

## Воздействие нитроглицерина на экстрасистолию и вариабельность сердечного ритма у пациентов со стабильной стенокардией напряжения 1-го и 2-го функциональных классов

Элеонора Аркадьевна Сафронова\*, Анатолий Иванович Кузин,  
Ульяна Владимировна Харламова, Татьяна Николаевна Шамаева,  
Лиана Валентиновна Рябова

Южно-Уральский государственный медицинский университет,  
г. Челябинск, Россия

### Реферат

**Цель.** Изучить влияние нитроглицерина на сердечный ритм и его вариабельность у пациентов со стабильной стенокардией напряжения 1-го и 2-го функциональных классов.

**Методы.** С 2007 по 2012 гг. в Городской клинической больнице №8 г. Челябинска обследованы 85 мужчин с данной патологией (средний возраст  $53,1 \pm 5,66$  года). Кроме общепринятых методик, проводили ритмокардиографическое исследование, которое позволяет рассчитать показатели вариабельности сердечного ритма. Синхронно с ритмокардиограммой фиксировали электрокардиограмму.

**Результаты.** Под влиянием сублингвально принятого нитроглицерина уменьшилось количество желудочковых экстрасистол в фоновой пробе, пробе Вальсальвы, не изменилось в ортостатической и увеличилось в пробе Ашнера и пробе с физической нагрузкой. Усугубление суправентрикулярных экстрасистол после приёма нитроглицерина произошло у 10,6% пациентов. Под влиянием нитроглицерина снизились межсистолические интервалы, увеличилась доля медленных низкочастотных волн — статистически значимо в фоновой и пробе с физической нагрузкой. Симпатическая спектральная характеристика достоверно повысилась в пробе Ашнера и снизилась в фоновой пробе, а парасимпатическая уменьшилась во всех пробах, кроме пробы с физической нагрузкой.

**Вывод.** Под влиянием нитроглицерина произошло усугубление наджелудочковых аритмий во всех вегетативных пробах, кроме ортостатической, неоднозначно изменились количество/тяжесть желудочковых экстрасистол: снизились в фоновой пробе и пробе Вальсальвы, не изменились в ортостатической и увеличились в пробах Ашнера и с физической нагрузкой; в вегетативном спектре после приёма нитроглицерина повысились доли симпатического воздействия (в пробе Ашнера), медленных низкочастотных волн при снижении парасимпатического влияния.

**Ключевые слова:** стенокардия напряжения, вариабельность сердечного ритма, нарушения ритма сердца, экстрасистолия, ритмокардиография, электрокардиограмма.

**Для цитирования:** Сафронова Э.А., Кузин А.И., Харламова У.В. и др. Воздействие нитроглицерина на экстрасистолию и вариабельность сердечного ритма у пациентов со стабильной стенокардией напряжения 1-го и 2-го функциональных классов. *Казанский мед. ж.* 2020; 101 (5): 645–651. DOI: 10.17816/KMJ2020-645.

### The effect of nitroglycerin on cardiac extrasystoles and heart rate variability in patients with stable angina pectoris class 1 and 2

E.A. Safronova, A.I. Kuzin, U.V. Kharlamova, T.N. Shamaeva, L.V. Ryabova  
South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

### Abstract

**Aim.** To study the effect of nitroglycerin on the heart rate and its variability in patients with stable angina pectoris class 1 and 2.

**Methods.** 85 men with stable angina pectoris class 1 and 2 pathologies were examined between 2007 and 2012 in the City Clinical Hospital No. 8 of Chelyabinsk (mean age  $53.1 \pm 5.66$  years). In addition to common methods, a rhythmocardiographic study was performed, which allows you to calculate heart rate variability. An electrocardiogram was recorded simultaneously with the rhythmocardiogram.

**Results.** After sublingual nitroglycerin, the number of ventricular extrasystoles decreased in the background test and during Valsalva maneuver, increased in the Ashner's test and an exercise stress tests and did not change in the orthostatic test. An increase in supraventricular extrasystoles after nitroglycerin administration occurred in 10.6% of patients. Nitroglycerin administration resulted in a decrease in the inter-systolic intervals, an increased in the proportion of slow low-frequency waves— statistically significant in the background and an exercise stress test. Spectral indicators of cardiac sympathetic modulation significantly increased in the Ashner's test and decreased in the background test, while spectral indicators of cardiac parasympathetic modulation decreased in all samples except in exercise stress tests.

**Conclusion.** Under the influence of nitroglycerin, supraventricular arrhythmias increased in all vegetative tests except for orthostatic, the number/severity of ventricular extrasystoles ambiguously changed: decreased in Valsalva manoeuvre the background test, did not change in orthostatic and increased in Aschner's and an exercise stress tests; after nitroglycerin, the proportions of sympathetic influence (in Ashner's test) and slow low-frequency waves in the spectrum of the vegetative modulation increased with a decrease in parasympathetic.

**Keywords:** exertional angina, heart rate variability, cardiac arrhythmias, extrasystole, rhythmocardiography, electrocardiogram.

**For citation:** Safronova E.A., Kuzin A.I., Kharlamova U.V. et al. The effect of nitroglycerin on cardiac extrasystoles and heart rate variability in patients with stable angina pectoris class 1 and 2. *Kazan Medical Journal*. 2020; 101 (5): 645–651. DOI: 10.17816/KMJ2020-645.

**Актуальность.** В доступной литературе содержатся противоречивые сведения о влиянии органических нитратов, в частности нитроглицерина (НГ), на сердечный ритм. В экспериментальном исследовании Babak Baharvand и соавт. [1] отмечено снижение частоты желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков у крыс, предварительно получавших НГ, у которых в последующем их сердца подвергали 30-минутной ишемии и 120-минутной реперфузии. Mahaletwork Assefa и соавт. [2] в своей работе привели пример клинического случая купирования ускоренного идиовентрикулярного ритма после спазма венечной артерии (эпизода стенокардии Принцметала) сублингвальным приёмом НГ. У другой пациентки со стрессовой кардиомиопатией введение контраста во время коронароангиографии спровоцировало спазм и желудочковую тахикардию, которая прошла после внутрикоронарного введения НГ [3].

В то же время в других работах, в частности [4], было показано, что при тестировании методом наклона («голова вверх») с использованием сублингвальной провокации НГ в 29% случаев (всего обследованы 816 пациентов) возникла брадисистолия, в том числе у некоторых с паузами более 3 с, а тахикардия — у 7,9% обследованных.

В исследовании Seiko Sato [5] описано, что у пациентки с преэклампсией при проведении кесарева сечения под спинальной анестезией при введении НГ в дозе 200 мкг внутривенно

капельно для расслабления мускулатуры матки возникла брадикардия с потерей сознания и последующей остановкой сердца. НГ перестали вводить, проведена успешная сердечно-лёгочная реанимация. В свете этого изучение воздействия органических нитратов, в частности НГ, на нарушения сердечного ритма и вариабельность сердечного ритма у пациентов с ишемической болезнью сердца актуально.

**Цель исследования** — изучить влияние НГ на сердечный ритм и его вариабельность у больных стабильной стенокардией напряженной 1-го и 2-го функциональных классов.

**Материал и методы исследования.** Проведено обследование с 2007 по 2012 гг. в Городской клинической больнице №8 г. Челябинска 85 пациентов со стабильной стенокардией 1-го и 2-го функциональных классов мужского пола (средний возраст  $53,1 \pm 5,66$  года). Исследование было поперечное (одномоментное).

**Критерии включения:** признаки стабильной стенокардии согласно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов 2008 г. [6], мужской пол, возраст от 40 до 65 лет, информированное согласие больного на участие в исследовании согласно протоколу этического комитета №9 от 11.09.2006.

**Критерии исключения:** женский пол, заболевания, способные исказить результаты ритмокардиографического исследования, в том числе анемия, инфекционные заболевания, аллергия на продукты и лекарственные препараты, бра-

дикардия менее 50 в минуту, сахарный диабет, артериальная гипертензия, патология костного мозга, почек и печени.

Длительность ишемической болезни сердца составила в среднем  $4,43 \pm 3,30$  года. Инфаркт миокарда в анамнезе был у 3 (3,53%) пациентов. Сердечная недостаточность была не выше I стадии. Артериальной гипертензии у данной категории больных не было — это фактор исключения. Фракция выброса согласно данным эхокардиографии составила в среднем  $58,12 \pm 4,35\%$ .

Всем пациентам проводили следующие инструментальные исследования: электрокардиографию, суточное мониторирование электрокардиограммы, велоэргометрию. Кроме этих методик, проводили ритмокардиографическое исследование, модифицированное В.А. Мионовым и Т.Ф. Мионовой, на аппарате КАП-РК-01-Микор, которое позволяет рассчитать показатели вариабельности сердечного ритма [7]. Синхронно с ритмокардиограммой фиксировали электрокардиограмму.

Проводили следующие пробы: фоновая в покое, Вальсальвы–Бюркера с задержкой дыхания на вдохе, Ашнера (надавливание на глазные яблоки), ортостатическая, с физической нагрузкой.

Нагрузочная проба предусматривала дозированную нагрузку на велоэргометре до достижения интервала  $RR=0,5$  с при непрерывной регистрации данных ритмокардиографии до, во время и после педалирования, вплоть до восстановления 95% величины исходного интервала. Тест предназначен для анализа вегетативного обеспечения физической нагрузки в той существенной части адаптационного процесса, которая ответственна за оптимальное изменение сердечного выброса. Изменение вариабельности сердечного ритма обеспечивает сердечный выброс, адекватный нагрузке. Дозированная нагрузка на велоэргометре с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 120 в минуту служит усреднённой субмаксимальной для пациентов с кардиоваскулярной патологией.

Оценивали следующие показатели: величина межсистолических промежутков, общая вариабельность сердечного ритма, амплитуды и доли медленных низкочастотных волн, симпатического, парасимпатического влияния. На КАП-РК-01-Микор предусмотрен автоматический расчёт этих спектральных (%) и временных (амплитуда) показателей вариабельности сердечного ритма. Суммарно спектральные характеристики этих волн составляют 100%.

Самая медленная система регуляции кровообращения — гуморально-метаболическая.

Она обусловлена активностью как циркулирующих гормонов в крови, так и активных веществ в самой ткани (тканевых гормонов). Её регулирующее воздействие связано со следующей активностью тканей — одно колебание в минуту и реже, что соответствует диапазону частот менее 0,04 Гц (менее 2,4 колебаний в минуту), — так называемые очень медленные (низкочастотные) волны.

Ритмокардиограмму и одновременно электрокардиограмму регистрировали до и через 5 мин после сублингвального приёма 0,5 мг НГ однократно. Исследование проводили в утренние часы (8–9 ч) до приёма основной антиангинальной терапии. Продолжительность исследования определялась частотой сердечных сокращений: записывалось 300 кардиоинтервалов в каждой пробе до и после приёма НГ.

Статистический анализ данных проведён при помощи пакета программ прикладной статистики IBM SPSS Statistics 19 и StatPlus 2009 Professional. Данные представлены как минимальное и максимальное значения, среднее значение и стандартная ошибка среднего ( $M \pm m$ ). Значения максимума и минимума привели ввиду того, что средние значения ( $M$ ) малы. Для номинального признака — изменение количества или тяжести аритмий для наджелудочковых экстрасистол (НЭС) и изменение числа для желудочковых экстрасистол (ЖЭС) — указывали абсолютную (число пациентов) и относительную (%) частоту. Для оценки различий между группами использовали непараметрический критерий Уилкоксона. Качественные признаки описаны абсолютными и относительными частотами с оценкой межгрупповых различий с использованием критерия  $\chi^2$  Пирсона. Для всех видов анализа статистически значимыми считали значения  $p \leq 0,05$ . Если рассчитанный уровень значимости ( $p$ ) был меньше 0,001, то указывали  $p < 0,001$  [8].

Организация исследования одобрена этическим комитетом Южно-Уральского государственного медицинского университета (ранее, 11.09.2006 г., ЧелГМА Минздрава РФ).

**Результаты.** В табл. 1 представлены данные о влиянии НГ на одиночные ЖЭС и НЭС. При анализе ЖЭС непарным методом не зарегистрировано статистически значимых отличий. Из числа пациентов со стабильной стенокардией 1-го и 2-го функциональных классов максимальное количество ЖЭС регистрировалось как до, так и после приёма НГ в пробе с физической нагрузкой. При анализе НЭС также не отмечено значимой разницы (при использовании критерия Уилкоксона) до и после приёма

**Таблица 1.** Воздействие нитроглицерина на единичные желудочковые и наджелудочковые экстрасистолы у пациентов со стабильной стенокардией 1-го и 2-го функциональных классов

Проба	Количество экстрасистол до приёма нитроглицерина				Количество экстрасистол после приёма нитроглицерина				p
	n	минимум	максимум	M±m	n	минимум	максимум	M±m	
Желудочковые экстрасистолы									
ph	85	0	8	0,129±0,096	85	0	5	0,106±0,069	0,577
Vm	85	0	7	0,129±0,090	85	0	3	0,059±0,039	0,496
pA	85	0	5	0,071±0,060	85	0	4	0,129±0,069	0,317
Aop	85	0	2	0,094±0,043	85	0	4	0,118±0,059	0,832
PWC	85	0	12	0,212±0,146	84	0	6	0,155±0,082	0,619
Наджелудочковые экстрасистолы									
ph	85	0	3	0,05±0,04	85	0	1	0,04±0,02	1,000
Vm	85	0	1	0,02±0,02	85	0	6	0,11±0,07	0,197
pA	85	0	2	0,07±0,03	83	0	1	0,06±0,03	0,705
Aop	85	0	3	0,08±0,04	85	0	5	0,12±0,07	0,673
PWC	84	0	1	0,06±0,03	85	0	6	0,28±0,11	0,106

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

**Таблица 2.** Изменения количества (и/или тяжести) желудочковых и наджелудочковых нарушений сердечного ритма после приёма нитроглицерина

Динамика	ph	Vm	pA	Aop	PWC
Желудочковые экстрасистолы					
Без изменений	81 (95,3%)	80 (94,1%)	78 (91,8%)	79 (92,9%)	76 (89,4%)
Ухудшение	1 (1,2%)	2 (2,4%)	5 (5,9%)	3 (3,5%)	5 (5,9%)
Улучшение	3 (3,5%)	3 (3,5%)	2 (2,4%)	3 (3,5%)	4 (4,7%)
Значимость	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p > 0,05	p < 0,001
Наджелудочковые аритмии					
Без изменений	80 (94,1%)	81 (95,3%)	76 (89,4%)	79 (92,9%)	71 (83,5%)
Ухудшение	3 (3,5%)	3 (3,5%)	6 (7,1%)	3 (3,5%)	9 (10,6%)
Улучшение	2 (2,4%)	1 (1,2%)	3 (3,5%)	9 (10,6%)	5 (5,9%)
Значимость	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001

Примечание: представлено количество (абс. и %) больных, у которых отсутствовали изменения, произошло уменьшение или усугубление наджелудочковых аритмий, снижение или увеличение количества желудочковых экстрасистол; ph — фоновая проба; Vm — проба Вальсальвы; pA — проба Ашнера; Aop — активная ортостатическая проба; PWC — проба с физической нагрузкой.

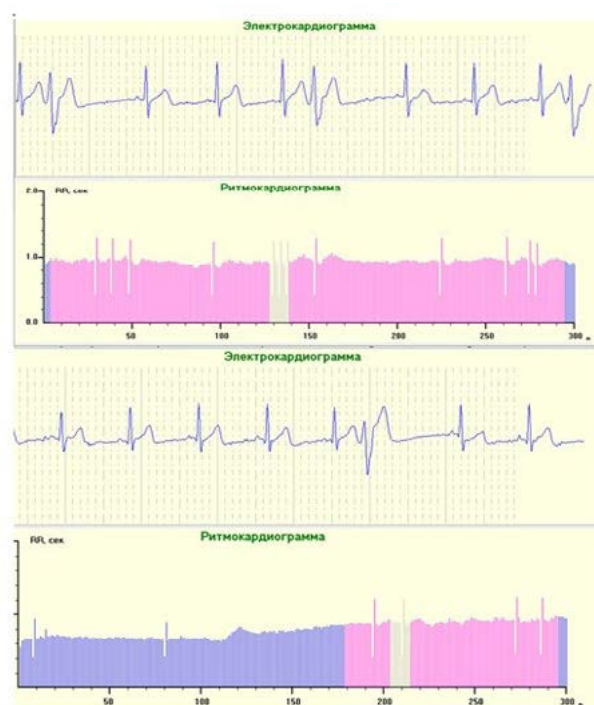
НГ, но было больше максимальных значений единичных НЭС в пробе Вальсальвы–Бюркера с задержкой дыхания на вдохе, ортостатической пробе и пробе с физической нагрузкой после принятия НГ.

При персонализированном анализе в табл. 2 представлены данные о динамике НЭС и ЖЭС под влиянием НГ. При изучении воздействия НГ на ЖЭС выявлены неоднородные результаты: уменьшилось количество ЖЭС в фоновой пробе, пробе Вальсальвы, не изменилось в ортостатической и увеличилось в пробе Аш-

нера и пробе с физической нагрузкой. Проанализирована сопоставимость ЖЭС с ЧСС: у пациентов с увеличением ЖЭС ЧСС имела тенденцию к увеличению после приёма НГ с 72,20±11,90 до 75,66±6,96 в минуту, с уменьшением ЖЭС — к уменьшению ЧСС с 75,47±11,39 до 72,46±10,94 в минуту.

В табл. 2 были учтены все суправентрикулярные аритмии, в том числе парные, групповые НЭС, пароксизмы наджелудочковой тахикардии.

Усугубление НЭС после приёма НГ произошло во всех вегетативных пробах, кроме орто-



**Рис. 1.** Воздействие нитроглицерина на желудочковые одиночные экстрасистолы в пробе с физической нагрузкой (верхняя часть рисунка — до приёма нитроглицерина, нижняя — после) у больного А. 49 лет



**Рис. 2.** Ритмокардиограмма больного М. 55 лет в фоновой пробе с одновременным снятием электрокардиограммы до (верхняя часть рисунка) и после (нижняя часть рисунка) сублингвального приёма нитроглицерина

статической, максимально у 10,6% пациентов. Сопоставимость с ЧСС: у больных с усугублением НЭС ЧСС имела тенденцию к незначительному повышению, в среднем с  $66,30 \pm 9,15$  до  $67,26 \pm 9,13$  в минуту. В то же время у пациентов с уменьшением НЭС ЧСС незначительно снизилась с  $68,74 \pm 11,87$  до  $66,37 \pm 13,14$  в минуту. У 1 пациента было 2 НЭС подряд (куплет) в пробе Ашнера после НГ, у другого — групповая НЭС (4 подряд) и пароксизм наджелудочковой тахикардии (9 НЭС подряд) в пробе с физической нагрузкой до НГ, а также пароксизм наджелудочковой тахикардии (более 4 НЭС подряд) после НГ в пробе Ашнера.

На рис. 1 проиллюстрировано уменьшение ЖЭС в пробе с физической нагрузкой через 5 мин после сублингвального приёма 0,5 мг НГ.

На рис. 2 отмечено появление 3 монотонных ЖЭС после приёма НГ в фоновой пробе, на исходных ритмокардиограмме и электрокардиограмме не было зафиксировано нарушений ритма сердца.

На рис. 3 зафиксировано появление 6 НЭС в пробе с физической нагрузкой после приёма НГ.

По показателям вариабельности сердечного ритма стационарной части ритмокардиограммы уже при разовой дозе НГ произошли изменения значений *RR* во всех позициях с тенденцией

к снижению в физиологической пробе, пробе Вальсальвы–Бюркера с задержкой дыхания на вдохе, активной ортостатической пробе с достаточной достоверностью, что предполагает компенсаторное увеличение ЧСС.

Почти во всех позициях возросла амплитуда очень низкочастотных волн с достоверностью в физиологической пробе, активной ортостатической пробе и пробе с физической нагрузкой, отражая реакции, формирующиеся с преимущественным участием наиболее влиятельного гуморально-метаболического фактора — очень низкочастотных волн.

Во всех позициях увеличилась доля гуморально-метаболического воздействия — статистически значимо в фоновой пробе и пробе с физической нагрузкой ( $p < 0,01$ ). Симпатическая спектральная характеристика (*LF%*) достоверно повысилась в пробе Ашнера ( $p < 0,05$ ) и снизилась в фоновой пробе ( $p < 0,01$ ). Доля парасимпатического протективного воздействия (*HF%*) достоверно уменьшилась во всех пробах, кроме пробы с физической нагрузкой [9].

**Обсуждение.** Под воздействием НГ на ЖЭС выявлено увеличение количества ЖЭС в пробе Ашнера и пробе с физической нагрузкой. Обусловлено это тем, что в первую очередь мы ожидаем пользу от НГ при предстоящей физи-

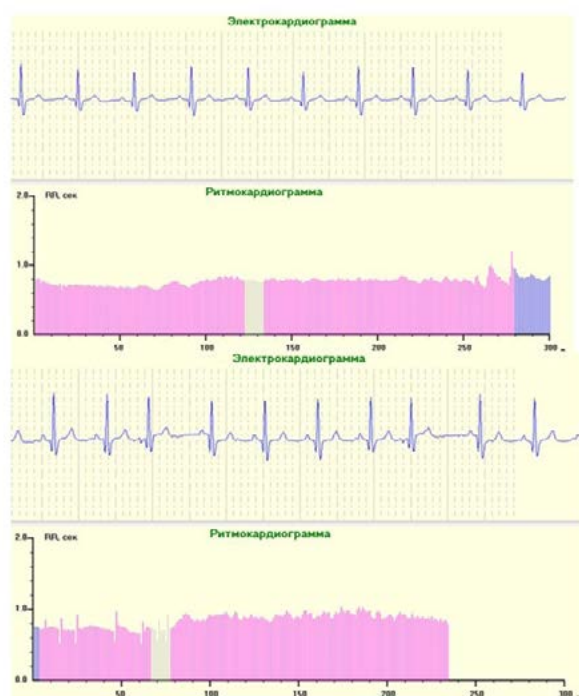


Рис. 3. Ритмокардиограмма и электрокардиограмма пациента Б. 55 лет до и после приёма нитроглицерина

ческой нагрузке или возникновении приступа стенокардии сразу после неё.

При анализе вегетативного спектра получено повышение симпатического воздействия в пробе Ашнера и снижение в фоновой пробе, что коррелирует с изменением ЖЭС в этих пробах, уменьшением парасимпатического влияния.

Усугубление НЭС (увеличение их количества, у 1 пациента — появление парных НЭС, у 1 — пароксизма наджелудочковой тахикардии) после приёма НГ произошло во всех вегетативных пробах, кроме ортостатической, максимально у 10,6% пациентов, что коррелирует с повышением гуморально-метаболического при снижении парасимпатического воздействия.

Неоднозначность воздействия НГ на ритм сердца проиллюстрирована и в работах J.T. Efrid [10], в которых отмечен повышенный риск развития фибрилляции предсердий у пациентов, перенёвших операцию аортокоронарного шунтирования, на фоне приёма нитратов. К. Efremov и соавт. [11] в своей работе отметили у пациентов с НГ-индуцированным синкопе прогрессирующее снижение парасимпатической активности, которого не было у больных с отрицательным ответом на НГ.

В наших работах [12] при использовании изосорбида динитрата у пациентов со стабильной стенокардией напряжения 1-го и 2-го функциональных классов в сочетании с ги-

пертонической болезнью также получен рост гуморально-метаболической регуляции при уменьшении парасимпатической, а при применении изосорбида мононитрата у пациентов со стабильной стенокардией 3-го и 4-го функциональных классов возникали подобные сдвиги вегетативного влияния, а также рост симпатического воздействия в фоновой пробе и пробе Ашнера [13].

## ВЫВОДЫ

1. Под влиянием нитроглицерина произошло увеличение и/или усугубление наджелудочковых аритмий во всех вегетативных пробах, кроме ортостатической.

2. После приёма нитроглицерина неоднозначно изменилось количество желудочковых экстрасистол: снизилось в фоновой пробе и пробе Вальсальвы, не изменилось в ортостатической и увеличилось в пробах Ашнера и с физической нагрузкой у пациентов со стабильной стенокардией напряжения 1-го и 2-го функциональных классов.

3. В целом в вегетативном спектре после приёма нитроглицерина произошёл сдвиг в сторону симпатического воздействия в пробе Ашнера при снижении в фоновой пробе, отмечено изменение доли очень низкочастотных волн (значимо — в фоновой пробе и пробе с физической нагрузкой), зарегистрировано снижение парасимпатической регуляции статистически значимо во всех пробах, кроме пробы с физической нагрузкой.

**Участие авторов.** Э.А.С. — сбор, анализ материала, написание основы статьи, обзор литературных источников; А.И.К. и У.В.Х. — участие в написании ключевых, проблемных моментов статьи; Т.Н.Ш. — статистическая обработка материала; Л.В.Р. — помощь в написании критериев включения и исключения, обсуждения полученных результатов.

**Источник финансирования.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Baharvand B., Dehaj E.D., Rasouljan B. et al. Delayed anti-arrhythmic effect of Nitroglycerin in anesthetized rats: Involvement of CGRP, PKC and mK ATP Channels. *Int. J. Cardiol.* 2009; 135 (2): 187–192. DOI: 10.1016/j.ijcard.2008.03.048.
2. Assefa M., Yasar S.J., Abdullah O. et al. Accelerated idioventricular rhythm at the termination of an episode

of vasospastic angina. *Cureus*. 2019; 11 (1): e3895. DOI: 10.7759/cureus.3895.

3. Williford N.N., Mazur A., Rhodes T. et al. Coronary spasm and polymorphic ventricular tachycardia one year after Takotsubo. *Mayo Clin. Proc. Innov. Qual. Outcomes*. 2019; 3 (2): 231–234. DOI: 10.1016/j.mayocpiqo.2019.01.001.

4. Prabhu M.A., Pillai V., Shenthathar J. Comparison of efficacy, pattern of response, occurrence of arrhythmias, and the tolerability of Nitroglycerine and Isoprenaline as provocative drugs during head-up tilt test. *Heart Lung Circ.* 2017; 26 (6): 586–592. DOI: 10.1016/j.hlc.2016.10.006.

5. Sato S., Nakamori E., Kusumoto G. et al. Neurally mediated syncope during Cesarean delivery: A case report. *A Case Rep*. 2017; 8 (5): 96–99. DOI: 10.1213/XAA.000000000000440.

6. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации. *Кардиоваск. терап. и профил.* 2008; 7 (6 прил. 4): 1–40. [National recommendations about diagnostics and treatment of stable stenocardia. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2008; 7 (6 suppl. 4): 1–40. (In Russ.)]

7. Миронова Т.Ф., Миронов В.А. *Вариабельность сердечного ритма при ишемической болезни сердца*. Челябинск: Рекпол. 2008; 136 с. [Mironova T.F., Mironov V.A. *Variabel'nost' serdechnogo ritma pri ishemicheskoy bolezni serdca*. (Heart rate variability in coronary heart disease.) Chelyabinsk: Recpol. 2008; 136 p. (In Russ.)]

8. Маркина Н.В., Степнова О.А., Шамаева Т.Н. *Учебное пособие по статистической обработке медико-биологических данных*. Челябинск. 2014; 107 с. [Markina N.V., Stepnova O.A., Shamaeva T.N. *Uchebnoe posobie po statisticheskoy obrabotke mediko-biologicheskikh dannyh*. (Textbook on the statistical processing of biomedical data.) Chelyabinsk. 2014; 107 p. (In Russ.)]

9. Сафронова Э.А., Миронова Т.Ф., Шадрин И.М. Влияние нитроглицерина на вариабельность сердечного ритма у пациентов со стабильной стенокардией 1-го и 2-го функциональных классов. *Уральский мед. ж.* 2013; (1): 73–77. [Safronova E.A., Mironova T.F., Shadrina I.M. Impact nitroglycerin on heart rate variability in patients with stable angina 1 and 2 functional classes. *Uralskiy meditsinskiy zhurnal*. 2013; (1): 73–77. (In Russ.)]

10. Efir J.T., Jindal C., Kiser A.C. et al. An increased risk of developing atrial fibrillation in patients undergoing coronary artery bypass grafting with nitrates and antiplatelet agents. *J. Int. Med. Res.* 2018; 46 (8): 3183–3194. DOI: 10.1177/0300060518773934.

11. Efremov K., Brisinda D., Venuti A. et al. Heart rate variability analysis during head-up tilt test predicts nitroglycerine-induced syncope. *Open Heart*. 2014; 1 (1): e000063. DOI: 10.1136/openhrt-2014-000063.

12. Сафронова Э.А., Кузин А.И., Шамаева Т.Н. и др. Воздействия изосорбида динитрата на нарушения ритма сердца у больных со стабильной стенокардией напряжения. *Соврем. пробл. науки и образования*. 2019; (6): 130. [Safronova E.A., Kuzin A.I., Shamaeva T.N. et al. The effect of isosorbide dinitrate on cardiac arrhythmias in patients with stable angina pectoris. *Modern problems of science and education*. 2019; (6): 130. (In Russ.)] DOI: 10.17513/spno.29324.

13. Сафронова Э.А., Миронова Т.Ф., Миронов В.А. Воздействие изосорбида мононитрата на вариабельность сердечного ритма у больных со стабильной стенокардией напряжения 3 и 4 функциональных классов в сочетании с гипертонической болезнью. *Соврем. пробл. науки и образования*. 2013; (6): 688. [Safronova E.A., Mironova T.F., Mironov V.A. Isosorbide mononitrate impact on heart rate variability in patients with stable angina pectoris 3 and 4 functional classes in combination with hypertension. *Modern problems of science and education*. 2013; (6): 688. (In Russ.)]