

ВОЗДЕЙСТВИЕ ИЗОСОРБИДА ДИНИТРАТА НА НАРУШЕНИЯ РИТМА СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ

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

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 интерпретации реакции сердечного ритма на принятие изосорбида динитрата (ИСДН), воздействие на вариабельность сердечного ритма (ВСР) этого препарата у мужчин со стабильной стенокардией напряжения 1 и 2 функциональных классов в сочетании с гипертонической болезнью (СтСт 1 и 2 ФК ГБ). Цель работы заключалась в оценке влияния ИСДН на НРС у больных со СтСт 1 и 2 ФК ГБ с позиций вариабельности сердечного ритма (ВСР). Обследовано 194 мужчин со СтСт 1 и 2 ФК ГБ, средний возраст 54,5±5,2 г. Контрольную группу (К) составили 42 практически здоровых мужчины, средний возраст 52±3,34 года, на момент обследования жалоб не предъявляли, результаты исследования были в пределах нормы. Для изучения вариабельности ритма сердца использовался метод ритмокардиографии с синхронной регистрацией электрокардиограммы. Исследование проводилось до и через 1,5 ч после однократного приема внутрь 10 мг ИСДН. Для количественных показателей рассчитывали минимальное и максимальное значения, среднее и стандартную ошибку среднего (M±m). Для номинального признака (изменение количества или тяжести аритмий) указывали абсолютную (число пациентов) и относительную частоту (в %). Для выявления различий до и после ИСДН использовали непараметрический критерий Уилкоксона. Анализ частот проведен при помощи непараметрического одновыборочного критерия Хи-квадрат Пирсона. Появление или усугубление наджелудочковых аритмий (наджелудочковые экстрасистолы единичные, парные, групповые, пароксизмы наджелудочковой тахикардии) было выявлено у 12% больных, желудочковых - у 6,7% после приема ИСДН. Под влиянием ИСДН увеличивалась общая вариабельность сердечного ритма в основном за счет роста амплитуды гуморально-метаболических волн и падения амплитуды парасимпатических волн, наблюдался рост гуморально-метаболического воздействия при уменьшении парасимпатического влияния.

Ключевые слова: стенокардия напряжения, изосорбида динитрат, вариабельность сердечного ритма, ритмокардиограмма, экстрасистолия.

THE EFFECT OF ISOSORBIDE DINITRATE ON CARDIAC ARRHYTHMIAS IN PATIENTS WITH STABLE ANGINA PECTORIS

E.A. Safronova¹, A.I. Kuzin¹, T.N. Shamaeva¹, Zapolsky L.G.², Ryabova L.V.¹

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 interpreting the reaction of the heart rhythm to the adoption of isosorbide dinitrate (ISDN), the effect on the heart rate variability (HRV) of this drug in men with stable angina pectoris of functional classes 1 and 2 in combination with hypertension (StSt 1 and 2 FC GB). The purpose of the work was to assess the impact of ISDN on LDCs in patients with HFST 1 and 2 FC GB from the standpoint of heart rate variability (HRV). A total of 194 men with STS 1 and 2 FC GB were examined, mean age 54.5 ± 5.2 g. The control group (K) consisted of 42 healthy men, the average age was 52 ± 3.34 years, at the time of the examination no complaints were made, the results of the study were within normal limits. To study heart rate variability, we used the method of rhythmocardiography with synchronous recording of an electrocardiogram. The study was conducted before and after 1.5 hours after a single oral administration of 10 mg of ISDN. For quantitative indicators calculated the minimum and maximum values, mean and standard error of the mean (M ± m). For the nominal sign (change in the number or severity of arrhythmias), absolute (number of patients) and relative frequency (in%) were indicated. To identify differences before and after ISDN, the nonparametric Wilcoxon test was used. Frequency analysis was performed using the nonparametric one-sample Chi-square Pearson criterion. The appearance or aggravation of supraventricular arrhythmias (single, paired, group, supraventricular extarasystoles, supraventricular tachycardia paroxysms) was detected in 12% of patients, ventricular - in 6.7% after receiving ISDN. Under the influence of ISDN, the overall heart rate variability increased mainly due to an increase in the amplitude of humoral-metabolic waves and a decrease in the

amplitude of parasympathetic waves, an increase in the humoral-metabolic effect with a decrease in parasympathetic influence was observed.

Keywords: coronary heart disease, isosorbide dinitrate, heart rate variability, rhythmocardiogram, extrasystole.

Нарушения ритма сердца (НРС) могут быть различного происхождения, чаще всего на фоне кардиальной патологии, в основном ишемической болезни сердца (ИБС), пороков сердца, а также лекарственного происхождения [1; 2]. Что касается органических нитратов, то необходимо отметить, что имеются различные мнения насчет их воздействия на сердечный ритм. В исследовании J. Senges et al. [3] зафиксировано снижение числа желудочковых экстрасистолий (ЖЭС) у лиц с пролапсом митрального клапана в результате разового приема изосорбида динитрата (ИСДН), а также длительного применения этого препарата внутрь. Mitsuhiro Nishizaki (2017) в своем обзоре показал, что ИСДН при внутривенном введении уменьшал аритмии у пациентов с вазоспастической стенокардией [4]. В другой работе [5], наоборот, отмечено учащение частоты сердечных сокращений на ИСДН. В статье Brian M. Pennington (2018) [6] описаны 2 случая развития асистолии на прием нитратов (нитроглицерин). Jimmy T. Efirid et al. (2018) [7] в своей работе отметили повышение риска возникновения фибрилляции предсердий после аорто-коронарного шунтирования у пациентов, принимавших нитраты.

Учитывая малое количество работ о воздействии нитратов на эктопические аритмии, изучение влияния ИСДН на НРС у лиц с ИБС является актуальным.

Цель работы заключалась в оценке влияния ИСДН на НРС у больных СтСт 1 и 2 ФК ГБ с позиций ВСР.

Материал и методы исследования. Обследовано 194 мужчины со СтСт 1 и 2 ФК ГБ, средний возраст $54,5 \pm 5,2$ г. Контрольную группу (К) составили 42 практически здоровых мужчины, средний возраст $52 \pm 3,34$ года, на момент обследования жалоб не предъявляли, результаты исследования были в пределах нормы.

Критерии включения:

- 1) наличие признаков СтСт согласно национальным рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) 2008 года [8], ГБ у больных со стенокардией согласно рекомендациям ВНОК 2010 года [9];
- 2) возраст 40-65 лет;
- 3) мужской пол;
- 4) информированное согласие пациента на участие в исследовании (протокол этического комитета № 9 от 11.09.2006 г.).

Критерии исключения:

- 1) противопоказания абсолютные и относительные к применению ОН;

- 2) сопутствующая соматическая патология, способная исказить результаты высокоразрешающего РКТ-исследования;
- 3) аллергия в анамнезе на продукты и лекарственные препараты;
- 4) анемия;
- 5) застойная сердечная недостаточность;
- 6) острые и хронические инфекции;
- 7) брадикардия в покое (< 50 ударов/мин.);
- 8) сахарный диабет;
- 9) вторичная артериальная гипертензия;
- 10) хронический алкоголизм;
- 11) лекарственная зависимость;
- 12) нарушение функции почек, печени;
- 13) патология костного мозга, центральной нервной системы;
- 14) женский пол.

У 8 больных СтСт 1 и 2 ФК ГБ (4,12%) коронарные боли отмечались за грудиной и в прекардиальной области, у 64 (32,99%) - в прекардиальной области, у остальных – за грудиной. 38 (19,59%) пациентов имели жгучий характер болей, остальные – давящие. Иррадиация коронарных болей у 38 (19,59%) больных со СтСт 1 и 2 ФК ГБ была в левое плечо, у 41 (21,13%) - под левую лопатку, 8 (4,12%) – в левую руку, 1 (0,51)% - в подбородок, у 101 (52,06%) - без иррадиации.

В таблице 1 представлены данные группы К и СтСт 1 и 2 ФК по возрасту, наследственности, фактору риска – курению, длительностью стенокардии и ГБ.

Таблица 1

Исходные клинические показатели пациентов обследуемых групп

Группы сравнения	Возраст, лет	Отягощенная наследственность, абс. число и %	Число «курящих», абс. число и %	Длительность ИБС, лет	Длительность ГБ, лет
К (n ₁ =42)	52 ± 3,34	4 (0,90%)	11 (26%)	-	-
СтСт 1 и 2 ФК ГБ (n ₃ =194)	54,5±5,2	74 (38,29%)*	125 (64,23%)*	4,43±3,30	5,98±5,17

Примечание: здесь и в следующей таблице: * - p<0,05 – сравнение между группой К и у исследуемых больных ИБС.

Из таблицы 1 видно, что у больных 1 и 2 ФК ГБ статистически значимо по сравнению с группой К отмечалось увеличение числа курящих и отягощенной наследственности.

В таблице 2 проиллюстрированы некоторые биохимические показатели (холестерин (ХС), триглицериды (ТГ), коэффициент атерогенности, глюкоза крови), а также индекс

массы тела (ИМТ) у пациентов СтСт 1 и 2 ФК ГБ и группы контроля.

Таблица 2

Исходные лабораторные показатели больных исследуемых групп

Группы сравнения	Общий ХС, ммоль/л	ТГ, моль/л	Коэффициент атерогенности	ИМТ, кг/м ²	Глюкоза крови, моль/л
К (n ₁ =42)	3,62 ± 0,2	1,4 ± 0,6	2,11±0,84	23,2±3,1	4,12±0,4
СтСт 1 и 2 ФК ГБ (n ₃ =194)	5,38±1,24*	1,79±0,82*	3,83±1,42*	28,72±3,54*	4,32±0,85

Исходя из данных таблицы 2, основные лабораторные параметры (общий ХС, ТГ, коэффициент атерогенности), а также ИМТ были статистически значимо выше у пациентов СтСт 1 и 2 ФК ГБ ($p < 0,05$) в сравнении с группой К.

Кроме общепринятых методик обследования (ЭКГ, эхокардиоскопия, велоэргометрия), проводилось ритмокардиографическое (РКГ) исследование, модифицированное В.А. Мироновым и Т.Ф. Мироновой, на аппарате КАП-РК-01-«Микор», которое позволяет рассчитать показатели variability сердечного ритма (BCP). Синхронно с РКГ фиксировалась ЭКГ. Проводились пробы: фоновая (ph) в покое, Вальсальвы-Бюркера (Vm), Ашнера (pA), ортостатическая (Aop), с физической нагрузкой (PWC₁₂₀). Оценивались показатели: RR – величина межсистолических промежутков, SDNN – общая variability сердечного ритма, ARA – дыхательная аритмия, os – амплитуда парасимпатических волн, om – амплитуда симпатических волн, ol – амплитуда гуморально-метаболических волн, VLF% – доля гуморально-метаболического влияния, LF% – доля симпатических волн, HF% – доля парасимпатических волн [10; 11]. Исследование проводилось до и через 1,5 ч после приема внутрь 10 мг изосорбида динитрата (нитросорбида) однократно. ИСДН исследуемой категории пациентов не назначался – только перед предстоящими физическими нагрузками. Все пациенты постоянно получали В-адреноблокаторы, антиагреганты (ацетилсалициловую кислоту), статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. ИБС и ГБ были диагностированы в соответствии с рекомендациями ВНОК [8; 9].

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием IBM SPSS Statistics 19, StatPlus 2009 Professional. Для количественных показателей рассчитывали минимальное и максимальное значения, среднее и стандартную ошибку среднего ($M \pm m$). Значения максимума и минимума привели ввиду того, что средние значения (M) малы. Для номинального признака (изменение количества или тяжести аритмий) указывали абсолютную (число пациентов) и относительную частоту (в %). Для выявления различий до и после ИСДН использовали непараметрический критерий

Уилкоксона. Анализ частот проведен при помощи непараметрического одновыборочного критерия Хи-квадрат Пирсона. Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости 0,05. Если рассчитанный уровень значимости (p) был меньше 0,001, то указывали $p < 0,001$ [12]. Как указано выше (критерии включения), было заключение этического комитета ЮУГМУ МЗ РФ (в то время - 11.09.2006 г. - ЧелГМА Минздрава РФ).

До и после ИСДН оценивались НРС, в том числе: ЖЭС (желудочковые экстрасистолы), НЭС (наджелудочковые экстрасистолы), ПНЖТ (пароксизмы наджелудочковой тахикардии).

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты. Согласно результатам проведенного исследования преобладали пациенты, у которых не было НРС ни до, ни после ИСДН. Оценивалось наличие НРС только в период проведения РКГ до и после ИСДН: если ЧСС 60 в 1 минуту в среднем, то РКГ было проведено примерно за 30 минут, потом давали внутрь 10 мг ИСДН, и пациент приходил на повторное РКГ-исследование с одновременным снятием РКГ и ЭКГ через 1,5 ч – на максимуме действия ИСДН согласно фармакокинетическим характеристикам этого препарата (РКГ – это межсистолические интервалы ЭКГ – RR, расположенные под углом 90 градусов). Больные принимали это лекарственное средство только в этом исследовании, а не постоянно. Применялась описательная статистика: подсчет количества пациентов с одинаковым количеством экстрасистол в пробе.

У большинства пациентов не было НРС ни исходно, ни после приема нитросорбида за время снятия РКГ. Увеличилось число лиц с 1 НЭС после ИСДН во всех пробах, кроме Vm. В рА, например, с 4 до 16. Аналогично возросло число пациентов с 2 единичными НЭС в Vm, Аор, РВС.

В отдельных случаях были ЖЭС более II градации. После ИСДН политопные ЖЭС отмечались у 1 пациента в рh - 2, рА - 3, а в АОР исчезли 3 соответственно. У другого после ИСДН возникла парная ЖЭС в рh, 3 политопных в рА, повысилось число последних с 2 до 4 в Vm. У 1 больного наблюдалась ЖЭС «ранняя» в РВС, в то же время у последнего лица исчезли 3 ЖЭС III градации по Лауну в рА. Эти положения насчет ЖЭС более 2 градации по Лауну не сравниваются, просто констатируются из-за малого количества случаев. Статистически сравниваются только ЖЭС 1 или 2 градации по Лауну. То есть, другими словами, сравнивались единичные ЖЭС и НЭС до и после приема ИСДН из-за того, что они наиболее часто встречались у пациентов со СтСт 1 и 2 ФК ГБ по сравнению с ЖЭС более высоких градаций и пароксизмами НЖТ.

Проиллюстрированы данные об изменении единичных ЖЭС в результате воздействия ИСДН (таблица 3).

Таблица 3

Влияние ИСДН на единичные желудочковые эктопические аритмии у больных со стабильной стенокардией напряжения 1 и 2 функциональных классов в сочетании с гипертонической болезнью (минимум, максимум и $M \pm m$)

Проба	Количество ЖЭС до приема ИСДН				После приема ИСДН				Значимость*
	n	минимум	максимум	$M \pm m$	n	минимум	максимум	$M \pm m$	
Ph	193	0	8	0,17±0,061	192	0	8	0,15±0,058	0,876
Vm	191	0	11	0,17±0,083	192	0	9	0,11±0,052	0,563
pA	192	0	17	0,26±0,118	192	0	3	0,13±0,038	0,831
Aop	193	0	6	0,10±0,041	194	0	9	0,14±0,058	0,727
Pwc	193	0	11	0,18±0,079	193	0	7	0,21±0,064	0,434

Примечание: * - критерий Уилкоксона для парных выборок.

Не было получено значимых различий влияния ИСДН на единичные ЖЭС в общей выборке непарным методом.

В таблице 4 проанализировали динамику желудочковых НРС в ответ на принятие ИСДН: за 0 принималось отсутствие изменений, за 1 – ухудшение, за 2 – улучшение. Исследовались данным критерием лишь взаимосвязанные выборки, т.е. у одних и тех же пациентов, имеющих исходно НРС. Даже пусть у малого количества больных (менее 10%), имеющих исходно.

Таблица 4

Динамика желудочковых аритмий в результате приема нитросорбида

Динамика	Ph	Vm	pA	Aop	Pwc
Без изменений	175 (90,2%)	177 (91,2%)	177 (91,2%)	178 (91,8%)	173 (89,2%)
Ухудшение	9 (4,6%)	9 (4,6%)	10 (5,2%)	8 (4,1%)	13 (6,7%)
Улучшение	10 (5,2%)	8 (4,1%)	7 (3,6%)	8 (4,1%)	8 (4,1%)
Значимость	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p > 0,05$	$p < 0,001$

Примечание: представлено количество (абс. и в %) больных, у которых отсутствовали изменения, произошло уменьшение или усугубление желудочковых НРС.

Аналогично была проведена оценка суправентрикулярных НРС. В таблице 5 проиллюстрировано воздействие нитросорбида на единичные суправентрикулярные экстрасистолы.

Таблица 5

Влияние ИСДН на единичные НЭС у пациентов СтСт 1 и 2 ФК ГБ

Проба	До ИСДН				После приема ИСДН				p (критерий Уилкоксона)
	n	минимум	максимум	$M \pm m$	n	минимум	максимум	$M \pm m$	

Ph	194	0	6	0,12±0,04	192	0	5	0,11±0,04	0,840
Vm	194	0	4	0,12±0,04	191	0	12	0,19±0,09	0,867
pA	192	0	2	0,05±0,02	191	0	8	0,17±0,05	0,034
Aop	194	0	4	0,07±0,03	194	0	14	0,19±0,09	0,058
Pwc	194	0	18	0,36±0,14	188	0	24	0,43±0,17	0,212

В таблице 6 были учтены все суправентрикулярные аритмии, в том числе парные, групповые НЭС, пароксизмы наджелудочковой тахикардии (НЖТ).

Таблица 6

Динамика суправентрикулярных НРС после принятия нитросорбида

Динамика	Ph	Vm	pA	Aop	Pwc
Без изменений	172 (88,7%)	172 (88,7%)	163 (84,0%)	180 (92,8%)	157 (80,9%)
Ухудшение	12 (6,2%)	11 (5,7%)	23 (11,9%)	11 (5,7%)	25 (12,9%)
Улучшение	10 (5,2%)	11 (5,7%)	8 (4,1%)	3 (1,5%)	12 (6,2%)
Значимость, одновыборочный критерий Хи-квадрат	p<0,001	p>0,05	p<0,001	p<0,001	p<0,001

Примечание: представлено количество (абс. и в %) больных, у которых отсутствовали изменения, произошло уменьшение или усугубление наджелудочковых НРС.

В таблице 6 показано, что у малой части пациентов наблюдалось усугубление суправентрикулярных НРС после ИСДН во всех пробах, кроме рh. Оценивалось непараметрической статистикой: 0 – отсутствие изменений, 1 – ухудшение, 2 – улучшение (или число монотопных экстрасистол желудочковых уменьшилось, или ЖЭС 3-5 градаций перешла в 1-2, или НЭС количество уменьшилось). После ИСДН регистрировались парные НЭС у 1 больного, у 7 - групповые НЭС, у 4 – пароксизмы наджелудочковой тахикардии (ПНЖТ), у 1, наоборот, исчезла групповая НЭС и у 1 - ПНЖТ под влиянием ИСДН.

РКГ и ЭКГ больного М., 55 лет, со СтСт 2 ФК ГВ проиллюстрированы на рисунке 1.

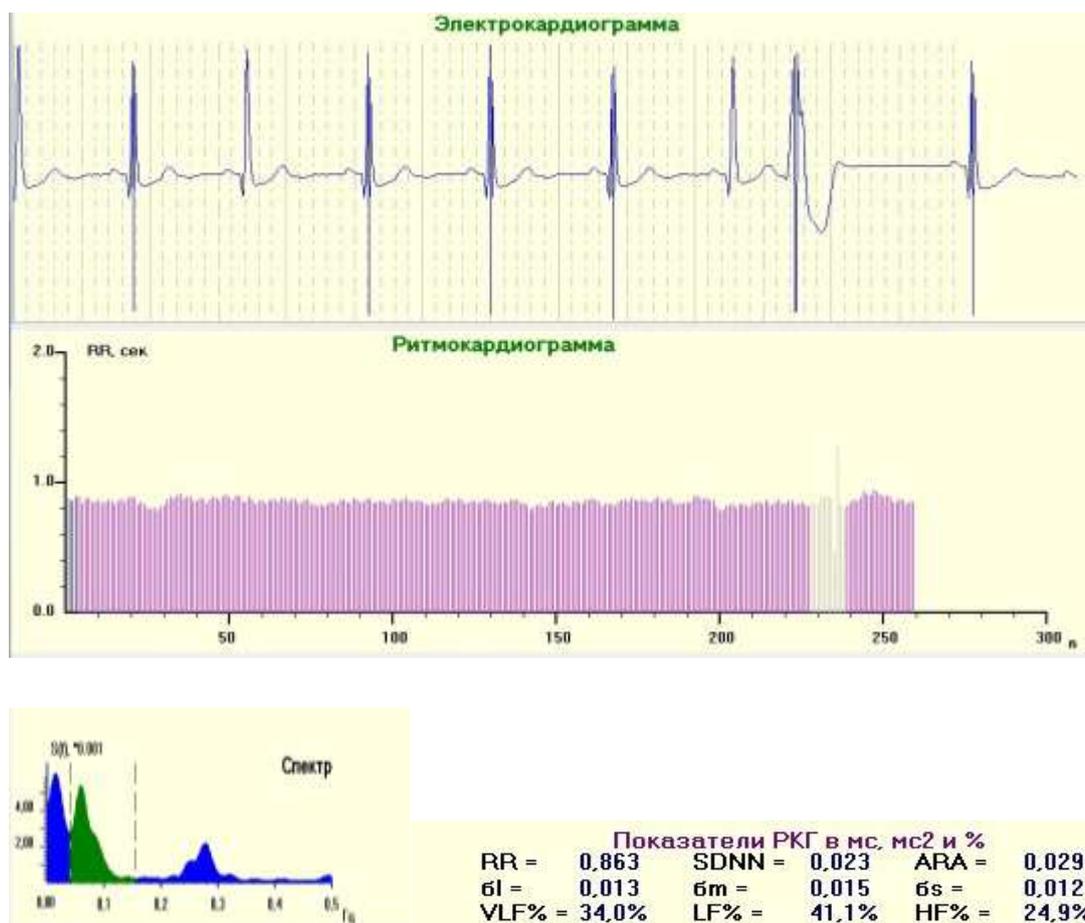


Рис. 1. РКГ больного М., 55 лет, до принятия ИСДН - превалирует симпатический паттерн регуляции, единичная ЖЭС

Первоначально в рн зарегистрирована 1 ЖЭС, а после приема ИСДН зафиксировано 5 ЖЭС (рис. 2). Сначала превалировала симпатическая составляющая (LF 41,1%), после принятия ИСДН произошло увеличение гуморально-метаболической составляющей (VLF%) с 34 до 50,3% при снижении парасимпатической регуляции (HF%) с 24,9 до 23,1% и симпатической - до 26,6%.

Под влиянием ИСДН произошло повышение SDNN за счет амплитуды гуморально-метаболических и симпатических волн при снижении парасимпатических, увеличение доли гуморально-метаболической составляющей (значимо в рн – $p < 0,05$), тенденция к росту доли симпатического влияния (недостаточно) при падении парасимпатического воздействия значимо во всех пробах, кроме Aop (в рн – $p < 0,001$, в Vm – $p < 0,01$, в рА – $p < 0,001$, в PWC – $p < 0,05$).

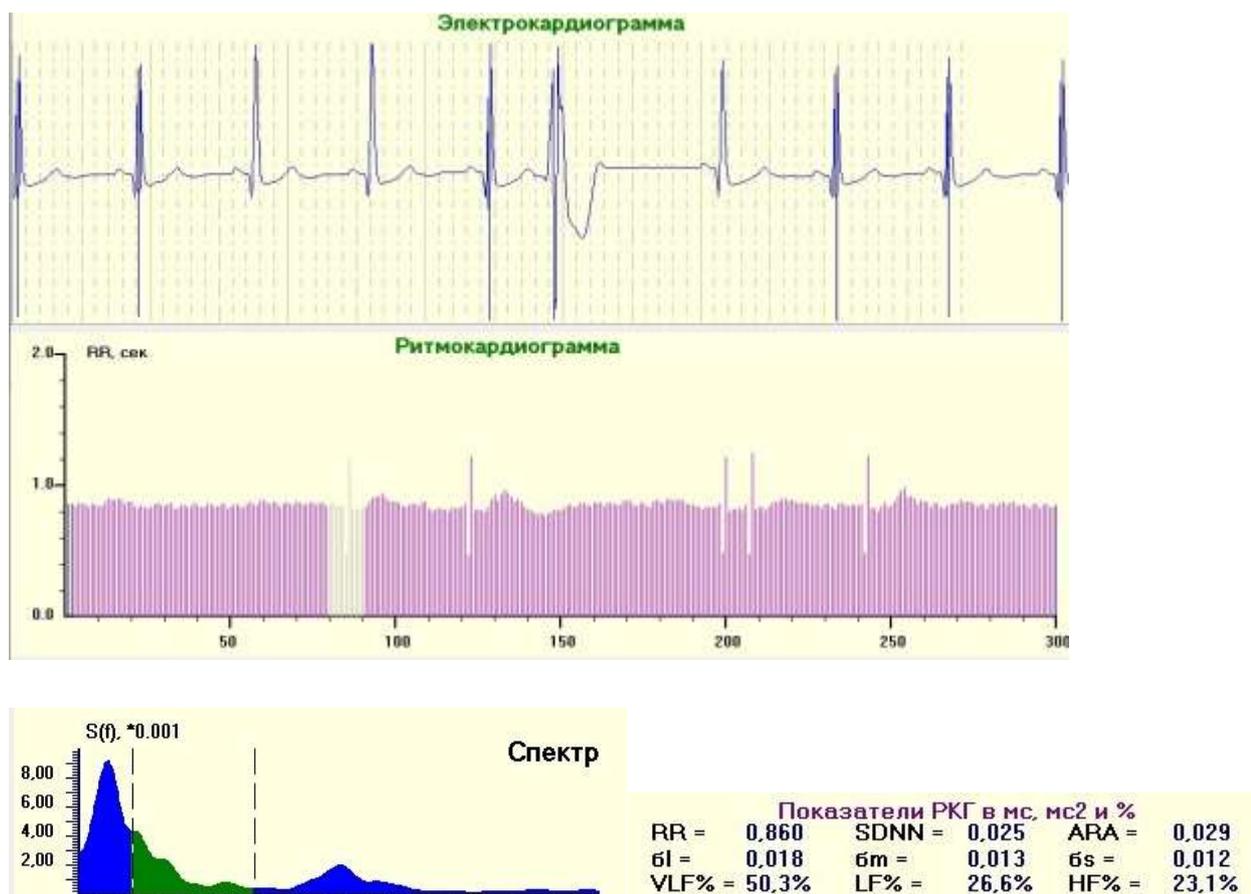


Рис. 2. Динамика ЭКГ и РКГ того же больного после принятия ИСДН

Обсуждение полученных результатов. В нашей работе показана способность ИСДН вызывать желудочковые и наджелудочковые аритмии. Это не противоречит данным U. Thadani [13], T. Munzel [14] о том, что ИСДН может вызвать тахикардию и усугубить потенциальное аритмогенное воздействие этого лекарственного средства. Первоначально в вегетативном статусе у пациентов СтСт 1 и 2 ФК ГБ наблюдалось снижение межсистолических промежутков (RR), общей variability ритма сердца за счет уменьшения амплитуды симпатических, парасимпатических и гуморально-метаболических вегетативных волн, преобладание гуморально-метаболического паттерна регуляции за счет падения парасимпатического. Под влиянием ИСДН возросла SDNN вследствие увеличения амплитуды гуморально-метаболических и симпатических волн при снижении парасимпатических, сдвиг вегетативного спектра в сторону гуморально-метаболического влияния при снижении парасимпатического.

Возникают вопросы, почему так мало работ, посвященных аритмогенному действию органических нитратов, не даром в современных Европейских рекомендациях по лечению хронического коронарного синдрома (2019) [15] органическим нитратам длительного действия отдается второй, а порой третий ряд терапии.

Выводы

1. Парное РКГ-исследование с ИСДН при параллельном снятии ЭКГ может прогнозировать вероятный аритмогенный потенциал этого лекарственного средства.
2. Аритмогенное действие ИСДН в плане суправентрикулярных аритмий обнаружено примерно у 12% пациентов, вентрикулярных – у 6,7%.
3. Под влиянием ИСДН увеличилась общая вариабельность сердечного ритма в основном за счет роста амплитуды гуморально-метаболических волн (достоверно), тенденции к увеличению амплитуды симпатических волн, падению амплитуды парасимпатических волн, росту гуморально-метаболического воздействия при уменьшении парасимпатического влияния.
4. Под влиянием ИСДН наблюдался дисбаланс периферического вегетативного статуса с преобладанием гуморально-метаболического, в меньшей степени - симпатического (в PWC) при уменьшении парасимпатического звена.

Список литературы

1. Godfraind T. Discovery and development of calcium channel blockers. *Front Pharmacol.* 2017. no. 8. P. 286. DOI: 10.3389 / fphar.2017.00286.
2. Енокян, С.Г., Раимбекова А.Т., Айтенова А.М., Адырбекова М.Д., Куланбаева А.У., Мухаева А.К. Проаритмогенное действие современных диуретиков // *Вестник КазНМУ.* 2014. №2(2). С. 199-201.
3. Senges J., Zebe H., Pelzer D., Brachmann J., Krämer B., Kübler W. Nitrates and ectopic ventricular activity in mitral valve prolapse: clinical and experimental data. *Z. Kardiol.* 1979. no. 1 (68). P. 26-31.
4. Nishizaki M. Life-threatening arrhythmias leading to syncope in patients with vasospastic angina. *Journal of Arrhythmia.* 2017. no. 33. P. 553-561.
5. Чазов Е.И., Карпов Ю.А. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний: руководство для практикующих врачей. М.: Литтерра, 2014. 1056 с.
6. Brian M. Pennington, MD; Christopher M. Howell, DSc, MSc, MPAS, PA-C, MBA; Ryan Babienco, MD Asystole Following Nitroglycerin: A Review of Two Cases *EMERGENCY MEDICINE I AUGUST 2018 P. 148-154.* DOI: 10.12788/emed.2018.0102.
7. Jimmy T. Efird, Charulata Jindal, Andy C. Kiser, Shahab A. Akhter, Patricia B. Crane, Alan P. Kypson, Aaron L. Sverdlov, Stephen W. Davies, Linda C. Kindell, and Ethan J. Anderson Increased risk of atrial fibrillation among patients undergoing coronary artery bypass graft surgery while receiving nitrates and antiplatelet agents. *J. Int. Med. Res.* 2018. V.46(8). P. 3183–3194.

8. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008. Т. 7, № 6. Прил. 4.
9. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации // Системные гипертензии. 2010. №3. С. 5-26.
10. Баевский Р. М., Иванов Г. Г., Чирейкин Л.П. Гаврилушкин А.П., Довгалевский П.Я., Кукушкин Ю.А., Миронова Т. Ф., Прилуцкий Д.А., Семенов Ю.Н., 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.
11. Миронова Т. Ф., Миронов В.А. Вариабельность сердечного ритма при ишемической болезни сердца. Челябинск: Рекпол, 2008. 136 с.
12. Маркина Н. В., Степнова О. А., Шамаева Т. Н. Учебное пособие по статистической обработке медико-биологических данных. Челябинск, 2014. 107 с.
13. Thadani U. Challenges with nitrate therapy and nitrate tolerance: prevalence, prevention, and clinical relevance journal. Amer. J. Cardiovasc Drugs. 2014. no. 14 (4). P. 287-301.
14. Munzel T., Steven S., Daiber A. Organic nitrates: update on mechanisms underlying vasodilation, tolerance and endothelial dysfunction. Vascul. Pharmacol. 2014. no. 63(3). P. 105-113.
15. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes European Heart Journal. 2019. ehz425. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425.