

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 616.12-616.08-615.036.8-615.065

ВОЗДЕЙСТВИЕ ИЗОСОРБИДА ДИНИТРАТА НА ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА, НАРУШЕНИЯ РИТМА И ПРОВОДИМОСТИ У ПАЦИЕНТОВ СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ 1-ГО И 2-ГО ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ КЛАССОВ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Э. А. Сафронова

Челябинская государственная медицинская академия, г. Челябинск, Россия

ISOSORBIDE DINITRATE EFFECT ON HEART RATE VARIABILITY, DISTURBED RHYTHM AND CONDUCTIVITY IN PATIENTS WITH STABLE FUNCTIONAL CLASS 1 AND 2 STENOCARDIA ASSOCIATED WITH HYPERTENSIVE DISEASE

E. A. Safronova

Chelyabinsk State Academy of Medicine, Russian Federation

Цель. Исследование воздействия изосорбида динитрата (ИСДН) на вариабельность сердечного ритма у пациентов со стабильной стенокардией 1-го и 2-го функциональных классов (ФК) с сопутствующей гипертонической болезнью (ГБ).

Материалы и методы. Обследовано 194 пациента со стенокардией 1-го и 2-го ФК ГБ (средний возраст $54,5 \pm 5,2$ г.). Помимо стандартных методов исследования использовался метод ритмокардиографии высокого разрешения на диагностическом комплексе КАП-РК-01-«Микор» (Т. Ф. Миронова, В. А. Миронов, г. Челябинск, регистрационное удостоверение №ФС 02262005/2447.06) с временным и спектральным анализом волновой структуры синусового ритма сердца (BCP).

Результаты. Под воздействием ИСДН у пациентов со стенокардией 1-го и 2-го ФК ГБ произошло значимое увеличение общей вариабельности сердечного ритма ($SDNN$). Содружественно с подобными сдвигами наблюдается рост гуморально-метаболической спектральной характеристики ($VLF\%$) – достоверно в фоновой пробе ($p < 0,05$), тенденция к возрастанию симпатической ($LF\%$) при спаде парасимпатической ($HF\%$) – значимо в фоновой ($p < 0,0001$), пробах Вальсальвы ($p < 0,01$), Ашнера ($p < 0,0001$), с физической нагрузкой – PWC_{120} ($p < 0,05$). Выявлено аритмогенное действие изучаемого нитроглицерина, проявлявшееся в увеличении желудочковых и ниджелудочковых экстрасистол, миграции водителя ритма по предсердиям, развитии дисфункции синоатриального узла.

Выводы. Метод ритмокардиографии помогает в подборе антиангинальной терапии и прогнозировании побочных действий органических нитратов.

© Сафронова Э. А., 2013

e-mail: safronova68@rambler.ru

тел. 8 (351) 232 73 71

[Сафронова Э. А. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры профессиональных болезней и клинической фармакологии].

Ключевые слова. Ритмокардиография, вариабельность сердечного ритма, изосорбида динитрат, желудочковые экстрасистолы, наджелудочковые экстрасистолы, миграция водителя ритма по предсердиям, дисфункция синоатриального узла.

Aim. To improve the results of treatment of patients with nonparasitic hepatic cysts and to determine optimal treatment technique depending on concomitant pathology, terms of hospitalization, number of relapses and postoperative complications.

Aim. To study the effect of isosorbide dinitrate (ISDN) on heart rate variability (HRV) in patients with stable functional class (FC) 1 and 2 stenocardia (St) associated with hypertensive disease (HD).

Materials and methods. 194 patients with FC 1 and 2 St HD (mean age $54,5 \pm 5,2$) were examined. Along with standard methods of investigation, high resolution rhythmocardiography (RCG) using diagnostic complex KAP-RK-01-“Micor” (T.F. Mironova, V.A. Mironov, Chelyabinsk, Registration Certificate №FS 02262005/2447.06) with temporary and spectral analysis of sinus heart rhythm (SHR) wave structure was applied.

Results. Under the effect of ISDN, patients with Fc 1 and 2 St HD had significant rise in general heart rate variability (SDNN). Together with such shifts, there is growth of humoral-metabolic spectral characteristics (VLF%) – reliable in the background test ($p < 0,05$), tendency to increase in sympathetic (LF%) with fall in parasympathetic (HF%) – significant in the background test ($p < 0,0001$), Valsalva ($p < 0,01$) and Ashner ($p < 0,0001$) tests, with physical load – PWC_{120} ($p < 0,05$). Arrhythmogenic effect of the investigated nitrovasodilator manifested by growth of ventricular and supraventricular extrasystoles, migration of auricle pacemaker, development of synoatrial node was observed.

Conclusion. The method of rhythmocardiography helps to choose an antianginal therapy and predicts side effects of organic nitrates.

Key words. Rhythmocardiography, heart rate variability, isosorbide dinitrate, ventricular extrasystoles, supraventricular extrasystoles, migration of auricle pacemaker, synoatrial node dysfunction.

ВВЕДЕНИЕ

Сердечные аритмии могут быть выявлены у здорового человека, и в этих случаях они имеют вполне доброкачественный характер, не отражаясь хоть сколько-нибудь на качестве жизни. В то же время нарушения сердечного ритма – одно из наиболее частых и значимых осложнений совершенно разных заболеваний. Аритмии нередко определяют прогноз для труда и жизни. Нарушения сердечного ритма, даже если они не очень серьезно нарушают гемодинамику, переносятся больными довольно тяжело и меняют весь стиль их жизни. Аритмии могут возникать при структурных изменениях в проводящей системе при заболеваниях сердца и (или) под влиянием вегетативных, эндокринных, электролитных и других метаболических нарушений, при интоксикациях и некоторых лекарственных воздействиях.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью нашей работы явилось исследование воздействия изосорбида динитрата (ИСДН) на вариабельность сердечного ритма у пациентов со стабильной стенокардией 1-го и 2-го функциональных классов (ФК) с сопутствующей гипертонической болезнью (ГБ). Обследовано 194 пациента со стенокардией 1-го и 2-го ФК ГБ (средний возраст – $54,5 \pm 5,2$ г.). Диагноз стенокардии и ГБ ставился на основании Национальных рекомендаций [1, 2]. Группой контроля служили 42 здоровых мужчины, у которых при проведении медицинских осмотров не было выявлено значимой патологии. Помимо стандартных методов исследования (доплерэхокардиография, суточное мониторирование ЭКГ, липидограмма) использовался метод ритмокардиографии высокого разре-

шения на диагностическом комплексе КАП-РК-01-«Микор» (Т. Ф. Миронова, В. А. Мионов, г. Челябинск, регистрационное удостоверение №ФС 02262005/2447.06) с временным и спектральным анализом волновой структуры синусового ритма сердца. Исследование основывалось на стандартах российских рекомендаций [3]. Вариабельность сердечного ритма исследовалась исходно лёжа (*ph*), а также в 4 стимуляционных пробах: *Vm* – Вальсальвы–Бюркера, преимущественно с парасимпатической стимуляцией; *pA* – пробе Ашнера, направленной на гуморально-метаболическую регуляцию; *AOP* – активной ортостатической, направленной на симпатическую стимуляцию; *PWC₁₂₀* – с физической нагрузкой, дозированной по частоте сердечных сокращений (ЧСС) 120 в минуту синхронно с ЭКГ в реальном текущем времени [4]. Проводилась регистрация ритмокардиографии до и через 1,5 ч после приема 10 мг ИСДН (нитросорбид). Определялись следующие показатели: *RR* – средняя величина межсистолических интервалов; *SDNN* – общая дисперсия волновой структуры сердечного ритма; *ARA* – величина дыхательной аритмии; отдельно определялись среднеквадратические дисперсии (особенность программного обеспечения) гуморально-метаболических волн сердечного ритма (*y*), симпатических волн сердечного ритма (*yn*), парасимпатических флюктуаций (*yс*), а также их спектральные аналоги для выявления соотношения регулирующих факторов в общем волновом спектре вариабельности сердечного ритма – *VLF%*, *LF%*, *HF%* [3, 4]. Статистическая обработка материала проводилась с помощью программы прикладной статистики Stat plus 2009.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе вариабельности сердечного ритма у пациентов со стенокардией 1-го и 2-го ФК ГВ в сравнении с группой контроля

(табл. 1) обращает на себя внимание статистически значимое учащение ЧСС за счет укорочения межсистолических промежутков *RR* во всех пробах, кроме *AOP*. В 2,5 раза в *pA*, в 2 раза в *AOP*, а в остальных пробах почти в 3 раза снизилась общая вариабельность сердечного ритма у больных данной категории по сравнению со здоровыми за счет уменьшения амплитуды всех вегетативных флюктуаций: *y* – в 2 раза (в *AOP* – в 1,5), *yn* – в 2,5 раза (в *Vm* – в 3), *yс* – в 6 раз в *Vm*, в 5 – в *ph*, *PWC₁₂₀* в *pA* – в 4,5 и *AOP* – в 2,5 раза, то есть в большей степени произошло снижение амплитуды парасимпатической регуляции при меньшем симпатической и еще менее выраженном спаде гуморально-метаболической регуляции. Более чем в 2 раза (в *AOP* – в 1,5) увеличилась гуморально-метаболическая составляющая вегетативного спектра, в то же время *LF%* не изменилась в *ph*, *Vm*, *pA*, уменьшилась в 1,5 раза в *AOP* и увеличилась в 1,5 раза в *PWC₁₂₀*.

Под воздействием ИСДН у обследованных больных произошло значимое увеличение *SDNN* ($p<0,05$ – $0,01$) практически во всех пробах, кроме *pA* (в *pA* – тенденция к повышению), за счет роста *y* (достоверно – $p<0,05$ – $0,01$ – в *ph*, *Vm*, *AOP*, *PWC₁₂₀*) и *yn* – достоверно ($p<0,05$ – $0,01$) во всех пробах – при снижении *yс* в *ph*, *Vm* ($p<0,05$), *pA* ($p<0,01$), отсутствии изменений в *AOP* и *PWC₁₂₀*. Содружественно с подобными сдвигами наблюдается рост гуморально-метаболической спектральной характеристики (*VLF%*) – достоверно в *ph* ($p<0,05$), тенденция к возрастанию симпатической (*LF%*) при спаде парасимпатической (*HF%*) – значимо в *ph* ($p<0,0001$), *Vm* ($p<0,01$), *pA* ($p<0,0001$), *PWC₁₂₀* ($p<0,05$). Регистрируется снижение реакции на стимул в *pA* и *PWC₁₂₀*, увеличение времени достижения максимальной реакции на стимул в *AOP*, в остальных – снижение этого показателя, повышение времени восстановления в постстимульном периоде (достоверная значимость в *Vm* – $p<0,05$).

Таблица 1

**Результаты сравнения показателей variability сердечного ритма (BCP)
у больных со стенокардией 1-го и 2-го ФК ГБ (верхняя строка, $n_1 = 194$)
в сравнении с контролем (нижняя строка, $n_2 = 42$)**

Показатель BCP в с и %, $M \pm \sigma$, критерий T	pb – исходные данные в покое	Vm – проба Вальсальвы– Бюнкера	pa – проба Ашнера	AOP – активная ортостатичес- кая проба	PWC_{120} – проба с субмаксималь- ной физической нагрузкой
RR , с – средняя величина межсистолических интервалов	$0,833 \pm 0,143$ $0,996 \pm 0,17$ $T=5,461^{****}$	$0,841 \pm 0,141$ $0,95 \pm 0,139$ $T=3,834^{***}$	$0,85 \pm 0,144$ $1,002 \pm 0,138$ $T=5,841^{****}$	$0,737 \pm 0,129$ $0,737 \pm 0,119$ $T=0,016$	$0,834 \pm 0,151$ $0,994 \pm 0,169$ $T=5,044^{****}$
$SDNN$, с – стандартная дисперсия всех волн BCP	$0,021 \pm 0,007$ $0,058 \pm 0,017$ $T=12,986^{****}$	$0,02 \pm 0,008$ $0,058 \pm 0,019$ $T=10,564^{****}$	$0,021 \pm 0,008$ $0,054 \pm 0,019$ $T=10,336^{****}$	$0,02 \pm 0,008$ $0,038 \pm 0,013$ $T=8,147^{****}$	$0,022 \pm 0,008$ $0,062 \pm 0,019$ $T=12,163^{****}$
ARA , с – величина дыхательной аритмии	$0,021 \pm 0,009$ $0,093 \pm 0,035$ $T=12,653^{****}$	$0,019 \pm 0,009$ $0,093 \pm 0,037$ $T=10,817^{****}$	$0,02 \pm 0,01$ $0,084 \pm 0,036$ $T=10,763^{****}$	$0,017 \pm 0,008$ $0,044 \pm 0,018$ $T=8,661^{****}$	$0,024 \pm 0,01$ $0,104 \pm 0,038$ $T=12,344^{****}$
y – среднее квадратичное отклонение гуморальных волн BCP	$0,016 \pm 0,006$ $0,028 \pm 0,009$ $T=7,397^{****}$	$0,015 \pm 0,006$ $0,027 \pm 0,013$ $T=4,937^{****}$	$0,016 \pm 0,007$ $0,028 \pm 0,011$ $T=6,484^{****}$	$0,015 \pm 0,006$ $0,023 \pm 0,009$ $T=5,274^{****}$	$0,016 \pm 0,006$ $0,029 \pm 0,013$ $T=5,909^{****}$
yn – среднее квадратичное отклонение симпатических волн BCP	$0,01 \pm 0,004$ $0,026 \pm 0,009$ $T=9,812^{****}$	$0,009 \pm 0,004$ $0,026 \pm 0,009$ $T=10,335^{****}$	$0,01 \pm 0,004$ $0,025 \pm 0,008$ $T=11,152^{****}$	$0,01 \pm 0,004$ $0,024 \pm 0,001$ $T=7,72^{****}$	$0,011 \pm 0,005$ $0,024 \pm 0,012$ $T=6,369^{****}$
ys – среднее квадратичное отклонение парасимпатических волн BCP	$0,008 \pm 0,004$ $0,041 \pm 0,015$ $T=13,237^{****}$	$0,007 \pm 0,003$ $0,041 \pm 0,017$ $T=10,722^{****}$	$0,008 \pm 0,004$ $0,036 \pm 0,016$ $T=10,612^{****}$	$0,006 \pm 0,003$ $0,015 \pm 0,007$ $T=6,957^{****}$	$0,009 \pm 0,004$ $0,046 \pm 0,018$ $T=12,082^{****}$
$VLF\%$ – доля очень низкочастотных волн CP	$58,928 \pm 16,534$ $26,303 \pm 10,284$ $T=14,789^{****}$	$60,525 \pm 16,651$ $23,903 \pm 12,985$ $T=13,035^{****}$	$60,407 \pm 16,372$ $28,155 \pm 9,605$ $T=14,967^{****}$	$59,97 \pm 20,038$ $40,576 \pm 17,276$ $T=5,809^{****}$	$54,058 \pm 18,825$ $26,589 \pm 13,256$ $T=7,766^{****}$
$LF\%$ – доля низкочастотных симпатических волн CP	$23,385 \pm 11,442$ $22,183 \pm 10,088$ $T=0,603$	$23,531 \pm 11,448$ $23,887 \pm 11,675$ $T=0,144$	$23,01 \pm 10,35$ $25,45 \pm 12,004$ $T=1,082$	$28,787 \pm 13,47$ $42,674 \pm 18,148$ $T=4,054^{**}$	$25,365 \pm 12,922$ $16,583 \pm 8,48$ $T=3,813^{***}$
$HF\%$ – доля высокочастот- ных парасимпатических волн CP	$17,691 \pm 8,258$ $51,515 \pm 16,503$ $T=11,537^{****}$	$15,948 \pm 7,426$ $52,213 \pm 17,875$ $T=10,29^{****}$	$16,584 \pm 6,71$ $46,392 \pm 15,139$ $T=10,729^{****}$	$11,241 \pm 5,798$ $16,766 \pm 7,523$ $T=2,726^{**}$	$20,581 \pm 10,824$ $56,856 \pm 21,193$ $T=9,34^{****}$
ΔRR , % – максимальная реакция на стимул	–	$13,557 \pm 6,087$ $16,776 \pm 9,932$ $T=1,175$	$7,953 \pm 4,2$ $16,108 \pm 11,063$ $T=4,08^{***}$	$-19,533 \pm 8,387$ $-33,819 \pm 9,317$ $T=8,357^{****}$	$-15,841 \pm 7,439$ $-28,809 \pm 14,29$ $T=4,97^{****}$
tAB , с – время достижения максимальной реакции	–	$6,658 \pm 4,061$ $5,525 \pm 2,82$ $T=1,28$	$8,645 \pm 5,39$ $9,089 \pm 5,166$ $T=0,449$	$16,886 \pm 7,505$ $13,507 \pm 6,083$ $T=2,653^{**}$	$32,676 \pm 16,179$ $29,802 \pm 12,452$ $T=0,944$
tr , с – абсолютное время восстановления	–	$12,99 \pm 9,855$ $11,095 \pm 4,514$ $T=1,056$	$23,696 \pm 6,928$ $23,993 \pm 16,207$ $T=0,019$	$26,095 \pm 12,692$ $10,835 \pm 8,59$ $T=6,565^{****}$	$53,105 \pm 23,445$ $66,806 \pm 26,526$ $T=1,45$

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; **** – $p < 0,0001$.

В табл. 2 представлены данные воздействия ИСДН на нарушения ритма и проводимости у пациентов группы со стенокардией 1-го

и 2-го ФК ГБ. Обращает на себя внимание незначительное увеличение количества больных с желудочковой экстрасистолой 1–2-й

градаций по Лауну после принятия ИСДН, суммарное число данных аритмий увеличилось с 42 до 44, возросло количество пациентов с желудочковой экстрасистолой 3-й гра-

дации по Лауну, с единичной наджелудочковой экстрасистолой, с миграцией водителя ритма по предсердиям, дисфункция синоатриального узла.

Таблица 2

Фармакодинамика нарушений сердечного ритма до и после приема ИСДН у пациентов со стенокардией 1-го и 2-го ФК ГБ (n = 194)

Нарушения ритма сердца (НРС)	Общее количество больных с НРС				Количество в абсолютных единицах нарушений ритма и проводимости до и после приема ИСДН									
					<i>pb</i>		<i>Vm</i>		<i>pA</i>		<i>AOP</i>		<i>PWC</i>	
	до		после		до	после	до	после	до	после	до	после	до	после
	абс.	%	абс.	%										
ЖЭС 1-2-й градаций по Лауну	19	9,79	21	10,82	19	11	4	6	11	8	–	4	8	15
3-й градаций	2	1,03	4	2,06	–	4	–	–	–	8	6	–	–	2
НЭС	30	15,46	34	17,53	32	4	8	11	2	23	17	32	99	108
НЭС парные	2	1,03	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	2	–
НЭС групповые	–	–	4	2,06	–	–	–	–	–	24	–	–	–	–
МВРП	21	10,82	27	13,92	4	4	4	6	6	8	13	11	17	19
ДФСАУ	6	3,09	7	3,61	4	3	4	2	4	2	4	4	4	5

Примечания: ЖЭС – желудочковая экстрасистология, НЭС – наджелудочковая экстрасистология, МВРП – миграция водителя ритма по предсердиям, ДФСАУ – дисфункция синоатриального узла.

На рис. 1 и 2 изображены ритмокардиограммы больного Т., 44 г., до и после приема 10 мг ИСДН: обращает на себя внимание увеличение ДСАУ после приема данного нитроглицеринататора. Проба проведена в 2008 г., через 2 года, т.е. в 2010 г., этот больной умер внезапно от острой коронарной недостаточности.

На рис. 3 представлены ритмокардиограммы больного Ш., 57 лет: в пробе *PWC*₁₂₀ до приема ИСДН отмечается МВРП, после приема ИСДН появились единичные НЭС, сохраняется МВРП.

Количество аритмий под действием ИСДН менялось неоднозначно: с одной стороны, уменьшилось число монотопных единичных желудочковых экстрасистол в фоновой, пробе Ашнера, с другой стороны, увеличилось в остальных стимуляционных пробах. Также регистрировался рост политопных желудочковых экстрасистол и единичных и групповых поджелудочковых экстрасистол, а также миграция водителя ритма по предсердиям. По

данным Т. В. Трешкура [5], у пациента со стенокардией 2-го ФК исходно при выполнении нагрузки 130 Вт на ЭКГ с велоэргометрией отмечались единичные и парные желудочковые экстрасистолы, после приема ИСДН на следующие сутки нарушений ритма зафиксировано не было при повышении толерантности к физической нагрузке – 150 Вт и ЧСС 140 в мин. В то же время, согласно наблюдению S. Scardi et al. (1990), у 78-летнего пациента наблюдался рецидив инфаркта миокарда после 5 мг ИСДН, принятого сублингвально [8]. В исследованиях D. Antonelly, J. Barzilay [6] и S. Viskin et al. [9] у отдельных больных регистрировалась полная атриовентрикулярная блокада, по данным К. Mikolajski [7] – острая артериальная гипотензия с парадоксальной брадикардией после сублингвального приема изосорбида динитрата. Таким образом, к приему органических нитратов, в частности ИСДН, необходимо подходить осторожно, начиная лечение с малых доз.

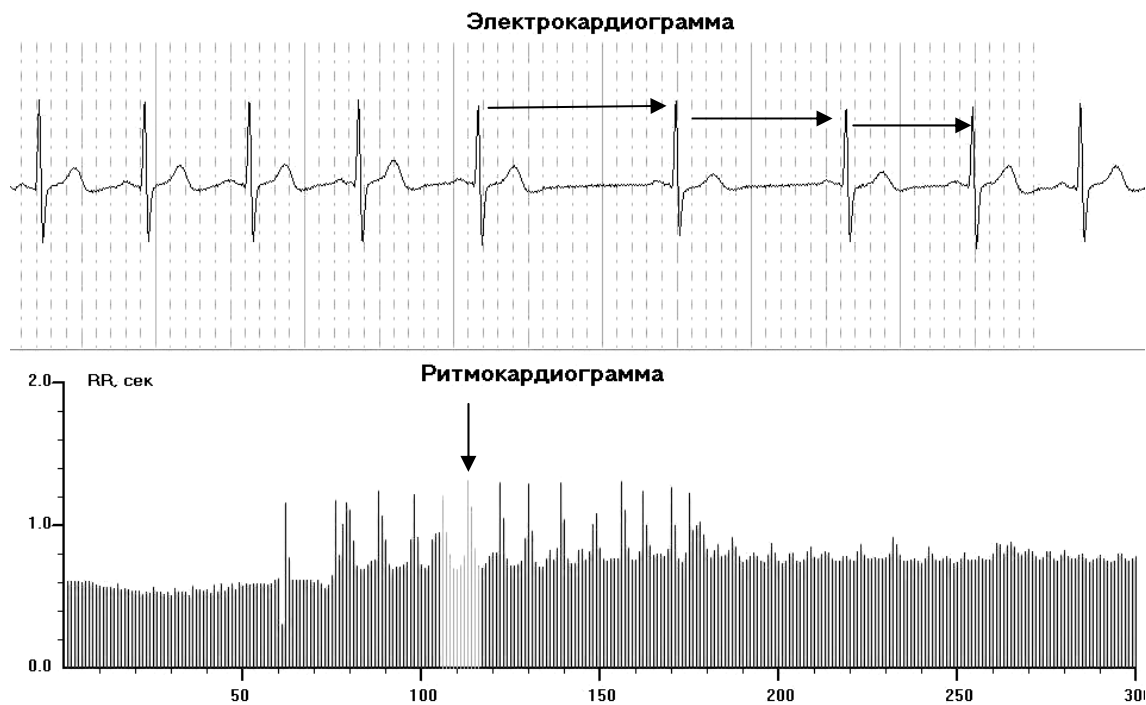


Рис. 1. Ритмокардиограмма больного Т., 44 г., в пробе PWC_{120} – выраженная дисфункция

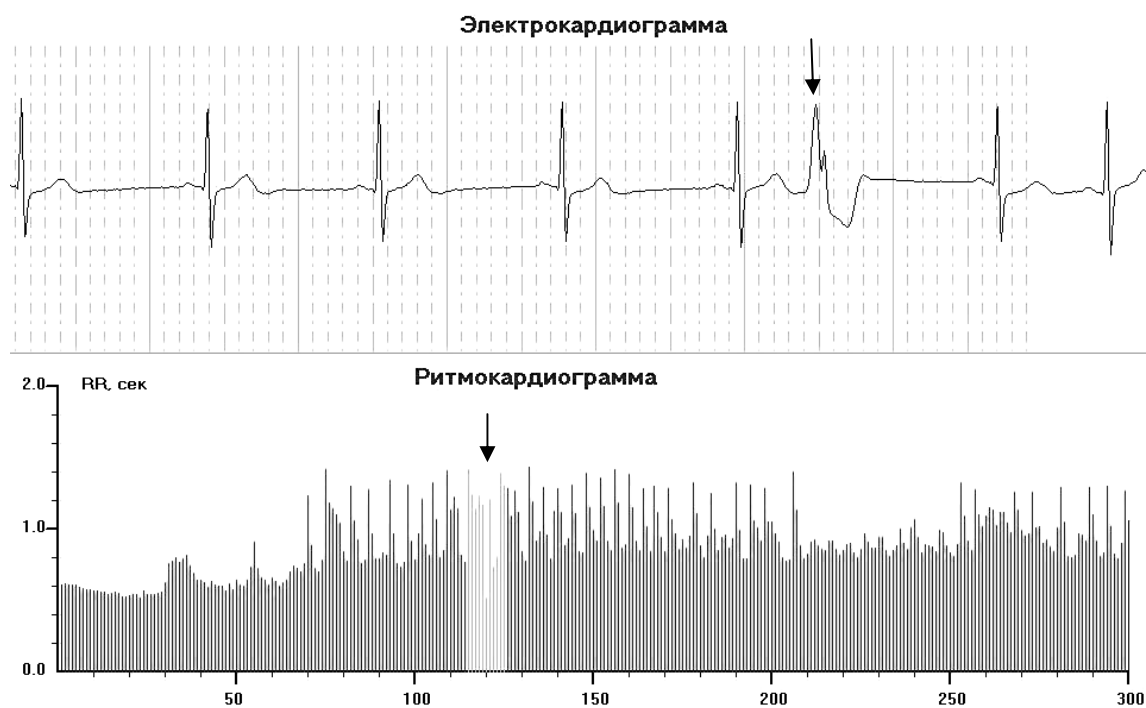


Рис. 2. Тот же больной после приема ИСДН – увеличение ДФСАУ, зафиксирована ЖЭС (показана стрелкой)

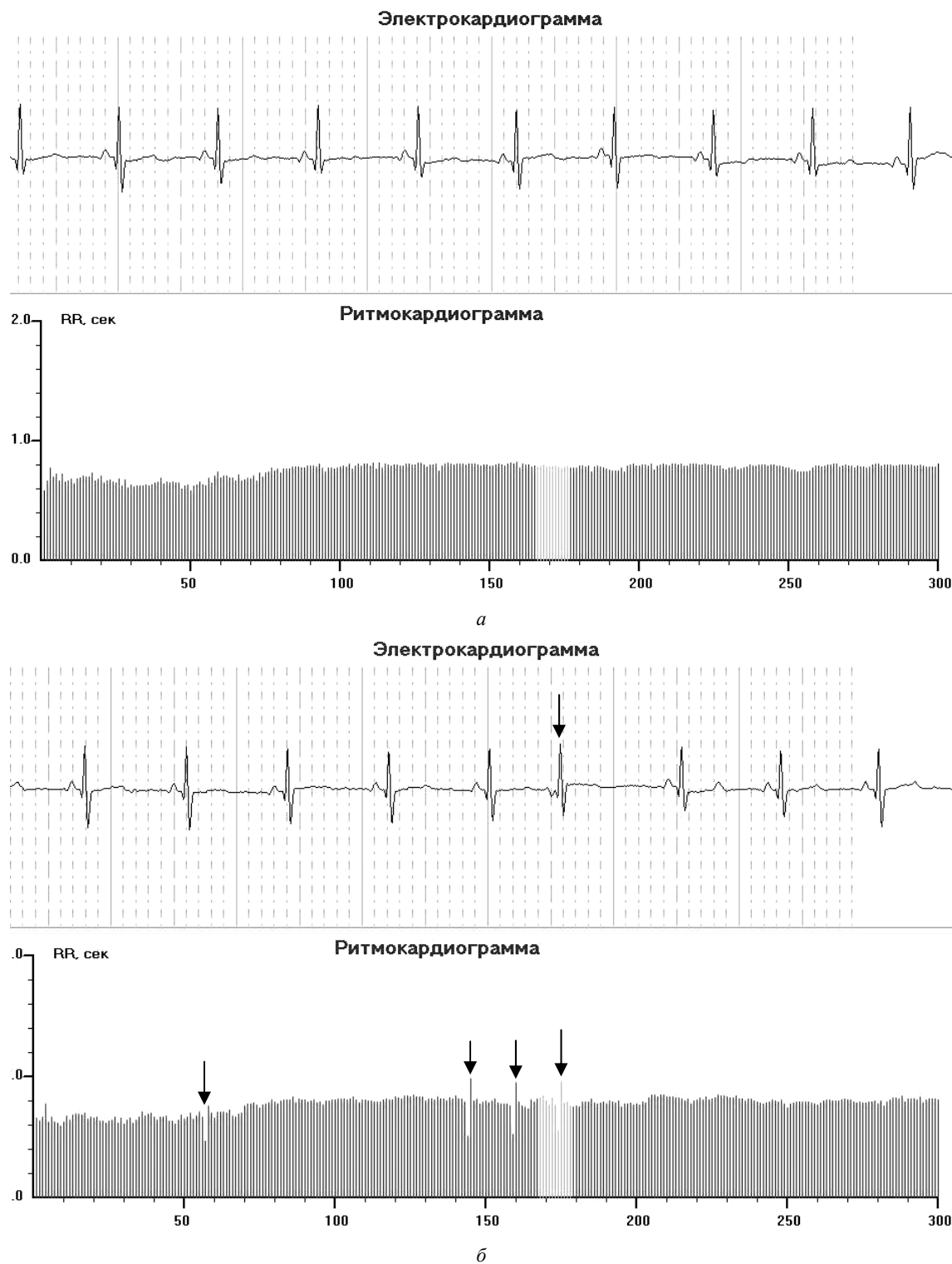


Рис. 3. Ритмокардиограмма больного Ш, 57 лет, со стенокардией 2-го ФК ГБ (проба PWC_{120}) до приема ИСДН (а), после принятия ИСДН (б)

Выводы

1. Под влиянием изосорбида динитрата наблюдалось увеличение общей variability сердечного ритма практически за счет повышения амплитуды всех волн вегетативной регуляции.

2. Регистрировался сдвиг в сторону гуморально-метаболического и симпатического при снижении протективного парасимпатического паттернов регуляции вегетативного спектра при воздействии изосорбида динитрата, что является, с позиций variability сердечного ритма, неблагоприятным признаком, так как в норме парасимпатическое влияние должно преобладать.

3. Наблюдалось аритмогенное действие изучаемого нитроvasodilator, проявлявшееся в увеличении желудочковых и наджелудочковых экстрасистол, миграции водителя ритма по предсердиям, развитии дисфункции синоатриального узла.

4. Метод ритмокардиографии помогает в подборе антиангинальной терапии и прогнозировании побочных действий органических нитратов.

Библиографический список

1. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Российские рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7 (6): Приложение 2.
2. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации. Кар-

диоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7 (6): Приложение 4.

3. Малик М., Биггер Д. Т., Камм А. Д., Клейгер Р. Э., Маллиани А., Мосс А. Д., Шварц П. Д. Variability сердечного ритма: стандарты измерения, физиологической интерпретации и клинического использования / рабочая группа Европейского кардиологического общества и Североамериканского общества стимуляции и электрофизиологии / Ин-т кардиологической техники. СПб. 2001; 64.
4. Миронова Т. Ф., Миронов В. А. Variability сердечного ритма при ишемической болезни сердца. Челябинск: Рекпол 2008; 173.
5. Трешкур Т. В. Клинико-электрокардиографическая характеристика ишемических желудочковых аритмий. Вестник аритмологии 2002; 30: 31–38.
6. Antonelli D., Barzilay J. Complete atrioventricular block after sublingual isosorbide dinitrate. Int. J. Cardiol. 1986; 10 (1): 71–73.
7. Nikolajski K. Case of acute arterial hypotension with paradoxical bradycardia after administration of isosorbide dinitrate. Pol. Tyg. Lek. 1982; 37: 1281–1282.
8. Scardi S., Zingone B., Pandullo C. Myocardial infarction following sublingual administration of isosorbide dinitrate. Int. J. Cardiol. 1990; 26 (3): 378–379.
9. Viskin S., Heller K., Porat R., Belhassen B. Complete atrioventricular block due to sublingual isosorbide dinitrate. South. Med. J. 1991; 84 (3): 369–370.

Материал поступил в редакцию 12.12.2012