

ВЛИЯНИЕ ИЗОСОРБИДА ДИНИТРАТА НА ЖЕЛУДОЧКОВЫЕ И НАДЖЕЛУДОЧКОВЫЕ ЭКСТРАСИСТОЛЫ У БОЛЬНЫХ СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ 1 И 2 ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ КЛАССОВ

Сафронова Э.А.¹, Кузин А.И.¹, Харламова У.В.¹, Шамаева Т.Н.¹, Рябова Л.В.¹, Ягофарова А.Ф.²

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, e-mail: safronovaeleonora68@gmail.com;

²Муниципальное автономное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница № 6», Челябинск

Цель исследования: изучить воздействие перорального приема 10 мг изосорбида динитрата (ИСДН) на желудочковые (ЖЭС) и наджелудочковые экстрасистолы (НЭС) у больных со стабильной стенокардией напряжения 1 и 2 функциональных классов (СтСт 1 и 2 ФК). В исследование вошли 85 мужчин со СтСт 1 и 2 ФК в возрасте от 40 до 65 лет. Критериями исключения явились: имеющиеся у пациента противопоказания к использованию ИСДН; сопутствующие заболевания, искажающие данные ритмокардиографии (РКГ); женский пол; отказ от участия в исследовании. Всем пациентам проведено электрокардиографическое исследование (ЭКГ), эхокардиография, велоэргометрия. Ритмокардиографию проводили на аппарате КАП-РК-01-«Микор», при этом регистрировали временные показатели variability сердечного ритма (BCP): RR – величина межсистолических интервалов, SDNN – общая BCP, os, om, ol – амплитуды волн парасимпатических, симпатических и гуморально-метаболических соответственно. Также оценивались спектральные характеристики: VLF%, LF%, HF% – доля волн в %: гуморально-метаболических, симпатических, парасимпатических. Кроме того, фиксировались вегетативные пробы: рh – фоновая (в покое), Vm – Вальсальвы (с задержкой дыхания на вдохе), рА – Ашнера (надавливание на глазные яблоки), Аор – активная ортостатическая, РWC120 – нагрузочная. РКГ проводилась до и спустя 1,5 часа после приема внутрь 10 мг ИСДН (нитросорбида). В ходе работы анализировалась частота появления ЖЭС, НЭС в разных вегетативных пробах при регистрации ритмокардиограммы с параллельной записью ЭКГ на этом приборе. При каждой вегетативной пробе фиксируется 300 кардиоинтервалов, соответственно длительность одной пробы зависит от частоты сердечных сокращений. Для статистических расчетов использовали IBM SPSS Statistics 19, StatPlus 2009 Professional. Проводили определение следующих статистических показателей: среднее, стандартная ошибка среднего, максимум, минимум, частоты, критерии Уилкоксона, Хи-квадрат Пирсона. После ИСДН возникновение или увеличение числа наджелудочковых и/или желудочковых экстрасистол выявлено примерно у 8% больных. Под воздействием ИСДН повысились общая BCP (вследствие нарастания амплитуды гуморально-метаболических волн), гуморально-метаболическая и симпатическая доли вегетативного спектра при падении парасимпатической.

Ключевые слова: функциональные классы стенокардии, изосорбида динитрат, variability сердечного ритма, электрокардиограмма, экстрасистолы, аритмия.

INFLUENCE OF ISOSORBIDE DINITRATE ON THE VENTRICULAR AND SUPRAVENTRICULAR EXTRASYSTOLES IN PATIENTS WITH STABLE EXERTIONAL ANGINA PECTORIS OF 1 AND 2 FUNCTIONAL CLASSES

Safronova E.A.¹, Kuzin A.I.¹, Kharlamova U.V.¹, Shamaeva T.N.¹, Ryabova L.V.¹, Yagofarova A.F.²

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

²Municipal autonomous health care institution "City Clinical Hospital No. 6", Chelyabinsk

Objective: to study the effect of oral administration of 10 mg isosorbide dinitrate (ISDN) on ventricular (VES) and supraventricular extrasystoles (NES) in patients with stable exertional angina pectoris 1 and 2 functional classes (StSt 1 and 2 FC). The study included 85 men with StSt 1 and 2 FC, aged 40 to 65 years. The exclusion criteria were: the patient's contraindications to the use of ISDN; concomitant diseases that distort the data of rhythmocardiography (RCG); female; refusal to participate in the study. All patients underwent electrocardiographic examination (ECG), echocardiography, and bicycle ergometry. Rhythmocardiography was performed using the KAP-RK-01-Mikor apparatus, while the temporal indicators of heart rate variability (HRV) were recorded: RR - the value of intersystolic intervals, SDNN - total HRV, os, om, ol - amplitudes of

parasympathetic, sympathetic and humoral waves. -metabolic, respectively. The spectral characteristics were also assessed: VLF%, LF%, HF% - the proportion of waves in%: humoral-metabolic, sympathetic, parasympathetic. In addition, vegetative tests were recorded: ph - background (at rest), Vm - Valsalva (holding the breath while inhaling), pA - Ashner (pressure on the eyeballs), Aor - active orthostatic, PWC120 - load. RCG was carried out before and after 1.5 hours after ingestion of 10 mg ISDN (nitrosorbide). In the course of the work, the frequency of occurrence of VES, NES in different vegetative tests was analyzed when registering a rhythmocardiogram with a parallel ECG recording on this device. With each vegetative test, 300 cardiointervals are recorded, respectively, the duration of one test depends on the heart rate. For statistical calculations, we used IBM SPSS Statistics 19, StatPlus 2009 Professional. The following statistical indicators were determined: mean, standard error of the mean, maximum, minimum, frequency, Wilcoxon's test, Pearson's Chi-square. After ISDN, the occurrence or increase in the number of supraventricular and / or ventricular extrasystoles was detected in approximately 8% of patients. Under the influence of ISDN, the total HRV increased (due to the increase in the amplitude of the humoral-metabolic waves), the humoral-metabolic and sympathetic lobes of the vegetative spectrum with a fall in the parasympathetic.

Keywords: functional classes of angina pectoris, isosorbide dinitrate, heart rate variability, electrocardiogram, extrasystoles, arrhythmia.

Возникновение ряда аритмий обусловлено поражением миокарда ишемического, токсического, дисметаболического (например, при сахарном диабете) генеза. Вместе с тем ряд лекарственных препаратов обладает проаритмогенным влиянием. Среди рекомендованных антиангинальных препаратов нитраты относятся ко второй линии, вместе с тем у ряда больных их применение является обоснованным. Результаты исследования воздействия органических нитратов на сердечный ритм немногочисленны и противоречивы. Е.С. Жабина и соавт. (2017) в своем исследовании показали, что при ишемическом генезе желудочковых экстрасистол (ЖЭС) после приема нитроглицерина их количество уменьшается, а при некоронарогенной природе ЖЭС - увеличивается [1]. Изосорбида динитрат (ИСДН) снижал частоту аритмии у больных со стенокардией Принцметала [2]. Исследование с участием японских пациентов с вазоспастической стенокардией показало, что по сравнению с антагонистами кальция нитраты длительного действия не улучшают долгосрочный прогноз и что риск сердечных побочных эффектов увеличивается при комбинированной терапии [3]. Применение нитратов пролонгированного действия ослабляется развитием эндотелиальной дисфункции [4]. В то же время в ряде экспериментальных работ были показаны положительные воздействия органических нитратов при ишемии-реперфузии. В частности, был получен положительный эффект посткондиционирования при применении ИСДН при ишемии-реперфузии вследствие улучшения миокардиальной антиоксидантной активности и снижения генерации активных форм кислорода [5]. Периодическое применение нитроглицерина в течение 10 дней значительно уменьшало подъем сегмента ST и размер инфаркта в экспериментальных условиях у крыс вследствие усиления артериогенеза. ИСДН также оказал положительное влияние на артериогенез, но не в такой степени, как нитроглицерин [6]. Учитывая вышесказанное, исследования, в которых изучаются воздействия антиаритмических препаратов на частоту нарушений ритма сердца (НРС) у пациентов с ишемической болезнью

сердца (ИБС), необходимо продолжить. Таким образом, является актуальным исследование у пациентов с ИБС влияния ИСДН на ритм сердца.

Цель работы - изучить воздействие перорального приема 10 мг ИСДН на желудочковые (ЖЭС) и наджелудочковые экстрасистолы (НЭС) у больных СтСт 1 и 2 ФК.

Материалы и методы исследования. В исследование вошли 85 мужчин со СтСт 1 и 2 ФК в возрасте от 40 до 65 лет. Диагноз СтСт 1 и 2 ФК был поставлен согласно критериям рекомендаций ВНОК [7]. Исследование проводилось с 2007 по 2012 год, поэтому для постановки диагноза использовались данные рекомендации ВНОК. Данная научно-исследовательская работа одобрена этическим комитетом ЮУГМУ Минздрава России (протокол этического комитета № 9 от 11.09.2006 г., в то время название организации было – Челябинская государственная медицинская академия). Критериями исключения явились: имеющиеся у пациента противопоказания к использованию ИСДН; сопутствующие заболевания, искажающие данные РКТ; женский пол; отказ от участия в исследовании.

Всем пациентам проведено электрокардиографическое исследование (ЭКГ), эхокардиография, велоэргометрия. Также на аппарате КАП-РК-01-«Микор» регистрировали временные показатели variability сердечного ритма (BCP): RR – величина межсистолических интервалов, SDNN – общая BCP, σ_s , σ_m , σ_l - амплитуды волн парасимпатических, симпатических и гуморально-метаболических, соответственно. Также оценивались спектральные характеристики: VLF%, LF%, HF% - доля волн в %: гуморально-метаболических, симпатических, парасимпатических [8]. Кроме того, фиксировались пробы вегетативные: рh – фоновая проба (в покое), Vm – проба Вальсальвы (с задержкой дыхания на вдохе), рА – проба Ашнера (надавливание на глазные яблоки), Аор – активная ортостатическая, РWC120 - нагрузочная. До и спустя 1,5 часа после приема внутрь 10 мг ИСДН (нитросорбида) на максимуме действия препарата анализировались нарушения ритма сердца (НРС).

Согласно литературным данным, среди спектра НРС у больных со СтСт 1 и 2 ФК чаще наблюдаются ЖЭС и НЭС, вследствие чего изучалось влияние ИСДН на частоту их развития. В ходе работы анализировалась частота появления ЖЭС, НЭС в разных вегетативных пробах – в покое и при нагрузке на аппарате КАП-РК-01-«Микор» при регистрации ритмокардиограммы с параллельной записью ЭКГ на этом приборе. При каждой вегетативной пробе фиксируется 300 кардиоинтервалов, соответственно длительность одной пробы зависит от ЧСС – при средней ЧСС 60 в минуту она составляет примерно 5 минут. Всего 5 вегетативных проб, поэтому длительность одного исследования суммарно будет примерно 25 минут до 10 мг ИСДН, через 1,5 часа после приема этого препарата – зависит от ЧСС, если этот показатель существенно не будет меняться, то займет еще 25 минут. В сумме

продолжительность записи ЭКГ параллельно с фиксацией ритмокардиограммы (РКГ) в такой ситуации составит примерно 50 минут. Для статистических расчетов использовали IBM SPSS Statistics 19, StatPlus 2009 Professional. Проводили определение следующих статистических показателей: среднее, стандартная ошибка среднего, максимум, минимум, частоты, критерии Уилкоксона, Хи-квадрат Пирсона.

Результаты исследования и их обсуждение. Данные о частоте ЖЭС и НЭС представлены в таблице 1.

Таблица 1

Воздействие перорального приема 10 мг ИСДН на частоту появления желудочковых и предсердных экстрасистол у пациентов со СтСт 1 и 2 ФК

Вегетивная проба	Число экстрасистол до ИСДН				После ИСДН				p (критерий Уилкоксона)
	n	миним ум	максим ум	M±m	n	ми ни му м	максим ум	M±m	
Вентрикулярные экстрасистолы									
ph	85	0	3	0,120±0,057	85	0	7	0,160±0,097	0,888
Vm	85	0	3	0,150±0,070	85	0	3	0,012±0,054	0,640
pA	85	0	8	0,011±0,095	85	0	3	0,140±0,053	0,132
Aop	85	0	2	0,050±0,029	85	0	2	0,050±0,029	1,000
PWC	85	0	3	0,060±0,039	84	0	3	0,130±0,058	0,248
Суправентрикулярные экстрасистолы									
ph	85	0	2	0,040±0,026	85	0	1	0,040±0,020	1,000
Vm	85	0	5	0,090±0,062	85	0	1	0,020±0,017	0,317
pA	85	0	2	0,060±0,031	83	0	4	0,080±0,051	0,942
Aop	85	0	4	0,090±0,055	85	0	14	0,210±0,167	0,518
PWC	84	0	6	0,220±0,115	85	0	2	0,200±0,057	0,893

Согласно полученным результатам, преобладали лица, не имеющие НРС исходно и после ИСДН. У 1 больного спустя 1,5 часа после 10 мг ИСДН зарегистрирован пароксизм суправентрикулярной тахикардии в нагрузочной пробе, у другого – выросло количество НЭС с 4 до 14 в ортостазе. Парной методикой исследования не выявлено достоверной разницы в частоте возникновения единичных ЖЭС после перорального приема 10 мг ИСДН. В таблице 2 проанализирована динамика количества ЖЭС и НЭС после приема внутрь 10 мг

ИСДН (отмечали: отсутствие изменений - 0, увеличение числа экстрасистол - 1, уменьшение - 2). Исследовали только парные выборки – до и после ИСДН у одних и тех же больных.

Таблица 2

Изменения числа экстрасистол после перорального приема 10 мг ИСДН у пациентов со СтСт

1 и 2 ФК

Динамика	рh	Vm	рА	Аор	PWC
Желудочковые экстрасистолы					
Без изменений	77 (90,6%)	75 (88,2%)	77 (90,6%)	79 (92,9%)	76 (89,4%)
Увеличение	3 (3,5%)	6 (7,1%)	6 (7,1%)	3 (3,5%)	7 (8,2%)
Уменьшение	5 (5,9%)	4 (4,7%)	2 (2,4%)	3 (3,5%)	2 (2,4%)
Значимость	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p>0,05	p<0,001
Наджелудочковые аритмии					
Без изменений	81 (95,3%)	79 (92,9%)	77 (90,6%)	79 (92,9%)	73 (85,9%)
Увеличение	2 (2,4%)	2 (2,4%)	4 (4,7%)	4 (4,7%)	7 (8,2%)
Уменьшение	2 (2,4%)	4 (4,7%)	4 (4,7%)	2 (2,4%)	5 (5,9%)
Значимость, одновыборочный критерий Хи-квадрат	p>0,05	p<0,001	p>0,05	p<0,001	p<0,001

Примечание: количество (абс. и в %) пациентов с отсутствием изменений, уменьшением или ростом желудочковых и наджелудочковых экстрасистол.

Согласно полученным данным (таблица 2), после ИСДН снизилось число ЖЭС в рh, не претерпело изменений в ортостазе, возросло в пробах Вальсальвы, Ашнера, с физической нагрузкой, в то время как НЭС - возросло в Аор и PWC и снизилось в Vm. РКГ и ЭКГ пациента Ш., 57 лет, со СтСт 2 ФК до и после ИСДН представлены на рисунках 1 и 2 соответственно.



Рис. 1. РКГ и ЭКГ пациента Ш., 57 лет, до ИСДН

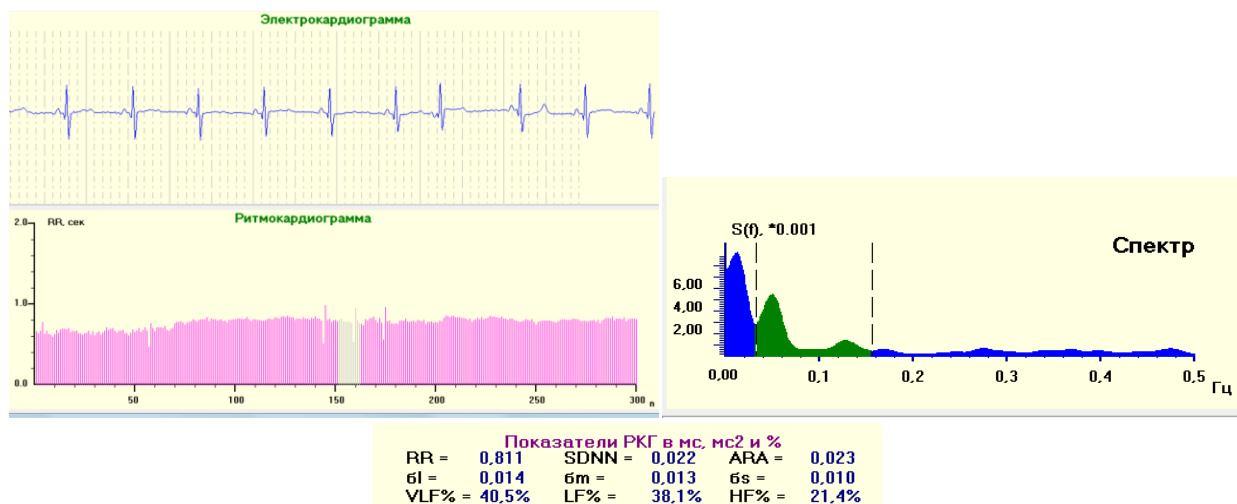


Рис. 2. РКГ и ЭКГ пациента Ш., 57 лет, после ИСДН

Первоначально в PWC не зафиксировано НРС, а после принятия ИСДН - зарегистрировано 3 НЭС (рис. 2). После перорального приема 10 мг ИСДН выросли спектральные характеристики: гуморально-метаболическая - с 34,1 до 40,5%, симпатическая - с 35,5 до 38,1%, снизилась парасимпатическая - с 30,3 до 21,4%.

В таблице 3 приведены данные о влиянии перорального приема 10 мг ИСДН на ВСР у пациентов СтСт 1 и 2 ФК.

Таблица 3

Результаты анализа периферической автономной фармакодинамики ИСДН (разовая доза 10 мг) в парном клинико-фармакологическом тесте в показателях статистического и спектрального анализа ВСР у больных СтСт 1 и 2 ФК

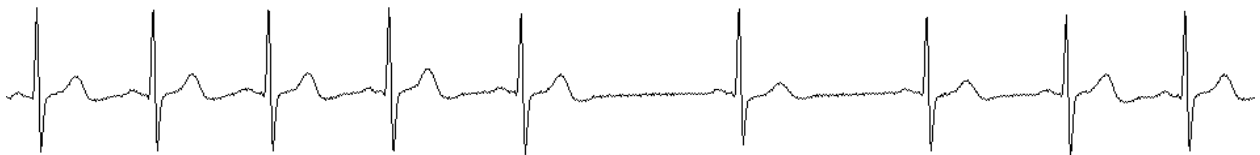
(n₁=85 – верхняя строка – до ИСДН, n₂=85 – нижняя строка – после ИСДН)

Показатели ВСР в сек. и %, M±σ, критерий t	ph – исходные данные в покое	Vm – проба Вальсальвы-Бюнкера	pA – проба Ашнера	Aop – активная ортостатическая проба	PWC ₁₂₀ – проба с субмаксимальной ФН
1	2	3	4	5	6
Временные статистические показатели ВСР					
RR, с - средняя величина межсистолических интервалов	0,858±0,113 0,812±0,123 t=2,691*	0,862±0,116 0,817±0,122 t=1,998*	0,875±0,111 0,845±0,140 t=1,383	0,724±0,094 0,658±0,062 t=3,393**	0,858±0,110 0,834±0,159 t=1,3
SDNN, с - стандартная дисперсия всех волн ВСР	0,020±0,009 0,024±0,010 t=0,936	0,020±0,009 0,023±0,011 t=2,079*	0,018±0,008 0,020±0,009 t=0,539	0,018±0,007 0,021±0,009 t=1,74	0,019±0,008 0,021±0,008 t=0,729
ARA, с - величина дыхательной аритмии	0,023±0,012 0,022±0,011 t=0,465	0,020±0,010 0,022±0,012 t=0,707	0,021±0,009 0,021±0,009 t=0,096	0,018±0,007 0,020±0,009 t=0,887	0,023±0,010 0,025±0,011 t=0,929
σI – среднее квадратичное отклонение амплитуд гуморальных волн ВСР	0,017±0,006 0,019±0,007 t=2,0*	0,015±0,006 0,017±0,006 t=2,222*	0,018±0,006 0,018±0,005 t=0,025	0,017±0,005 0,018±0,006 t=1,601	0,019±0,007 0,021±0,006 t=2,0*
σm - среднее квадратичное отклонение симпатических волн ВСР	0,011±0,004 0,011±0,003 t=0,637	0,010±0,004 0,012±0,005 t=2,893**	0,011±0,004 0,013±0,005 t=2,893**	0,010±0,005 0,012±0,006 t=1,25	0,011±0,004 0,012±0,005 t=1,429
σs - среднее квадратичное отклонение парасимпатических волн ВСР	0,009±0,004 0,008±0,003 t=2,0*	0,008±0,004 0,007±0,003 t=2,0*	0,008±0,003 0,007±0,003 t=2,174*	0,0072±0,004 0,007±0,003 t=0,304	0,0093±0,004 0,009±0,004 t=0,439
Спектральные показатели ВСР					
VLF% - доля очень низкочастотных гуморально-метаболических волн ВСР	59,323±14,900 63,795±12,424 t=1,998*	59,953±15,153 58,013±18,546 t=0,737	61,933±14,970 57,937±13,999 t=1,93	60,573±12,463 62,928±14,061 t=1,124	62,948±12,869 60,328±18,608 t=0,699
LF% - доля низкочастотных симпатических волн ВСР	19,064±7,964 23,478±8,411 t=3,503**	23,043±11,584 28,750±13,832 t=2,76**	23,873±11,534 30,283±12,412 t=1,995*	25,205±13,618 25,315±13,054 t=0,045	22,188±8,778 24,724±9,072 t=1,99*
HF% - доля высокочастотных парасимпатических волн ВСР	17,460±8,569 12,733±6,123 t=4,147***	17,013±7,536 13,243±6,739 t=4,864****	14,197±7,324 11,767±5,777 t=2,68*	14,203±7,725 11,753±5,383 t=2,679*	14,964±6,015 14,860±5,834 t=0,039

Примечание: критерий * - p<0,05; ** - p<0,01; *** - p<0,001, **** - p<0,0001, отвергающий гипотезу равенства сравниваемых значений для зависимых выборок.

Оценка влияния ИСДН (10 мг перорально) на ВСР у исследуемых пациентов выявила следующие особенности: увеличение ЧСС статистически достоверно было выявлено в рh, Vm и Aop. Вероятнее всего, это было связано с периферической вазодилатацией под действием ИСДН. Наблюдалось повышение SDNN, статистически достоверно в Vm, преимущественно вследствие возрастания амплитуды симпатических и гуморально-метаболических волн. После ИСДН снизился парасимпатический паттерн регуляции при возрастании гуморально-метаболического в рh ($p < 0,05$) и симпатического в рh, Vm, рА, PWC120 ($p < 0,01-0,05$). Пример аритмогенного действия - увеличения дисфункции сино-атриального узла (ДСАУ) после ИСДН - дан на рисунках 3, 4. Данное исследование проводилось в 2008 году, а в 2010 году пациент скончался от внезапной сердечной смерти.

Электрокардиограмма



Ритмокардиограмма

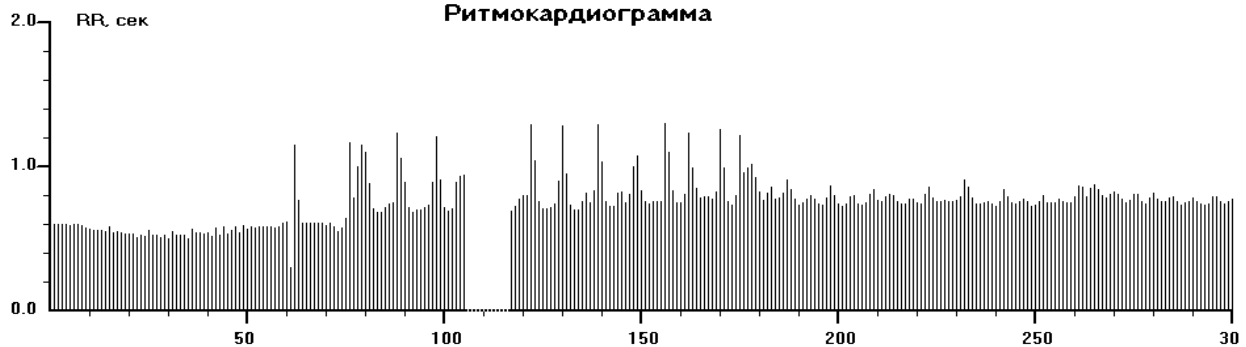


Рис. 3. РКГ пациента Т., 44 лет, в нагрузочной пробе – ДСАУ

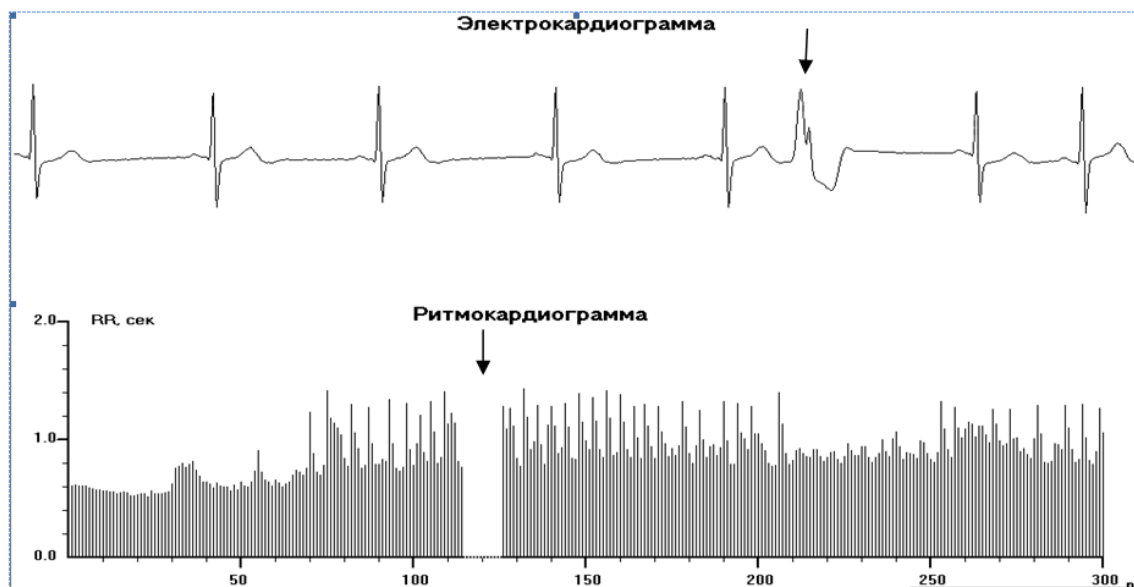


Рис. 4. После ИСДН – усилилась ДСАУ, появилась 1 ЖЭС

У лиц со СтС 1 и 2 ФК показано свойство ИСДН оказывать неоднозначное влияние на НРС: выросло число ЖЭС в Vm, pA, PWC120, снизилось в рh. Количество предсердных экстрасистол упало в Vm и возросло в Aop и PWC120. Длительное лечение мононитратами вызывает эндотелиальную дисфункцию и оксидативный стресс, преимущественно за счет эндотелий-зависимой активации сосудистой и фагоцитарной оксидазной активности и расщепления NO-синтетазы [9]. Примерно у одной трети пациентов, перенесших чрескожные коронарные вмешательства по поводу ограничивающего кровотоки коронарного стеноза, продолжают развиваться признаки ишемии миокарда во время нагрузочного теста, несмотря на успешную реваскуляризацию коронарных сосудов. Коронарно-микрососудистая дисфункция, вероятно, является основной причиной этого. Не наблюдалось различий в функции коронарных сосудов, микрососудов и диастолической функции левого желудочка между приемом изосорбида мононитрата и исходным уровнем [10]. Пациенты с сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса, получавшие мононитрат изосорбида, были менее активными и не имели лучшего качества жизни или субмаксимальной способности к физической нагрузке, чем пациенты, получавшие плацебо [11].

Под влиянием ИСДН выросла общая ВСР, выявлено доминирование доли симпатического и гуморально-метаболического воздействий при падении парасимпатического. Пролонгированные нитропрепараты являются средствами не первого, а второго ряда терапии [12], поскольку они обладают способностью лишь предупредить и купировать приступ стенокардии, но не обладают достоверным влиянием на прогноз больных ИБС [13]. Значимых исследований по влиянию органических нитратов на желудочковые и

наджелудочковые НРС не было проведено [14]. Вместе с тем потребность в подобных исследованиях существует, поскольку, несмотря на возможности оперативного лечения ИБС, сохраняется когорта пациентов, нуждающихся по тем или иным причинам в приеме как короткодействующих, так и пролонгированных нитратов.

Выводы

1. Проаритмогенное воздействие ИСДН, сопровождающееся увеличением частоты наджелудочковых и желудочковых экстрасистол, обнаружено в 8% случаев.

2. ИСДН у лиц со СтСт 1 и 2 ФК вызывал снижение парасимпатической регуляции при повышении симпатической и гуморально-метаболической.

Список литературы

1. Жабина Е.С., Тулинцева Т.Э., Рыньгач Е.А., Трешкур Т.В. Желудочковые аритмии, индуцированные физической нагрузкой // Вестник аритмологии. 2017. № 87. С. 49-54.
2. Nishizaki M. Life-threatening arrhythmias leading to syncope in patients with vasospastic angina. *Journal of Arrhythmia*. 2017. no. 33. P. 553-561. DOI: 10.1016/j.joa.2017.04.006.
3. Giuseppe S., Paul J., Hans-Ulrich I. Use of nitrates in ischemic heart diseases. *Expert Opin Pharmacother*. 2015. vol. 16. no 11. P.1567-1572. DOI: 10.1517/14656566.2015.1052742.
4. 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. DOI: 10.1007/s40256-014-0072-5.
5. Zhao X., Wang M., Li M., Wu N., Song D. Cardioprotective effect of isosorbide dinitrate postconditioning against rat myocardial ischemia-reperfusion injury in vivo. *Med Sci Monit*. 2019. vol. 2. n. 25. P. 1629-1636. DOI: 10.12659/MSM.912814.
6. Gatzke N., Hillmeister Ph., Dülsner A., Güc N., Dawid R., Smith K., Pagonas N., Bramlage P., Gorath M., Buschmann I. Nitroglycerin application and coronary arteriogenesis. *PLoS One*. 2018. 17. vol. 13. n.8. P. e0201597. DOI: 10.1371/journal.pone.0201597.
7. Диагностика и лечение стабильной стенокардии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008. Т. 7. № 6. С. 6-40.
8. Миронова Т.Ф., Миронов В.А. Вариабельность сердечного ритма при ишемической болезни сердца. Челябинск: Рекпол, 2008. 136 с.
9. Steven S., Oelze M., Hausding M., Roohani S, Kashani F., Kröller-Schön S., Helmstädter J., Jansen T., Baum C., Iglarz M., Schulz E., Münzel T. The Endothelin Receptor Antagonist Macitentan Improves Isosorbide-5-Mononitrate (ISMN) and Isosorbide Dinitrate (ISDN) Induced

Endothelial Dysfunction, Oxidative Stress, and Vascular Inflammation. *Oxid Med Cell Longev*. 2018. vol. 2018. P. 7845629. DOI: 10.1155/2018/7845629.

10. Golino M., Spera F., Manfredonia L., De Vita A., Franco A., Lamendola P., Villano A., Melita V., Mencarelli E., Lanza G., Crea F. Microvascular ischemia in patients with successful percutaneous coronary intervention: effects of ranolazine and isosorbide-5-mononitrate. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018. vol. 22. no. 19. P. 6545-6550. DOI: 10.26355/eurrev_201810_16070.

11. Redfield M., Anstrom K., Levine J., Koepp G., Borlaug B., Chen H., LeWinter M., Joseph S., Shah S., Semigran M., Felker G., Cole R., Reeves G., Tedford R., Tang W., McNulty S., Velazquez E., Shah M., Braunwald E. Isosorbide mononitrate in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J. Med*. 2015. vol. 373. no. 24. P. 2314-24. DOI: 10.1056/NEJMoa1510774.

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

13. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *European Heart Journal*. 2019. no 00. P. 1-71. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425.

14. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти (2-е издание). М.: ИД «Медпрактика-М», 2018. 246 с.