

Сафронова Э. А., Миронова Т. Ф., Шадрина И. М.

Влияние нитроглицерина на вариабельность сердечного ритма у пациентов со стабильной стенокардией 1 и 2 функциональных классов

ГБОУ ВПО ЧелГМА Минздрава России, кафедра профессиональных болезней и клинической фармакологии, г. Челябинск

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

Резюме

В данной статье представлены данные влияния нитроглицерина на вариабельность сердечного ритма у 194 больных со стабильной стенокардией 1 и 2 функциональных классов с сопутствующей гипертонической болезнью и у 85 пациентов без гипертонической болезни. С целью оценки пейсмекерной активности синоатриального узла использовался метод ритмокардиографии. Было выявлено увеличение периферической гуморально-метаболической регуляции синоатриального узла сердца при снижении парасимпатической.

Ключевые слова: нитроглицерин, вариабельность сердечного ритма, стабильная стенокардия

Summary

This paper presents the effect of nitroglycerin on heart rate variability in 194 patients with stable angina, 1 and 2 functional classes with concomitant hypertension and 85 patients without hypertension. In order to assess the sinoatrial node pacemaker activity rhythmocardiography the method. Showed an increase of peripheral humoral-metabolic regulation of sinoatrial node with a decrease in parasympathetic.

Keywords: nitroglycerin, heart rate variability, stable angina

Введение

В настоящее время одними из наиболее широко применяемых в кар-диологии препаратов являются органические нитраты, использующиеся при фармакотерапии различных форм ишемической болезни сердца (ИБС) более 100 лет. Окончательно механизм действия этих препаратов не изучен, но в последнее время его тесно связывают с азота оксидом (NO) [1]. Как известно, при ИБС нарушаются механизмы эндотелий-зависимой релаксации, обусловленной действием NO. В настоящее время доказанным является факт возможности коррекции и нормализации функции эндотелия под влиянием доноров NO - нитратов, что служит одним из показателей адекватности медикаментозного лечения больных ИБС [2]. Экзогенные нитровазодилаторы благодаря дилатации вен уменьшают преднагрузку на сердце, что обеспечивает более низкое давление наполнения и меньшее напряжение стенок камер сердца, улучшает кровообращение в субэндокардиальных и интрамуральных областях во время диастолы, усиливает кровоснабжение ишемизированных областей [3]. При ишемической болезни сердца возникают определенные нарушения пейсмекерной активности

синоатриального узла (САУ), что показано в работах Мироновой Т.Ф., Миронова В.А. [4]. В настоящее время до конца не изучены вегетотропные эффекты нитратов, что определяет актуальность проводимого исследования.

Цель исследования – определить особенности воздействия нитроглицерина (НГ) на вариабельность сердечного ритма у пациентов со стабильной стенокардией (Ст) 1 и 2 функциональных классов (ФК) в сочетании и без сочетания с гипертонической болезнью (ГБ).

Материалы и методы

Обследованы 279 мужчин со Ст 1 и 2 ФК, из них Ст 1 и 2 ФК без ГБ отмечалась у 85 больных (средний возраст $53,1 \pm 5,7$ года), Ст 1 и 2 ФК ГБ ($54,5 \pm 5,2$) – у всех прочих. Перенесли инфаркт миокарда 45 человек, 23 из них проводилось аорто-коронарное шунтирование. Всем проводились электрокардиография (ЭКГ), доплер-эхокардиография, суточное мониторирование ЭКГ. Кроме стандартных методов, использовался метод ритмокардиографии высокого разрешения на диагностическом комплексе КАП-РК-01-«Минкор» с временным и спектральным анализом волновой структуры синусового

ритма сердца (BCP). Регистрация и анализ BCP осуществлялись в коротких записях (300 интервалов) с точностью в 1000 Гц, то есть, до 1 мсек. Синхронно с ритмокардиограммой (PKГ) на экране регистрировалась ЭКГ с возможностью сохранения 5 её фрагментов для детального анализа. В основе метода – оценка периферической вегетативной постганглионарной симпато-парасимпатической регуляции пейсмекерной активности синоатриального узла (СУ) и влияния на нее гуморально-метаболической среды. BCP исследовалась исходно лежа и в 4-х пробах. В стационарной части PKГ выделялись статистические показатели: средний интервал RR, среднеквадратические отклонения амплитуд всех - гуморальных, симпатических и парасимпатических волн BCP – σ_{RR} , σ_1 , σ_m , σ_s . В частотном анализе определялось соотношение $\sigma_1\%$, $\sigma_m\%$, $\sigma_s\%$ (VLF%, LF%, HF%). Проводились пробы: rh – фоновая, Vm – Вальсальвы-Бюркера, pA – Ашнера, Aop – активная ортостатическая, PWC 120 – субмаксимальная с физической нагрузкой. В стимуляционных пробах дополнительно определялись следующие показатели: DRR – величина максимальной реакции на стимул, выраженная в процентах относительно исхода; tAB, сек – абсолютное время достижения максимальной реакции на стимул от

исходной точки; tg – абсолютное время восстановления после действия стимула [4, 5]. Регистрировали PKГ до и через 2 минуты после сублингвального приема 0,5 мг НГ. Значения PKГ фиксировались утром до приема основной терапии (ацетилсалициловая кислота 0,125 г в сутки, β -блокаторы, статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента). Статистические показатели были рассчитаны с помощью программ прикладной статистики StatPlus 2009. Для определения нормальности распределения использовали критерий Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Учитываю зависимость выборки – одни и те же категории пациентов до и после приема НГ – при нормальном распределении выборки использовался парный T-выборочный тест.

Результаты и обсуждение

У 72 (84,71%) из 85 больных Ст 1 и 2 ФК отмечались ишемические периоды стабилизации CP. Суммарная продолжительность этих эпизодов по данным PKГ составила, в среднем, 22,617±3,75 с – преимущественно в Aop и PWC120. После приема НГ данный показатель увеличился до 32,824 с. По показателям BCP (таблица 1) стационарной части PKГ уже при разовой дозе НГ произошли

Таблица 1. Результаты анализа периферической автономной фармакодинамики НГ (разовая доза 0,5 мг) в парном клинико-фармакологическом тесте в показателях статистического и спектрального анализа BCP у больных Ст 1 и 2 ФК (n=85)

Показатели BCP в сек и %	rh – исходные данные в покое	Vm – проба Вальсальвы-Бюркера	pA – проба Ашнера	Aop – активная ортостатическая проба	PWC ₁₂₀ – проба с субмаксимальной физической нагрузкой
1	2	3	4	5	6
RR, с - средняя величина межсистолических интервалов	0,862±0,133 0,815±0,132 T=2,754* P=0,011	0,866±0,139 0,836±0,141 T=1,98* P=0,049	0,87±0,138 0,86±0,144 T=0,673 P=0,507	0,73±0,099 0,693±0,094 T=2,951** P=0,007	0,88±0,178 0,868±0,183 T=0,521 P=0,607
SDNN, с - стандартная дисперсия всех волн BCP	0,024±0,011 0,025±0,013 T=0,295 P=0,77	0,022±0,009 0,021±0,009 T=0,675 P=0,506	0,024±0,009 0,025±0,011 T=0,665 P=0,512	0,02±0,008 0,022±0,009 T=1,356 P=0,187	0,023±0,009 0,029±0,01 T=3,585** P=0,002
ARA, с - величина дыхательной аритмии	0,027±0,014 0,02±0,011 T=2,969** P=0,007	0,022±0,011 0,019±0,008 T=1,97* P=0,049	0,022±0,009 0,022±0,01 T=0,237 P=0,814	0,016±0,006 0,016±0,008 T=0,139 P=0,89	0,027±0,011 0,028±0,01 T=1,094 P=0,286
σ_1 , с - амплитуда очень низкочастотных волн CP	0,018±0,008 0,021±0,01* T=1,98 P=0,049	0,017±0,008 0,016±0,009 T=0,461 P=0,649	0,019±0,008 0,02±0,01 T=0,92 P=0,366	0,015±0,007 0,017±0,008 T=2,02* P=0,046	0,016±0,008 0,022±0,009 T=3,185** P=0,004
σ_m , с - амплитуда низкочастотных симпатических волн CP	0,012±0,005 0,01±0,004 T=1,003 P=0,326	0,01±0,004 0,01±0,003 T=0,567 P=0,575	0,01±0,003 0,011±0,004 T=0,756 P=0,457	0,01±0,003 0,011±0,006 T=1,027 P=0,314	0,011±0,004 0,013±0,005 T=1,998* P=0,049
σ_s , с - амплитуда высокочастотных парасимпатических волн CP	0,01±0,004 0,008±0,003 T=2,632* P=0,014	0,009±0,004 0,007±0,003 T=2,433* P=0,014	0,009±0,004 0,007±0,003 T=1,715 P=0,098	0,006±0,002 0,005±0,002 T=0,831 P=0,414	0,014±0,004 0,011±0,005 T=5,484**** P=0
VLF% - доля очень низкочастотных волн CP	55,892±16,348 66,969±12,604 T=2,846** P=0,008	58,582±17,01 58,978±20,052 T=0,105 P=0,917	64,239±12,152 66,835±16,065 T=0,848 P=0,405	60,031±16,628 62,862±19,042 T=0,659 P=0,516	50,144±12,279 57,009±14,829 T=2,754** P=0,009
LF% - доля низкочастотных симпатических волн CP	26,015±7,345 12,104±11,846 T=3,095** P=0,003	23,563±10,499 27,922±10,967 T=1,994* P=0,049	20,658±10,034 21,469±10,391 T=0,42 P=0,678	30,362±15,237 29,077±8,25 T=0,311 P=0,758	26,844±11,934 25,257±10,518 T=0,377 P=0,71
HF% - доля высокочастотных парасимпатических волн CP	18,092±7,962 10,931±4,447 T=3,969*** P=0,0005	17,878±8,406 13,096±6,117 T=2,259* P=0,033	15,076±6,351 11,7±4,3 T=2,793** P=0,009	9,612±3,352 8,054±2,834 T=1,992* P=0,049	23,017±11,727 17,735±8,98 T=1,464 P=0,157

1	2	3	4	5	6
ΔRR, % - величина максимальной реакции на стимул		12,096±6,609 14,283±8,681 T=1,387 P=0,177	10,715±4,305 6,708±3,18* T=2,033 P=0,049	-21,758±8,816 -21,465±8,452 T=0,199 P=0,834	-17,309±8,326 -13,122±6,836 T=1,975* P=0,049
tAB, сек - абсолютное время достижения максимальной реакции на стимул от исходной точки		4,8±2,113 4,965±2,864 T=0,211 P=0,835	8,228±3,234 8,564±3,846 T=0,351 P=0,728	17,94±9,127 22,876±10,278 T=1,995* P=0,049	30,399±13,061 33,394±16,329 T=0,784 P=0,441
tr, сек - абсолютное время восстановления после действия стимула		9,162±4,258 10,433±4,187 T=1,249 P=0,223	13,776±6,793 16,0±8,607 T=1,131 P=0,269	27,465±13,534 24,926±12,339 T=0,583 P=0,565	32,424±5,211 31,765±4,483 T=0,131 P=0,897

Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$; **** - $p < 0,0001$; ^ - верхняя строка - до НГ; ^ - нижняя строка - после НГ.

изменения значений RR во всех позициях с тенденцией к снижению в rh, Vm, Aop с достаточной достоверностью, что предполагает компенсаторное увеличение ЧСС. Интегральный SDNN, в среднее значение которого включаются данные всех трех видов волн - σ1, σm, σs, почти не изменился во всех позициях, кроме PWC120, - после субмаксимальной нагрузки он увеличился достоверно за счет увеличения амплитуды гуморально-метаболических волн - σ1, когда влияние этого филогенетически низкого фактора усилилось за счет снижения симпатопарасимпатического воздействия в САУ. АРА, как абсолютный показатель вагусного влияния, снизился и в rh, Vm с достаточной достоверностью. Почти во всех позициях возросла амплитуда гуморально-метаболических волн с достоверностью в rh, Aop и PWC120, отражая реакции, формирующиеся с преимущественным участием наиболее влиятельного гуморально-метаболического фактора. Во всех позициях увеличилась доля гуморально-метаболического воздействия - статистически значимо в rh и PWC120 ($p < 0,01$). Симпатическая спектральная характеристика (LF%) достоверно повысилась в рА ($p < 0,05$) и снизилась в rh ($p < 0,01$). Доля парасимпатического проективного воздействия (HF%) достоверно уменьшилась во всех пробах, кроме PWC120. Также негативным после приема НГ явилось снижение выраженности реакции на стимул в рА, PWC120, увеличение времени достижения максимальной реакции на стимул в АОР.

У 127 (65,46%) из 194 больных Ст 1 и 2 ФК ГБ отмечались периоды стабилизации СР суммарной длительностью 15,38 с. В подавляющем большинстве (примерно 80%) эпизоды стабилизации регистрировались в Аор и PWC120, в 20% в остальных пробах - в rh, Vm, рА. У 108 (55,67%) пациентов из 194 регистрировались нарушения ритма: наджелудочковая экстрасистолия у 32 (16,49%) больных, у остальных - одиночные монотопные ЖЭС, регистрировались во всех периодах, в большей степени в rh, Аор, PWC120. У 10 (5,15%) больных отмечалась дисфункция САУ, преимущественно в рА и PWC120. После приема НГ регистрировалась у 150 (77,32%) пациентов стабилизация СР во всех пробах, в большей степени в rh, Аор. Суммарная продолжительность стабилизации 26,7 с. В этой же группе отмечались нарушения ритма: у

96 (49,48%) ЖЭС единичные, в большей степени в Аор, PWC120. НЭС регистрировались у 71 (36,6%) больного, у 15 (7,73%) - миграция водителя ритма по предсердиям в PWC120, дисфункция СУ в рА, PWC120.

При анализе воздействия НГ на ВСР у пациентов с Ст 1 и 2 ФК ГБ (табл. 2) следует отметить учащение ЧСС за счет укорочения межсистолических промежутков в rh, Vm, АОР, что можно объяснить рефлекторной реакцией САУ в ответ на периферическую вазодилатацию. Под влиянием короткодействующего НГ во всех пробах произошло увеличение общей ВСР за счет повышения амплитуды гуморально-метаболических и симпатических волн при снижении парасимпатических. Также наблюдалось патологическое изменение соотношений спектральных составляющих в сторону увеличения гуморально-метаболического паттерна регуляции в фоновой пробе, рА, PWC120 (статистически значимо в rh) и симпатического в Vm и Аор при статистически достоверном снижении парасимпатического в rh, Vm, рА, Аор, тенденции к уменьшению в PWC120. Под воздействием НГ регистрировался переход на филогенетически более древний гуморально-метаболический путь регуляции при снижении парасимпатической спектральной составляющей. В то же время отмечалось увеличение симпатического влияния, чем объясняется возникновение тахикардии, увеличение количества эктопических импульсов из предсердий и желудочков у ряда пациентов.

На рисунках 1 и 2 представлены РКГ больного Н., 49 лет с Ст 2 ФК ГБ до и после приема НГ соответственно - обращает на себя внимание снижение RR, увеличение общей ВСР (SDNN), амплитуды гуморально-метаболических (σ1) и симпатических (σm) при уменьшении парасимпатических (σs) волн, возрастание гуморально-метаболической регуляции при уменьшении парасимпатического воздействия после приема 0,5 мг НГ сублингвально.

Обсуждение полученных результатов. У пациентов с Ст 1 и 2 ФК зарегистрировано под воздействием НГ сдвиг периферической вегетативной регуляции в сторону гуморально-метаболического и симпатического воздействия при снижении парасимпатического, повышение амплитуды гуморально-метаболических волн при

Таблица 2. Результаты анализа периферической автономной фармакодинамики НГ (разовая доза 0,5 мг) в парном клинико-фармакологическом тесте в показателе статистического и спектрального анализа ВСР у больных Ст 1 и 2 ФК ГБ (n=194)

Показатели ВСР в сек и %	Ph - исходные данные в покое	Vm - проба Вальсальвы- Бюнкера	pA - проба Ашнера	Aop - активная ортостатиче- ская проба	PWC ₁₂₀ - проба с субмаксим- альной физиче- ской нагруз- кой
1	2	3	4	5	6
RR, с - средняя величина меж- систолических интервалов	0,833±0,143 0,805±0,129 T=4,837**** P=0,0	0,841±0,142 0,828±0,134 T=2,451* P=0,016	0,85±0,144 0,855±0,136 T=0,78 P=0,437	0,737±0,13 0,726±0,12 T=2,223* P=0,028	0,834±0,151 0,852±0,151 T=2,525* P=0,013
SDNN, с - стан- дартная дис- персия всех волн ВСР	0,021±0,007 0,022±0,008 T=1,097 P=0,275	0,02±0,007 0,022±0,009 T=3,201** P=0,002	0,021±0,008 0,024±0,01 T=4,245**** P=0,0	0,02±0,009 0,022±0,011 T=2,06* P=0,042	0,022±0,008 0,024±0,009 T=2,762** P=0,006
ARA, с - вели- чина дыхатель- ной аритмии	0,021±0,009 0,018±0,009 T=3,095** P=0,002	0,019±0,01 0,02±0,009 T=1,981* P=0,049	0,02±0,011 0,023±0,011 T=2,453* P=0,016	0,017±0,009 0,019±0,009 T=1,523 P=0,13	0,024±0,012 0,026±0,013 T=2,129* P=0,036
σ1, с - амплитуда очень низко- частотных волн CP σ1, с	0,016±0,006 0,017±0,007 T=1,985* P=0,049	0,015±0,007 0,017±0,008 T=2,243* P=0,027	0,016±0,007 0,019±0,009 T=3,701*** P=0,0003	0,015±0,006 0,016±0,005 T=1,82 P=0,055	0,016±0,007 0,018±0,008 T=2,627** P=0,009
σт, с - амплитуда низкочастотных симпатических волн CP	0,009±0,004 0,01±0,005 T=0,76 P=0,449	0,009±0,004 0,012±0,006 T=5,741**** P=0,	0,01±0,004 0,012±0,006 T=3,804*** P=0,0002	0,01±0,005 0,012±0,006 T=2,14* P=0,034	0,011±0,005 0,011±0,006 T=1,379 P=0,171
σс, с - амплитуда высокочастотных парасимпатических волн CP	0,008±0,004 0,007±0,003 T=4,462**** P=0,	0,007±0,003 0,006±0,002 T=4,348**** P=0,	0,0085±0,003 0,008±0,003 T=1,962* P=0,049	0,0068±0,003 0,006±0,002 T=3,478*** P=0,0007	0,009±0,004 0,008±0,003 T=3,165** P=0,001
VLF% - доля очень низко- частотных волн CP	58,928±16,534 64,779±17,435 T=3,425*** P=0,0008	60,525±16,651 58,765±17,389 T=1,106 P=0,271	60,407±16,372 61,565±18,343 T=0,623 P=0,534	59,97±20,038 57,739±19,808 T=1,147 P=0,254	54,058±18,825 55,562±16,674 T=2,735 P=0,464
LF% - доля низкочастотных симпатических волн CP	23,385±12,393 23,274±12,064 T=0,082 P=0,935	23,531±12,868 29,469±14,203 T=4,724**** P=0,	23,007±12,579 24,779±12,765 T=1,245 P=0,216	28,787±13,343 31,905±12,16 T=1,998* P=0,048	25,365±10,822 24,756±11,09 T=0,323 P=0,748
HF% - доля высокочастотных парасимпатических волн CP	17,691±9,962 11,939±11,693 T=5,286**** P=0,	15,948±7,69 11,773±6,117 T=3,982*** P=0,0001	16,584±7,291 13,655±6,3 T=4,437**** P=0,0	11,241±4,675 10,354±4,376 T=1,97* P=0,049	20,581±7,856 19,682±6,084 T=1,27 P=0,21
1	2	3	4	5	6
ΔRR, % - вели- чина максималь- ной реакции на стимул		13,557±6,705 13,412±5,681 T=0,144 P=0,886	7,953±3,354 8,148±3,722 T=0,287 P=0,775	-19,533±7,387 -20,357±8,683 T=1,026 P=0,307	-15,841±6,861 -13,967±5,058 T=1,825 P=0,071
ΔAB, сек - абсолютное время достижения максимальной реакции на сти- мул от исходной точки		4,525±2,82 4,716±2,313 T=0,684 P=0,495	8,645±4,39 8,657±4,34 T=0,02 P=0,984	16,886±8,704 20,086±9,652 T=2,086* P=0,039	32,676±16,184 34,701±16,906 T=1,181 P=0,24
т, сек - абсо- лютное время восстановления после действия стимула		9,095±4,504 9,949±4,943 T=1,319 P=0,19	13,696±6,368 13,951±6,263 T=0,25 P=0,903	26,095±13,393 27,018±13,007 T=0,446 P=0,657	43,75±9,445 42,217±8,297 T=1,972* P=0,049

Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$; **** - $p < 0,0001$; ^ - верхняя строка - до НГ; ^^ - нижняя строка - после НГ.

падении парасимпатических, снижение выраженности реакции на стимул, что является нежелательным вегетативным эффектом, так как у здоровых лиц отмечается преобладание парасимпатического паттер-

на. Кроме того, увеличилось количество аритмий. Неслучайно, нитраты не относятся к препаратам, улучшающим прогноз у пациентов со стабильной стенокардией [6].

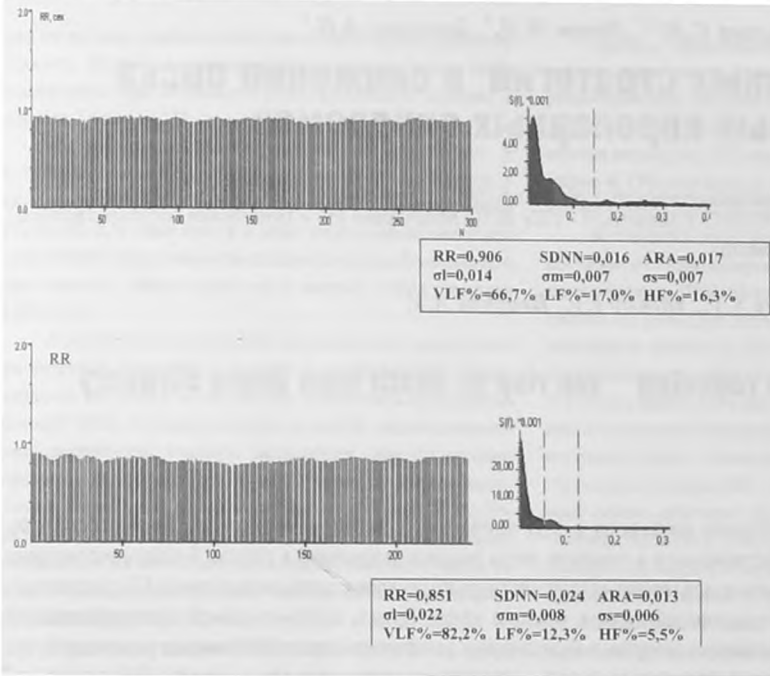


Рисунок 1. Ритмограмма больного Н., 49 лет до приема НГ сублингвально.

Рисунок 2. Ритмограмма больного Н., 49 лет после приема НГ сублингвально.

RR – величина межсистолических интервалов в сек, *SDNN* – общая вариабельность сердечного ритма в сек, *ARA* – дыхательная аритмия в сек, σ_1 – амплитуда гуморально-метаболических волн в сек, σ_m – амплитуда симпатических волн в секундах, σ_s – амплитуда парасимпатических волн в сек, *VLF%* – доля гуморально-метаболических волн, *LF%* – доля симпатических волн, *HF%* – доля парасимпатических волн в вегетативном спектре.

Выводы

1. В кратковременном контролируемом мониторинге предварительно выявлено усиление гуморального и симпатического влияния в СУ под влиянием органических нитратов за счет угнетения парасимпатической регуляции, причем более выраженное у пациентов со стенокардией напряжения 1 и 2 функциональных классов с сопутствующей гипертонической болезнью.

2. Результаты ритмокардиографического исследования манифестируют возможности индивидуального выбора фармакотерапии, а также ранее не-описанную разнонаправленную автономную периферическую фармакодинамику глицерилтринитрата у больных со стенокардией 1 и 2 ФК.

3. Исходя из результатов исследований, необходимо начинать лечение нитроглицерином с меньших доз,

контролируя параметры гемодинамики и вегетативной фармакодинамики с помощью оценки вариабельности сердечного ритма. ■

Сафронова Э.А. – к.м.н., доц. кафедры профессиональных болезней и клинической фармакологии ГБОУ ВПО Минздрава России, г. Челябинск; *Миронова Т.Ф.* – д.м.н., проф., зав. кафедрой профессиональных болезней и клинической фармакологии ГБОУ ВПО Минздрава России, г. Челябинск; *Шадрин И. М.* – к.м.н., ассистент кафедры профессиональных болезней и клинической фармакологии ГБОУ ВПО Минздрава России, г. Челябинск; Автор, ответственный за переписку: Сафронова Элеонора Аркадьевна, 454006 г. Челябинск, ул. 3 Интернационала, д. 63 – кв. 105, тел. 8-908-051-21-36; e-mail: safronova68@rambler.ru

Литература:

1. Реутов В.П., Охотин В.Е., Шуклин А.В. Оксид азота (NO) и цикл NO в миокарде: молекулярные, биохимические и физиологические аспекты. Успехи физиологических наук 2007; 38 (4): 39-58.
2. Затеищikov Д.А., Данковцева Е.Н. Место нитратов в современной кардиологии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007; 6 (2): 80-4.
3. Корж А.Н. Роль нитратов в современной терапии ишемической болезни сердца. Здоровье Украины 2008; 5(1): 58-9.
4. Миронова Т.Ф., Миронов В.А. Вариабельность сердечного ритма при ишемической болезни сердца. Челябинск: «Рекпол»; 2006.
5. Вариабельность сердечного ритма: стандарты измерения, физиологической интерпретации и клинического использования / рабочая группа Европейского кардиологического общества и Североамериканского общества стимуляции и электрофизиологии [Marek Malik и др.]. СПб: АОЗТ «Институт кардиологической техники»; 2001.
6. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008; 7 (6). Приложение 4.