

Сафронова Э. А., Миронова Т. Ф., Шадрин 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 кардиологии 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: рh – 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. Учитывалась 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, $22,617 \pm 3,75$ с – преимущественно в Aop и PWC 120. 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 %	рh – 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=0,022	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, Aop, 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, Aop. 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].

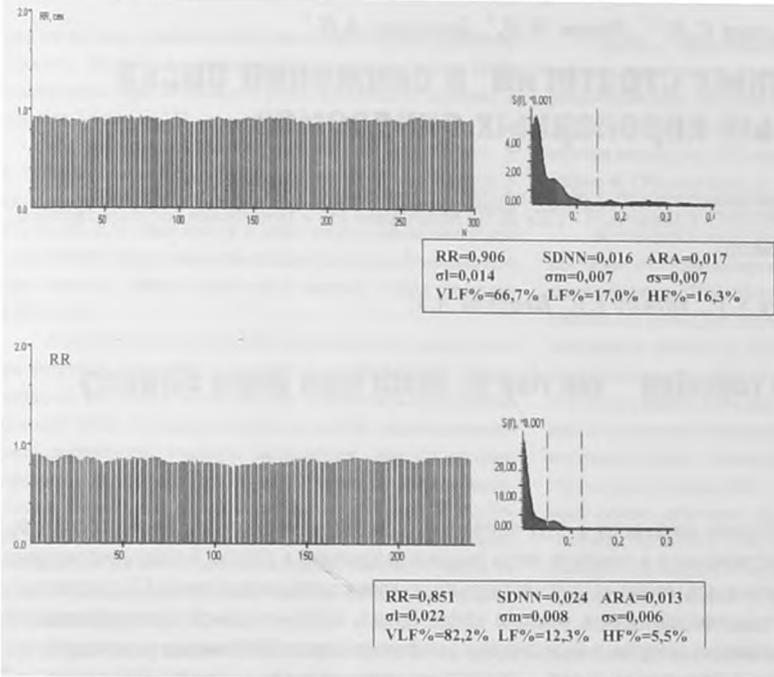


Рисунок 1. Ритмограмма больного Н., 49 лет до приема НГ сублингвально.

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, σI – амплитуда гуморально-метаболических волн в сек, σII – амплитуда симпатических волн в секундах, σS – 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 variability 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.