

АРИТМОГЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ НИТРОГЛИЦЕРИНА У ПАЦИЕНТОВ СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ 1 И 2 ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ КЛАССОВ

Сафронова Э.А.¹, Кузин А.И.¹, Шамаева Т.Н.¹, Запольских Л.Г.²

¹ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, e-mail: safronovaeleonora68@gmail.com;

²МАУЗ ОЗП «Городская клиническая больница № 8», Челябинск

В статье представлены результаты оценки реакции сердечного ритма на сублингвальный прием нитроглицерина (НГ), возможные вегетативные механизмы его аритмогенного действия у больных мужского пола со стабильной стенокардией напряжения 1 и 2 функциональных классов в сочетании с гипертонической болезнью с учетом динамики вегетативной регуляции синоатриального узла. Оценка вариабельности сердечного ритма проводилась методом ритмокардиографии с параллельным снятием электрокардиограммы. Аритмогенное действие НГ в виде появления или усугубления наджелудочковых аритмий выявлено у 25,77% больных, желудочковых - у 20,62%. Более подвержены аритмогенному воздействию НГ с развитием желудочковых и наджелудочковых нарушений ритма сердца пациенты со снижением общей вариабельности сердечного ритма в 2 и более раза за счет уменьшения амплитуды вегетативных волн в 1,5-3 раза, в большей мере парасимпатических. Проведение парного РКГ-исследования с НГ позволяет выявить возможное аритмогенное действие этого препарата и таким образом прогнозировать побочные действия НГ у больных СтСт 1 и 2 ФК ГБ при его использовании для купирования приступов стенокардии. Возможные механизмы аритмогенного действия НГ обусловлены перестройкой вегетативного статуса в виде сдвига преимущественно гуморально-метаболической составляющей, в меньшей степени симпатической (в PWC) при снижении парасимпатического паттерна регуляции, что может быть ответом на вазодилатацию.

Ключевые слова: стабильная стенокардия напряжения, нитроглицерин, нарушения ритма сердца, ритмокардиография, электрокардиограмма.

ARRHYTHMOGENOUS EFFECT OF NITROGLYCERIN IN PATIENTS WITH STABLE STENOCARDIA PECTORIS OF STRESS 1 AND 2 FUNCTIONAL CLASSES

Safronova E.A.¹, Kuzin A.I.¹, Shamaeva T.N.¹, Zapolsky L.G.²

¹Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "South-Ural State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Chelyabinsk, e-mail: safronovaeleonora68@gmail.com;

²Municipal Autonomous Healthcare Establishment of the Order Badge of Honor, City Clinical Hospital № 8, Chelyabinsk

The article presents the results of assessing the response of the heart rhythm to the sublingual nitroglycerin (NG) intake, the possible vegetative mechanisms of its arrhythmogenic action in male patients with stable exertional angina 1 and 2 functional classes in combination with hypertensive disease, taking into account the dynamics of the autonomic regulation of the sinoatrial node. The assessment of heart rate rhythm variability was performed by rhythmocardiography with parallel electrocardiogram removal. Arrhythmogenic effect of NG in the form of appearance or aggravation of supraventricular arrhythmias was detected in 25.77% of patients, ventricular - in 20.62%. Patients with arrhythmogenic effects of ventricular and supraventricular cardiac arrhythmias were more susceptible to patients with a decrease in the overall heart rate variability by a factor of 2 or more due to a decrease in the amplitude of the vegetative waves by 1.5-3 times more parasympathetic. Conducting a pair of RCG studies with NG reveals the possible arrhythmogenic effect of this drug and thus predict the side effects of NG in patients with Stst 1 and 2 FCK GB when it is used to relieve angina attacks. Possible mechanisms of the arrhythmogenic effect of NG are due to the restructuring of the vegetative status in the form of a shift of the predominantly humoral-metabolic component, to a lesser extent sympathetic (in PWC) with a decrease in the parasympathetic regulation pattern, which may be a response to vasodilation.

Keywords: stable angina pectoris of stress, nitroglycerin, cardiac arrhythmias, rhythmocardiography, electrocardiogram.

Актуальность. Нарушения сердечного ритма могут развиваться при кардиальной патологии, под воздействием различных метаболических нарушений, а также при влиянии

лекарственных средств и являются факторами, ухудшающими прогноз, особенно в сочетании с сердечно-сосудистой патологией. К препаратам с потенциально аритмогенным действиям относят, в частности, дигидропиридиновые антагонисты кальция [1; 2], диуретики [3], теofilлин [4], антиаритмические препараты Ia группы [4]. Коротко действующие нитраты не относят к проаритмогенным лекарственным препаратам, однако в литературе существуют разноречивые данные о влиянии нитроглицерина (НГ) на нарушения ритма сердца у больных с ИБС. В работе Y. Mohammed, H. Elsayed [5] отмечено уменьшение количества желудочковых экстрасистолий у пациента с ИБС после приема НГ. В эксперименте НГ уменьшал риск аритмий у овец, подвергшихся 12-минутной ишемии миокарда и последующей 2-часовой реперфузии (E.C. Lascano et al.) [6]. В работах W.E. Boden et al. [7], напротив, показано появление тахикардии на нитроглицерин как результат активации симпато-адреналовой системы в ответ на периферическую вазодилатацию. Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца (ИБС) имеют общие факторы риска и звенья патогенеза, поэтому именно данное сочетание патологий по распространенности выводит на одно из лидирующих мест, увеличение артериального давления (АД) представляет собой мощный независимый фактор риска возникновения ИБС [8]. В связи с этим актуально исследование именно в этой группе пациентов. В доступных литературных источниках не найдено сведений о появлении эктопической активности на прием нитроглицерина, кроме собственных работ, в связи с чем изучение аритмогенного действия нитроглицерина у больных со стабильной стенокардией напряжения с сопутствующей гипертонической болезнью представляется актуальным с научно-практической точки зрения.

Целью исследования явилось изучение реакции сердечного ритма на прием короткодействующего нитроглицерина, возможных вегетативных механизмов аритмогенного действия НГ у больных со стабильной стенокардией напряжения СтСт 1 и 2 функциональных классов (ФК) в сочетании с гипертонической болезнью (ГБ) в совокупности с учетом динамики вегетативной регуляции синоатриального узла сердца.

Материалы и методы исследования. Обследованы 194 больных мужского пола со СтСт 1 и 2 ФК в сочетании с ГБ (средний возраст – $54,5 \pm 5,2$ г.). Диагноз СтСт и ГБ установлен на основании клинических и инструментальных исследований согласно рекомендациям ВНОК [9; 10].

Длительность стенокардии составила в среднем $4,43 \pm 3,30$ года, а ГБ - $5,98 \pm 5,16$ года. С учетом имеющейся стенокардии напряжения, согласно рекомендациям ВНОК, ГБ была 3 стадии 4 степени риска. Помимо общеклинических, лабораторно-инструментальных методов исследования, для оценки сердечного ритма, его нарушений, динамики вегетативной

регуляции использовался метод ритмокардиографии (РКГ) высокого разрешения, разработанный профессорами В.А. Мироновым и Т.Ф. Мироновой, на диагностическом комплексе КАП-РК-01-«Микор» (регистрационное удостоверение № ФС 02262005/2447.06) с временным и спектральным анализом волновой структуры variability сердечного ритма (VCP). Одновременно с построением РКГ на мониторе в реальном текущем времени регистрировалась ЭКГ. Регистрация РКГ проводилась в покое (рh), с задержкой дыхания на вдохе - проба Вальсальвы-Бюркера (Vm), с надавливанием на глазные яблоки - проба Ашнера (pA), активная ортостатическая проба (Aop), проба с физической нагрузкой (PWC₁₂₀). Вычислялись три абсолютных параметра частотных характеристик - среднеквадратического отклонения гуморальных, симпатических и парасимпатических волн - σ_l , σ_m , σ_s (в спектральном анализе им сопоставимы VLF, LF, HF), им соответствовали спектральные частотные характеристики - VLF%, LF%, HF% [11; 12]. Очень медленные волны (very low frequency – VLF) связаны с изменениями в гуморально-метаболической среде концентрации активных веществ, медленные волны (low frequency – LF) – симпатическим влиянием на пейсмекерные клетки синоатриального узла, быстрые волны (high frequency – HF) – парасимпатическим воздействием. Также определялась общая variability сердечного ритма (SDNN), величина межсистолических промежутков (RR) [10; 11].

РКГ параллельно с фиксацией ЭКГ проводилась до и через 2 минуты после сублингвального приема 0,5 мг нитроглицерина.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 19, StatPlus 2009 Professional. Для количественных показателей рассчитывали минимум, максимум, средние значения, стандартную ошибку среднего ($M \pm m$). При сравнении двух зависимых выборок (до и после НГ) использовали критерий Уилкоксона. Для оценки динамики НРС рассчитывали относительную частоту (долю) пациентов, у которых не было изменений, наблюдалась положительная динамика (в виде уменьшения количества аритмий или их степени тяжести) или отрицательная динамика (увеличение количества аритмий или их выраженность). Для сравнения абсолютных частот внутри одной группы использовали одновыборочный критерий Хи-квадрат. Критический уровень значимости был принят за 0,05. Если рассчитанная значимость была меньше, чем 0,001, то указываем $p < 0,001$ [13].

Результаты исследования

Преобладает количество пациентов, у которых не было ЖЭС, ни до, ни после НГ. По 1 ЖЭС в рh было у 6 больных до и у 10 после НГ, аналогично увеличилось число пациентов, у которых регистрировались по 1 ЖЭС во всех остальных пробах, кроме pA (без изменений).

Возросло число лиц с наличием 2 единичных ЖЭС во всех пробах, кроме Аор. Отмечались единичные больные с числом ЖЭС 3 и более, как до, так и после НГ.

Данные о динамике единичных желудочковых экстрасистол (ЖЭС) у больных группы СтСт 1 и 2 ФК в сочетании с ГБ до и после приема НГ представлены в таблице 1.

Таблица 1

Влияние НГ на единичные желудочковые экстрасистолы у пациентов со стабильной стенокардией напряжения 1 и 2 функциональных классов в сочетании с гипертонической болезнью

Проба	Количество ЖЭС до приема НГ				После приема НГ				Значимость
	n	минимум	максимум	M±m	n	минимум	максимум	M±m	
Ph	193	0	30	0,30±0,163	190	0	14	0,21±0,084	0,743
Vm	192	0	17	0,18±0,094	191	0	8	0,17±0,064	0,504
pA	191	0	13	0,21±0,083	193	0	7	0,25±0,067	0,655
Аор	191	0	7	0,15±0,048	192	0	6	0,14±0,046	0,846
Pwc	192	0	25	0,27±0,139	193	0	32	0,37±0,177	0,130

Примечание: n в разных пробах несколько отличалось от общего количества больных в выборке (194) в связи с тем, что в данной таблице учитывались лишь единичные монотопные ЖЭС.

Не было получено значимых различий влияния НГ на единичные ЖЭС в общей выборке непарным методом. В единичных случаях встречались ЖЭС более высоких градаций 3-5. Так, например, после НГ появились политопные ЖЭС (III градации по Лауну) у 3 пациентов, увеличилось их количество в рh у 1 больного (с 2 до 5), в Vm у 2 пациентов произошло снижение числа политопных ЖЭС с 4 до 3 и с 5 до 4 соответственно. В pA у 1 больного уменьшилось количество ЖЭС III гр по Лауну с 4 до 3, а у 2 больных исчезли политопные ЖЭС после приема НГ. В Аор у двух больных исчезли ЖЭС 3 град по Лауну и у 1 – увеличилось их число с 5 до 6, а у другого пациента появились 14 подобных ЖЭС. В PWC у 2 больных исчезли политопные ЖЭС. У 1 пациента появилась ЖЭС V градации по Лауну («ранняя») в PWC и у 1 – 2 парных ЖЭС (IVa градация по Лауну).

Далее проанализировали влияние НГ на желудочковые НРС: условно по каждому пациенту (194 человека) (таблица 2). За 0 принималось отсутствие изменений после НГ, за 1 – увеличение аритмий или увеличение градации ЖЭС, за 2 – уменьшение количества аритмий или снижение градаций ЖЭС.

Таблица 2

Динамика желудочковых аритмий (относительные частоты в %) после приема нитроглицерина

Динамика	Ph	Vm	pA	Аор	Pwc
Без изменений	162 (83,5%)	173 (89,2%)	161 (83%)	170 (87,6%)	163 (84%)

Ухудшение	20 (10,3%)	11 (5,7%)	16 (8,2%)	12 (6,2%)	18 (9,3%)
Улучшение	12 (6,2%)	10 (5,2%)	17 (8,8%)	12 (6,2%)	13 (6,7%)
Значимость	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p>0,05	p<0,001

Примечание: в таблице отражены количество и доля пациентов (в %), у которых не было изменений, наблюдалась положительная динамика (в виде уменьшения количества аритмий или их степени тяжести) или отрицательная динамика (увеличение количества аритмий или их выраженность, более высокие градации по Лауну).

Как следует из полученных результатов, в ph, Vm, Pwc произошло увеличение количества или градации ЖЭС, в Aop не было значимых изменений, а в pA отмечалось уменьшение ЖЭС.

Аналогичным образом были проанализированы наджелудочковые нарушения ритма сердца. В таблице 3 приведено воздействие НГ на единичные НЭС, исключались из анализа парные, групповые наджелудочковые экстрасистолы (НЭС), пароксизмы наджелудочковой тахикардии (НЖТ). Но эти данные были учтены в таблице 4: условно при анализе частот использовали 0 – отсутствие изменений, 1 – ухудшение (увеличение количества НЭС или усиление наджелудочных аритмий: появление парных, групповых НЭС или пароксизмов НЖТ), 2 – улучшение (уменьшение НЭС). Как следует из таблицы 3, статистически значимо произошло увеличение единичных НЭС в pA (p<0,01).

Таблица 3

Влияние нитроглицерина на наджелудочковые экстрасистолы у пациентов со стабильной стенокардией напряжения 1 и 2 функциональных классов в сочетании с гипертонической болезнью

Проба	До приема НГ				После приема НГ				Значимость
	n	минимум	максимум	M±m	n	минимум	максимум	M±m	
Ph	192	0	7	0,16±0,049	193	0	42	0,35±0,220	0,650
Vm	193	0	23	0,27±0,127	193	0	40	0,35±0,211	0,761
pA	194	0	40	0,33±0,211	191	0	45	0,49±0,244	0,006
Aop	193	0	10	0,12±0,055	194	0	11	0,19±0,069	0,423
Pwc	193	0	7	0,16±0,044	193	0	16	0,31±0,098	0,091

Примечание: n в разных пробах несколько отличалось от общего количества больных в выборке (194) в связи с тем, что в данной таблице учитывались лишь единичные НЭС.

В данной таблице представлены данные о частоте встречаемости (количестве) пациентов, у которых единичные НЭС в одинаковом количестве: 0, 1, 2 и т.д. в различных пробах. Преобладает количество пациентов, у которых не было НЭС, ни до, ни после НГ. По 1 НЭС в ph было у 12 больных до и у 11 после НГ, с 13 до 11 аналогично уменьшилось число пациентов, у которых регистрировались по 1 НЭС в Aop, а в остальных пробах произошло увеличение числа лиц с НЭС после НГ, особенно в pA с 10 до 23. Возросло число лиц с наличием 2 единичных НЭС во всех пробах, кроме Vm. Отмечались единичные больные с числом НЭС 3 и более, как до, так и после НГ.

Динамика наджелудочковых аритмий (относительные частоты в %) после приема
нитроглицерина

Динамика	Ph	Vm	pA	Aop	Pwc
Без изменений	160 (82,5%)	159 (82,0%)	155 (79,9%)	167 (86,1%)	150 (77,3%)
Ухудшение	16 (8,2%)	19 (9,8%)	29 (14,9%)	14 (7,2%)	26 (13,4%)
Улучшение	18 (9,3%)	16 (8,2%)	10 (5,2%)	13 (6,7%)	18 (9,3%)
Значимость	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001

Примечание: в таблице отражено количество и доля пациентов (в %), у которых не было изменений, наблюдалась положительная динамика (в виде уменьшения количества аритмий или их степени тяжести) или отрицательная динамика (увеличение количества наджелудочковых аритмий или их выраженность).

Как следует из таблицы 4, во всех пробах, кроме ph, отмечалось увеличение и/или усиление тяжести наджелудочковых аритмий.

В ph и Vm появились парные НЭС у 1 пациента, у 1 больного, наоборот, в ph исчезли под влиянием НГ. У 1 больного исчезли групповые НЭС (4 подряд НЭС) в Vm. В pA у 1 пациента после НГ появились 1 парная НЭС, у другого – групповые НЭС. В Aop у 1 больного исчезли 2 парные НЭС. У 2 пациентов появились пароксизмы НЖТ в ph после приема НГ, а в PWC у одного из них появился под влиянием НГ пароксизм НЖТ, а у другого исчезло это НРС.

На рисунке 1 представлена РКГ пациента Н., 53 лет, со СтСт 2 ФК ГБ: первоначально в Aop зафиксирована единичная ЖЭС, а после НГ в Aop зарегистрирована частая монотопная ЖЭС (рисунок 2). Исходно преобладала симпатическая периодика (LF 51,6%), после приема НГ этот показатель увеличился до 55,4% при снижении парасимпатической регуляции (HF%) с 4,1% до 1,4%.

Электрокардиограмма



Ритмокардиограмма

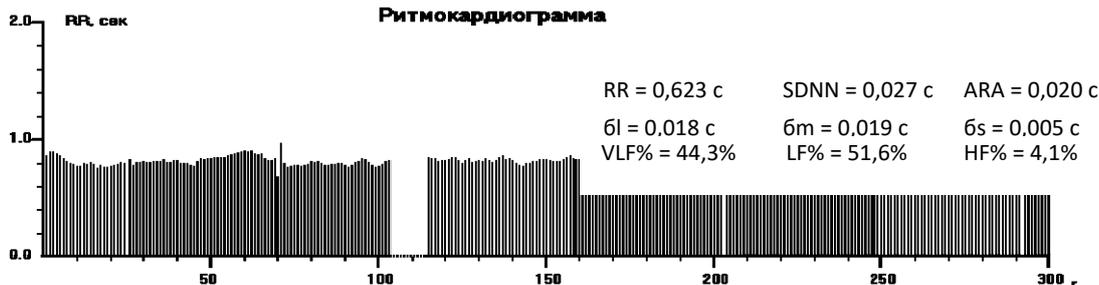


Рис. 1. РКГ больного Н., 53 лет, до приема НГ - преобладает симпатическая периодика, на 71 интервале одна наджелудочковая экстрасистола, ΔRRc снижена

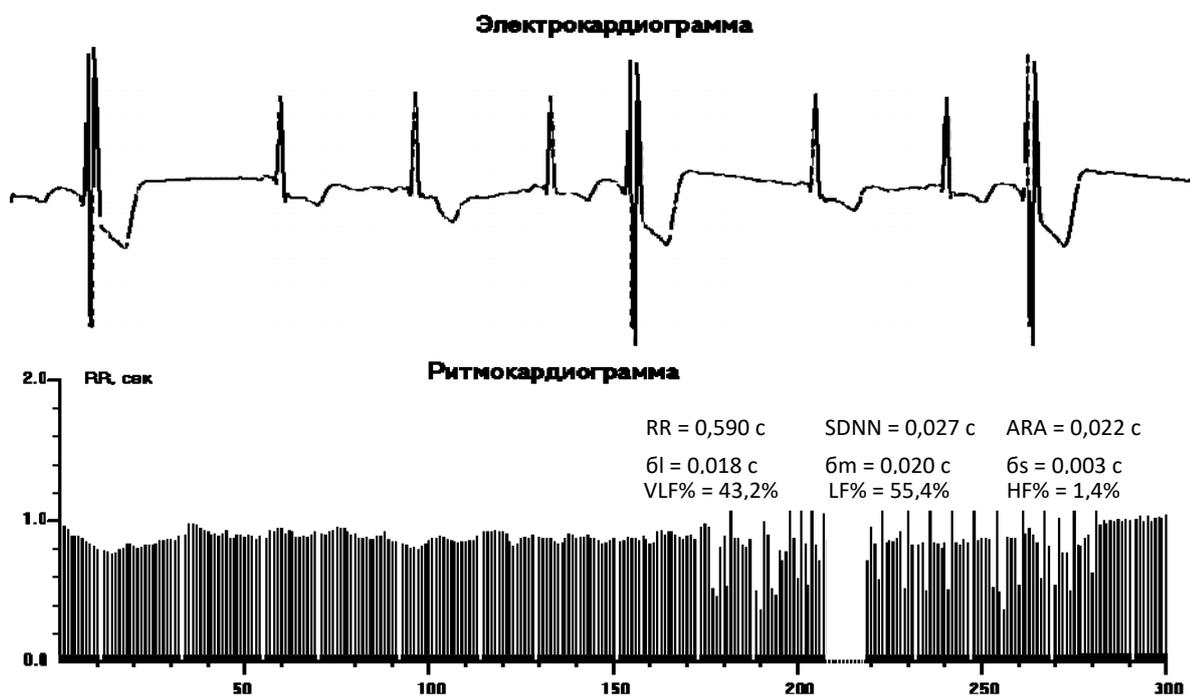


Рис. 2. РКГ того же пациента после НГ сублингвально - максимальная реакция на переход увеличилась, но в активном ортостазе появились частые политопные ЖЭС

У части пациентов со СтСт 1 и 2 ФК ГБ, у которых после приема НГ произошло усугубление ЖЭС в большинстве вегетативных проб ($n=40$), в сравнении с контролем ($n=42$), отмечалось во всех пробах снижение SDNN примерно в 2 раза ($p<0,001$) за счет уменьшения амплитуды всех волн: σl в 1,5 раза ($p<0,05-0,0001$, кроме Aop), σm в 2 раза ($p<0,0001$), σs в 3 раза ($p<0,0001$); RR (в ph, pA $p<0,01$, PWC - $p<0,05$). Что касается спектральных характеристик, то можно сказать следующее: во всех пробах значимо ($p<0,0001$) увеличилась доля гуморально-метаболических волн (VLF%) в 2 раза (в Aop – в 1,5) при уменьшении парасимпатических (HF%) в 2,5 раза в ph, Vm, pA, в 1,5 раза – в Aop и в 2 раза – в PWC.

У группы больных со СтСт 1 и 2 ФК ГБ с усугублением НЭС на прием НГ в большинстве проб ($n=50$), в сравнении с контролем ($n=42$), регистрировались подобные изменения. В частности, произошло снижение RR ($p<0,01$), кроме Vm и Aop, во всех пробах – падение SDNN ($p<0,0001$) за счет уменьшения σl ($p<0,05-0,001$), σm ($p<0,0001$), σs ($p<0,0001$); увеличение VLF% ($p<0,0001$) при спаде HF% ($p<0,0001$) во всех пробах, кроме Aop. Обращает на себя внимание, что изменение показателей ВСР в изучаемой группе по сравнению с контролем произошло лишь в 1,2-1,4 раза, т.е. существенно в меньшей степени,

чем в группе с усугублением ЖЭС.

По показателям ВСР у больных СтСт 1 и 2 ФК в сочетании с ГБ, у которых после НГ произошло усугубление НЭС или ЖЭС, в стационарной части РКГ уже при разовой дозе НГ произошли изменения, в частности повышение амплитуды симпатических (и LF%) и гуморально-метаболических волн при снижении парасимпатических (и HF%).

Исследована динамика систолического артериального давления (САД) и диастолического АД (ДАД) до и после приема НГ у 147 из 194 пациентов. Было выявлено статистически значимое ($p < 0,0001$) снижение САД и ДАД после принятия 0,5 мг НГ сублингвально: САД до НГ $129,286 \pm 15,136$, после – $116,497 \pm 14,328$; ДАД до НГ $85,850 \pm 9,693$, после – $77,075 \pm 11,465$. У пациентов с усугублением ЖЭС после приема НГ (определена динамика АД после НГ у 40 лиц) произошло уменьшение САД с $133,875 \pm 12,325$ до $121,25 \pm 13,241$ ($p < 0,0001$), а ДАД с $86,875 \pm 7,569$ до $77,125 \pm 6,969$ ($p < 0,0001$). У больных с усугублением НЭС после принятия НГ (определена реакция на НГ у 47 пациентов) САД упало с $128,804 \pm 15,747$ до $116,304 \pm 14,66$ ($p < 0,0001$), а ДАД с $85,109 \pm 8,333$ до $76,957 \pm 11,327$ ($p < 0,0001$).

Обсуждение полученных результатов. В нашем исследовании показано, что НГ способствует возникновению аритмий при снятии РКГ и параллельно ЭКГ во всех пробах, кроме рh. Это согласуется с данными M.S. França-Silva [14], A. Daiber and T. Münzel [15], в которых показано, что НГ может вызывать рефлекторную тахикардию в ответ на периферическую вазодилатацию и тем самым усугубить аритмогенный потенциал этого препарата. Исходно в вегетативном статусе у больных ИБС + ГБ отмечалось уменьшение межсистолических промежутков (RR), общей вариабельности сердечного ритма за счет снижения амплитуды всех волн вегетативной регуляции, увеличение доли гуморально-метаболической регуляции при снижении парасимпатической. В вегетативном статусе у больных с предсердными НР, а в большей степени у больных с ЖЭС наблюдались подобные сдвиги вегетативного баланса. После НГ в группе пациентов с усугублением НЭС и ЖЭС произошло увеличение общей вариабельности сердечного ритма (SDNN) преимущественно за счет роста амплитуды волн гуморально-метаболических и симпатических при снижении парасимпатических; падение RR, увеличение доли симпатических влияний при уменьшении парасимпатических. Предикторами аритмогенного эффекта НГ явилось снижение общей вариабельности сердечного ритма преимущественно за счет снижения амплитуды всех волн вегетативной регуляции, увеличение гуморально-метаболического, а в ряде случаев симпатического звена вегетативной регуляции при снижении парасимпатического.

Выводы

1. Более подвержены аритмогенному воздействию НГ с развитием желудочковых и

наджелудочковых нарушений ритма сердца пациенты со снижением общей вариабельности сердечного ритма в 2 и более раза за счет уменьшения амплитуды вегетативных волн в 1,5-3 раза, в большей мере парасимпатических.

2. Проведение парного РКГ-исследования с НГ позволяет выявить возможное аритмогенное действие этого препарата и таким образом прогнозировать побочные действия НГ у больных СтСт 1 и 2 ФК ГБ при его использовании для купирования приступов стенокардии.

3. Аритмогенное действие НГ в виде появления или усугубления НЖЭ выявлено примерно у четверти пациентов и связано, возможно, со снижением общей вариабельности сердечного ритма в 1,2-1,5 раза, сдвигом в сторону гуморально-метаболического спектра вегетативной регуляции, уменьшением парасимпатического влияния.

4. Аритмогенное действие НГ в виде появления или усугубления ЖЭ выявлено у 20,62% больных, сопровождается выраженным (более чем в 1,5 раза) уменьшением амплитуды всех вегетативных волн вегетативной регуляции, в большей степени парасимпатических (в 3 раза), увеличением гуморально-метаболической спектральной характеристики при уменьшении парасимпатической в 1,5-2 раза в разных пробах, ростом симпатического воздействия в PWC.

5. Возможные механизмы аритмогенного действия НГ обусловлены перестройкой вегетативного статуса в виде сдвига преимущественно гуморально-метаболической составляющей, в меньшей степени симпатической (в PWC) при снижении парасимпатического паттерна регуляции, что может быть ответом на вазодилатацию.

Список литературы

1. Леонова М.В. Клиническая фармакология и клиническая эффективность амлодипина // Медицинский совет. 2014. № 12. С. 25-32.
2. Godfraind T. Discovery and development of calcium channel blockers. Front Pharmacol. 2017. Vol. 8. P. 286. DOI: 10.3389/fphar.2017.00286.
3. Еномян С.Г., Раимбекова А.Т., Айтенова А.М., Адырбекова М.Б., Куланбаева А.У., Мухаева А.К. Проаритмогенное действие современных диуретиков // Вестник КазНМУ. 2014. № 2 (2). С. 199-201.
4. Кевра М.К., Хапалюк А.В., Гавриленко Л.Н., Василевский И.В., Сачек М.М., Пырочкин В.М., Сидоренко В.М., Максименя Г.Г., Таганович Н.Д., Шишко Е.И., Скепьян Е.Н., Чирко М.М., Раков А.В., Романова И.С., Кожанова И.Н.. Клиническая фармакология: уч пособие / Под ред. М.К. Кевры. Минск: Высшая школа, 2015. 574 с.

5. Mohammed Y., Elsayed H. Test the antiarrhythmic effect of intravenous nitroglycerine on ischemic Premature Ventricular Contractions Bigeminy. *The Egyptian Journal of Critical Care Medicine*. 2017. no 5. P. 101-103.
6. Lascano E.C., Del Valle H.F., Negroni J.A. Nitroglycerin induces late preconditioning against arrhythmias but not stunning in conscious sheep. *Scandinavian Cardiovascular Journal*. 2007. Vol. 41. Issue 3. DOI: 10.1080/14017430701329295.
7. Boden W.E., Padala S.K., Cabral K.P., Buschmann I.R., Sidhu M.S. Role of short-acting nitroglycerin in the management of ischemic heart disease. *Drug Design, Development and Therapy*. 2015. Vol. 9. P. 4793-4805.
8. Остроумова О.Д., Дудаев В.А., Фомина В.М. Сочетание артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца - проблема номер один современной кардиологической практики // *Системные гипертензии*. 2015. Т. 12. № 1. С. 70-75. [Электронный ресурс]. URL: http://old.kazangmu.ru/files/Hosp_ther/ishemhdrus_2008.pdf (дата обращения: 15.02.2019).
9. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2008. Т. 7. № 6. Прил. 4.
10. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации // *Системные гипертензии*. 2010. № 3. С. 5-26.
11. Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В., Гаврилушкин А.П., Довгалецкий П.Я., Кукушкин Ю.А., Миронова Т.Ф., Прилуцкий Д.А., Семенов А.В., Федоров В.Ф., Флейшман А.Н., Медведев М.М. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем: метод. рекомендации. Челябинск: Рекпол, 2002. 64 с.
12. Миронова Т.Ф., Миронов В.А. Вариабельность сердечного ритма при ишемической болезни сердца. Челябинск: Рекпол, 2008. 136 с.
13. Маркина Н.В., Степнова О.А., Шамаева Т.Н. Учебное пособие по статистической обработке медико-биологических данных. Челябинск, 2014. 107 с.
14. França-Silva M.S., Balarini C.M., Cruz J.C., Khan B.A., Rampelotto P.H., Braga V.A. Organic Nitrates: Past, Present and Future. *Molecules*. 2014. no 19 (9). P. 15314-15323.
15. Daiber A., Münzel T. Organic nitrate therapy, nitrate tolerance, and nitrate-induced endothelial dysfunction: emphasis on redox biology and oxidative stress. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2015. Vol. 23 no 11. DOI: 10.1089/ars.2015.6376.