009, 38(2), 212-218.
- [28] TAKAHASHI M., TOGO F. — Heart rate variability in occupational health — a systematic review. *Industrial Health*, 2009, 47(6), 589-602.
- [29] Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology. Standards of Measurement, Physiological Interpretation and Clinical Use, *Circulation*, 1996, 93, 1043-1065.
- [30] TELLES S., SINGH N., JOSHI M., BALKRISHNA A. — Post traumatic stress symptoms and heart rate variability in Bihar flood survivors following yoga : a randomized controlled study. *BMC Psychiatric*, 2010, 10-18.
- [31] VANDERLEI L.C.M., PASTRE C.M., HOSHI R.A., DE CARVALHO T.D., DE GODOY M.F. — Basic notions of heart rate variability and its clinical applicability, *Rev Bras Cir Cardiovasc.*, 2009, 24(2), 205-217.
- [32] VRIJKOTTE T.G.M., VAN DOORNEEN L.J.P., DE GEUS E.J.C. — Effects of work stress on ambulatory blood pressure, heart rate, and heart variability. *Hypertension*, 2000, 35, 880-886.
- [33] WHEELER T., WATKINS P.J. — Cardiac denervation in diabetes. *British Medical Journal*, 1973, 4, 584-586.