

ВОЗДЕЙСТВИЕ НА РИТМ СЕРДЦА И ЕГО ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ИЗОСОРБИДА МОНОНИТРАТА У ПАЦИЕНТОВ СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ 1 И 2 ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ КЛАССОВ В СОЧЕТАНИИ С ГИПЕРТЕНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

**Сафронова Э.А.¹, Харламова У.В.¹, Кузин А.И.¹, Шамаева Т.Н.¹, Рябова Л.В.¹,
Молчанова А.Р.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

Проведено ретроспективное контролируемое краткосрочное «случай – контроль» исследование. Контрольную группу составили 42 мужчины (средний возраст 52,0±3,34 года), группу исследования – 194 мужчины со стабильной стенокардией напряжения 1-го и 2-го функциональных классов в сочетании с гипертонической болезнью (средний возраст 54,5±5,2 года). В контрольной группе проводилась ритмокардиография с параллельной регистрацией электрокардиограммы, а также до и спустя 1 час после приема пациентами вышеуказанной группы 20 мг изосорбида мононитрата. Цель исследования – оценить воздействие изосорбида мононитрата на синусовый ритм и эктопические аритмии, на вариабельность сердечного ритма. Под влиянием изосорбида мононитрата у лиц со стабильной стенокардией 1-го и 2-го функциональных классов в сочетании с гипертонической болезнью выявлены достоверный рост общей вариабельности сердечного ритма, снижение гуморально-метаболической составляющей при росте симпатической и уменьшении парасимпатической систем. В зависимости от вегетативной пробы у 6,7–9,8% пациентов возросло количество суправентрикулярных экстрасистол, у 5,2–10,3% увеличилось число желудочковых экстрасистол, в то время как у 2,6–6,2% обследованных больных их число уменьшилось. Но в целом отмечалось усугубление аритмии, что подтверждено непараметрическим одновыборочным критерием χ^2 .

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения, гипертоническая болезнь, экстрасистолы, вариабельность сердечного ритма, изосорбида мононитрат.

EFFECT ON THE HEART RHYTHM AND ITS VARIABILITY OF ISOSORBIDE MONONITRATE IN PATIENTS WITH STABLE VOLTAGE STENOCARDIA 1 AND 2 FUNCTIONAL CLASSES IN COMBINATION WITH HYPERTONIC DISEASE

**Safronova E.A.¹, Kharlamova U.V.¹, Kuzin A.I.¹, Shamaeva T.N.¹, Ryabova L.V.¹,
Molchanova A.R.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 Institution of the Order of the Red Banner of Labor «City Clinical Hospital No. 8», Chelyabinsk

A retrospective, controlled, short-term, «case-control» study was carried out. Selection: control group – 42 men (mean age 52.0±3.34 years) and 194 men with stable exertional angina of functional classes 1 and 2 in combination with hypertension (mean age 54.5±5.2 years). Rhythmocardiography was performed with parallel registration of the electrocardiogram in the control group, as well as before and 1 hour after taking 20 mg of isosorbide mononitrate in the above group of patients. The aim of the study was to evaluate the effect of isosorbide mononitrate on sinus rhythm and ectopic arrhythmias, and on heart rate variability. Under the influence of isosorbide mononitrate in persons with stable angina pectoris 1 and 2 functional classes in combination with essential hypertension, the overall heart rate variability significantly increased, the humoral-metabolic component decreased with an increase in the sympathetic and decrease in the parasympathetic. Depending on the vegetative test, the number of supraventricular extrasystoles increased in 6.7–9.8% of patients, the number of ventricular extrasystoles increased in 5.2-10.3%, and decreased in 2.6–6.2% of the examined patients. But in general, there was an aggravation of arrhythmia, which was confirmed by the nonparametric one-sample test χ^2 .

Keywords: ischaemic heart disease, exertional angina, hypertension, extrasystoles, heart rate variability, isosorbide mononitrate.

Частота сердечных сокращений (ЧСС) – независимый фактор риска возникновения и осложненного развития ишемической болезни сердца [1]. Результаты рандомизированных клинических исследований дали возможность считать, что ЧСС следует рассматривать как маркер повышенного риска развития неблагоприятных исходов, а также как истинный модифицируемый фактор риска [2]. ЧСС представляет собой результат взаимодействия множественных факторов: метаболических, гемодинамических, нейровегетативных, гормональных и т.д. Какой компонент ЧСС является наиболее значимым как в неблагоприятном, так и в благоприятном прогнозе, представляет самостоятельный научный и практический интерес. Так, например, органические нитраты могут вызвать как тахикардию, так и брадикардию [3]. В.И. Метелица (2002) в своих работах [3, с. 80] показал, что нитроглицерин может вызвать опасный парадоксальный эффект – приступ стенокардии, ишемию миокарда, вплоть до развития инфаркта миокарда и внезапной смерти. Неоднозначность клинических данных по влиянию органических нитратов у больных ИБС на клиничко-функциональные показатели требует уточнения критериев назначения и безопасности. Одним из таких направлений может быть оценка ЧСС, характеристик сердечного ритма, риска развития эктопических аритмий при применении изосорбида мононитрата (ИСМН) у лиц со стабильной стенокардией напряжения 1-го и 2-го функциональных классов в сочетании с гипертонической болезнью (СтСт 1-го и 2-го ФК ГБ), которым данный препарат, в частности, может назначаться перед предстоящими физическими нагрузками. Вопросы безопасности приема ИСМН у данной категории пациентов представляют практическую значимость, что определяет актуальность исследования.

Цель исследования: изучить влияние ИСМН на синусовый, эктопический ритм сердца и его вариабельность.

Материалы и методы исследования

Представленное исследование является ретроспективным, контролируемым, краткосрочным, «случай – контроль». Отбор: контроль (К) (n=42), пациенты со СтСт 1-го и 2-го ФК ГБ (n=194). В качестве контрольной группы были обследованы 42 здоровых мужчины (средний возраст $52,0 \pm 3,34$ года), не имевших контакта с вредными производственными факторами, у которых при проведении медицинских осмотров не было выявлено клинических, лабораторно-инструментальных отклонений от нормы. Группа воздействия – больные СтСт 1-го и 2-го ФК ГБ, средний возраст $54,50 \pm 5,20$ года, средняя длительность ИБС $4,43 \pm 3,30$ года, ГБ – $5,98 \pm 5,17$ года. Перенесли инфаркт миокарда 18 больных (9,28%), включая повторный – 1 (0,52%), коронарное шунтирование – 2 (1,03%). Отягощенная наследственность, абсолютное число и %: К 4 (0,9%), СтСт 1-го и 2-го ФК ГБ 33 (38,46%). Курящие, абсолютное число и %: К 11 (26%), СтСт 1-го и 2-го ФК ГБ 71 (83,78%). В группе контроля проводили РКГ-

исследование [4] с одновременной регистрацией ЭКГ однократно, а в группе СтСт 1-го и 2-го ФК ГБ – первоначально [5] и спустя 1 час после приема 1 таблетки 20 мг ИСМН (на максимуме действия этого препарата при приеме внутрь). Всего оценивалось 300 кардиоинтервалов RR в каждой из 5 вегетативных проб (фоновая, Вальсальвы, Ашнера, ортостатическая, проба с физической нагрузкой), параллельно однократно снималась ЭКГ до и после приема ИСМН. Регистрировались показатели variability сердечного ритма (BCP): RR – величина межсистолических промежутков, SDNN – общая variability сердечного ритма, σ_1 – амплитуда гуморально-метаболических волн, σ_T – симпатических, σ_S – парасимпатических волн, VLF% [6] – процент гуморально-метаболических волн в вегетативном спектре, LF% – симпатических, HF% – парасимпатических. Нагрузочная проба (PWC120) предусматривала выполнение испытуемым дозированной нагрузки на велоэргометре до достижения RR=0,5 секунды при непрерывной РКГ регистрации до, во время и после нагрузочной пробы вплоть до восстановления 95% величины исходного интервала. Тест предназначается для анализа вегетативного обеспечения физической нагрузки в той существенной части адаптационного процесса, которая ответственна за оптимальное изменение сердечного выброса. Изменение variability сердечного ритма обеспечивает сердечный выброс в соответствии с адекватной нагрузкой. Дозированная нагрузка на велоэргометре в ЧСС 120 является усредненной субмаксимальной для пациентов с сердечно-сосудистой патологией [6]. Продолжительность исследования зависела от ЧСС у каждого больного: например, если ЧСС 60 в минуту, то, соответственно, длительность РКГ-регистрации составляла примерно 25 минут до воздействия препарата и такое же время после его приема. Критерии включения для основных групп наблюдения:

1) признаки СтСт и ГБ соответственно национальным рекомендациям всероссийского научного общества кардиологов [7, 8];

2) возраст 40–65 лет;

3) мужской пол.

Критерии исключения для основных групп наблюдения:

1) противопоказания к применению органических нитратов;

2) сопутствующая соматическая патология, искажающая показатели высокоразрешающего РКГ-обследования;

3) застойная сердечная недостаточность;

4) брадикардия в покое (менее 50 ударов в минуту);

5) вторичная артериальная гипертензия;

6) нарушение функции почек, печени;

7) женский пол.

Условия проведения

Объект исследования – пациенты, наблюдавшиеся в кардиологическом, терапевтическом отделениях поликлиники и лечившиеся в стационаре городской клинической больницы № 8 г. Челябинска. Исследование выполнялось в 2002–2011 гг. За это время была набрана группа СтСт 1-го и 2-го ФК ГБ (194 человека), проводились разовые РКГ-пробы с различными по химическому строению органическими нитратами, включая ИСМН.

Описание медицинского вмешательства

Запланированы использование ИСМН (торговое название – моносан) 20 мг внутрь, проведение РКГ с параллельной регистрацией ЭКГ до и спустя 1 час после приема этого препарата, когда создается максимальная концентрация этого препарата в крови.

Статистический анализ

Методы статистического анализа данных: пакет статистических программ StatPlus Pro 6 (разработчик AnalystSoft Inc.) и IBM SPSS Statistics 19 (разработчик SPSS Ink, США). Для оценки параметров РКГ использовали показатели нормальности распределения (критерий Колмогорова–Смирнова), двухвыборочный t-тест Стьюдента при сравнении показателей ВСР в группах К и СтСт 1-го и 2-го ФК ГБ, парный двухвыборочный t-тест для средних при оценке динамики ВСР до и после приема ИСМН. При интерпретации влияния ИСМН на эктопические желудочковые и наджелудочковые аритмии для количественных величин определяли минимальное и максимальное значения, среднее и стандартную ошибку среднего ($M \pm m$). Для регистрации изменения аритмий вычисляли абсолютную (количество больных) и относительную частоту (в %). Чтобы выявить различия до и после приема ИСМН, применяли непараметрический критерий Уилкоксона. Анализ частот проводили непараметрическим одновыборочным критерием Хи-квадрат Пирсона. Проверка статистических гипотез анализировалась при критическом уровне значимости 0,05. При уровне значимости менее 0,001 указывали $p < 0,001$.

Результаты исследования и их обсуждение

При сопоставлении ВСР у больных СтСт 1-го и 2-го ФК ГБ и группы К отмечаются статистически значимое учащение ЧСС за счет укорочения RR, усиление симпатического и гуморально-метаболического влияния при уменьшении парасимпатического, снижение общей variability сердечного ритма (SDNN).

Динамику единичных наджелудочковых экстрасистол (НЭС) у изучаемой группы пациентов под воздействием ИСМН оценивали описательным методом, т.е. считали число пациентов, имеющих одно и то же число НЭС.

За исключением ортостатической пробы (Aop), возросло число больных с 1 НЭС после приема ИСМН. В отдельных ситуациях выросло количество пациентов с 2 и более НЭС после

ИСМН. У 1 пациента возникли частые НЭС более 50 в каждой пробе после принятия ИСМН. У 5 пациентов возникли парные НЭС, у 3 – групповые и у 1 – пароксизм суправентрикулярной тахикардии.

В таблице 1 отражено общее воздействие на каждого пациента ИСМН в плане суправентрикулярных аритмий.

Таблица 1

Динамика суправентрикулярных аритмий в результате приема ИСМН

Динамика	ph (фоновая проба)	Vm (проба Вальсальвы)	pA (проба Ашнера)	Aop (активная ортостатическая проба)	PWC (проба с физической нагрузкой)
Без изменений	171 (88,1%)	169 (87,1%)	170 (87,6%)	182 (93,8%)	167 (86,1%)
Ухудшение	13 (6,7%)	16 (8,2%)	18 (9,3%)	7 (3,6%)	19 (9,8%)
Улучшение	10 (5,2%)	9 (4,6%)	6 (3,1%)	5 (2,6%)	8 (4,1%)
Значимость	p<0,001	p<0,001	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.

Найдено статистически значимое ($p<0,001$) возрастание эпизодов суправентрикулярных аритмий после принятия ИСМН. Применялся непараметрический одновыборочный критерий Хи-квадрат: за 0 принимали отсутствие изменений, за 1 – повышение числа НЭС, их утяжеление (парные, групповые НЭС) или регистрацию пароксизмов суправентрикулярной тахикардии.

В таблице 2 отражены среднее количество единичных суправентрикулярных экстрасистол до и после приема ИСМН ($M\pm m$), минимальное и максимальное число НЭС в проводимых вегетативных пробах. Представлены максимум и минимум вследствие того, что небольшое количество больных имели наджелудочковые аритмии до и/или после ИСМН.

Таблица 2

Влияние ИСМН на единичные НЭС у пациентов со СтСт 1-го и 2-го ФК ГБ

Проба	До приема ИСМН				После приема ИСМН				P (критерий Уилкоксона)
	n	Минимум	Максимум	$M\pm m$	n	Минимум	Максимум	$M\pm m$	
ph	194	0	20	$0,19\pm 0,107$	192	0	60	$0,49\pm 0,328$	0,685
Vm	193	0	12	$0,19\pm 0,079$	191	0	51	$0,49\pm 0,279$	0,296
pA	194	0	7	$0,13\pm 0,057$	192	0	60	$0,49\pm 0,318$	0,085
Aop	194	0	9	$0,13\pm 0,065$	194	0	71	$0,53\pm 0,373$	0,279
PWC	193	0	10	$0,15\pm 0,067$	193	0	56	$0,53\pm 0,301$	0,033*

Примечание: * – $p < 0,05$. ph – фоновая проба, Vm – проба Вальсальвы, pA – проба Ашнера, Aop – активная ортостатическая проба, PWC – проба с физической нагрузкой.

В пробе с физической нагрузкой (PWC120) выявлено достоверное увеличение числа единичных суправентрикулярных экстрасистол после приема моносана.

Приведена оценка влияния ИСМН на частоту развития желудочковых аритмий у лиц со СтСт 1-го и 2-го ФК ГБ (табл. 3).

Таблица 3

Динамика желудочковых НРС после принятия ИСМН

Динамика	ph (фоновая проба)	Vm (проба Вальсальвы)	pA (проба Ашнера)	Aop (активная ортостатическая проба)	PWC (проба с физической нагрузкой)
Без изменений	169 (87,1%)	170 (87,6%)	170 (87,6%)	175 (90,2%)	174 (89,7%)
Ухудшение	20 (10,3%)	12 (6,2%)	13 (6,7%)	10 (5,2%)	11 (5,7%)
Улучшение	5 (2,6%)	12 (6,2%)	11 (5,7%)	9 (4,6 %)	9 (4,6 %)
Значимость	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 желудочковых НРС.

При оценке воздействия приема ИСМН на частоту развития желудочковых аритмий у лиц со СтСт 1-го и 2-го ФК ГБ в большинстве случаев (87–90%) изменений не было отмечено, у 5,2–10,3% больных наблюдалось ухудшение; улучшение (уменьшение числа и/или градации ЖЭС) регистрировалось в 2,6–6,2% случаев в зависимости от вегетативной пробы, но в целом значимо (p<0,001) отмечалось усугубление аритмии, что подтверждено непараметрическим одновыборочным критерием χ^2 .

В таблице 4 представлено влияние приема ИСМН на частоту возникновения единичных ЖЭС: максимальное число ЖЭС было в пробе Вальсальвы – 23, в то время как в фоновой – максимально 10 ЖЭС зафиксировано после ИСМН.

Таблица 4

Влияние ИСМН на единичные ЖЭС у пациентов со СтСт 1-го и 2-го ФК ГБ

Проба	до приема ИСМН				После приема ИСМН				p
	n	Минимум	Максимум	M±m	n	Минимум	Максимум	M±m	
ph	194	0	4	0,124±0,039	191	0	10	0,194±0,062	0,216
Vm	190	0	5	0,121±0,042	191	0	23	0,366±0,165	0,232
pA	191	0	6	0,199±0,066	193	0	13	0,269±0,091	0,192
Aop	193	0	14	0,202±0,079	191	0	11	0,183±0,069	0,942
PWC	193	0	6	0,14±0,045	193	0	22	0,306±0,14	0,436

Примечание: ph – фоновая проба, Vm – проба Вальсальвы, pA – проба Ашнера, Aop – активная ортостатическая проба, PWC – проба с физической нагрузкой.

При подсчете больных с одинаковым количеством экстрасистол в пробах в большинстве случаев не было отмечено возникновения НРС ни до, ни после приема ИСМН.

Наблюдалась следующая динамика единичных ЖЭС в исследуемой группе после приема ИСМН: число пациентов с 1 ЖЭС увеличилось в пробах рh, рА, Аор и снизилось в пробах Vm и PWC. Количество пациентов с 2 ЖЭС выросло в фоновой пробе, пробах Вальсальвы и Ашнера, снизилось в ортостатической пробе и не изменилось в пробе с физической нагрузкой. В пробах PWC и рh уменьшилось число больных с 3 ЖЭС, в пробе Vm выросло число больных, в остальных – не изменилось. Более 3 ЖЭС имели единичные пациенты. В общей выборке после приема ИСМН увеличилось количество или появились политопные ЖЭС у 5 пациентов, а у 4 – исчезли. У 1 пациента (рис. 1 и 2) после приема ИСМН в ортостатической пробе возникла групповая монотопная ЖЭС – IV б градация по Лауну.

РКГ и ЭКГ, а также вегетативный спектр пациента Г., 56 лет со СтСт 2-го ФК ГБ [1], перенесшего ранее острый инфаркт миокарда, до приема моносана 20 мг и после представлены на рисунках 1 и 2.

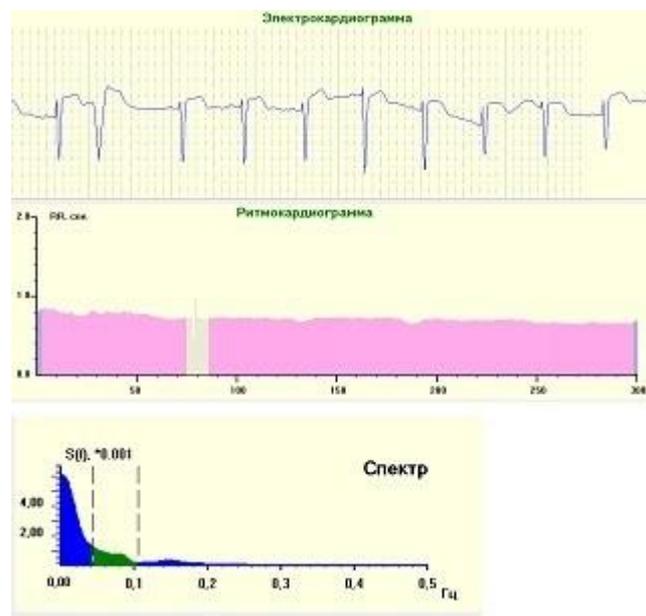


Рис. 1. ЭКГ и РКГ больного Г., 56 лет, до приема ИСМН

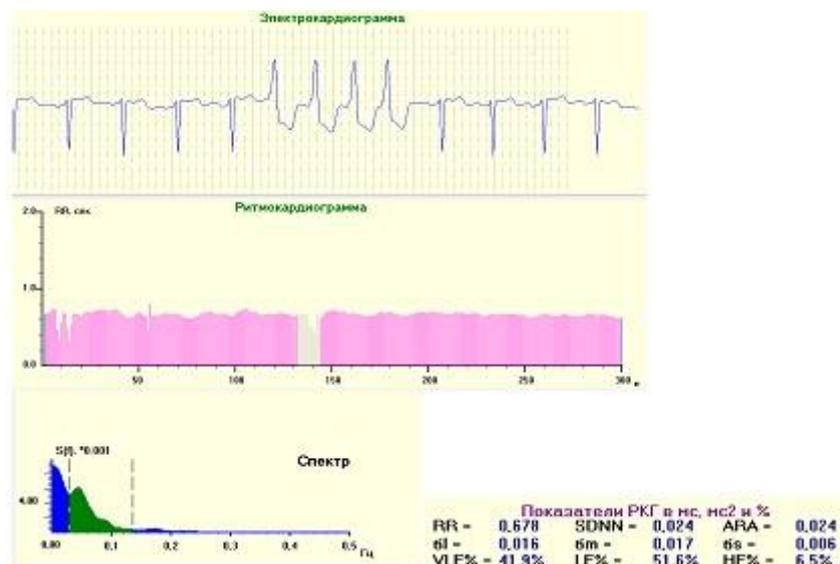


Рис. 2. ЭКГ и РКТ больного Г., 56 лет, после приема ИСМН

После приема 20 мг моносана в ортостатической пробе у данного пациента произошла жизнеугрожающая ситуация – возникли 4 подряд желудочковые экстрасистолы, сопровождаемые головокружением, которые затем самостоятельно прошли. В вегетативном спектре начала преобладать симпатическая составляющая.

При анализе воздействия приема ИСМН на пейсмекерную активность САУ лиц со СтСт 1-го и 2-го ФК ГБ можно отметить следующее: в PWC120 значительно увеличилось RR ($p < 0,05$). Статистически достоверно во всех пробах выросли показатели SDNN и ARA. Рост общей ВСР обусловлен повышением амплитуды всех вегетативных волн, за исключением Аор (в Аор достоверно выросла только m). Статистически значимо снизился спектр гуморально-метаболических волн (VLF%) в Ph, Pa, Аор при росте симпатической ($p < 0,005-0,0001$) и уменьшении парасимпатической (достоверно во всех пробах, кроме PWC120).

При воздействии приема ИСМН на ВСР лиц со СтСт 1-го и 2-го ФК ГБ можно отметить положительные моменты: статистически достоверно во всех пробах выросли показатели общей ВСР за счет повышения амплитуды всех вегетативных волн, значимо снизился гуморально-метаболический спектр (VLF%) в пробах ph, pA, Аор. Негативными моментами при воздействии приема ИСМН на ВСР явились: увеличение симпатической ($p < 0,005-0,0001$) и уменьшение парасимпатической (достоверно во всех пробах, кроме PWC120) регуляции, поскольку в норме парасимпатическая регуляция должна преобладать. Значимо ($p < 0,001$) произошло возрастание суправентрикулярных аритмий после принятия ИСМН. При анализе среднего количества единичных суправентрикулярных экстрасистол до и после приема ИСМН ($M \pm m$) достоверные различия ($p = 0,033$) были в пробе PWC120 – увеличилось число данных аритмий после приема ИСМН. У 5,2–10,3% пациентов было выявлено увеличение количества и/или градации ЖЭС, улучшение регистрировалось в 2,6–6,2% случаев в зависимости от вегетативной пробы, но в целом ($p < 0,001$) отмечалось усугубление аритмии, что подтверждено непараметрическим одновыборочным критерием χ^2 .

Несмотря на то что органические нитраты используются для лечения ИБС много лет, они имеют много побочных действий, в том числе и неоднозначное влияние на нарушения ритма сердца. В нашей работе было выявлено, что под воздействием изосорбида мононитрата (моносана) преимущественно повышался симпатический вегетативный спектр, в меньшей степени отмечался рост гуморально-метаболического. У пациента, приведенного в качестве примера аритмогенного воздействия приема ИСМН (рис. 1 и 2), под влиянием ИСМН увеличилась симпатическая регуляция с 19,7% до 51,6%, что привело к появлению жизнеугрожающего нарушения ритма сердца – групповой желудочковой экстрасистолии. За 6

месяцев до проводимого исследования больной перенес острый инфаркт миокарда. Не случайно в обзоре Münzel et al. [9] указывается, что нитраты являются вариантом «третьей линии» при стабильной ИБС, но в Европейских рекомендациях 2019 г. [10] и Российских рекомендациях 2020 г. [11] рассматриваются нитраты длительного действия как вариант «второй линии», когда начальная терапия с бета-блокатором и/или недигидропиридиновым антагонистом кальция противопоказана, плохо переносится или неадекватна в контроле симптомов стенокардии. Длительная терапия нитратами может увеличивать оксидативный стресс, таким способом способствуя эндотелиальной и микрокоронарной дисфункции [12]. Длительное использование нитратной терапии, в частности изосорбида мононитрата, способствовало повышению риска неблагоприятных сердечных событий у пациентов с вазоспастической стенокардией [13]. По данным Hanna K Gaggin et al. [14], прием нитратов явился одним из многовариантных предикторов развития острого инфаркта миокарда после проведения коронароангиографии.

Выводы

1. ИСМН оказал неоднозначное влияние на ВСР: с одной стороны, под его воздействием увеличилась симпатическая и одновременно снизилась парасимпатическая регуляция, что привело к неблагоприятному моменту – вегетативному дисбалансу, но, с другой стороны, увеличилась общая ВСР и уменьшился гуморально-метаболический паттерн вегетативной регуляции, и это можно расценить как положительный эквивалент.
2. Примерно у 10% больных со СтСт 1-го и 2-го ФК ГБ был выявлен рост числа желудочковых и наджелудочковых аритмий.
3. Проведение парных РКГ-проб с изосорбидом мононитрата с параллельным снятием ЭКГ позволяет прогнозировать аритмогенное действие данного органического нитрата у пациентов со СтСт 1-го и 2-го ФК ГБ.

Список литературы

1. Гиляревский С.Р., Голшмид М.В., Кузьмина И.М. Терапевтическое воздействие на частоту сердечных сокращений: видимая простота и реальная сложность // Медицинский совет. 2016. № 13. С. 74-80. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-13-74-80.
2. Böhm M., Reil Jc. Heart rate: surrogate or target in the management of heart failure? Heart. 2013. no. 99. P. 72-75. DOI: 10.1136/heartjnl-2012-302301.
3. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. М.: издательство Бином – СПб.: Невский диалект, 2002. 926 с.
4. Сафронова Э.А., Кузин А.И., Шамаева Т.Н., Запольских Л.Г., Рябова Л.В. Воздействие изосорбида динитрата на нарушения ритма сердца у больных со стабильной стенокардией

напряжения // Современные проблемы науки и образования. 2019. № 6. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=29324> (дата обращения: 28.03.2021). DOI: 10.17513/spno.29324.

5. Сафронова Э.А., Кузин А.И., Шамаева Т.Н., Запольских Л.Г. Аритмогенное действие нитроглицерина у пациентов со стабильной стенокардией напряжения 1 и 2 функциональных классов. Современные проблемы науки и образования. 2019. № 2. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28672> (дата обращения: 28.03.2021). DOI: 10.17513/spno.28672.

6. 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 variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем: метод. рекомендации. Челябинск: рекпол, 2002. 64 с.

7. Диагностика и лечение стабильной стенокардии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008. Т. 7. № 6. С. 6-40.

8. Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008. Том 7. № 6. Приложение 4. С. 1-40.

9. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр) Диагностика и лечение артериальной гипертензии // Системные гипертензии. 2010. № 3. С. 5-26.

10. Münzel T., Daiber A., Gori T. More answers to the still unresolved question of nitrate tolerance. J Eur Heart. 2013. no. 34. P. 2666-2673. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz249.

11. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. European Heart Journal. 2020. no. 41. P. 407-477. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425.

12. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020. Том 25. № 11. С. 201-250.

13. Cocco G., Jerie P., Iselin H.U. Use of nitrates in ischemic heart disease, Expert Opinion on Pharmacotherapy. 2015. vol. 16. no. 11. P. 1567-1572. DOI: 10.1517/14656566.2015.1052742.

14. Kim C.H., Park T.K., Cho S.W., Oh M.S., Lee D.H., Seong C.S., Gwag H.B., Lim A.Y., Yang J.H., Song, Hahn J.-Y., Choi J.-H., Lee S. H., Gwon H.-C., Ahn J., Carriere K.C., Choi S.-H. Impact of different nitrate therapies on long-term clinical outcomes of patients with vasospastic angina: A propensity score-matched analysis. Int. J. Cardiol. 2018. no. 252. P. 1-5. DOI: 10.1016/j.jconrel.2010.04.004.

15. Gaggin H.K., Liu Y., Lyass A., van Kimmenade R.R.J., Motiwala S.R., Kelly N.P., Mallick A., Gandhi P.U., Ibrahim N.E., Simon M.L., Bhardwaj A., Belcher A.M., Harisiades J.E., Massaro

J.M., D'Agostino Sr R.B. , Januzzi Jr J.L. Incident Type 2 Myocardial Infarction in a Cohort of Patients Undergoing Coronary or Peripheral Arterial Angiography. *Circulation*. 2017. vol. 135. no. 2. P. 116-127. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023052.