

# MODIFICĂRI ALE ECG CU MEDIERE DE SEMNAL DUPĂ LIDOCAINĂ ADMINISTRATĂ ORAL LA BOLNAVI CU CARDIOPATIE ISCHEMICĂ

Dan-Dominic Ionescu\*, Vasile Greere\*, Mariana Jinga\*\*,  
Constantin Mircioiu\*\*\*, Eduard Dănăilă\*\*

## REZUMAT

Majoritatea antiaritmicele modifică semnificativ valorile parametrilor electrocardiografele cu mediere de semnal (SAECG), dar lidocaina în administrare orală, ce poate fi o alternativă terapeutică în tratamentul aritmiilor ventriculare, are efect incert.

**Material și metodă:** 15 pacienți cu cardiopatie ischemică cronică și extrasistole ventriculare (EV) frecvente pe monitorizarea ECG Holter de 24 de ore au fost tratați cu lidocaină comprimate, 550 mg în trei prize zilnice timp de patru zile. Înregistrări SAECG repetate au fost făcute înainte de tratament și în ziua a treia de administrare a lidocainei orale, la o oră la două și la trei ore după doza de prânz. Pentru analiza înregistrărilor s-au folosit filtre de înaltă frecvență de 40 Hz. Potențialele ventriculare tardive (PVT) au fost considerate prezente când parametrii SAECG au avut următoarele valori: durata a QRS filtrat (QRSD) > 114 ms; durata potențialelor de amplitudine joasă mai mici de 40 mV, (LASD) > 38 ms; și rădăcina pătrată din media voltajului ultimelor 40 ms ale QRS mediat (RMS 40 < 20 mV). Analiza statistică s-a făcut folosind testul t-par (Student).

**Rezultate:** Înainte de administrarea de lidocaină orală PVT au fost absente în lotul studiat, cu excepția unui singur pacient care a avut valori ușor modificate ale parametrilor SAECG. După lidocaină orală (tabelul) valoarea medie a QRSD crește iar RMS 40 scade semnificativ ( $p < 0.05$ ) rămânând însă în limite normale; LASD nu se modifică. Valorile pacientului cu PVT prezente pe înregistrarea de control nu au fost modificate de lidocaină. Sub tratament cu lidocaină orală s-au înregistrat valori anormale astfel: QRSD la 1 pacient, RMS 40 la 3 și LASD la 2 pacienți diferiți.

Valorile medii ale variabilelor SAECG	fără tratament	cu lidocaină	valoarea p testul-t par
QRSD (ms)	100.4 ± 12.06	102.7 ± 11.88	0.046
RMS 40 (mV)	38.57 ± 21.54	32.11 ± 15.51	0.041
LASD (ms)	27.67 ± 11.71	29.5 ± 10.78	0.138

**Concluzie:** Lidocaina în administrare orală nu influențează semnificativ parametrii electrocardiografele cu mediere de semnal la pacienții cu cardiopatie ischemică.

**Cuvinte cheie:** lidocaină orală, potențiale ventriculare tardive, extrasistole ventriculare

## ABSTRACT

### Alterations of ventricular signal averaged electrocardiogram parameters after orally administered lidocaine in patients with ischemic heart disease

Most antiarrhythmic drugs significantly alter the values of signal averaged electrocardiogram (SAECG) parameters but orally administered lidocaine (OAL), which might be a reasonable therapeutic choice for ventricular arrhythmia, has uncertain effects.

**Methods:** 15 patients with ischemic heart disease and frequent ventricular premature beats (VPB) on 24 hour Holter monitoring were treated with oral lidocaine 550mg t.i.d. for four days. Repeated SAECG recordings were made at baseline and during the third day of treatment three hours after the noon dose of OAL. The recordings were analyzed using high-pass filters set at 40 Hz. Ventricular late potentials (LPs) were considered to be present when all of the SAECG parameters were: filtered QRS duration (QRSD) > 114ms, low amplitude signal duration (LASD) > 38 ms and root mean square voltage in the last 40 ms of the filtered QRS (RMS 40) < 20 mV. Statistical analyses were done using the paired Student t-test.

**Results:** Before OAL, LPs were absent in all but one patient who had slightly abnormal values of all SAECG parameters. After OAL (table), QRSD increased and RMS 40 decreased significantly ( $p < 0.05$ ) remaining within normal limits and LASD did not change. The values for the patient with LP were not influenced by treatment. Abnormal values after OAL were recorded for QRSD in 1 patients and for RMMS 40 and LASD in 3 and 2 different patients respectively.

SAECG variables	before OAL	after OAL	p value (paired t-test)
QRSD (ms)	100.4 ± 12.06	102.7 ± 11.88	0.046
RMS 40 (mV)	38.57 ± 21.54	32.11 ± 15.51	0.041
LASD (ms)	27.67 ± 11.71	29.5 ± 10.78	0.138

**Conclusion:** Orally administered lidocaine does not significantly influence the parameters of signal averaged electrocardiogram in patients with ischemic heart disease.

**Key words:** orally administered lidocaine, ventricular late potentials, ventricular premature beat

\* Dan-Dominic Ionescu, Vasile Greere - Centrul de Boli Cardiovasculare al Armatei

\*\* Mariana Jinga, Eduard Dănăilă - Spitalul Clinic Militar Central

\*\*\* Constantin Mircioiu - Centrul de Cercetări Științifice Medico-Militare

## Introducere

Electrocardiograma cu mediere de semnal (*signal averaged ECG* - SAECG), sau de mare rezoluție, este un mijloc de analiză în domeniul timp a complexului QRS pentru evidențierea unor potențiale de foarte mică amplitudine, numite potențiale ventriculare tardive (PVT), invizibile pe ECG standard [1, 2]. Evaluarea PVT pe SAECG se face prin valorile a trei parametri - durata totală a vectorului QRS (QRSD - normal < 114 ms) compus din cele trei derivații Frank X, Y și Z, amplitudinea semnalului din ultimele 40 ms ale complexului QRS (*root mean square* - RMS 40 - normal < 20 mV) și durata porțiunii terminale mai mici de 40 mV (*low amplitude signal duration* - LASD - normal < 38 ms) [3, 4]. PVT sunt considerate prezente dacă cel puțin doi din parametrii de mai sus au valori patologice [5].

Potențialele tardive, care reprezintă depolarizarea întârziată a unor mici porțiuni din miocardul ventricular, constituie un factor de apreciere a riscului de aritmii ventriculare maligne mai ales la bolnavii cu fond patologic cardiac semnificativ [2-6]. PVT sunt prezente la 1-3% din subiecții sănătoși și la 20-40% din bolnavii cu tahicardii ventriculare (TV) documentate, ceea ce face ca valoarea lor predictivă pozitivă să fie redusă. În sens invers însă, la bolnavii care ar avea condiții favorizante pentru apariția TV, absența PVT are o valoare predictivă negativă foarte ridicată, de 96-98% [7, 8]. Importanța PVT se vedește mai ales la bolnavii care au infarcte miocardice vechi sau anterioare de TV și, alături de alte mijloace de investigație, contribuie la evaluarea riscului aritmic în vederea recomandării tratamentului antiaritmice pe termen lung (medicamentos sau cu defibrilator implantabil) [3, 9-11].

Având în vedere că o formulare farmaceutică specială ne-a permis să administrăm lidocaina pe cale orală, în vederea unei eventuale introduceri în practică, ne-am propus să verificăm și efectele sale acute (tratament de scurtă durată) asupra parametrilor SAECG.

## Material și metodă

Studiul s-a efectuat pe un lot de 15 pacienți (12 bărbați și 3 femei), cu aritmii ventriculare pe fond ischemic dar fără tahicardii ventriculare susținute. Vârsta medie a bolnavilor a fost de  $53 \pm 15,04$  ani.

**Criteriile de includere** au fost următoarele:

1. Extrasistolelor ventriculare frecvente pe ECG standard (clasă Lown >2);
2. Diagnostic de cardiopatie ischemică stabilit anterior;
3. Consimțământ informat al pacienților pentru participarea la studiu.

**Criteriile de excludere:**

1. Status clinic instabil: TA sistolică < 90 mmHg; insuficiență cardiacă clasa a III-a sau a IV-a NYHA;
2. Tratament concomitent cu antiaritmice și / sau digitale;
3. Istoric de proaritmie;
4. Alergie cunoscută la lidocaină;
5. Bloc complet de ramură;
6. Istoric recent de infarct miocardic acut (sub 3 luni) sau angină instabilă;
7. Afecțiuni extracardiace severe.

**Înainte de începerea administrării de lidocaină s-au făcut următoarele investigații:**

- 1) Electrocardiogramă standard, 12 derivații;
- 2) Monitorizare ECG continuă ambulatorie Holter timp de 24 de ore;
- 3) Determinare ecografică a fracției de ejeție (FE) a ventriculului stâng.
- 4) Electrocardiograma cu mediere de semnal (Signal - averaged electrocardiogram).

După efectuarea acestora s-a administrat pacienților lidocaină sub formă de comprimate, 550 mg în trei prize zilnice, (2 cp a 275 mg la orele: 14.00, 22.00 și 06.00) timp de patru zile. S-au folosit comprimate cu cedare prelungită, prin includerea substanței active, lidocaina, într-o matrice inertă de polietilenă de joasă presiune [12,13].

**În ziua a treia de tratament cu lidocaină orală s-au făcut următoarele determinări:**

- 1) Electrocardiogramă standard, 12 derivații;
- 2) Monitorizare ECG continuă ambulatorie Holter, timp de 24 de ore,
- 3) Trei determinări de potențiale ventriculare tardive, la intervale de câte o oră, după doza de lidocaină de la ora 14:00, și anume la orele: 15:00, 16:00 și 17:00;

Rezultatele au fost analizate statistic folosind testele-t par (Student) și Wilcoxon.

SAECG s-a efectuat cu un aparat M1754A Hewlett - Packard care folosește metoda Simson de analiză în domeniul timp.

Zgomotul de fond final a fost în medie a fost 0.330 ·V.

Am considerat potențialele tardive prezente când au fost îndeplinite criteriile recomandate de Task Force Committee of the European Society of Cardiology, în 1991 (două criterii din trei).

Tratamentul cu lidocaină a fost considerat eficient atunci când la înregistrarea ECG Holter de 24 de ore numărul de extrasistole ventriculare s-a redus cu  $\geq 80\%$  față de înregistrarea de control.

Determinarea fracției de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) s-a făcut ecografic (în modul M și 2D), cu valoare normală de 40%, folosită în cele mai multe studii de referință. Doi pacienți au avut FEVS sub 40% (0,29 și respectiv 0,38). Media FEVS a fost de  $0,58 \pm 0,13$  și a fracției de scurtare de  $0,31 \pm 0,08$ . S-au găsit modificări de cinetică parietală la 6 pacienți (40%). Doi dintre ei (13,33%) au prezentat anevrism de VS.

## REZULTATE ȘI DISCUȚII

Tratamentul cu medicamente antiaritmice are efecte variabile asupra parametrilor SAECG. În general, antiaritmicele din clasa I - atât la cât și Ic - (clasificarea Vaughan Williams) determină creșterea valorilor post-terapeutice ale QRSD (de înțeles prin prisma mecanismului de acțiune) și LASD și scăderea RMS 40 [14,15,16] dar este greu de apreciat legătura dintre acest rezultat și eficiența antiaritmice precum și, mai important, corelația cu excesul de mortalitate observat în trialurile CAST I, CAST II, CASH și altele. Antiaritmicele din clasele II și IV nu au efect semnificativ iar amiodarona, ca reprezentant al clasei III, determină creșterea tuturor parametrilor SAECG [14,17,18]. Eficiența clinică a acestora din urmă, alături de lipsa de impact negativ asupra mortalității din studiile EMIAT și CAMIAT, sunt greu de înțeles prin comparație cu efectele antiaritmicele din clasa I.

Efectele lidocainei asupra SAECG au fost mai puțin studiate. Wolzt a constatat că lidocaina administrată intravenos scade semnificativ și dependent de doză parametrii SAECG analizați prin cartografiere spectrotemporală la sfârșitul QRS [19]. Shi și colaboratorii nu au găsit modificări ale SAECG după lidocaină administrată intravenos comparativ cu determinările de bază [20]. În literatura consultată de noi nu am găsit nici un fel de date privind efectele lidocainei administrate oral asupra parametrilor SAECG, acesta fiind motivul principal al efectuării prezentului studiu în care am urmărit și corelarea cu alți factori (eficiența antiaritmică a medicamentului și fracția de ejeție a ventriculului stâng) [21].

Efectul lidocainei cu administrare orală asupra extrasistolelor ventriculare la pacienții din lotul de studiu

Pe înregistrările Holter s-a observat un efect semnificativ de scădere a numărului total de extrasistole ventriculare (EV) pe 24 de ore, de la  $16011 \pm 15395$  (control), la  $10077 \pm 13048$  (lidocaină orală),  $p = 0,004$ . Pentru verificare, din cauza numărului mic de pacienți, am aplicat și testul Wilcoxon, care a relevat de asemenea diferență semnificativă ( $p = 0,006$ ). Graficul din **figura 1** reprezintă evoluția extrasistolelor ventriculare sub tratament cu lidocaină orală față de control la pacienții studiați.

### Influența lidocainei cu administrare orală asupra PVT în lotul de studiu

4 pacienți au prezentat valori anormale ale parametrilor SAECG înainte de administrarea tratamentului cu lidocaină și anume:

- 1) un pacient (BV): QRSD, RMS 40 și LAS (**figura 2 a**)
- 2) 2 pacienți (VII și SI) au avut modificate două variabile: RMS 40 și LAS;
- 3) 0 pacientă (TH) a avut valori anormale pentru RMS 40 și valori de graniță pentru LAS.

După tratamentul cu lidocaină oral acești pacienți au evoluat în felul următor:

- 1) BV a prezentat în continuare valori patologice ale celor trei variabile (**figura 2 b**);
- 2) VII a prezentat o creștere progresivă, cu aproximativ câte 1 mV, a valorilor RMS 40 pentru fiecare din cele trei determinări sub lidocaină. LAS a rămas în limite patologice, dar la aproximativ aceleași valori cu cele de control. QRSD a prezentat o creștere progresivă, de la valori normale bazal, la valori patologice după administrarea lidocainei cu creștere de 0,5 ms. pe oră.
- 3) SI s-a menținut în limite patologice, cu o scădere în continuare a RMS 40 cu câte ~1mV pentru fiecare din cele trei determinări. LAS a crescut sub lidocaină cu câte 0,5 ms pentru fiecare determinare, rămânând deci tot în limite patologice. QRSD, deși a prezentat o tendință fermă de creștere cu câte 1 ms pentru fiecare determinare, a rămas în limite normale.
- 4) TH a prezentat valori patologice bazal pentru RMS 40; acesta s-a normalizat crescând ușor sub tratament cu lidocaină; LAS a rămas în continuare la o valoare patologică la limită la prima determinare sub tratament, pentru ca acesta să se normalizeze la următoarele două determinări.

**Nu au apărut potențiale ventriculare tardive sub tratament cu lidocaină orală la nici unul dintre pacienții care aveau SAECG de control normală.**

Analizând răspunsul extrasistolelor ventriculare la lidocaină al celor patru pacienți care aveau PVT prezente la înregistrarea de control, se constată că:

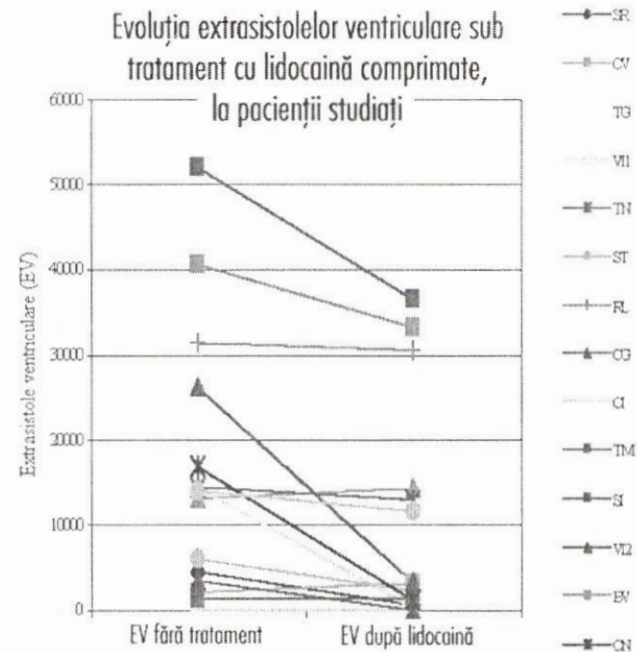
- 1) VII a răspuns printr-o reducere a EV cu 97,65%.
- 2) BV, SI și TH nu au răspuns la tratamentul cu lidocaină (EV au prezentat reduceri de numai 18,05%, 8,89% și respectiv 17,35%);

La analiza statistică globală a parametrilor SAECG pe întregul lot nu s-au constatat modificări semnificative (**tabelul I**)

**Tabelul nr. I**

Valorile medii ale variabilelor SAECG	fără tratament	cu lidocaină	valoarea p testul-t par
QRSD (ms)	100.4 ± 12.06	102.7 ± 11.88	0.046
RMS 40 (mV)	38.57 ± 21.54	32.11 ± 15.51	0.041
LASD (ms)	27.67 ± 11.71	29.5 ± 10.78	0.138

Calculându-se coeficienții de corelație  $r$  dintre valorile parametrilor SAECG, măsurate în cele patru condiții și FEVS, s-au obținut valori mici, acestea fiind redată în **tabelul II**. Reamintim că valori ale coeficientului peste 0,9 ar justifica afirmația că cele două caracteristici sunt puternic corelate, și cu cât valoarea acestuia e mai mică, cu atât probabilitatea lipsei de corelație e mai mare. Se poate observa că valoarea  $r$  este mai mare FEVS - QRSD, crescând progresiv de la valoarea de control la cea determinată la trei ore după lidocaină. Coeficienții de corelație dintre LAS și FEVS, precum și între RMS 40 și FEVS sunt foarte mici, astfel încât probabilitatea unei corelații semnificative este foarte mică



**Fig. 1 - Evoluția extrasistolelor ventriculare sub tratament cu lidocaină orală față de control, în lotul de studiu**

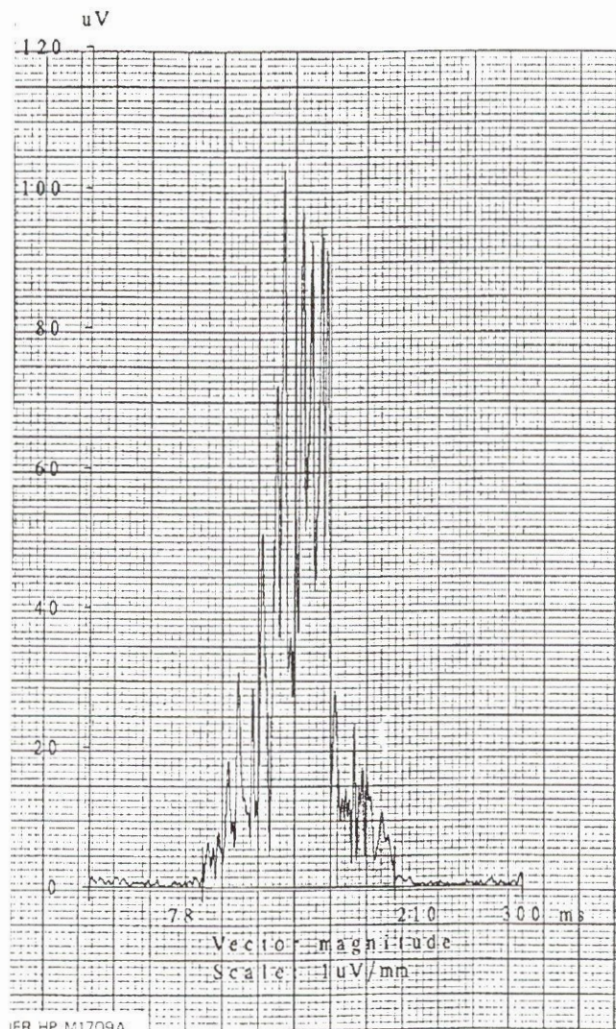
Tabelul II

Coeficientul de corelație dintre valorile parametrilor SAECG măsurate înainte de tratamentul cu lidocaină (1) și în diferite momente în ziua a III-a de tratament, și anume la o oră (2), la două (3) și la trei ore (4) după ingestia dozei de la ora 14.00, pe de o parte, și FEVS (valorile sunt redade pe penultimul rând), sau diferența dintre numărul de extrasistole ventriculare sub lidocaină față de control (valorile sunt redade pe ultimul rând), pe de altă parte.

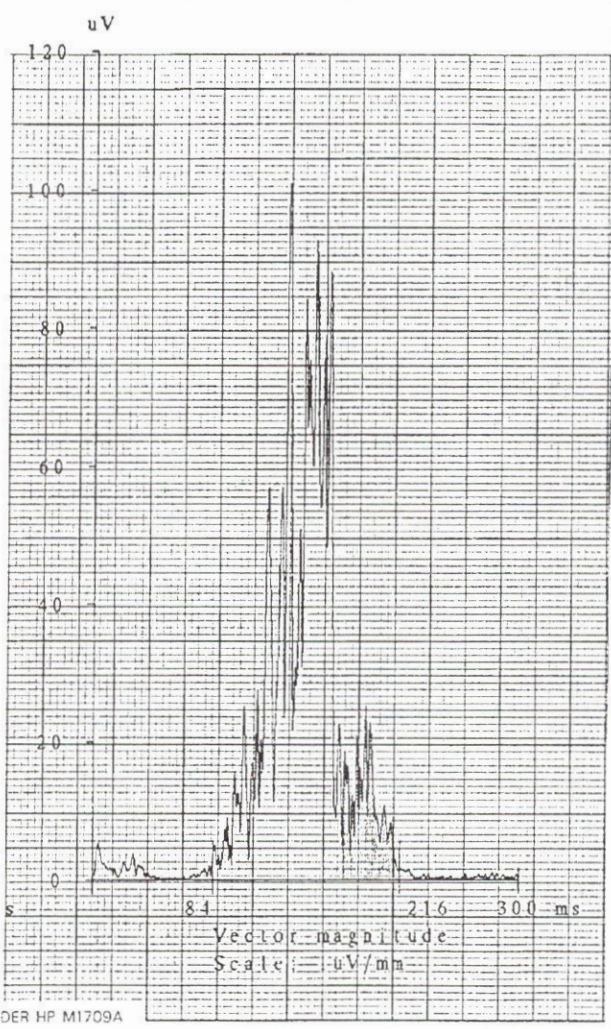
Inițialele	FEVS	Diferența EV ante-EV post	1QRS	2QRS	3QRS	4QRS	1RMS 40	2RMS 40	3RMS 40	4RMS 40	1LAS	2LAS	3LAS	4LAS
SR	0.7	-3913	89	96.5	90	95.5	68.42	44.91	48.06	44.43	8	8.5	6	7
CV	0.42	909	100.5	98	112	106.5	35.78	30.61	33.28	34.32	17	35.5	20.5	19
TG	0.64	1136	110.5	109	107.5	108.5	26.87	26.24	28.98	26.07	34	32	33	32.5
VI1	0.58	-13975	111	116.5	117	117.5	10.34	12.78	13.49	14.13	43	42.5	42	43
TN	0.64	-1391	89.5	95.5	93	93	52.04	37.69	46.62	48.05	22	27	23	22.5
ST	0.29	-3806	106.5	111	110	111.5	36.64	29.78	29.76	30.05	24	27	27	26
RL	0.7	-882	102	101	98.5	98	28.68	29.82	32.33	32.84	34.5	30.5	28.5	28.5
CG	0.54	-22880	96	103.5	102.5	103	74.56	46.51	42.66	44.5	20	35.5	36	35.5
CI	0.5	22	90.5	103	101	109	52.48	27.71	27.21	22.28	17.5	29	28	34.5
TM	0.65	-15502	87	83.5	82.5	85	60.57	69.45	73.61	72.9	14.5	19.5	7	7.5
SI	0.65	116	110	109.5	110.5	111.5	16.75	15.84	14.73	14	39.5	39.5	40	40.5
VI2	0.69	-3364	90.5	93	93	95.5	61.75	38.14	37.14	33.41	20	23	22	25
BV	0.38	-7333	132	129	132	132	10.85	10.11	10.44	10.79	45	46	48	47.5
CN	0.7	-15746	97	91.5	95	94.5	25.63	29.93	29.57	30.82	37	33.5	28.5	27.5
TH	0.7	-2393	94.5	92	92	92.5	17.12	20.72	25.98	22.34	39	38.5	37	37
Valoarea p (2,3 și 4 față de 1)				0.11035	0.07036	0.02668		0.01989	0.06484	0.05012		0.03171	0.32405	0.25944
Corelație FEVS-PVT			-0.4863	-0.5878	-0.6747	-0.6718	0.12395	0.2492	0.29215	0.24957	0.02157	-0.3079	-0.2564	-0.2376
Corelație Dif EV-PVT			0.06338	0.07353	0.08503	0.09886	-0.2337	-0.3565	-0.2612	-0.3248	-0.0153	-0.0956	-0.0597	-0.0279

		X	Y	Z	Vector
QRSD	(ms)	133.50	117.50	132.00	132.00
RMS	(uV)	22.30	15.07	27.46	38.20
RMS40	(uV)	6.39	4.81	6.83	10.85
LAS	(ms)	47.50	52.00	50.00	45.00

		X	Y	Z	Vector
QRSD	(ms)	128.50	122.00	144.50	132.00
RMS	(uV)	20.85	17.65	25.32	37.59
RMS40	(uV)	6.92	4.91	7.33	10.79
LAS	(ms)	45.00	44.00	55.50	47.50



**Fig. 2a - ECG cu mediere de semnal al pacientului BV înainte de tratamentul cu lidocaină orală**



**Fig. 2b - ECG cu mediere de semnal al pacientului BV sub tratament cu lidocaină orală**

sau nici nu trebuie luată în considerație. De altfel, în studiul nostru, toate valorile indicilor de corelație au fost sub valoarea de 0,7 permițând afirmația statistică a lipsei de corelație dintre parametrii SAECG și FEVS. Această afirmație trebuie însă luată cu prudență deoarece numărul de bolnavi cu FEVS < 40% a fost foarte mic. În tabelul II sunt redați și coeficienții de corelație dintre valorile parametrilor SAECG și efectul lidocainei de scădere a numărului de EV. Și în acest caz se poate observa că nu există nici o legătură între efectul antiaritmnic și modificările parametrilor SAECG.

**CONCLUZII**

Lidocaina în administrare orală nu influențează

semnificativ parametrii electrocardiografei cu mediere de semnal la pacienții cu cardiopatie ischemică și extrasistole ventriculare.

Eficiența antiaritmnică a lidocainei nu se corelează în nici un fel cu SAECG nici măcar în cazuri individuale.

**BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ**

1. Ioan AI: Tulburări de ritm și de conducere. *Medicina Internă*, vol. II: Bolile cardiovasculare și metabolice, red. Gherasim L, București, 1996, 26-27.
2. Vatterott PJ, Hammill StC, Bailey KR, Barbari EJ, Matheson SJ: Signal-Averaged Electrocardiography: A New Noninvasive Test To Identify Patients at Risk for

Ventricular Arrhythmias. *Mayo Clin Proc.* 1988, 63: 931-942.

3. Anderson KP, Bigger JT Jr, Freedman RA for ESVE Trial Investigators: Electrocardiographic Predictors in the ESVE Trial: Unsustained Ventricular Tachycardia, Heart Period Variability, and the Signal - Averaged Electrocardiogram. *Prog Cardiovas Dis.* 1996, Vol. XXXVIII, 6: 463-488

4. Copie X, Blankoff I, Hnatkova K, Fei I, Camm AJ, Malik M: Influence of the duration of recording in the reproductibility of the signal averaged electrocardiogram. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 1996, 89(6): 723-727.

5. Malik M, Odemuyiwa O, Poloniecki J, Kulakowski P, Kulakowski T, Farrell T, Staunton A, Camm AJ: Late Potentials After Acute Myocardial Infarction. Performance of Different criteria for the prediction of arrhythmic complications. *Eur Heart J.* 1992, 13(5): 599-601.

6. Kulakowski P, Hnatkova K, Bashir Y, Heald SC, Staunton A, Malik M, Camm AJ: Influence of the infarct site on the identification of patients with ventricular tachycardia after myocardial infarction based on the time-domain and spectral turbulence analysis of the signal-averaged electrocardiogram. *Clin Cardiol.* 1995, 18(1): 39-44.

7. Staunton A, Camm AJ, Malik M: Spectral turbulence versus time domain analysis of SAECG used for the prediction of different arrhythmic events in survivors of acute myocardial infarction. *J. Cardiovas Electrophysiol.* 1996, 7(7): 583-593.

8. El-Sherif N, Denes P, Katz R, Capone R, Mitchell LB, Carlson M, Reynolds-Haertle R: Definition of the best prediction criteria of the time domain signal-averaged electrocardiogram for serious arrhythmic events in the postinfarction period. The cardiac Arrhythmia Suppression Trial / Signal Averaged Electrocardiogram (CAST / SAECG) Substudy Investigators. *J Am Coll Cardiol.* 1995, 25 (4): 908-914.

9. Odemuyiwa O, Malik M, Poloniecki J, Farrell T, Kulakowski P, Millane T, Staunton A, Camm J: Frequency versus time domain analysis of signal-averaged electrocardiograms. III. Stratification of postinfarction patients for arrhythmic events. *J Am Coll Cardiol.* 1992, 20 (1): 144-50.

10. Bruna C, Vado A, Rossetti G, Racca E, Borello V, Cherasco E, Isoardi D, Uslenghi E: Time domain signal-averaged electrocardiogram in predicting arrhythmic events after myocardial infarction: role of the duration of the filtered QRS complex. *Cardiologia.* 1996, 41:120: 1183-1192;

11. Odemuyiwa O, Malik M, Poloniecki J, Farrell

T, Millane T, Kulakowski P, Staunton A, Matthies, Camm JA: Differences between predictive characteristics of signal-averaged electrocardiographic variables for postinfarction sudden death and ventricular tachycardia. *Am J Cardiol.* 1992, 69(14): 1186-1192.

12. Mircioiu C, Ionescu M, Jinga M, Burcea X, Lupescu G: Studii privind farmacocinetica dozelor repetate de lidocaină. *Rev Med Mil.* 1994, nr.2-3: 119-123.

13. Voicu V, Mircioiu C, Jinga M, Burcea X, Ionescu DD, Lupescu G: Pharmacokinetic based adjustment of lidocaine antiarrhythmic schedule. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 1994, 19(1): 33-36.

14. *Cardiac Arrhythmia - Mechanisms, Diagnosis and Management.* edited by Philip J Podrid and Peter R. Kowey, 1995;

15. Engel TR: High - frequency electrocardiography: Diagnosis of arrhythmia risk. *Am Heart J.* 1989, 118(6): 1302-1316;

16. Goedel-Meinen L, Hofmann M, Schmidt G, Barthel P, Baedeker W, Blomer H: Effect of class I antiarrhythmia agents on the signal-averaged ECG. *Herz,* 1988, 13(3): 188-196.

17. Bonasiak W, Pierog M, Kokot K, Fuglewicz A, Zapalowicz R, Telichowski A, Lacheta W, Molenda W, Goral J, Fudalej L, Pajak I, Telichowski C: The effect of intravenously given amiodarone on maintenance of ventricular signal averaged electrocardiogram in patients with ischemic heart disease. *Przegl Lek.* 1996, 53(6): 463-467;

18. Kubuk L, Michalkiewicz D: The influence of amiodarone on results of the signal-averaged electrocardiogram. *Pol Arch Med Wewn.* 1996, 95(4): 299-306.

19. Wolzt M, Schmetterer L, Kastner J, Krejcy K, Zanaschka G, Unfried C, Eichler HG: Short-term effects on the signal-averaged electrocardiogram in healthy men: assessment of intra- and interindividual variability of spectral temporal mapping and time-domain analysis. *J Pharmacol Exp Ther.* 1995, 275 (3): 1375-1381.

20. Shi HM, Dai RH, Fan WH: Intervention of lidocaine and Astragalus membranaceus on ventricular late potentials. *Chung Kuo Chung Hsi I Chieh Ho Tsa Chih.* 1994, 14(10): 598-600.

21. Gomez JA, Winters SL, Martinson M, Machac J, Stewart D, Targonski A: The Prognostic Significance of Quantitative Signal - Averaged Variables Relative to Clinical Variables, Site of Myocardial Infarction, Ejection Fraction and Ventricular Premature Beats: A Prospective Study. *J Am Coll Cardiol.* 1989, 13 (2): 377-384.